ISSN 2415-3060
9 772415 306008 >

Том 7, №3(37)2022

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ медицини, біології та спорту

ISSN 2415-3060
ISSN 2522-4972

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ

медицини, біології та спорту

Том 7
№3(37)
2022

ISSN 2415-3060 (Print)
ISSN 2522-4972 (Online)

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ медицини, біології та спорту

Український науково-практичний журнал заснований у липні 2016 р.

Засновники:

Чорноморський національний університет імені Петра Могили (м. Миколаїв)

Харківська медична академія післядипломної освіти

Херсонський державний університет

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського

Том 7, № 3 (37)

Журнал виходить 6 разів на рік

Медичні, біологічні науки, фізичне виховання і спорт

Рекомендовано до друку Вченою радою Львівського державного університету фізичної культури і спорту імені Івана Боберського, м. Львів, Україна

Протокол № 7 від 19.05.2022 р.

Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки; медичні науки – Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки України від 22.12.2016 № 1604; Додаток 6 до наказу Міністерства освіти і науки України від 11.07.2017 № 996; фізичне виховання та спорт – Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки України від 04.04.2018 № 326).

Журнал входить в Групу Б: спеціальності – 017 Фізична культура і спорт; 091 Біологія; Медицина: 221 Стоматологія, 222 Медицина, 224 Технології медичної діагностики та лікування, 226 Фармація, промислова фармація, 227 Фізична терапія, ерготерапія, 228 Педіатрія, 229 Громадське здоров'я (Додаток 8 до наказу Міністерства освіти і науки України від 15.10.2019 № 1301).

Журнал включений до Міжнародних наукометричних баз даних: CrossRef, Ulrichs Web, Google Scholar, WorldCat, ResearchBib, World Catalogue of Science Journals, Index Copernicus, Electronic Journals Library (Germany), Polska Bibliografia Naukowa.

Адреса редакції:
кафедра медико-біологічних основ спорту і фізичної реабілітації Чорноморського національного університету імені Петра Могили,
вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна
med.biol.sport@gmail.com

© Чорноморський національний університет імені Петра Могили (м. Миколаїв)

Підписано до друку 02.06.2022 р.
Замовлення № 1505-1.
Тираж – 200 прим.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор: Чернозуб А. А. (Миколаїв)
Редактор рубрики «Медицина»: Хвисюк О. М. (Харків)
Редактор рубрики «Біологія»: Павлов С. Б. (Харків)
Редактор рубрики «Фізичне виховання і спорт»: Приступа Є. Н. (Львів)
Науковий редактор: Клименко М. О. (Миколаїв)
Голова редакційної ради: Бріскін Ю. А. (Львів)
Відповідальний секретар: Данильченко С. І. (Миколаїв)

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ:

Медичні науки: Багмут І. Ю. (Харків), Більченко О. В.(Харків), Борисенко В. Б. (Харків), Завгородній І. В. (Харків), Коваленко О. С. (Київ), Петренко О. В. (Київ)

Біологічні науки: Вовканич Л. С. (Львів), Гуніна Л. М. (Київ), Коваленко С. О. (Черкаси), Морозенко Д. В. (Харків), Редька І. В. (Харків), Федота О. М. (Харків)

Фізичне виховання і спорт: Задорожна О. Р. (Львів), Мельник В. О. (Львів), Ольховий О. М. (Миколаїв), Передерій А. В. (Львів), Пітин М. П. (Львів), Романчук С. В. (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Armen V. Astvatsatryan (Yerevan, Armenia)
Przemyslaw Bejga (Poznań Poland)
Andrade-Ionut Bichescu (Reșița, Romania)
David G. Curby (Chicago, USA)
Vasilica Grigore (Bucharest, Romania)
Anca Mirela Ionescu (Bucharest, Romania)
Anzhelika Ivasenko (Roseau, Dominica)
Lukas Kober (Ružomberok, Slovakia)
Veaceslav Manolachi (Chisinau, Moldova)
Ion Mihaila (Pitesti, Romania)
Moslim Khalaf (Nasiriyah, Iraq)
Kazys Milašius (Vilnius, Lithuania)
Tomasz Niżnikowski (Biała Podlaska, Poland)
Serhii A. Oliinyk (Seoul, South Korea)
Andrzej Ostrowski (Bydgoszcz, Poland)
Volodymyr Petrenko (Geneva, Switzerland)
Tomas Poskus (Vilnius, Lithuania)
Vladimir Potop (Bucharest, Romania)
Vitaliy N. Razdaybedin (St.Cloud, USA)
Mateusz Wojciech Romanowski (Poznań, Poland)
Leonard Serko (München, Germany)
Anna Shalimova (Gdansk, Poland)
Vladyslav Sikora (Foggia, Italy)
Alexander Skaliy (Bydgoszcz, Poland)
Jaroslav Stančiak (Bratislava, Slovakia)
Marius Stanescu (Bucharest, Romania)
Olivia Carmen Timnea (Bucharest, Romania)
Katarzyna Trok (Stockholm, Sweden)
Volodymyr P. Zavialov (Turku, Finland)

РЕДАКЦІЙНО-ЕКСПЕРТНА РАДА

Акімова В. М. (Львів)
Аравіцька М. Г. (Івано-Франківськ)
Бабкіна О. П. (Київ)
Белов О. О. (Вінниця)
Бруслова К. М. (Київ)
Гасюк О. М. (Херсон)
Германчук С. М. (Київ)
Гонтова Т. М. (Харків)
Должикова О. В. (Харків)
Єрьоменко Р. Ф. (Харків)
Захар'єв А. В. (Харків)
Іваницький І. В. (Полтава)
Литвинова О. М. (Харків)
Лихман В. М. (Харків)
Лоскутов О. А. (Київ)
Мішина М. М. (Харків)
Міщенко О. Я. (Харків)
Недзвецька О. В. (Харків)
Некрасова Н. О. (Харків)
Одеров А. М. (Львів)
Одинець Т. Є. (Львів)
Просоленко К. О. (Харків)
П'ятикоп В. О. (Харків)
Рєпін М. В. (Харків)
Россіхін В. В. (Харків)
Селюкова Н. Ю. (Харків)
Семеряк З. С. (Львів)
Сокольник С. В. (Чернівці)
Сорокіна І. В. (Харків)
Степаненко О. Ю. (Харків)
Тарасенко К. В. (Полтава)
Тіткова А. В. (Харків)
Фалалеєва Т. М. (Київ)
Хіменес Х. Р. (Львів)
Хмара Т. В. (Чернівці)
Цодікова О. А. (Харків)
Шешукова О. В. (Полтава)
Шиян О. І. (Львів)

Український журнал медицини, біології та спорту
Свідоцтво про Державну реєстрацію:
КВ № 22699-12599 ПР від 26.04.2017 р.

Порядковий номер випуску та дата його виходу в світ
Том 7, № 3 (37) від 15.06.2022 р.

Мова видання: українська, російська, англійська
Відповідальний за випуск: Чернозуб А. А.
Технічний редактор: Данильченко С. І.
Коректор з української, російської, англійської мов: Буровицька Ю. М.
Секретар інформаційної служби: Данильченко С. І. (+38)095 691 50 32, (+38)098 305 25 77

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ

«УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ МЕДИЦИНИ, БІОЛОГІЇ ТА СПОРТУ»

Тематична спрямованість журналу – наукові спеціальності у галузі медицини, біології та спорту

До друку приймаються наукові статті, які містять такі необхідні елементи:

1. Шифр УДК; назва статті; ініціали та прізвища авторів (кількість авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб); назва установи та місто.
2. Зв'язок з науковими темами (№ державної реєстрації теми та її назва).
3. Вступ. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячена стаття.
4. Формулювання мети статті (постановка завдання).
5. Матеріали і методи дослідження.
6. Результати дослідження та їх обговорення. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.
7. Висновки з дослідження і перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.
8. Список літератури – складається по мірі згадування. В списку вказати наступні відомості: прізвище та ініціали автора в оригінальній транскрипції, назву статті, журналу або книги і далі: для періодичних видань – рік видання, том, номер, номери сторінок; для монографій – місце видання, назва видавництва, рік видання, загальна кількість сторінок. Посилання на літературу в тексті статті даються цифрами у квадратних дужках.
9. References – складається по мірі згадування. Список використаних джерел інформації оформлюється згідно Vancouver Style.
10. Резюме українською та російською мовами кожне обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова. Резюме англійською мовою обсягом 2200–2800 знаків, включаючи ключові слова.
11. Дані про авторів – Прізвище, ім'я та по батькові, установа, посада, адреса, контактний телефон, ORCID.

Текст друкується на стандартному аркуші (формат А4) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman, 14 кегль, інтерліньяж – 1,5 інтервалу; поля: зліва і справа 2,5 см, зверху і знизу 3,0 см.

Таблиці, графіки і мікрофотографії (чорно-білі, обов'язкові для морфологічних робіт – 9×12 см) розміщуються на сторінках статті в ході викладення матеріалу або компонуються на одній сторінці. Кожна таблиця має мати заголовок мовою роботи. Графіки, гістограми (чорно-білі або кольорові) розміщуються по тексту або компонуються на окремому листі. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

У експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Якщо є опис експериментів над людьми, вказати про дотримання основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Усі рукописи журналу рецензуються незалежними експертами – провідними фахівцями з відповідних областей медицини, біології та спорту. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Матеріали надсилати за адресою: *редакція журналу «Український журнал медицини, біології та спорту», кафедра медико-біологічних основ спорту і фізичної реабілітації Чорноморського національного університету імені Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна, або на E-mail.*
Контактні телефони: *(+38) 09787863 73 – Чернозуб Андрій Анатолійович (головний редактор);*
(+38) 095 69150 32, (+38) 098 305 25 77 – Данильченко Світлана Іванівна (секретар інформаційної служби),
email: *med.biol.sport@gmail.com, svetlanaadanilch@gmail.com*

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях даних несуть автори

Папір офсетний 80 г/м², гарнітура Arial. Ум. друк. арк. 35,2. Обл.-вид. арк. 40,0.

Макет, тиражування – поліграфічне підприємство ФОП Румянцева А. В., вул. Бузника, 5/1, м. Миколаїв, 54038, Україна

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру виготовлювачів видавничої продукції МК № 11 від 26.01.2007 р.

Адреса редакції: кафедра медико-біологічних основ спорту і фізичної реабілітації Чорноморського національного університету імені Петра Могили,
вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна

Зміст Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Бежук Ю. А., Мартовлос (Годована) О. І., Горбань І. І., Цимар А. В. Роль дефензинів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки (огляд літератури)	7	***Bezhuk Yu. A., Martovlos (Hodovana) O. I., Horban I. I., Tsimar A. V.*** The Role of Defensins in Non-Specific Protection of the Macroorganism from Infectious Agents in Inflammatory Diseases of the Mouth and Oropharynx (Literature Review)
Бойчак М. П., Федорова О. О., Ілляшенко Ю. М., Журко М. М., Антонов А. Б. Неспецифічний реактивний гепатит – невідомий або забутий діагноз? (стислий огляд та запрошення до дискусії)	14	***Boichak M. P., Fedorova O. O., Illyashenko Yu. M., Zhurko M. M., Antonov A. B.*** Nonspecific Reactive Hepatitis – Unknown or Forgotten Diagnosis? (Short Review and Invitation to Discussion)
Райлян М. В., Чумаченко Т. О., Макарова В. І., Сємішев В. І. Гострий гепатит невизначеної етіології: завдання епідеміологічного нагляду в Україні в сучасних умовах	21	***Railian M. V., Chumachenko T. O., Makarova V. I., Semishev V. I.*** Acute Hepatitis of Unknown Etiology: the Task of Epidemiological Surveillance in Ukraine in Modern Conditions
Телекі Я. М., Христич Т.М., Олінік О. Ю., Ібрагімов Е. Ю., Городинський С. І. Особливості розвитку панкреатиту на тлі деяких ревматичних захворювань	27	***Teleki Ya. M., Khrystych T. M., Olinik O. Yu., Ibragimov E. Yu., Gorodinsky S. I.*** Pecularities of the Pancreatitis Development on the Background of Some Rheumatic Diseases
Шуть С. В., Трибрат Т. А., Іваницька Т. А., Сакевич В. Д., Боряк В. П. Синдром обструктивного апное сну та його коморбідна асоціація з ожирінням: сучасний стан проблеми	37	***Shut' S. V., Trybrat T. A., Ivanytska T. A., Sakevych V. D., Boriak V. P.*** Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Comorbid Association with Obesity: Current State of the Problem
Ярошенко Р. А., Панасенко С. І., Чорна І. О., Лігоненко О. В. Еволюція методів оцінки крововтрати	43	***Yaroshenko R. A., Panasenko S. I., Chorna I. O., Ligonenko O. V.*** Evolution of Blood Loss Assessment Methods
Експериментальна медицина і морфологія		
Волос Л. І.,Дудаш А. П. Особливості експресії молекул клітинної адгезії Е-кадгерину в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози	52	***Volos L. I., Dudash A. P.*** Features of the Expression of the Cell Adhesion Molecule E-Cadherin in Different Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Cancer
Гарвасюк О. В., Іліка В. В. Органометричні параметри плаценти із порушенням дозрівання хоріального дерева на тлі залізодефіцитної анемії вагітних в гестаційному аспекті	65	***Garvasiuk O. V., Ilika V. V.*** Organometric Parameters of the Placent Disorders with Preterm Maturing of the Chorionic Tree on the Background of Iron Deficiency Anemia of Gravidas in Gestation
Стельмах Г. Я. Роль симпатичних стовбурів в іннервації кровоносних судин заднього середостіння у плодів людини	73	***Stelmakh G. Ya.*** The Role of Sympathetic Trunks in the Innervation of the Posterior Mediastinum Blood Vessels in Human Fetuses
Клінічна медицина		
Abbasalieva P. M. Improvement of Treatment and Prevention of Liver Echinococcosis	79	***Аббасалієва Парвін Махір кизи*** Вдосконалення методів лікування та профілактики ехінококозу печінки
Azizova N. A. Analysis of Ultrasound Parameters in Pregnant Women with Retrochorial Hematoma	87	***Азізова Н. А.*** Аналіз показників ультразвукового дослідження у вагітних з ретрохоріальною гематомою

Akperbekova S. A. Symptoms and Duration of the Menstrual Cycle and Vaccination against Coronavirus Disease (COVID-19)	92	***Акпербекова С. А.*** Симптоми та тривалість менструального циклу та вакцинація проти коронавірусної хвороби (COVID-19)
Alizada Sevda Aydin, Aliyeva Kamila Ali Agha, Musayev Shirkhan Aftandil, Rasulov Elkhan Mammed Rasul Genetics of Mucopolysaccharidosis Type IV (Morquio Disorder) in Patients from Azerbaijan	99	***Алізаде С. А., Алієва К. А., Мусаєв Ш. А., Расулов Е. М.*** Генетика мукополісахаридозу IV типу (хвороба Моркіо) у пацієнтів з Азербайджану
Akhundova Y. M. Vitamin D Levels in Pregnant Women with Metabolic Syndrome in the First Trimester of Pregnancy	106	***Ахундова Е. М.*** Рівень вітаміну D у вагітних жінок із метаболічним синдромом у першому триместрі вагітності
Janbakhishov T. G., Aliyeva E. M., Gurbanova F. A., Bayramova E. V., Ahmedzadeh V. A. Impact of Immunization Prophylaxis on the Course of Pregnancy in Rh-Negative Women	114	***Джанбахишов Т. Г., Алієва Е. М., Гурбанова Ф. Ф., Байрамова Е. В., Ахмедзаде В. А.*** Вплив профілактики імунізації на перебіг вагітності у жінок з резус негативною кров'ю
Dorofieieva V., Borysenko T., Fedota O. Diagnosis of Liver Cirrhosis on the Background of Mutations H63D of the *HFE* Gene and H1069Q of the *ATP7B* Gene in associated with Hemochromatosis and Wilson's Disease (Clinical Case)	120	***Дорофєєва В. Р., Борисенко Т. В., Федота О. М.*** Діагностика цирозу печінки на тлі мутацій H63D гена *HFE* та H1069Q гена *ATP7B,* пов'язаних з гемохроматозом та хворобою Вільсона (клінічний випадок)
Іваницька Т. А., Петров Є. Є., Бурмак Ю. Г., Іваницький І. В., Трибрат Т. А. Зміни деяких показників тромбоутворення та активності запалення як маркерів тяжкості перебігу та прогнозу захворювання у пацієнтів з COVID-19 та коморбідною есенціальною гіпертензією	127	***Ivanytska T. A., Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G., Ivanytskyi I. V., Trybrat T. A.*** Changes in Some Indicators of Thrombosis and Inflammatory Activity as Markers of Severity and Prognosis in COVID-19 Patients and Comorbid Essential Hypertension
Isaev I. A., Mammadov A. Sh., Matiev I. I. Surgical Treatment of Closed Fractures of Long Bones of Extremities with Polytrauma	134	***Ісаєв І. А., Мамедов А. Ш., Матієв І. І.*** Хірургічне лікування закритих переломів довгих кісток кінцівок при політравмі
Ismayilova S. J. Importance of Combinations of Risk Factors in the Development of Necrotizing Enterocolitis in Newborn Children	139	***Ісмайлова С. Д.*** Значення поєднань факторів ризику в розвитку некротичного ентероколіту у новороджених дітей
Kamilova N. M., Gasymov O. K., Alieva U. G. Comparative Assessment of Hormonal, Echographic and Spectral Parameters in Chronic Endometritis and Chronic Salpingo-Oophoritis	143	***Камілова Н. М., Гасимов О. К., Алієва У. Г.*** Порівняльна оцінка гормональних, ехографічних та спектральних параметрів при хронічному ендометриті та хронічному сальпінгоофориті
Koteliukh M. Yu. Relationship between Biomarkers of Carbohydrate, Energy and Adipokine Metabolism in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus	147	***Котелюх М. Ю.*** Взаємозв'язок між біомаркерами вуглеводного, енергетичного та адипокінового обміну у пацієнтів на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу
Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М. Механізми ремоделювання кісткової тканини у осіб молодого віку з остеоартритом, що протікає на фоні ожиріння	153	***Litvynova A. M., Pasiieshvili L. M.*** Mechanisms of Bone Tissue Remodeling in Young Persons with Osteoarthritis on the Background of Obesity
Majidova N. B., Gurbanova C. F., Gurbanova F. A. Importance of Cytological Screening in the Diagnosis of Cervical Diseases	159	***Меджидова Н. Б., Гурбанова К. Ф., Гурбанова Ф. А.*** Роль цитологічного скринінгу в діагностиці захворювань шийки матки

Mehdiyeva A. F., Jafarova A. H., Naghiyeva R. G. Susceptibility of Women of Reproductive Age to Overweight and Obesity and Their Causes	165	***Мехтієва А. Ф., Джафарова А. Г., Нагієва Р. Г.*** Схильність жінок репродуктивного віку до надлишкової маси тіла і ожиріння та їх причини
Mirzayev I. M. Frequency of Occurrence and Clinical Picture of Urolithiasis on the Background of Benign Prostatic Hyperplasia	171	***Мірзоєв І. М.*** Частота зустрічаємості і клінічна картина мочекам'яної хвороби на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози
Савенков Д. Ю. Хірургічне лікування раку прямої кишки: обсяг лімфодисекції і проявів неспроможності швів колоректального анастомозу (ретроспективне дослідження)	177	***Savenkov D. Yu.*** Surgical Treatment of Rectal Cancer: Amount of Lymph Dissection and Manifestations of the Colorectal Anastomotic Sutures Failure (Retrospective Study)
Фельдман Д. А. Динаміка показників ліпідного профілю крові у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу в залежності від обраної тактики лікування	183	***Feldman D. A.*** Dynamics of Blood Lipid Profile Indicators in Patients with Acute Myocardial Infarction with Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus Depending on the Chosen Treatment Tactics
Ханюков О. О., Заяць І. О. Вплив донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ішемічної хвороби серця з супутньою анемією	192	***Khanyukov O. O., Zayats I. O.*** Influence of Nitric Oxide Donors on the Clinical Course of Coronary Heart Disease with Concomitant Anemia
Циганенко І. В., Овчаренко Л. К., Заяць Ю. Б. Анемія, як фактор серцево-судинного ризику на прикладі пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю	200	***Tsyganenko I. V., Ovcharenko L. K., Zaiats Yu. B.*** Anemia as a Cardiovascular Risk Factor in Patients with Chronic Heart Failure
Шаповал Ю. С. Експресія естрогенових і прогестеронових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз	206	***Shapoval Yu. S.*** Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in the Endometrial Stroma of Women with Different Types of Endometrial Hyperplasia and Benign Breast Tumors
Стоматологія		
Горбань І. І., Микиєвич Н. І., Пасічник М. А., Яричківська Н. В. Дослідження активності каріозного процесу у осіб різного віку, за допомогою індексної оцінки КПВ та ICDAS	212	***Horban I. I., Mykyyevych N. I., Pasichnyk M. A., Jarychkivska N. V.*** Study of Activity of the Carious Process in People of Different Ages Using the Index Assessment of DMF and ICDAS
Кулигіна В. М., Пилипюк О. Ю., Дорош І. О., Гаджула Н. Г., Повшенюк А. В. Показники досліджень психологічних особливостей хворих на глосодинію після комплексного лікування	217	***Kulygina V. M., Pylypyuk O. Yu., Dorosh I. O., Gadzhula N. G., Povsheniuk A. V.*** Indicators of Studies of Psychological Peculiarities of Patients with Glossodynia after Complex Treatment
Шкребнюк Р. Ю., Дирик В. Т., Виноградова О. М., Шевчук М. М., Боднарук Н. І., Лесько Л. Г. Динаміка параклінічних індексів у результаті комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет I типу з кардіоміопатією	225	***Shkrebnyuk R. Yu., Dyryk V. T., Vynogradova O. M., Shevchuk M. M., Bodnaruk N. I., Lesko L. G.*** Dynamics of Paraclinical Indices as a Result of Complex Treatment of Generalized Periodontitis in Patients with Type I Diabetes Mellitus with Cardiomyopathy
Судова медицина		
Мустафіна Г. М., Филенко Б. М., Черняк В. В., Ройко Н. В., Старченко І. І. Випадок нетравматичної субдуральної гематоми	231	***Mustafina H. M., Fylenko B. M., Cherniak V. V., Royko N. V., Starchenko I. I.*** The Case of Non-Traumatic Subdural Hematoma
Погляд на проблему		
Іваніків Н. М., Грибок Н. М. Забезпечення участі клієнтів в реабілітаційному процесі з позиції Канадської моделі виконання занять	236	***Ivanikiv N. M., Hrybok N. M.*** Ensuring Clients' Participation in the Rehabilitation Process from the Position of the Canadian Model of Occupational Performance

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Огляди літератури		
Одеров А. М., Романчук С. В., Климович В. Б., Матвейко О. В., Пилипчак І. В., Небожук О. Р., Панькевич Я. А. Аналіз змісту тестів перевірки та оцінки фізичної підготовленості військовослужбовців іноземних держав	241	***Oderov A. M., Romanchuk S. V., Klymovych V. B., Matveiko O. V., Pylypchak I. V., Nebozhuk O. R., Pankevych Ya. A.*** Analysis of the Content of Verification and Assessment Tests of Physical Preparedness of Foreign Servicemen
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Войчун О. В., Молотильнікова В. С., Ковальова Н. В., Бичков О. Ю., Твеліна А. О., Біла А. А., Довгань О. В., Мустафаєв А. Р. Динаміка показників компонентного складу маси тіла у бодібілдерів залежно від тренувальних програм	250	***Voichun O. V., Molotylnikova V. S., Kovaleva N. V., Bychkov O. Yu., Tvelina A. O., Bila A. A., Dovgan O. V., Mustafaiev A. R.*** Dynamics of Indicators of Component Composition of Body Weight in Bodybuilders Depending on Training Programs
Ву Чуанжонг, Ярмак Олена Особливості когнітивної сфери кваліфікованих жінок-боксерок	255	***Chuanzhong W., Yarmak O.*** Peculiarities of Cognitive Sphere of Qualified Women-Boxers
Каратєєва С. Ю., Слободян О. М., Лукашів Т. О., Слободян К. В., Музика Н. Я. Порівняння довжин стегна у студентів закладів вищої освіти Буковини залежно від виду спорту	261	***Karatieieva S. Yu., Slobodian O. M., Lukashiv T. O., Slobodian K. V., Muzyka N. Ya.*** Comparison of Thigh Lengths in Students of Institutions of Higher Education in Bukovyna Depending on Sport
Славітяк О. С., Ковальова Н. В., Бичков О. Ю., Твеліна А. О., Молотильнікова В. С. Динаміка показників обхватних розмірів тіла спортсменів залежно від особливостей тренувальних програм бодібілдерів	268	***Slavityak O. S., Kovaleva N. V., Bychkov O. Yu., Tvelina A. O., Molotilnikova V. S.*** Dynamics of Indicators of Girth Dimensions of Athletes Depending on the Features of Bodybuilders Training Programs
Тітова Г. В., Данильченко С. І., Тулайдан В. Г., Петрушко М. І., Мордвінцев Г. О., Шкірта М. І. Вплив різних за структурою навантажень силового фітнесу на характер зміни морфометричних показників у жінок другого періоду зрілого віку	274	***Titova H. V., Danylchenko S. I., Tulaidan V. G., Petrushko M. I., Mordvintsev G. O., Shkirta M. I.*** Influence of Power Fitness Loads of Different Structure on the Nature of Changing Morphometric Indicators in Women of the Second Period of Adulthood
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Aymen Khemiri, Ameni Teboulbi, Gritli Ahmed, Younès Hachana, Ahmed Attia Reliability of a Medicine Ball Explosive Power Test in Young Volleyball Players	282	***Аймен Хемірі, Амені Тебулбі, Грітлі Ахмед, Юнес Хачана, Ахмед Амміа*** Надійність тесту на вибухову силу медичного м'яча у юних волейболістів
Дубачинський О. В., Ткаченко М. П., Федорішко А. А., Шароді В. М., Сущенко І. В., Джуган Л. М. Особливості зміни показників тренувального навантаження в силовому фітнесі в умовах м'язової діяльності різного характеру	288	***Dubachynsky O. V., Tkachenko M. P., Fedorishko A. A., Sharodi V. M., Sushchenko I. V., Dzhugan L. M.*** Peculiarities of Change of Training Load Indicators in Power Fitness under Conditions of Muscular Activity of Various Nature
Одеров А. М., Романчук С. В., Климович В. Б., Skaliy Alexander, Пилипчак І. В., Ткачук О. А., Золочевський В. В., Мелешенко О. В. Аналіз динаміки показників фізичної підготовленості військовослужбовців на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту	296	***Oderov A. M., Romanchuk S. V., Klymovych V. B., Skaliy Alexander, Pylypchak I. V., Tkachuk O. A., Zolochevskyi V. V., Meleshenko O. V.*** Analysis of the Dynamics of Physical Fitness Indicators of Servicemen at the Stage of Primary Training Using Crossfit

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs07.03.007
УДК 616.311/.321-002-022.1-092.19(048.8)
Бежук Ю. А., Мартовлос (Годована) О. І., Горбань І. І., Цимар А. В.

РОЛЬ ДЕФЕНЗИНІВ У НЕСПЕЦИФІЧНОМУ ЗАХИСТІ МАКРООРГАНІЗМУ ВІД ІНФЕКЦІЙНИХ АГЕНТІВ ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ПОРОЖНИНИ РОТА І РОТОГЛОТКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Мета. Аналіз літературних джерел, що містять відомості про дефензини – багаті цистеїном катіонні амфіпатичні пептиди, які виробляються циркулюючими білими кров'яними клітинами та клітинами тканин.

*Матеріал та методи***.** Науково-інформаційний пошук стосовно аналізу основних функцій дефензинів та їхньої ролі при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки на підставі доказових баз PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate, а також джерел ВООЗ, МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

Результати та висновки. У даному огляді описано протимікробні, противірусні, протизапальні та імуномоделюючі властивості дефензинів, а також їх молекулярна та клітинна взаємодія. Дані речовини, що присутні на епітелії та в рідинах організму, є активними проти бактерій, грибів і вірусів, а також продукуються імунними та епітелійними клітинами. Ці природні протимікробні катіонні пептиди відіграють важливу роль у вродженому та адаптивному імунітеті. Дефензини розділені на альфа- і бета-сімейства. Альфа-дефензини (α-дефензини) містяться в нейтрофілах, макрофагах і клітинах Панета в кишківнику. Бета-дефензини (β-дефензини) секретуються більшістю лейкоцитів та епітелійних клітин. Широка антимікробна активність і багатогранні імуномодулюючі функції дефензинів підтверджують їх роль у вродженому імунітеті як основного захисного компонента організму людини проти бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій. Таким чином вони є ключовими ефекторними молекулами в захисті макроорганізму від інфекції завдяки своїй антимікробній активності широкого спектру. Їх загальна антимікробна функція – утворення руйнівних пор у мембранах патогенів, у тому числі вірусів з оболонкою. Противірусна дія включає прямий вплив дефензину на вірусні оболонки, глікопротеїни та капсид. Зв'язування та модуляція рецепторів поверхні клітини-господаря та порушення внутрішньоклітинної передачі сигналів дефензинами також можуть пригнічувати реплікацію вірусу. Дані пептиди блокують інфекцію вірусами з оболонкою і без оболонки шляхом агрегації частинок, блокування зв'язування з рецептором, інгібування проникнення вірусу або зняття оболонки частинок, перешкоджання передачі сигналів основних клітин або експресії вірусних генів. Крім того, дефензини можуть функціонувати як хемокіни для посилення та зміни адаптивних імунних реакцій, виявляючи непрямий противірусний механізм. Разом з тим, у джерелах наукової інформації продемонстровано, що дефензини залучають імунні клітини та модулюють адаптивні імунні реакції. Доведено також, що дефензини можуть як індукувати запалення, так і пригнічувати запальні реакції, діючи на певні клітини за допомогою різних механізмів. З огляду на це їх можна використовувати як один з маркерів у розвитку запальних захворювань порожнини рота і ротоглотки. Основними медикаментними засобами, які активують продукцію дефензинів є пробіотики, вітамін Д та лейкотрієн В4. Це розширює можливість їх використання як нового класу нетоксичних антимікробних засобів та імуномодуляторів.

Ключові слова: антимікробні катіонні пептиди, α-дефензини, β-дефензини, протимікробна, противірусна, протизапальна дія дефензинів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках

комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепного суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. Захворювання тканин пародонта (гінгівіт, пародонтит) займають одне з провідних місць серед актуальних проблем стоматології та згідно даних ВООЗ зустрічаються серед дорослого населення від 65% до 98% випадків. Водночас, поширеність захворювань ротоглотки продовжує залишатися високою і становить до 20% серед дорослого населення та 50% у дітей [1, 2].

Відомо, що взаємозв'язок патологічних процесів, які відбуваються у тканинах пародонтального комплексу і ротоглотки, має велике значення з огляду на подібність їх етіологічних та патогенетичних ланок. Слизова оболонка ясен та глотки, через особливості топографічного розташування, зазвичай, першою зазнає атаки бактерійних патогенів, які спричиняють захворюваність. Подолання імунної відповіді пов'язане із постійною адаптацією патогену до дії захисних систем макроорганізму, підтриманням патологічної рівноваги між усіма тканинами порожнини рота, зокрема тканинами глотки. Інфекційний процес у тканинах пародонта і ротоглотки призводить до загальних і місцевих запальних та імунологічних змін, що у свою чергу, знижує захисні сили організму та веде до розвитку патології різних органів і систем. Особливої актуальності набуває проблема лікування запальних захворювань зазначених тканин, які характеризуються різноманітною симптоматикою і високою частотою розвитку. Тому вирішення цієї проблеми набуває не тільки медичного, але й соціального значення, оскільки вагомим та перспективним є розпрацювання та впровадження у лікувальні схеми нових комплексних лікарських препаратів з широким спектром дії [3].

Відомо, що в слині і тканинах порожнини рота, зокрема ротоглотки знаходиться велика кількість антимікробних пептидів різних класів. Дані пептиди володіють достатньою бактерицидною активністю до основних бактерійних інфекційних агентів, які колонізують слизову оболонку порожнини рота і ротоглотки. Сюди відносять *Str. mutans*, інші види стрептококів, *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Candida albicans* та ін. [2, 3].

З огляду на протиріччя інформації, отриманої з різних літературних джерел **мета** даного **дослідження** полягала у встановлення ролі дефензинів у неспецифічному захисті макроорганізму від інфекційних агентів при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки.

Матеріал та методи дослідження. На основі науково-інформаційного пошуку проведено аналіз основних функцій дефензинів та їхньої ролі при запальних захворюваннях порожнини рота і ротоглотки на підставі доказових баз PubMed, Scopus, Cochrane, Google Scholar, ResearchGate, а також джерел ВООЗ, МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

Результати дослідження. Серед антимікробних катіонних пептидів значна увага приділена вивченню дефензинів, молекула яких містить позитивно заряджені аргінінові, лізинові залишки, а також амінокислоти з гідрофобними боковими групами і наявністю шести цистеїнових залишків, що утворюють три внутрішньомолекулярних дисульфідних містка, які функціонально стабілізують молекулу від деградації протеазами [4]. В організмі людини дефензини поділяються на α-дефензини та β-дефензини. Людські α-дефензини HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4 експресуються нейтрофілами, незрілими дендритними клітинами моноцитарного походження, моноцитами, макрофагами, NK, Т- лімфоцитами, епітеоліцитами. Знаходяться вони у тканинах слизової оболонки кишківника (клітинах Панета), шийки матки, в плаценті, та слинних залозах. Дефензини клітин Панета називаються криптицидинами, що беруть участь у зменшенні кількості бактерій у просвіті кишківника. Нейтрофіли експресують цілий ряд речовин, які володіють антибактерійною активністю. До них відносяться лактоферин, пептидоглікан, азуроцидин, кателіцидин, лізоцим, фосфоліпаза А та ін. Однак останні дані свідчать про те, що їх продукування також може бути індуковане активованими CD8 Т-клітинами. α-Дефензини дегранулюють опасисті клітини, що призводить до вивільнення гістаміну. Крім того, дані пептиди взаємодіють із різними рецепторами на лейкоцитах та лімфоцитах, що активує адаптивні імунні відповіді. Ці реакції ґрунтуються на хемотаксичному ефекті антимікробних пептидів для вибраних лейкоцитів. Хемотаксична здатність антимікробних пептидів вказує на те, що вони можуть залучати клітини-господарі, які експресують відповідні рецептори вздовж градієнта до місця їх походження [5].

Основними продуцентами β-дефензинів HBD-1, HBD-2, HBD-3 є кератиноцити, слизових оболонок, макрофаги, моноцити, дендритні клітини. Ці пептиди найбільше експресуються в епітелії порожнини рота, у ясенній борозенці, язиці, щоках, губах, у пульпі зуба, гортані, мигдаликах, трахеї, бронхах, легенях та слині [6]. Пептиди мають складну третинну структуру з ядром із трьох

антипаралельних компонентів β-листів, що нагадують хемокіни. Ці дефензини продукуються кератиноцитами та епітелійними клітинами у відповідь на прозапальні подразники, такі як інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин і ліпополісахарид [7, 8]. За умов інтактного організму в слині людини середній рівень концентрації β-дефензинів становить від 9,5 мкг/л і 326 мкг/л, залежно від його виду, а в сироватці крові – від 1,7 мкг/л до 31,3 мкг/л. Рівень концентрації α-дефензинів у сироватці крові характеризується достатньою високою варіабельністю і коливається від 50-100 мкг/л [9].

Дефензини володіють широким спектром антибактерійної, противірусної та протигрибкової активності. Вони також відрізняються за рівнем бактерицидної активності стосовно різних груп патогенних бактерій, мають імуномоделювальну та протизапальну дію [10]. Антимікробні властивості дефензинів обумовлені їх електростатичною взаємодією з бактеріями [11]. Пептиди акумулюються і орієнтуються паралельно поверхні мембрани-мішені, далі електростатично взаємодіють з аніонними угрупованнями фосфоліпідних головок у багатьох ділянках, вкриваючи мембрану «килимоподібним» чином. Після досягнення певної критичної концентрації, відбувається утворення наскрізних пор у мембрані-мішені, що призводить до лізису бактерії [12].

Дефензини мають широкий спектр дії проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, знешкоджуючи їх різними способами. Деякі дефензини створюють залежні від напруги канали в бактерійних мембранах, які забезпечують приплив води. Таким чином, підвищений осмотичний тиск розриває мембрани бактерій. Інші дефензини рухаються через стінки бактерійних клітин, зв'язуються з клітинами-мішенями і порушують метаболізм бактерій. Ці пептиди також мають здатність зменшувати бактерійну інфекцію шляхом нейтралізації секретованих токсинів, пригнічувати ріст бактерій за допомогою безлічі антимікробних механізмів, таких як пряме руйнування мембрани та інгібування синтезу бактерійної клітинної стінки [13]. Загалом, людські α-дефензини менш катіонні, але більш гідрофобні, ніж β-дефензини, і вони можуть механістично відрізнятися у підходах по знищенню бактерій [14]. Хоча HBD1 і HBD2 активні переважно проти грамнегативних бактерій, їх значно більший катіонний аналог HBD3 є високо бактерицидним проти грампозитивних і грамнегативних штамів. Завдяки своїй виражено катіонній природі, HBD3 широко знищує бактерії незалежним від структури способом. Примітно, що зниження дисульфіду слабко бактерицидного HBD1 перетворює його на потужний антимікробний пептид проти умовно-патогенних грибів і грампозитивних бактерій [15].

Противірусна дія дефензинів зумовлена взаємодією з оболонками вірусів, ймовірно, так само, як і у бактерій та грибів та непрямою противірусною дією за рахунок взаємодії з інфікованими клітинами людини. Даний ефект дефензинів очевидно опосередкований зв'язуванням з мембранглікопротеїнами та/або впливом на сигнальні шляхи, потрібні для реплікації вірусів [16]. Дефензини впливають на вірус неінфекційним шляхом перехресного зшивання гемаглютинінів, що запобігає нормальній взаємодії між вірусом і мембраною клітини-господаря. Вони також можуть блокувати інфекцію вірусами з оболонкою і без оболонки шляхом агрегації частинок, блокування зв'язування з рецептором, інгібування проникнення вірусу або зняття оболонки частинок, перешкоджання передачі сигналів основних клітин або експресії вірусних генів. Крім того, було показано, що дефензини залучають імунні клітини та модулюють адаптивні імунні реакції [17].

Механізми дефензин-опосередкованих процесів в порожнині рота є наступними:

1. Взаємодія мікроорганізму з рецепторами епітеліоцитів в тканинах ротової порожнини індукує місцеву продукцію β-дефензинів, хемокінів, цитокінів.
2. Відбувається індуковане хемокінами рекрутування поліморфноядерних лейкоцитів до ділянки інвазії.
3. Епітеоліоцити і нейтрофіли забезпечують потребу в продукції α- і β-дефензинів, володіють бактерицидною дією і зв'язують мікробні антигени.
4. Дефензини модулюють активність продукції прозапальних цитокінів.
5. Активовані дендритні клітини переміщуються у лімфатичні вузли і несуть антиген Т-клітинам, провокуючи розвиток специфічної імунної відповіді [18].

Слід зазначити, що певні мікроорганізми (*C. albicans*, деякі види стафілококів, стрептококів і мікоплазм) містять молекули суперантигенів, за допомогою яких вони здатні активувати Т-лімфоцити неспецифічним шляхом, оминаючи етап внутрішньоклітинної переробки в антигенпрезентувальній клітині й механізм подвійного розпізнавання [19]. Поліклональна активація Т-лімфоцитів, спровокована суперантигенами, є сприятливим тлом для відміни енергії автореактивних Т-клітин, тобто для зриву периферійної імунної толерантності. Однак на слизовій оболонці ротової порожнини в достатній кількості містяться такі фактори імунітету, які нівелюють дію суперантигенів, запобігаючи розвитку лімфопроліферативних ускладнень. Так, секреторні IgA нейтралізують патогенні бактерії ще до моменту їх можливої взаємодії з Т-лімфоцитами.

Разом з тим, дефензини та інші антибактерійні ферменти, в тому числі лізоцим, руйнують мікроорганізми – носії суперантигенів, запобігаючи прояву лімфопроліферативного ефекту останніх. Це доводить той факт, що попри високу поширеність стрептококової інфекції, автоімунні ускладнення виникають доволі рідко [20].

Дефензини можуть як індукувати запалення, так і пригнічувати запальні реакції, діючи на певні клітини за допомогою різних механізмів. Вони також можуть модулювати імунну відповідь, утворюючи комплекс із клітинними молекулами, включаючи білки, нуклеїнові кислоти та вуглеводи. Механізми опосередкованої дефензином імунної модуляції, ймовірно, залежать від типу клітин та її будови [21]. Регулювання початкового запалення у відповідь на інфекцію має вирішальне значення для підтримки імунного гомеостазу [22]. Хоча відомо, що дефензини індукують імунну відповідь, проте вони також мають і протизапальну активність. HNP1 і HNP4 пригнічують активність NK-клітин і продукування γ-інтерферону та інтерлейкіну-6, що сприяє фагоцитарній активності та відіграє важливу роль у виявленні протизапального ефекту [23].

β-Дефензини (які експресуються в основному епітелієм) також здатні пригнічувати запальний процес. Людські β-дефензини індукуються під час впливу бактерійної інфекції, прозапальних подразників, а також ендогенних сигналів небезпеки. Крім того, базальні рівні β-дефензинів присутні в епітелійних клітинах за відсутності імунного стимулу [24]. β-Дефензин HBD-3 експресується в незапалених тканинах ротової порожнини. Низькі базальні рівні цього β-дефензину можуть відігравати певну роль у підтримці незапального середовища до того, як буде викликана імунна відповідь, можливо, шляхом нейтралізації ефектів постійного низького рівня впливу умовно-патогенних і патогенних мікробних антигенів. Зрозуміло, що β-дефензини мають безліч різних функцій, які визначаються рівнем експресії. [25]. Цілком можливо, що дефензини поєднують про- та протизапальну дію залежно від стану захворювання та впливу збудника. Дефензини, експресовані на нижчих рівнях, також можуть брати участь у розв'язанні імунної відповіді. Наприклад, дефензини можуть експресуватися на високому рівні в місці проникнення патогена, що призводить до прозапальної відповіді, що включає хемоатракції макрофагів та інших імунних клітин. Оскільки небезпека нейтралізується, а дефензини та інші прозапальні молекули зменшуються, дефензини можуть спонукати запальний процес [26]. Крім того, дефензини можуть діяти як антагоністи для рецепторів, що використовуються прозапальними подразниками. β-дефензини активують рецептор та індукують експресію протизапальних медіаторів.

Дослідження Pingel L.C. et al. показали, що β-дефензин HBD-3 послаблює відповідь прозапальних цитокінів на HagB (гемаглютинін B *Porphyromonas gingivalis* – грамнегативного анаеробного пародонтопатогена, що викликає запальні та дистрофічно-запальні захворювання тканин пародонта). Показано, що HagB індукує 22 цитокіни, а наявність HBD3 селективно інгібує інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, фактор некрозу пухлин [26]. Було продемонстровано, що HBD3 зв'язується з бактерійними антигенами HagB, що, у свою чергу, призводить до ослаблення антиген-індукованої прозапальної цитокінової відповіді через рецептори дендритних клітин. Ці дослідження чітко демонструють також імуносупресивну дію β-дефензинів як на бактерійні, так і на вірусні компоненти. Встановленим є той факт, що зазначені антимікробні β-дефензинові пептиди володіють високою здатністю як стимулювати, так і пригнічувати (та/або усувати) запальну відповідь [27].

Основними медикаментними засобами, які активують продукцію дефензинів є пробіотики, вітамін Д та лейкотрієн В4. Відомо, що головне завдання пробіотиків полягає у підтримці здорового балансу бактерій в організмі людини, а також підтриманні імунної функції та контролі запалення [28, 29]. Вітамін Д бере участь у модуляції росту клітин, нервово-м'язової та імунної функції та зменшенні активності запальних процесів [30]. Лейкотрієн В4 (LTB4) відомий як активний гемокінетичний і гемотактильний агент. Цей активний ліпідний біоефектор синтезується в ході відновних реакцій, а його фармакологічна модуляція може істотно змінювати клінічну картину, асоційовану з різними запальними захворюваннями. Разом з тим, за допомогою прижиттєвої мікроваскулярної мікроскопії дослідники спостерігали швидку адгезію лейкоцитів після введення LTB4 з наступним діапедезом в екстраваскулярні тканини. Адгезія та міграція лейкоцитів супроводжуються збільшеною проникністю мікросудин, яка, в свою чергу, повною мірою залежить від лейкоцитів. LTB4 збільшує активність та стимуляцію поліморфноядерних лейкоцитів, а при застосуванні специфічного антагоніста LTB4 відмічено зменшення запального процесу та регуляцію запальної відповіді організмом [31].

Заключення. Дефензини як регулятори, що гармонізують взаємовідносини між макроорганізмом та інфекційною мікробіотою, ще потребують додаткових досліджень. Порушення експресії зазначених пептидів супроводжується збільшенням ризику розвитку інфекційно-запальних, алергічних та автоімунних захворювань. Таким чином, визначення концентрації різних видів α- та β-дефензинів

в слині та крові може бути використано як один з маркерів у розвитку запальних захворювань порожнини рота і ротоглотки. Адже як показано у проаналізованих дослідженнях рівні людських дефензинів часто змінюються у відповідь на інфекцію або хворобливі стани, що свідчить про їх клінічну значимість.

Перспективи подальших досліджень. Важливим та перспективним напрямком є розпрацювання нових лікарських препаратів, в основі яких знаходяться дефензинові моделі, що можуть стати одним з важливих напрямків у боротьбі з інфекційно-запальними захворюваннями порожнини рота і ротоглотки.

References

1. Boytsanyuk SI, Zaliznyak MS, Zaliznyak OI. Farmakoterapiya zakhvoryuvan parodonta (ohlyad literatury) [Pharmacotherapy of periodontal diseases (literature review)]. *Klinichna stomatolohiya*. 2011;1-2:5-10. [Ukrainian]
2. Mitin YuV, Shevchuk YuV. Khronichnyi tonzylit: suchasnyi stan problemy ta shlyakhy yiyi vyrishennya [Chronic tonsillitis: the current state of the problem and ways to solve it]. *Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya.* 2007;3(8):15-20. [Ukrainian]
3. Honcharenko OV. Porivnyalna kharakterystyka mikrobnoho balansu rotovoi porozhnyny v normi i pry stomatolohichniy patolohiyi [Comparative characteristics of the microbial balance of the oral cavity in normal and dental pathology]. *Odeskyi medychnyi zhurnal*. 2008;6:36-37. [Ukrainian]
4. Budykhyna AS, Pynehyn BD. Defenzyny - multyfunktsyonalnye katyonnye peptydy cheloveka [Defensins are multifunctional human cationic peptides]. *Immunolohyya, allerholohyya, infektolohyya*. 2008;2:31-40. [Russian]
5. Oppenheim JJ, Biragyn A, Kwak LW, Yang D. Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity. *Ann Rheum DiS.* 2003;62(Suppl II):17-21. PMID: 14532141. PMCID: PMC1766745. doi: 10.1136/ard.62.suppl_2.ii17
6. Teng S, Michonova-Alexova E, Alexov E. Approaches and resources for prediction of the effects of non-synonymous single nucleotide polymorphism on protein function and interactions. *Curr Pharm Biotechnol*. 2008;9(2):123-133. PMID: 18393868. doi: 10.2174/138920108783955164
7. Hoover DM, Rajashankar KR, Blumenthal R, Puri A, Oppenheim JJ, Chertov O, et al. The structure of human β-defensin-2 shows evidence of higher order oligomerization. *J Biol Chem*. 2000;275:32911-18. PMID: 10906336. doi: 10.1074/jbc.M006098200
8. Yang D, Chertov O, Oppenheim JJ. The role of mammalian antimicrobial peptides and proteins in awakening of innate host defenses and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2001;58:978-89. PMID: 11497243. doi: 10.1007/PL00000914
9. Rehaume LM, Hancock RE. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function. *Crit Rev Immunol*. 2008;28(3):185-200. PMID: 19024344. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v28.i3.10
10. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeuticus. *Biologics*.2011;5:71-86. PMID: 21847343. PMCID: PMC3156250. doi: 10.2147/BTT.S19099
11. Mamchur VI, Levykh AYe. Defenziny - endogennye peptidy s antiinfektsionnymi i protivoopukholevymi svoystvami (obzor literatury) [Defensins are endogenous peptides with anti-infective and antitumor properties (literature review)]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2012;15(2): 315-321. [Russian]
12. Biragyn A, Ruffini PA, Leifer CA, Klyushnenkova E, Shakhov A, Chertov O, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by β-defensin 2. *Science.* 2002;298:1025-9. PMID: 12411706. doi: 10.1126/science.1075565
13. Xu D, Lu W. Defensins: A Double-Edged Sword in Host Immunity. *Front Immunol*. 2020;11:764. PMID: 32457744. PMCID: PMC7224315. doi: 10.3389/fimmu.2020.00764
14. Lehrer RI, Lu W. Alpha-Defensins in human innate immunity. *Immunol Rev.* 2012;245:84-112. PMID: 22168415. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01082.x
15. Harder J, Bartels J, Christophers E, Schroder JM. Isolation and characterization of human beta -defensin-3, a novel human inducible peptide antibiotic. *J Biol Chem*. 2001;276:5707-13. PMID: 11085990. doi: 10.1074/jbc.M008557200
16. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(6):447-456. PMID: 16724099. doi: 10.1038/nri1860
17. Dennis KF. *Immunology for Fharmacy*. St Louis- Mo: Elsevier; 2012. 255 p.
18. Kohlgraf KG, Pingel LC, Dietrich DE, Brogden KA. Defensins as anti-inflammatory compouds and mucosal adjuvants. *Future Microbiol*. 2010;5(1):99-113. PMID: 20020832. PMCID: PMC2820878. doi: 10.2217/fmb.09.104
19. Kazmirchuk VYe, Kovalchuk LV. *Klinichna imunolohiya ta alerholohiya* [Clinical immunology and allergology]. Vinnytsya: Nova knyha; 2006. 526 s. [Ukrainian]

20. Kazmirchuk VYe, Maltsev DV. Suchasnyi pohlyad na etiolohiyu, patohenez i likuvannya avtoimunnykh khvorob lyudyny [Modern view on the etiology, pathogenesis and treatment of human autoimmune diseases]. *Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya*. 2009;4(23):12-23. [Ukrainian]
21. Fruitwala S, El-Naccache DW, Chang TL. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin Cell Dev Biol*. 2019;88:163-172. PMID: 29501617. PMCID: PMC6485945. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.02.023
22. Rehaume LM, Hancock RE. Neutrophil-derived defensins as modulators of innate immune function. *Crit Rev Immunol*. 2008;28(3):185-200. PMID: 19024344. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v28.i3.10
23. Szyk A, Wu Z, Tucker K, Yang D, Lu W, Lubkowski J. Crystal structures of human alpha-defensins HNP4, HD5, and HD6. *Protein Sci.* 2006;15 (12):2749-2760. PMID: 17088326. PMCID: PMC2242434. doi: 10.1110/ps.062336606
24. Semple F, Dorin JR. β-Defensins: Multifunctional Modulators of Infection, Inflammation and More? *J Innate Immun*. 2012;4:337-348. PMID: 22441423. PMCID: PMC6784047. doi: 10.1159/000336619
25. Lai Y, Gallo RL. AMPed-up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense. *Trends Immunol*. 2009;30:131-141. PMID: 19217824. PMCID: PMC2765035. doi: 10.1016/j.it.2008.12.003
26. Nagaoka I, Niyonsaba F, Tsutsumi-Ishii Y, Tamura H, Hirata M. Evaluation of the effect of human beta-defensins on neutrophil apoptosis. *Int Immunol.* 2008;20:543-553. PMID: 18308714. doi: 10.1093/intimm/dxn012
27. Pingel LC, Kohlgraf KG, Hansen CJ, Eastman CG, Dietrich DE, Burnell KK, et al. Human beta-defensin 3 binds to hemagglutinin B (rHagB), a non-fimbrial adhesin from Porphyromonas gingivalis, and attenuates a pro-inflammatory cytokine response. *Immunol Cell Biol*. 2008;86:643-649. PMID: 18711400. doi: 10.1038/icb.2008.56
28. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 3;(2):CD006895. PMID: 25927096. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3
29. Seon-Kyun K, Robin B G, You-Tae K, Joongi K, Hyeri K, Jae Hyoung Ch, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335-1340. PMID: 31434172. doi: 10.4014/jmb.1906.06064
30. Bartley J. Vitamin D: emerging roles in infection and immunity. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Dec;8(12):1359-69. PMID: 21133662. doi: 10.1586/eri.10.102
31. Sala A, Zarini S, Bolla M. Leykotrieny: lipidnye bioeffektory vospalitelnykh reaktsiy (obzor) [Leukotrienes: lipid bioeffectors of inflammatory reactions (review)]. *Biokhimiya*. 1998.63(1):101-110. [Russian]

UDC 616.311/.321-002-022.1-092.19(048.8)

The Role of Defensins in Non-Specific Protection of the Macroorganism from Infectious Agents in Inflammatory Diseases of the Mouth and Oropharynx (Literature Review)

Bezhuk Yu. A., Martovlos (Hodovana) O. I., Horban I. I., Tsimar A. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze literature sources containing information about defensins, cysteine-rich cationic amphipathic peptides produced by circulating white blood cells and tissue cells.

This review describes the antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory and immunomodulatory properties of defensins, as well as their molecular and cellular interactions. These substances, which are present on the epithelium and body fluids, are active against bacteria, fungi and viruses, as well as produced by immune and epithelial cells. These natural antimicrobial cationic peptides play an important role in innate and adaptive immunity. Defensins are divided into alpha and beta families. Alpha-defensins (α-defensins) are found in neutrophils, macrophages and Paneth cells in the intestine. Beta-defensins (β-defensins) are secreted by most leukocytes and epithelial cells. Extensive antimicrobial activity and multifaceted immunomodulatory functions of defensins confirm their role in innate immunity as the main protective component of the human body against bacterial, viral and fungal infections. Thus, they are key effector molecules in protecting the organism from infection due to their broad-spectrum antimicrobial activity. Their common antimicrobial function is the formation of destructive pores in the membranes of pathogens, including enveloped viruses. Antiviral activity includes the direct effect of defensin on viral envelopes, glycoproteins and capsids. Binding and modulation of host cell surface receptors and disruption of intracellular signaling by defensins may also inhibit virus replication. These peptides block infection with enveloped and non-enveloped viruses by aggregating particles, blocking receptor binding, inhibiting virus penetration or depletion of particles, inhibiting stem cell signaling, or viral gene expression. In addition, defensins may function as chemokines to enhance and alter adaptive immune responses by exhibiting an indirect antiviral mechanism.

Conclusion. However, sources of scientific information have shown that defensins attract immune cells and modulate adaptive immune responses. It has also been shown that defensins can both induce inflammation and suppress inflammatory responses by acting on certain cells through various mechanisms. Due to

this, they can be used as one of the markers in the development of inflammatory diseases of the mouth and oropharynx. The main drugs that activate the production of defensins are probiotics, vitamin D and leukotriene B4. This expands the possibility of their use as a new class of non-toxic antimicrobials and immunomodulators.

Keywords: antimicrobial cationic peptides, α-defensins, β-defensins, antimicrobial, antiviral, anti-inflammatory action of defensins.

ORCID and contributionship:
Yuliya Bezhuk : 0000-0001-5975-6863[A,B,D]
Olesia Martovlos (Hodovana) : 0000-0003-4833-8935[B,D,F]
Ivanna Horban : 0000-0001-9406-5435[C,E]
Andriy Tsimar : 0000-0002-3730-5639[C,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yuliya Bezhuk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Therapeutic Dentistry Department
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
tel. +380501617921, e-mail: ibjuliee@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 30.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.014
УДК 616.36-002-36.11
Бойчак М. П. [1], Федорова О. О. [1], Ілляшенко Ю. М. [2], Журко М. М. [1], Антонов А. Б. [2]

НЕСПЕЦИФІЧНИЙ РЕАКТИВНИЙ ГЕПАТИТ – НЕВІДОМИЙ АБО ЗАБУТИЙ ДІАГНОЗ? (стислий огляд та запрошення до дискусії)

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

Метою роботи був аналіз та узагальнення відомостей джерел наукової літератури щодо неспецифічного реактивного гепатиту.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. Гострі та хронічні захворювання печінки в структурі патології внутрішніх органів посідають одне з провідних місць. Серед гепатопатій досить рідко згадується та діагностується неспецифічний реактивний гепатит (код К75.2 за МКХ-10; DB97 – за МКХ-11) – вторинний гепатит, викликаний низкою ендогенних та екзогенних факторів, що відображає реакцію печінки на будь-яке соматичне захворювання. Публікацій, що присвячені цій проблемі, досить мало, але багато публікацій про відхилення функціональних печінковий тестів – білірубіну, аланін- та аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази при багатьох патологічних станах, зокрема у пацієнтів в критичному стані незалежно від його причини, при важкій травмі, при кардіальній та гострій хірургічній патології, кишкових розладах. Часті ознаки печінкової дисфункції при багатьох захворюваннях водночас з малою кількістю клінічних діагнозів неспецифічного реактивного гепатиту свідчить про наявну проблему гіподіагностики, яку можна пояснити відсутністю чітких клініко-лабораторних та інструментальних ознак цього захворювання. Визначення біомаркерів функції печінки, які застосовують у рутинній клінічній практиці, потребує якісного та кількісного уточнення, ультразвукове дослідження не завжди інформативне, а комп'ютерна томографія не завжди доступна. Це свідчить про актуальність проблеми визначення поняття та критеріїв діагностики неспецифічного реактивного гепатиту та про необхідність масштабних клінічних досліджень, особливо при критичних станах різноманітної етіології, в патогенезі яких мають місце гемодинамічні розлади та системна запальна відповідь.

Висновки. Низьку діагностику неспецифічного реактивного гепатиту можна пояснити не тільки необізнаністю лікарів, але відсутністю чітких критеріїв діагностики. Справжня розповсюдженість неспецифічного реактивного гепатиту не відповідає частоті патології у клінічних діагнозах.

Ключові слова: печінка, неспецифічний реактивний гепатит, печінкова дисфункція, фактори ризику.

Вступ. В структурі патології внутрішніх органів одне з провідних місць посідають гострі та хронічні захворювання печінки. Наслідком цих захворювань у багатьох випадках є розвиток цирозу печінки, якій посідає 11 місце серед провідних причин смерті та 15 місце серед причин захворюваності населення у світі [1]. Згідно результатам глобальних досліджень абсолютна кількість хронічних захворювань у світі печінки сягає 1,5 млрд випадків, серед яких переважають неалкогольна жирова дистрофія печінки, вірусні гепатити та алкогольні гепатити. Ця патологія переважає і в структурі причин смерті від цирозу печінки. На смертність від цирозу внаслідок хронічних гепатитів іншої етіології (криптогенний, біліарний, токсичний, автоімунний та ін.) припадає до 8% випадків серед чоловіків та 17,3% серед жінок [2, 3].

У міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду захворювання печінки віднесено до класу хвороб органів травлення (К00-К93), блок К70-К77. Крім цього, гепатити кодуються в інших класах (вірусний гепатит (В15-В19); хвороба Вільсона (Е83.0), гемохроматоз (Е83.1), жовтяниця без додаткового уточнення (R17.0), синдром Рейє (G93.7) [4]. Більшість блоків містить пряме посилання на головний етіологічний фактор, але при аналізі класу К75 (інші запальні захворювання печінки) виникають питання до блоку К75.2 – неспецифічний реактивний гепатит. У МКХ-11 неспецифічний реактивний гепатит (Nonspecific reactive hepatitis) кодується DB97 [5].

Вперше термін «неспецифічний реактивний гепатит» був запропонований в 50-х роках минулого століття [6] і на цей час під цією патологією розуміють «вторинний гепатит, що виникає при багатьох захворюваннях внаслідок дифузної реакції печінки на позапечінкові захворювання [7], або «вторинний гепатит, викликаний низкою ендогенних та екзогенних факторів, що відображає реакцію печінки

на будь-яке соматичне захворювання, якій характеризується помірно вираженими морфологічними змінами печінки, помірно вираженими клінічними та лабораторними показниками та доброякісним перебігом і може виявлятися як початкова клініко-морфологічна стадія ураження печінки під дією екзогенних факторів, зокрема наркотиків, ліків та токсинів [8]. Головна складова в цих визначеннях патології це «вторинний», тобто є основна патологія, що призводить до ураження печінки. Інша складова «при багатьох захворюваннях» потребує ретельного аналізу: якщо багато захворювань, то чому діагноз «неспецифічний реактивний гепатит» дуже рідко фігурує у клінічних діагнозах терапевтичних, кардіологічних, хірургічних, неврологічних та інших відділень.

Метою роботи був аналіз та узагальнення відомостей джерел наукової літератури щодо неспецифічного реактивного гепатиту.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук виконувався в базах даних Google Scholar, NCBI, PUBMED і Web of Science з використанням рекомендацій PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis).

Результати дослідження та їх обговорення. Під час аналізу публікацій автори звернули увагу на дуже малу кількість публікацій, що присвячені цій проблемі, і навіть в цій обмеженій кількості публікацій майже не застосовується термін «неспецифічний реактивний гепатит», частіше застосовуються інші терміни, які не відповідають термінології МКХ-10 (застійна печінка, кардіогенний ішемічний гепатит, шокова печінка, посттравматичний гепатит та ін.). Але цю розбіжність можна пояснити не стільки необізнаністю лікарів, скільки відсутністю єдиних підходів до діагностики.

Але, незважаючи на відсутність у статтях прямого відсилання до діагнозу «неспецифічний реактивний гепатит», досить багато публікацій про відхилення функціональних печінковий тестів – білірубіну, аланін- та аспартатамінотрансферази (АЛТ, АСТ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма- глутамілтранспептидази (ГГТ) (в англомовній літературі «Liver function tests») при багатьох патологічних станах. Зокрема S.J. Thomson та співавт. (2009) у 61% хворих, що надходили на лікування у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), виявляли підвищення печінкових проб, причому збільшення рівня АЛТ, ЛФ та ГГТ виявилось фактором смерті протягом 30 днів після госпіталізації (відношення шансів 2,7 (1,2-6,0), 2,8 (1,1-7,3) та 3,9 (1,9-8,3 відповідно) [9]. У систематичному огляді T. Horvatits та співавт. (2019) здійснено висновок, що пошкодження та недостатність печінки спостерігаються у 20% пацієнтів ВІТ та корелюють зі збільшенням частоти ускладнень та смертності [10]. В структурі вторинних уражень печінки автори виділяють холестатичні, гіпоксичні та змішані форми патології, визначення якої важливо з точки зору розуміння механізмів розвитку, прогнозу, діагностики та вибору оптимальної терапії.

На переважанні холестатичної та гіпоксичної форм ураження печінки при критичних станах наполягають і інші автори. A. Cheung та S. Flamm (2019) вважають причиною гіпоксичних уражень печінки застійні процеси з порушенням регіонального кровообігу та з подальшим гепатоцелюлярним пошкодженням, а холестатичну форму пов'язують з пригніченням основного регулятора обміну жовчних кислот (рецептора FXP) та зі збільшенням їх цитотоксичних форм [11]. M. Jenniskens та співавт. (2018) звертають увагу, що холестатичні зміни виникають вже на ранніх етапах критичних станів, але сприймаються лікарями як незначні відхилення біохімічних показників, що призводить до ігнорування можливих механізмів печінкової дисфункції та їх запізнілої корекції. Автори вважають, що виявлення холестатичної дисфункції залишається складною проблемою через відсутність стандартних специфічних лабораторних тестів особливо в умовах критичного стану [12]. Варто відмітити, що збільшення циркулюючих жирних кислот в крові хворих у критичному стані підтверджується не тільки клінічними, але експериментальними даними. Встановлено, що цьому збільшенню сприяє пригнічення рецепторів зворотного зв'язку та тлі триваючого синтезу жовчних кислот, що лише частково пояснюється відсутністю повноцінного харчування [13]. Крім цього, можливим механізмом холестатичних уражень печінки вважають розвиток вторинного склерозуючого холангіту, якій, у свою чергу, пов'язують з системною гіпоксією, яка критично впливає на кровопостачання жовчних протоків та синдром системної запальної відповіді [14].

З іншого боку, за результатами систематичного огляду публікацій в базі даних Medline автори стверджують, що збільшення змісту некон'югованого білірубіну та жовчних кислот у пацієнтів в критичному стані свідчить про здатність печінки синтезувати менш токсичні форми цих речовин та не завжди вказує на холестаз, як на патологічний процес. Автори вважають, що це може бути адаптаційною реакцією на змінену продукцію жовчних кислот, що може бути корисним для виживання [15].

Досить частою причиною критичного стану є важка травма. При цьому, грає роль не тільки безпосередньо травма печінки, після якої найбільш значимим було збільшення активності АЛТ більш, ніж в 2 рази [16]. Збільшення активності трансаміназ спостерігалось і при травмах іншої локалізації

(без первинного пошкодження печінки). Зокрема, повідомляється про збільшення рівня АСТ вже через 2 години та АЛТ через добу після перелому стегна з крововтратою 20-25% ОЦК, що зберігалось до 28-ї доби після травми [17]. У хворих з множинною та поєднаною травмою тазу збільшення АЛТ, АСТ та ЛДГ відмічається вже з першої доби після травми [18].

За даними А. А. Гудими та співавт. (2015) ознаки порушення жовчоутворювальної функції печінки (зменшення утворення жовчних кислот, кон'югації білірубіну та накопичення холестеролу) виявлялись вже в ранньому періоді травматичної хвороби та були найбільш виразними на 7-у добу після експериментальної скелетної, черепно-мозкової та поєднаної травми [19]. Р. В. Близнюк та співавт. (2015) виявили збільшення активності АЛТ в сироватці крові в 2,1 рази через добу, в 2,5 рази через 3 доби та в 2,7 рази – через 7 діб після політравми [20]. З цим погоджуються результати досліджень інших авторів [21]. Варто відмітити, що результати біохімічних досліджень підтверджуються морфологічними змінами в печінці. Так при електронній мікроскопії біоптатів печінки після експериментальної політравми виявлено порушення синусоїдних гемокапілярів, деструкція плазматичних та органоїдних мембран гепатоцитів, які найбільш виразні на 14-у добу після травми [22].

Досить частими та виразними є ознаки уражень печінки після черепно-мозкової травми (ЧМТ) [23, 24, 25]. Встановлено, що вже через 2 години після ЧМТ виявляються ознаки гострої запальної відповіді, через 6 годин – ознаки запалення, а через 2 та 24 години – зниження печінкових транскрипційних факторів Gli-1, Gli-2, Gli-3. Через 2 години також виявлялось зменшення кількості рецепторів та транспортерів жовчних кислот [26]. При цьому, збільшення рівня трансаміназ спостерігалось і у пацієнтів в реабілітаційному періоді після ЧМТ, що не залежало від демографічних даних, механізму та важкості травми [27].

Не менше значення ураження печінки мають при абдомінальній хірургічній патології. Зокрема, реактивний гепатит є одним з ускладнень жовчнокам'яної хвороби та холециститу, причому його розвиток вважають закономірним. Збільшення печінки виявлено майже у 2/3 пацієнтів з холециститом, майже у 60% виявлено збільшення концентрації трансаміназ, а більш ніж у 80% спостерігалось збільшення лужної фосфатази. Запальні зміни в печінці підтверджено даними УЗД та КТ досліджень. Автори вважають, що клінічні прояви реактивного гепатиту на тлі холециститу приховані та не привертають увагу лікаря. [28]. Більш частим виявилось збільшення активності ЛФ та ГГТ [29]. Ураження печінки при ЖКХ та гострому холециститі вважають наслідком збільшення тиску у печінкових та позапечінкових жовчних протоках (на тлі холедохолітіазу) та запальної відповіді з активацією вільнорадикального окислення (на тлі гострого холециститу) [30].

Досить частою причиною печінкової дисфункції є кардіальна патологія, яку інтерпретують як «застійна гепатопатія» у випадках хронічної серцевої недостатності, або як «кардіогенний ішемічний гепатит» у випадках гострої серцевої патології (гостра серцева недостатність, на тлі інфаркту міокарда, гострих порушень ритму, клапанної патології та ін.) [31-33]. Печінкова дисфункція у випадках застійної патології формується в результаті локальної гіпоксії внаслідок переповнення кров'ю центральних вен та центральної частини печінкових часточок та проявляється збільшенням маркерів цитолізу (трансаміназ) та/або маркерів холестазу (ГГТ та ЛФ) [33, 34]. У випадках кардіогенного ішемічного гепатиту основну роль грають також гіпоксичні ураження гепатоцитів внаслідок недостатньої перфузії органу [35, 36]. Ішемічний гепатит є наслідком кардіальної патології у 70% випадків, а загалом спостерігається від 11 до 22% реанімаційних хворих [37].

Крім гіпоксії та системної запальної відповіді у розвитку вторинних уражень печінки значну роль грає стан кишечника, зокрема, склад мікробіоти, захисного слизового бар'єру, місцевого кишкового імунітету. Продукти метаболізму кишкової мікробіоти та інший вміст кишечнику на тлі дисбіозу, порушень моторно-евакуаторної та бар'єрної функції, нерідко з феноменом бактеріальної транслокації мають безпосередній вплив на гепатоцити та можуть викликати її гостре пошкодження [38-40]. Доведено, що взаємодія кишечника та печінки відіграє важливу роль в патогенезі не тільки гострих, але й при хронічних гепатитах, алкогольній хворобі печінки, неалкогольній жировій дистрофії печінки та ін. [41]. При цьому, порушення функції кишечника та опосередкованої печінкової дисфункції слід очікувати не тільки при безпосередньої його ураженні, але і при критичних станах, які супроводжуються розладами системної гемодинаміки з централізацією кровообігу, яке відбувається за рахунок вісцерального кровотоку.

Це далеко неповний перелік захворювань, які можуть призвести до розвитку вторинного гепатиту. Практичні це всі захворювання, в патогенезі яких грають роль системні або локальні розлади кровотоку, синдром запальної системної відповіді, ураження шлунково-кишкового тракту та ендогенна токсемія. Крім цього, важливу роль мають токсичні ураження печінки внаслідок поліпрагмазії. В цих випадках питань не виникає, якщо встановлено факт застосування гепатотоксичного препарату

та зареєстровано його побічну дію, але на практиці, особливо у пацієнтів у критичному стані застосовують кілька препаратів, комбінація яких може викликати ураження печінки, хоча гепатотоксичність окремих препаратів незареєстрована.

Якщо потенційні причини та механізми розвитку неспецифічного реактивного гепатиту багаточисельні, то виникає питання – чому цей діагноз майже не зустрічається? Можливо саме ця форма гострого ураження печінки є причиною хронічного криптогенного гепатиту?

Вважаємо, це пов'язано головним чином з відсутністю чітких критеріїв діагностики. В основі діагностики є оцінка маркерів печінкової функції, які належать до функціональних печінкових тестів: сироваткова АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТ та білірубін. Гепатоцелюлярне ураження визначається як непропорційне підвищення рівнів АСТ та АЛТ у порівнянні з ЛФ. Холестатичне ураження визначається як непропорційне підвищення рівня ЛФ порівняно з рівнями АСТ та АЛТ. Збільшений рівень кон'югованого білірубіну свідчить про гепатоцелюлярне захворювання або холестаз [42]. Але найчастіше в практичній діяльності застосовують визначення тільки активності трансаміназ, що знижує клінічну значимість тесту. Відомо, що майже у 10% населення США рівень трансаміназ збільшений, а помірне збільшення (яким вважають збільшення менш ніж в 5 разів! відносно верхньої межі норми) є досить частим явищем [43]. За даними S. Radcke та співавт. (2015) відхилення функціональних печінкових тестів спостерігається у 21,7% населення [44]. Тому ж верхня межа норма також досить варіабельна та залежить від географічного положення, статі, метаболічного статусу та ін. [45, 46].

Інструментальні методи діагностики, які застосовують лише у частині хворих за окремими показаннями також виявились не зовсім інформативними. Зокрема, ультразвукове дослідження (УЗД) є методом вибору першої лінії при наявності гепатобіліарних симптомів [47]. Але УЗД у багатьох випадках не виявило причини збільшення трансаміназ у реанімаційних хворих [48]. Більш інформативними є комп'ютерна , у тому числі, мультиспіральна томографія, яка дозволяє виявити порушення структури печінки та їх характер [49], але цей метод також не є рутинним та розповсюдженим. Біопсія печінки у зв'язку з інвазивністю та специфічними ускладненнями також застосовується дуже рідко.

Заключення. Справжня розповсюдженість неспецифічного реактивного гепатиту не відповідає частоті патології у клінічних діагнозах. Низьку діагностику неспецифічного реактивного гепатиту можна пояснити не тільки необізнаністю лікарів, але відсутністю чітких критеріїв діагностики.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальшого вивчення визначення неспецифічного реактивного гепатиту та чітких критеріїв його діагностики.

References

1. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global epidemiology of chronic liver disease. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021 Jun 4;17(5):365-370. PMID: 34136143. PMCID: PMC8177826. doi: 10.1002/cld.1061
2. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 Nov;18(12):2650-2666. PMID: 31401364. PMCID: PMC7007353. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060
3. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
4. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010. Available from: https://icd.who.int/browse10/2010/en#
5. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 02/2022). Available from: https://icd.who.int/browse11/l-m/en
6. Popper H, Schaffner F. Liver: structure and function. NY-Toronto-London: McGraw-Hill Book Company Inc.; 1957. 777 p. doi: 10.1113/expphysiol.1957.sp001289
7. Gubergryts NB, Lukashevych GM. Kryptogennyy gepatyt: zagadochnyy i mnogolykyy [Cryptogenic hepatitis: mysterious and many-sided]. *Zdorov'ya Ukrayiny.* 2013;9:14-17. [Russian]
8. Nurmagomaev MS, Magomedova ZS, Kagramanova ZS. Lyteraturnyy obzor: khronycheskye gepatyty v klynyke vnutrennykh bolezney [Literature review: chronic hepatitis in the clinic of internal diseases]. *Nauchnoe obozrenye. Medytsynskye nauky*. 2016;5:77-91. [Russian]
9. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, Musa S, Grounds M, Rahman TM. 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*. 2009 Aug;35(8):1406-11. PMID: 19513695. doi: 10.1007/s00134-009-1511-7
10. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology.* 2019 Dec;70(6):2204-2215. PMID: 31215660. doi: 10.1002/hep.30824

11. Cheung A, Flamm S. Hepatobiliary Complications in Critically Ill Patients. *Clin Liver Dis.* 2019 May;23(2):221-232. PMID: 30947873. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.005
12. Jenniskens M, Langouche L, Van den Berghe G. Cholestatic Alterations in the Critically Ill: Some New Light on an Old Problem. *Chest*. 2018 Mar;153(3):733-743. PMID: 28847548. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.018
13. Jenniskens M, Güiza F, Oorts M, Vander Perre S, Derde S, Dufour T, et al. On the Role of Illness Duration and Nutrient Restriction in Cholestatic Alterations that Occur During Critical Illness. *Shock.* 2018 Aug;50(2):187-198. PMID: 29076974. PMCID: PMC6039378. doi: 10.1097/SHK.0000000000001001
14. Leonhardt S, Veltzke-Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015;19:131. PMID: 25886728. PMCID: PMC4407292. doi: 10.1186/s13054-015-0861-5
15. Jenniskens M, Langouche L, Vanwijngaerden YM, Mesotten D, Van den Berghe G. Cholestatic liver (dys)function during sepsis and other critical illnesses. *Intensive Care Med*. 2016 Jan;42(1):16-27. PMID: 26392257. doi: 10.1007/s00134-015-4054-0
16. Tan KK, Bang SL, Vijayan A, Chiu MT. Hepatic enzymes have a role in the diagnosis of hepatic injury after blunt abdominal trauma. *Injury*. 2009 Sep;40(9):978-83. PMID: 19535055. doi: 10.1016/j.injury.2009.02.023
17. Kozak DV. Dynamika pokaznykiv tsytolizu v umovakh politravmy [Dynamics of cytolysis in polytrauma]. *Shpytalna khirurgiya*. 2012;2:50-52. [Ukrainian]
18. Kalynkyn OG, Lobanov GV, Grydasova EY, Kalynkyn AO, Alyev EF. Proyavlenye metabolycheskoy reaktsyy u postradavshykh s mnozhestvennoy y sochetannoy travmoy taza v ostrom y rannem peryodakh travmatycheskoy bolezny [Manifestation of a metabolic reaction in patients with multiple and concomitant pelvic trauma in the acute and early periods of traumatic illness]. *Travmatologyya, ortopedyya y voennaya medytsyna*. 2019;1:16-23. [Russian]
19. Gudyma AA, Mykhaylyuk IA, Mykhaylyuk VM. Dynamika pokaznykiv zhovchoutvoryuvalnoyi funktsiyi pechinky u vidpovid na skeletnu, cherepno-mozkovu ta poyednanu travmy v ranniy period travmatychnoyi khvoroby [Dynamics of indicators of biliary function of the liver in response to skeletal, craniocerebral and combined injuries in the early period of traumatic illness]. *Medychna ta klinichna khimiya*. 2015;17(3):66-70. [Ukrainian]. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2015.v17.i3.5054
20. Blyznyuk RV, Uglyar YuV, Kozak DV. Vplyv khronichnogo gepatytu na dynamiku pokaznykiv tsytolizu i kholestazu v ranniy period pislya eksperymentalnoyi politravmy [Influence of chronic hepatitis on the dynamics of cytolysis and cholestasis in the early period after experimental polytrauma]. *Aktualnye problemy transportnoy medytsyny*. 2015;4(2):142-148. [Ukrainian]
21. Prydruga SM, Bondarenko YuI, Borys RM. Dynamika pokaznykiv tsytolizu ta endogennoyi intoksykatsiyi v period piznikh proyaviv travmatychnoyi khvoroby ta yikh korektsiya tiotryazolinom [Dynamics of cytolysis and endogenous intoxication in the period of late manifestations of traumatic disease and their correction by thiotriazoline]. *Klinichna ta eksperymentalna patologiya.* 2013;12(1(43)):42-45. [Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-4338.XII.1.43.2013.10
22. Kozak DV, Volkov KS. Elektronnomikroskopichnyy stan pechinky pry eksperymentalniy politravmi [Electron microscopic state of the liver in experimental polytrauma]. *Svit medytsyny ta biologiyi*. 2014;2(44):126-128. [Ukrainian]
23. Mykhaylyuk IA, Gudyma AA, Mykhaylyuk VM. Dynamika pokaznykiv tsytolizu v umovakh rannogo periodu travmatychnoyi khvoroby pislya skeletnoyi, cherepno-mozkovoyi travmy ta yikh poyednannya [Dynamics of cytolysis in the early period of traumatic disease after skeletal, traumatic brain injury and their combination]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2015;1:120-122. [Ukrainian]
24. Fox A, Sanderlin JB, McNamee S, Bajaj JS, Carne W, Cifu DX. Elevated liver enzymes following polytraumatic injury. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(6):869-74. PMID: 25479083. doi: 10.1682/JRRD.2013.10.0233
25. Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, Vrettou CS, Matta BF. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):298-303. PMID: 24067331. doi: 10.1093/bja/aet305
26. Nizamutdinov D, DeMorrow S, McMillin M, Kain J, Mukherjee S, Zeitouni S, et al. Hepatic alterations are accompanied by changes to bile acid transporter-expressing neurons in the hypothalamus after traumatic brain injury. *Sci Rep.* 2017 Jan 20;7:40112. PMID: 28106051. PMCID: PMC5247752. doi: 10.1038/srep40112
27. Fox A, Sanderlin JB, McNamee S, Bajaj JS, Carne W, Cifu DX. Elevated liver enzymes following polytraumatic injury. *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(6):869-74. PMID: 25479083. doi: 10.1682/JRRD.2013.10.0233
28. Dudchenko MA. Klynycheskye osobennosty techenyya kalkuleznogo kholetsystyta s reaktyvnym gepatytom i metody ikh lechenyya [Clinical features of the course of calculous cholecystitis with reactive hepatitis and methods of their treatment]. *Problemy ekologyy y medytsyny*. 2013;17(1-2):65-66. [Russian]
29. Thapa PB, Maharjan DK, Suwal B, Byanjankar B, Singh DR. Serum Gammaglutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in acute cholecystitis. *J Nepal Health Res Counc*. 2010;8(17):78-81.

30. Rangaswamy R, Singh CG, Singh HM, Punyabati P, Nyuwi KT. Impact of Biliary Calculi on the Liver. *J Clin Diagn Res*. 2017 Apr;11(4):PC04-PC07. PMID: 28571204. PMCID: PMC5449850. doi: 10.7860/JCDR/2017/24680.9738
31. Tkach SM. Zabolevanyya pecheny i pechenochnaya dysfunktsyya u bolnykh s serdechnoy nedostatochnostyu [Liver disease and hepatic dysfunction in patients with heart failure]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*. 2017;3:90-96. [Russian]
32. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail*. 2009 Feb;11(2):170-7. PMID: 19168515. PMCID: PMC2639422. doi: 10.1093/eurjhf/hfn031
33. van Deursen VM, Damman K, Hillege HL, van Beek AP, van Veldhuisen DJ, Voors AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail*. 2010 Jan;16(1):84-90. PMID: 20123323. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.08.002
34. Poelzl G, Eberl C, Achrainer H, Doerler J, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2009 Jul;2(4):294-302. PMID: 19808352. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.826735
35. Birrer R, Takuda Y, Takara T. Hypoxic hepatopathy: pathophysiology and prognosis. *Intern Med*. 2007;46(14):1063-70. PMID: 17634701. doi: 10.2169/internalmedicine.46.0059
36. Saner FH, Heuer M, Meyer M, Canbay A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. *Eur J Med Res*. 2009;14(12):541-6. PMID: 20149988. PMCID: PMC3351940. doi: 10.1186/2047-783x-14-12-541
37. Fuhrmann V, Jäger B, Zubkova A, Drolz A. Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Mar;122(5-6):129-39. PMID: 20361374. doi: 10.1007/s00508-010-1357-6
38. Chen T, Li R, Chen P. Gut Microbiota and Chemical-Induced Acute Liver Injury. *Front Physiol*. 2021 May 26;12:688780. PMID: 34122150. PMCID: PMC8187901. doi: 10.3389/fphys.2021.688780
39. Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1513-24. PMID: 24440671. PMCID: PMC3996054. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.020
40. Yang X, Lu D, Zhuo J, Lin Z, Yang M, Xu X. The Gut-liver Axis in Immune Remodeling: New insight into Liver Diseases. *Int J Biol Sci*. 2020 Jun 23;16(13):2357-2366. PMID: 32760203. PMCID: PMC7378637. doi: 10.7150/ijbs.46405
41. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 17;20(2):395. PMID: 30658519. PMCID: PMC6358912. doi: 10.3390/ijms20020395
42. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jan;112(1):18-35. PMID: 27995906. doi: 10.1038/ajg.2016.517
43. Oh RC, Hustead TR, Ali SM, Pantsari MW. Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluation. *Am Fam Physician*. 2017 Dec 1;96(11):709-715.
44. Radcke S, Dillon JF, Murray AL. A systematic review of the prevalence of mildly abnormal liver function tests and associated health outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:1-7. PMID: 25380394. doi: 10.1097/MEG.0000000000000233
45. Kolahdoozan S, Mirminachi B, Sepanlou SG, Malekzadeh R, Merat S, Poustchi H. Upper Normal Limits of Serum Alanine Aminotransferase in Healthy Population: A Systematic Review. *Middle East J Dig Dis*. 2020 Jul;12(3):194-205. PMID: 33062225. PMCID: PMC7548087. doi: 10.34172/mejdd.2020.182
46. Liu Z, Que S, Xu J, Peng T. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review. *Int J Med Sci*. 2014;11:925-35. PMID: 25013373. PMCID: PMC4081315. doi: 10.7150/ijms.8951
47. Vardar BU, Dupuis CS, Goldstein AJ, Vardar Z, Kim YH. Ultrasonographic evaluation of patients with abnormal liver function tests in the emergency department. *Ultrasonography.* 2022 Apr;41(2):243-262. PMID: 35026887. PMCID: PMC8942730. doi: 10.14366/usg.21152
48. Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, Vrettou CS, Matta BF. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool? *Br J Anaesth*. 2014 Feb;112(2):298-303. PMID: 24067331. doi: 10.1093/bja/aet305
49. Donners R, Zaugg C, Gehweiler JE, Boldanova T, Heim MH, Terracciano LM, Boll DT. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of diffuse liver disease: a multiparametric predictive modelling algorithm can aid categorization of liver parenchyma. *Quant Imaging Med Surg*. 2022 Feb;12(2):1186-1197. PMID: 35111615. PMCID: PMC8739153. doi: 10.21037/qims-21-384

UDC 616.36-002-36.11

Nonspecific Reactive Hepatitis – Unknown or Forgotten Diagnosis?
(Short Review and Invitation to Discussion)

Boichak M. P., Fedorova O. O., Illyashenko Yu. M.,
Zhurko M. M., Antonov A. B.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze and summarize information from the sources of scientific literature on nonspecific reactive hepatitis.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the study. The search was performed in Google Scholar, NCBI, PUBMED and Web of Science databases using PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) recommendations.

Results and discussion. Acute and chronic liver diseases rank as one of the leading places in the structure of pathology of internal organs. The consequence of these diseases in many cases is the development of cirrhosis of the liver, which ranks 11th among the leading causes of death and 15th among the causes of morbidity in the world. Among hepatopathies, nonspecific reactive hepatitis (code K75.2 for ICD-10; DB97 for ICD-11) is rarely mentioned and diagnosed – secondary hepatitis caused by several endogenous and exogenous factors that reflect the liver's response to any somatic disease. There are few publications on this problem, but there are many publications on the deviation of liver function tests: bilirubin, alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase in many pathological conditions, including in critically ill patients regardless of their trauma, cardiac and acute surgical pathology, intestinal disorders. Frequent signs of hepatic dysfunction in many diseases, along with a small number of clinical diagnoses of nonspecific reactive hepatitis, indicate a problem of underdiagnosis, which can be explained by the lack of clear clinical, laboratory and instrumental signs of this disease. Determination of biomarkers of the liver function used in routine clinical practice requires qualitative and quantitative clarification, ultrasound is not always informative, and computed tomography is not always available. This indicates the urgency of the problem of defining the concept and criteria for the diagnosis of nonspecific reactive hepatitis and the need for large-scale clinical studies, especially in critical conditions of various etiologies, in the pathogenesis of which are hemodynamic disorders and systemic inflammatory response.

Conclusion. The low diagnosis of nonspecific reactive hepatitis can be explained not only by the ignorance of doctors, but also by the lack of clear diagnostic criteria. The true prevalence of nonspecific reactive hepatitis does not correspond to the frequency of pathology in clinical diagnoses.

Keywords: liver, nonspecific reactive hepatitis, hepatic dysfunction, risk factors.

ORCID and contributionship:
Mykhaylo P. Boichak : 0000-0002-8289-6239 [A,E,F]
Olga O. Fedorova : 0000-0002-4575-3087 [A,B,E]
Yuriy M. Illyashenko : 0000-0002-4532-0038 [A,B,C,D]
Mykola M. Zhurko : 0000-0001-9490-9212 [A,B,D,E]
Andriy B. Antonov : 0000-0002-7597-362X [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Mykhaylo P. Boichak
Kyiv, Ukrainian Military Medical Academy,
Military Therapy Department
45, Gen. Almazova St., Kyiv 01010, Ukraine
tel: +380442800143, e-mail: mpboichak@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.021
УДК 616.36-002.1- 02-036.2:614 (477)
Райлян М. В., Чумаченко Т. О.,
Макарова В. І., Сємішев В. І.

ГОСТРИЙ ГЕПАТИТ НЕВИЗНАЧЕНОЇ ЕТІОЛОГІЇ: ЗАВДАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ В УКРАЇНІ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Стаття присвячена аналізу випадків гострого гепатиту невизначеної етіології та визначенню основних проблем та завдань епідеміологічного нагляду в Україні щодо емерджентної хвороби гострого гепатиту невизначеної етіології. Використано метод ретроспективного епідеміологічного аналізу даних про випадки гострого гепатиту невизначеної етіології, які знаходяться у відкритому доступі та бібліосемантичний метод. З'ясовано, що з 5 квітня по 27 травня 2022 року у 33 країнах у 5 регіонах Всесвітньої організації охорони здоров'я зареєстровано 650 випадків гострого гепатиту невизначеної етіології у дітей. Більшість зареєстрованих випадків (58 %) припадає на Європейський регіон Всесвітньої організації охорони здоров'я (22 країни).

За даними на 31 травня 2022 року найбільшу захворюваність на гострий гепатит невизначеної етіології серед дітей до 16 років мали такі країни, як Великобританія - 50,8 %, Іспанія - 11 %, Італія - 9,5 %, Португалія - 4,9 %, Нідерланди та Бельгія по 4,6 %. З 305 хворих дітей були госпіталізовані 237 осіб, це складає 77,7 % випадків. Найбільше було госпіталізовано у Великобританії – 65 % хворих, Італії - 11 % випадків, Іспанії - 8,0 % хворих. Всього у відділеннях інтенсивної терапії знаходилось 7,5 % хворих, найбільша кількість у Великобританії - 60,9 % випадків, Ірландії та Іспанії по 13 % хворих. У віковій структурі захворілих превалювали діти 5 років та молодше (76 %), за статтю - особи жіночої статі. Етіологія невідома, але простежується зв'язок випадків з аденовірусом 41 типу.

У хворих дітей до 16 років досліджувались зразки цільної крові, сироватки, сечі, змивів дихальних шляхів, по можливості, біопсії печінки. Загалом 199 випадків гострого гепатиту невизначеної етіології були досліджені на аденовірус, з яких 59,3 % були позитивними. У 204 хворих було проведено ПЛР-тестування на SARS-CoV-2, позитивні результати були у 11,8 % хворих. При проведені серологічного дослідження на SARS-CoV-2 зразків від 34 хворих позитивними були 67,6 % проб. У 72 хворих на гострий гепатит невизначеної етіології були дані про проведення щеплення проти COVID-19, з яких 61 хворий (85 %) не були щеплені. Вказується, що необхідно проводити виявлення ймовірних випадків гострого гепатиту невизначеної етіології, епідеміологічне розслідування кожного випадку, здійснювати інформування медичних працівників та обмін інформацією зі спеціалістами, санітарно-освітню роботу серед населення.

Ключові слова: гострий гепатит неясної етіології, громадське здоров'я, емерджентне захворювання, аденовірусна інфекція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету «Розробка інтелектуальних технологій оцінки епідемічної ситуації для підтримки прийняття управлінських рішень у сфері біобезпеки населення», Національний фонд досліджень України Конкурс проєктів із виконання наукових досліджень і розробок «Підтримка досліджень провідних та молодих учених» № держ. реєстрації проєкту 2020.02/0404.

Вступ. Проблеми виникнення емерджентних інфекцій в теперішній час не втрачають своєї актуальності. В кінці 2019 року людство узнало про новий коронавірус SARS-CoV-2, який швидко поширився світом і спричинив пандемію, яка забрала понад 6,3 млн життів в різних країнах світу [1]. В травні 2022 року з'явились повідомлення про випадки мавпячої віспи з країн, які не є ендемічними щодо вірусу – збудника хвороби і не пов'язані з подорожами до ендемічних країн [2]. Серед нових хвороб, що викликають занепокоєння, слід окремо виділити появлення випадків гострого гепатиту невизначеної етіології (ГГНЕ) у дітей [3-14]. Змінення епідемічної ситуації спричиняє нові виклики для систем громадського здоров'я в країнах світу.

В Україні ситуація ускладнюється жорсткою масштабною війною, яка була безпідставно розв'язана Російською Федерацією 24 лютого 2022 року. Війна зумовила чималу міграцію населення за кордон та переселення людей з зон військових дій до інших регіонів країни. Багато медичних працівників, у тому числі і лікарів різної спеціальності (епідеміологів, інфекціоністів, хірургів, гінекологів, ендокринологів, онкологів, анестезіологів тощо), необхідність в яких так гостро виражена сьогодні, рятуючи власне життя та життя своїх дітей,

виїхали в інші країни. Бомбардування, артилерійські обстріли та інші військові дії спричинили гуманітарну кризу та зниження якості життя населення [15]. Велика скупченість населення; знаходження людей в незадовільних гігієнічних умовах в бомбосховищах, підвалах та інших укриттях, стрес, нестача якісних продуктів харчування та води, ліків, кваліфікованої медичної допомоги, зростання кількості вогнепально-вибухових ран у населення, перебування без опалення, фінансова криза, втрата роботи та багато іншого сприяють поширенню різних інфекційних хвороб. Серед населення розповсюджуються такі хвороби як туберкульоз, педикульоз, гострі кишкові інфекцій, дифтерія, вітряна віспа, особливо небезпечні інфекції, ботулізм, ВІЛ-інфекція, сифіліс, вірусні гепатити В та С тощо. Знижується обсяг проведення профілактичних заходів, а саме спостерігається зниження охоплення профілактичними щепленнями та туберкуліновою пробою Манту, тестування для виявлення джерел збудників інфекційних хвороб, санації носіїв, санітарно-просвітницької роботи серед населення тощо. В цих складних умовах перед службою громадського здоров'я України стоїть завдання своєчасно та ефективно реагувати на виникнення нових біологічних ризиків для попередження поширення збудників та збереження здоров'я населення.

Метою дослідження було визначення основних проблем та завдань епідеміологічного нагляду в Україні щодо емерджентної хвороби ГГНЕ.

Матеріали та методи дослідження. Використано метод ретроспективного епідеміологічного аналізу даних про випадки ГГНЕ, які знаходяться у відкритому доступі та бібліосемантичний метод.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз сучасних даних наукової літератури та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) дозволив з'ясувати, що з 5 квітня 2022 року до ВООЗ почали надходити повідомлення, про випадки ГГНЕ у дітей в різних країнах світу [7]. Перші повідомлення про збільшення числа випадків тяжких гепатитів неясної походження надійшли з Великобританії. Агентство охорони здоров'я Великобританії (UKHSA) звернуло увагу на вищі, ніж зазвичай, показники гепатиту у дітей. Появлення випадків раптового гепатиту у дітей віком до 10 років відмічалось з січня 2022 року [8].

Гепатит – це захворювання, яке вражає печінку і може виникнути з ряду причин, включаючи кілька вірусних інфекцій, поширених серед дітей. Однак у розслідуваних випадках поширені віруси, що викликають гепатит, не були виявлені. Випадки переважно виникали у дітей віком до 5 років, у яких проявлялись початкові симптоми гастроентериту (діарея, нудота), за якими слідувало виникнення жовтяниці. Симптоми гепатиту включали такі ознаки: темна сеча; блідий, сірий стул; свербіж шкіри; пожовтіння очей і шкіри (жовтяниця); біль у м'язах і суглобах; постійне відчуття незвичайної втоми; втрата апетиту; і біль у животі [14]. У хворого підвищується рівень печінкових ферментів (аспартатамінотрансферази (АСТ) або аланінамінотрансферази (АЛТ)) до рівня понад 500 МО/л та жовтяниця [7].

Також повідомлення про такі випадки надійшли з Ірландії та Нідерландів. Фахівці звернули увагу на гострий початок та тяжкий перебіг хвороби з розвитком гострої печінкової недостатності [7].

У 33 країнах у 5 регіонах ВООЗ з 5 квітня по 27 травня 2022 року зареєстровано 650 випадків ГГНЕ у дітей. Більшість зареєстрованих випадків (58 %) припадає на Європейський регіон ВООЗ (22 країни), причому 34 % випадків спостерігалось у Сполученому Королівстві Великобританії, де на 7 червня 2022 р. вже налічувалося 240 випадків, та Північній Ірландії. З 650 ймовірних випадків принаймні 6 % дітей потребували трансплантації печінки та 1 % випадків закінчились смертю.

Оцінка динаміки поширення випадків ГГНЕ у Європейському регіоні показав, що станом на 20 травня 2022 р. було зареєстровано 29 випадків ГГНЕ у дітей віком до 16 років у 8 країнах світу (Бельгія, Болгарія, Греція, Італія, Португалія, Польща, Іспанія, Великобританія), а вже 31 травня 2022 року випадки ГГНЕ зареєстровано у 17 країнах світу, їх кількість дорівнювала 305 випадків, всього за 11 діб відбулося зростання захворюваності в 10,5 разів з додаванням ще 9 країн (Австрія, Кіпр, Данія, Ірландія, Нідерланди, Норвегія, Республіка Молдови, Сербія, Швеція), де почали реєструвати ГГНЕ [4].

За даними на 31 травня 2022 року найбільшу захворюваність на ГГНЕ серед дітей до 16 років мали такі країни, як Великобританія (50,8 % - 155 випадків), Іспанія (11 % - 34 випадки), Італія (9,5 % - 29 випадків), Португалія (4,9 % - 15 випадків), Нідерланди та Бельгія (по 4,6 % - 14 випадків) [4]. Також, у дітей було зареєстровано від 1 до 9 випадків ГГНЕ в інших країнах: Австрія і Кіпр (по 0,7 - 2 випадки), Болгарія (0,3 % - 1 випадок), Данія (2,3 % - 7 випадків), Греція і Норвегія (по 1,6 % - 5 випадів), Ірландія (2,6 % - 8 випадків), Польща (3 випадки), Республіка Молдова і Сербія (по 0,3 % - 1 випадку), Швеція 3 % (9 випадків) [4].

Аналіз вікової структури захворілих показав, що захворювання виникає переважно у дітей, більшість хворих (76 %) складали діти 5 років та молодші.

Оцінити дані щодо перебігу хвороби у дітей віком до 16 років було можливо при вивченні 180 випадків ГГНЕ (59 %) з 305 ймовірних випадків,

про які така інформація була в наявності. Було з'ясовано, що 82,2 % (148 випадків) вилікувались, 31 випадок перебуває під наглядом лікарів, що складає 17,2 % [4]. З 169 випадків у дітей, на яких була надана інформація, 13,6 % дітей перебувало у реанімаційному відділенні. Із 131 випадків, щодо яких була відома ця інформація, 10,7 % (14 випадків) отримали трансплантацію печінки. За цей період був зареєстрований один випадок смерті дитини від ГГНЕ [4].

З 305 хворих на ГГНЕ дітей були госпіталізовані 237 осіб, це складає 77,7 % випадків [4]. Найбільше було госпіталізовано у Великобританії – 65 % хворих, Італії - 11 % випадків, Іспанії - 8,0 % хворих. Всього у відділеннях інтенсивної терапії знаходилось 7,5 % хворих, найбільша кількість у Великобританії - 60,9 % випадків, Ірландії та Іспанії по 13 % хворих [2].

Вивчення розподілу випадків ГГНЕ за статтю виявило превалювання серед хворих осіб жіночої статі.

Вивчення причин виникнення ГГНЕ досі не дало результату. З 5 класичних причин вірусних гепатитів збудники гепатитів B, C і D в основному поширюються через кров або біологічні рідини, про що не повідомлялось, при вірусних гепатитах типів A і E збудники передаються переважно через їжу або воду [18-20]. У публікаціях, що проаналізовано, зазначено, що ці типи вірусних гепатитів були виключені шляхом тестування, хоча, відомо, що тести на антитіла до вірусу гепатиту E можуть бути хибнонегативними [14].

У Європі та Північній Америці, де жовта лихоманка або інші геморагічні лихоманки не є ендемічними, такі агенти, як вірус Епштейна-Барр, вірус простого герпесу та лептоспіроз, серед багатьох інших, можуть викликати гепатит, але зазвичай у поєднанні з іншими ознаками та симптомами за межами печінки, які не виявлялись у описаних випадках [17]. Можливими причинами гепатитів також може бути хімічне отруєння харчовими продуктами чи напоями, або могла статися фальсифікація інших продуктів [14]. Невідомо, скільки випадків супроводжувалось жовтяницею.

Дослідники звернули увагу, що у Сполученому Королівстві нещодавно спостерігалось збільшення активності аденовірусу, який циркулює разом з SARS-CoV-2. Аденовірусна інфекція, спричинена аденовірусом 41 типу, раніше мала схожу клінічну картину. Ця антропонозна інфекція найчастіше викликає респіраторні захворювання, але в залежності від типу може також викликати гастроентерит (запалення шлунку або кишечнику), кон'юнктивіт та цистит. Сьогодні відомо понад 50 типів імунологічно різних аденовірусів, які можуть викликати інфекції у людей. Для аденовірусу 41 типу характерна діарея, блювота та лихоманка, респіраторні симптоми [13-14].

У хворих дітей до 16 років відбирався матеріал та досліджувався на аденовірус. Так, досліджувались зразки цільної крові, сироватки, сечі, випорожнення, змивів дихальних шляхів, по можливості, біопсії печінки. Загалом 199 випадків ГГНЕ були досліджені на аденовірус, з яких 59,3 % були позитивними. Найвищі позитивні результати (68,6 %) були у дослідженні цільної крові [4]. У 204 хворих було проведено ПЛР-тестування на SARS-CoV-2, позитивні результати були у 11,8 % хворих. При проведені серологічного дослідження на SARS-CoV-2 зразків від 34 хворих позитивними були 67,6 % проб. У 72 хворих на ГГНЕ були дані про проведення щеплення проти COVID-19, з яких 61 хворий (85 %) не були щеплені [4]. Проводяться додаткові дослідження, щоб зрозуміти зв'язок розвитку гепатиту у дітей із імунними факторами та впливом недавніх чи супутніх інфекцій.

Слід звернути увагу, що фактичне число випадків може бути заниженим, тому що випадки не реєструвались, як випадки ГГНЕ.

Відомо, що більшість випадків продовжують реєструватися як спорадичні. Джерело та спосіб передачі збудника ГГНЕ ще не встановлено.

Для розуміння закономірностей поширення збудника ГГНЕ та епідеміології хвороби для розробки ефективних та дієвих заходів контролю та профілактики випадків ГГНЕ необхідна якомога повна реєстрація випадків та їх розслідування. ВООЗ та Європейські Центри контролю та профілактики хвороб (ECDC) підтримують країни в розслідуванні випадків та збору інформації, де реєструються випадки ГГНЕ. Для реєстрації випадків у Європі створена єдина система збору інформації The European Surveillance System (TESSy) [7]. Вся інформація передається в організації по боротьбі з гепатитами і клінічні організації, Європейську організацію по вивченню печінки, Європейську спільноту клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID), Європейську спільноту дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (ESPGHAN) [3].

В Україні для попередження поширення збудників інфекційних хвороб та захисту населення від ризику інфікування створена потужна система епідеміологічного нагляду (спостереження), яка представляє собою систематичний та безперервно діючий збір, облік, складання та аналіз, тлумачення, поширення даних медико-санітарного призначення, епідемічного благополуччя населення і показників середовища життєдіяльності для оцінки і прийняття необхідних відповідних заходів в сфері громадського здоров'я [16]. Метою обліку, звітності та епідеміологічного нагляду (спостереження) за

інфекційними хворобами є захист населення, від ризику зараження інфекційними хворобами, а також попередження їх подальшого поширення за межі територій, де була зареєстрована інфекційна хвороба. Для обліку випадків створюється визначення випадку – перелік критеріїв (клінічні, епідеміологічні та лабораторні), які для мети здійснення епідеміологічного нагляду (спостереження) повинні бути враховані для прийняття рішення про наявність або відсутність певної інфекційної хвороби або події/стану у здоров'ї пацієнта. Зараз для епідеміологічного нагляду використовується визначення ймовірного випадку, розробленого ВООЗ/ECDC, визначення підтвердженого випадку не застосовується.

Заключення. При проведенні аналізу щодо реєстрації нової інфекції ГГНЕ у світі, з'ясовано, що треба оцінити ризик виникнення інфекції на глобальному рівні. Необхідно проводити епідеміологічні розслідування кожного випадку ГГНЕ для виявлення спільних контактів, факторів ризику тощо. Також, треба продовжувати обмін інформацією зі спеціалістами, які задіяні в дослідженні цієї інфекції (сімейні лікарі, педіатри, інфекціоністи, працівники лабораторій, епідеміологи тощо). Ця інформація необхідна для розробки документів, щодо визначення ймовірного випадку, лабораторного дослідження, діагностиці, лікування тощо. Медичні працівники повинні бути проінформовані щодо виявлення хворих на ГГНЕ, реєстрацію випадків, направлення на своєчасне лікування, встановлення причин виникнення та проведення протиепідемічної та профілактичної роботи в осередку інфекції. Необхідно забезпечити своєчасне лабораторне дослідження хворих на ГГНЕ. Ретельно проводити розслідування підозрілих випадків захворювання печінки. Для України, необхідно проводити санітарно-освітню роботу серед населення щодо існування нової загрози для громадського здоров'я.

За рекомендаціями ВООЗ необхідно дотримуватись загальних правил щодо профілактики інфекцій, таких як гігієна рук, дотримання дистанції, уникати скупченості людей, використовувати медичні маски тощо.

Перспективи подальшого дослідження. На даний час потрібна подальша робота щодо виявлення випадків у інших країнах та Україні. Проводити вивчення цієї інфекції, щоб прогнозувати майбутні рівні захворювання та її профілактики. Навчати медичний персонал проводити реєстрацію ГГНЕ, встановлювати причини захворювання, фактори передачі тощо. Проводити постійний епідеміологічний нагляд за цією інфекцією. Всім країнам треба виявляти, розслідувати та сповіщати про таки випадки. Аналіз отриманих даних може надати напрям до встановлення джерела інфекції, факторів ризику.

ВООЗ рекомендує проводити секвенування вірусу, відбирати матеріали для проведення лабораторно дослідження у хворого крові (цільна кров є більш чутливою, ніж сироватка), сечі, калу, біопсії печінки.

References

1. Salahshoori I, Mobaraki-Asl N, Seyfaee A, Mirzaei Nasirabad N, Dehghan Z, Faraji M, et al. Overview of COVID-19 Disease: Virology, Epidemiology, Prevention, Diagnosis, Treatment, and Vaccines. *Biologics*. 2021;1:2–40. doi: 10.3390/biologics1010002
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Monkeypox multi-country outbreak –2022 May 23.* Stockholm: ECDC; 2022.
3. WHO Multi-Country-Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 2022 Apr 23. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022 DON376?fbclid=IwAR0nXG0s6ZVCVU29QfDmkwMwO72jMVktCdGDWZmnZ21UCiH9b1ehu1vINi8
4. ECDC, WHO Joint ECDC-WHO Regional office for Europe Hepatitis of unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. 2022 May 31. Available from: https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance/?fbclid=IwAR1DD1c9MQqVCcs4dzr2_Odjo5uofvry8V2tMwNV0t7SLzxLsR5Rc10qaYw
5. UK Health Security Agency, Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England. Technical briefing 3. 2022 May 9. p. 35. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf
6. WHO Acute hepatitis of unknown aetiology in children – Multi- country. 2020 May 27. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/DON-389
7. World Health Organization. Disease Outbreak News; Multi-Country – Acute, severe hepatitis of unknown origin in children. 2022 Apr 23. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON376
8. UK Health Security Agency. News story. Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation. 2022 Apr 6. Available from: https://www.gov.uk/government/news/increase-in-hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-under-investigation#full-publication-update-history.
9. World Health Organization. Disease Outbreak News; Acute hepatitis of unknown aetiology in children - Multi-country. 2022 May 27. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON389

10. ECDC risk assessment on the Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children. 2022 Apr 28. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children
11. United States Centres for Disease Control Health Advisory, Updated Recommendations for Adenovirus Testing and Reporting of Children with Acute Hepatitis of Unknown Etiology. 2022 May 11. Available from: https://emergency.cdc.gov/han/2022/han00465.asp
12. Joint ECDC-WHO Regional Office for Europe Hepatitis of Unknown Origin in Children Surveillance Bulletin. 2022 May 20. Available from: https://cdn.ecdc.europa.eu/novhep-surveillance
13. The United Kingdom Health Security Agency (UKHSA) Acute Hepatitis Technical Briefing 3. 2022 May 19. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/acute-hepatitis-technical-briefing
14. Siva N. Hunt begins for the cause of acute hepatitis cases. *Lancet*. 2022 May 7; 399(10337):1765. PMID: 35526541. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00818-2
15. Chumachenko D, Chumachenko T. Ukraine war: The humanitarian crisis in Kharkiv. *BMJ*. 2022 Mar 25;376:o796. PMID: 35338030. doi: 10.1136/bmj.o796
16. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. Nakaz N 1726 vid 30 lypnya 2020 roku. *Pro zatverdzhennya Poryadku vedennya obliku, zvitnosti ta epidemiolohichnoho nahlyadu (sposterezhennya) za infektsiynymy khvorobamy ta Pereliku infektsiynykh khvorob, shcho pidlyahayut reyestratsiyi* [On approval of the Procedure for keeping records, reporting and epidemiological surveillance (surveillance) of infectious diseases and the List of infectious diseases subject to registration]. [Ukrainian]
17. Gershman M, Staples JE. *Infectious diseases related to travel: Yellow fever*. Pink Book. Centers for Disease Control and Prevention; 2015.
18. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, Eds. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hepatitis B*. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.
19. Immunization Action Coalition. Unusual cases of hepatitis B virus transmission. Available from: http://www.flourishpaediatrics.com.au/docs/unusual-cases-of-hepatitis-b-virus-.pdf
20. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, Eds. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: Hepatitis A.* 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2015.

UDC 616.36-002.1- 02-036.2:614 (477)

Acute Hepatitis of Unknown Etiology:
the Task of Epidemiological Surveillance in Ukraine in Modern Conditions

Railian M. V., Chumachenko T. O.,
Makarova V. I., Semishev V. I.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze cases of acute hepatitis of undetermined etiology and define the main problems and tasks of epidemiological surveillance in Ukraine for emergent disease of acute hepatitis of unknown etiology.

Materials and methods. The method of retrospective epidemiological analysis of data from open sourses on cases of acute hepatitis of undetermined etiology and the bibliosemantic method were used.

Results and discussion. It was found that from April 5 to May 27, 2022, 650 cases of acute hepatitis of undetermined etiology in children were registered in 33 countries in 5 World Health Organization regions. The majority of reported cases, 58%, are in the World Health Organization European Region (22 countries).

According to data as of May 31, 2022, we realized that the highest incidence of acute hepatitis of unknown etiology among children under 16 years old was observed in countries such as Great Britain – 50.8%, Spain – 11%, Italy – 9.5%, Portugal – 4.9%, the Netherlands and Belgium – 4.6% each, Austria and Cyprus – 0.7% each, Denmark – 2.3%, Greece and Norway – 1.6% each, and Ireland – 2.6%. Out of 305 patients with acute hepatitis of unknown etiology, 237 people were hospitalized, which is 77.7% of cases. Most of them were hospitalized in the UK – 65% of patients, Italy – 11% of cases, Spain – 8.0% of patients. In total, 7.5% of patients were in intensive care units, the largest number was in the UK – 60.9% of cases, Ireland and Spain – 13% of patients.

In the age and sex structure of the diseased, children aged 5 years and younger (76%) and female persons prevailed. The etiology is unknown, but there is an association of cases with adenovirus type 41.

Samples of whole blood, serum, urine, feces, airway washes, and, if possible, liver biopsies were examined in sick children under 16 years old. A total of 199 cases of acute hepatitis of unknown etiology were tested for adenovirus, of which 59.3% were positive. PCR testing for SARS-CoV-2 was performed in 204 patients, and 11.8% of patients had positive results. Serological tests for SARS-CoV-2 samples of 34 patients were

positive, 67.6% of samples. Vaccination against COVID-19 was reported in 72 patients with acute hepatitis of unknown etiology, of which 61 patients (85%) were not vaccinated.

Conclusion. It is indicated that it is necessary to identify possible cases of acute hepatitis of undetermined etiology, implement epidemiological investigation of each case, inform medical workers and exchange information with specialists, practice educational work among the population.

Keywords: acute hepatitis of unknown etiology, public health, emergent diseases, adenovirus infection.

ORCID and contributionship:
Maryna Railian : 0000-0002-1587-4435 [A,B,C,D]
Tatyana Chumachenko : 0000-0002-4175-2941 [A,D,E,F]
Victoria Makarova : 0000-0003-4104-0052 [C,D]
Victor Semishev : 0000-0002-5061-7258 [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Maryna V. Railian
Kharkiv National Medical University,
Epidemiology Department
4, Nauky Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380509340323, e-mail: railyan77@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.06.2022 р.
Рекомендовано до друку on-line рішенням редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.027
УДК 616.37-002-037-06:616-002.77]-036.1-07
Телекі Я. М., Христич Т.М., Оліник О. Ю., Ібрагімов Е. Ю., Городинський С. І.

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ПАНКРЕАТИТУ НА ТЛІ ДЕЯКИХ РЕВМАТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Мета. Вивчення основних патогенетичні механізми ураження підшлункової залози на тлі системних захворювань сполучної тканини на підставі аналітичного аналізу сучасних літературних даних.

Матеріал та методи. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати. Основною патогенетичною ланкою розвитку панкреатиту при системних захворюваннях сполучної тканини є васкуліт підшлункової залози. Важливу у цьому процесі відіграють підвищена експресія молекул адгезії із активацією лейкоцитів і ендотеліальних клітин, депонування циркулюючих імунних комплексів у стінці судин, вироблення антитіл до ендотеліальних клітин, базальних мембран капілярів. При системному червоному вовчаку, за даними різних авторів, частота артериїту дуже різниться: показники варіюють від 6,2, 7,4 до 53%. При ревматоїдному артриті частота артериїту судин підшлункової залози досягає 50%, при системній склеродермії – 17%. Вторинний синдром Шегрена поєднується з аутоімунним панкреатитом у чверті випадків, але не є його причиною. При таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, системна склеродермія та системний червоний вовчак виробляються антитіла, які можуть атакувати фосфоліпіди клітинних мембран (особливо при системному червоному вовчаку (у 70% випадків), тобто розвивається антифосфоліпідний синдром. При ревматизмі зміни підшлункової залози вивчалися лише у поодиноких роботах. Встановлено, що метаболічні порушення зустрічаються при багатьох ревматичних захворюваннях. Так знижена толерантність до глюкози спостерігається у 7-74% пацієнтів, гіперхолестеринемія та тригліцеридемія – у 50-75% осіб, артеріальна гіпертензія у 25-50% випадків.

Висновки. Діагностика панкреатиту при системних захворюваннях сполучної тканини дуже складна. Його прояви маскуються ураженням інших органів. Наявність чутливіших методів діагностики, їх доступність можуть надати можливість виявляти симптоми панкреатиту раніше, що сприятиме призначенню оптимального лікування, поліпшить прогноз, якість життя та виживаність таких пацієнтів.

Ключові слова: системні захворювання сполучної тканини, патогенез, панкреатит, підшлункова залоза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування», № державної реєстрації 0117U002353.

Вступ. У патогенезі системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) значне місце займають васкуліти, їх відносять до вторинних, вони супроводжуються запаленням судинної стінки [1]. Ключову роль при цьому відіграють підвищена експресія молекул адгезії із активацією лейкоцитів і ендотеліальних клітин, депонування циркулюючих імунних комплексів у стінці судин, вироблення антитіл до ендотеліальних клітин, базальних мембран капілярів [2]. Тому частим проявом є васкулітна нейропатія. Вона проявляється гострим/підгострим болем, який носить характер пульсуючого або ниючого, слабкістю, парестезіями, втратою чутливості у місці інервації. Поступово розвивається мультифокальна нейропатія або множинний мононеврит. Це відбувається поряд із такими симптомами, як міальгії, артралгії, втрата маси тіла, респіраторні порушення, гематурія, висипні елементи, абдомінальний біль [3].

При СЗСТ підшлункова залоза (ПЗ) вражається рідко. У зв'язку з цим практичні лікарі недостатньо знайомі з особливостями перебігу панкреатиту (який може бути важким, призводити до ускладнень і летального результату) при цій патології.

Метою дослідження стало вивчення основних патогенетичних механізмів ушкодження підшлункової залози на тлі системних захворювань сполучної тканини на підставі аналітичного аналізу сучасних літературних даних.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати дослідження та їх обговорення. Основою патогенезу панкреатиту при СЗСТ вважають васкуліт ПЗ [4]. Найбільша кількість випадків артериїту судин ПЗ при колагенозах було описано T. Yoshimine (1987). Так, при вузликовому периартериїті частота некротизуючого артериїту панкреатичних судин досягає 60%. K. Suda виявляв зміни інтрапанкреатичних артерій дрібного і середнього калібру ще частіше – в 71% випадків. При системному червоному вовчаку (СЧВ), за даними різних авторів, частота артериїту дуже різниться: показники варіюють від 6,2, 7,4 до 53% [5]. При ревматоїдному артриті частота артериїту судин ПЗ досягає 50%, при системній склеродерміїі – 17% [6].

Більшість авторів підкреслюють, що уражаються переважно артерії головки ПЗ у порівнянні із судинами тіла і хвоста залози. Як правило, навколо ураженої артерії визначаються дрібні некрози і крововиливи, можливий тромбоз артерій, але масивний некроз паренхіми ПЗ не розвивається. Хронічний вовчаковий панкреатит, як і банальний, супроводжується кальцифікацією ПЗ, формуванням псевдокіст [7]. прогресування зовнішньосекреторної панкреатичної недостатності. Крім класичного перебігу панкреатиту, зустрічається аутоімунний панкреатит, який вперше було описано при ревматоїдному артриті.

Хоча при РА артериїт інтрапанкреатичних судин спостерігається у половині випадків, частота зниження фекальної еластази-1 становить лише 4% [8]. При використанні більш чутливих тестів для оцінки зовнішньосекреторної функції ПЗ частота панкреатичної недостатності виявляється вище. Так, A. D'Ambrosi et al. (1998) при виконанні у хворих секретин-церулеїнового тесту виявили зниження його результатів у 30% випадків, а при поєднанні основного захворювання з вторинним синдромом Шегрена – в 58,3% випадків [9]. Вторинний синдром Шегрена поєднується з аутоімунним панкреатитом у чверті випадків, але не є його причиною [10, 11]. При вторинному синдромі Шегрена можливе підвищення панкреатичних ферментів і CA-19-9 (карбогідратний (вуглеводний) антиген 19-9) – маркер карциноми підшлункової залози) в крові. Можливо поєднання вторинного синдрому Шегрена зі склерозуючим холангіопанкреатитом і ретроперитонеальним фіброзом, інтерстиційною пневмонією [12].

За хвороби Шегрена морфологічні зміни ПЗ вивчені більш детально. K.J. Bloch et al. (1965) проаналізували 62 випадки цих змін [13]. Найбільш типовими були атрофія і дезорганізація паренхіми залози, ділянки заміщення ацинарної тканини васкуляризованою сполучною тканиною, виражена клітинна інфільтрація, онкоцитарні зміни в частині ацинусів [14]. R. Nakamura et al. (1981) при дослідженні шести ПЗ, отриманих при аутопсії у пацієнтів з хворобою Шегрена, також описали атрофію ацинусів, онкоцитарні зміни ацинарних і протокових клітин, інтерстиційний фіброз ПЗ, ектазію ацинусів із формуванням еозинофільних «корків», жирову інфільтрацію паренхіми. Показано, що при хворобі Шегрена формуються антитіла до карбоангідрази II, яка міститься в цитоплазмі протокового епітелію багатьох екзокринних залоз [15].

Хвороба Шегрена часто поєднується зі склерозуючим холангіопанкреатитом, що останнім часом вважається основним симптомом аутоімунного панкреатиту [13]. Але слід підкреслити, що невропатичні симптоми можуть бути першими, що утруднює діагностику. Нейропатична симптоматика попереджає клінічні симптоми хвороби Шегрена у 40% випадків. Існують різні форми периферійної нейропатії (сенсорна атаксична, больова сенсорна без сенситивної атаксії, нейропатія трійчастого нерву, множинні черепні нейропатії, радикулонейропатії тощо). Ці симптоми супроводжуються поступово наростаючою м'язовою слабкістю у згиначах і розгиначах стоп, часто спостерігається пурпурна висипка, високий ризик виникнення лімфоми [16].

Саме при синдромі Шегрена був описаний аутоімунний панкреатит у хворого з ревматоїдним артритом. Аутоімунний панкреатит – це особа форма панкреатиту, який клінічно часто проявляється механічною жовтяницею з морфологічними змінами структури підшлункової залози (що часто приймається за пухлину органу), а також із хорошою відповіддю на кортикостероїди. Характерною гістологічною картиною є лімфоплазмоцитарна інфільтрація з фіброзом залози. Виділяють два типи аутоімунного панкреатиту. *Перший тип* є одним із варіантів маніфестації системної аутоімунної відповіді при IgG4-асоційованому захворюванні. Виявляється підвищення концентрації IgG4 у сироватці крові з одночасно перебігаючим фіброзним запальним процесом і в інших органах (жовчних шляхах, печінці, слинних і сльозних залозах, заочеревинного простору, аорти, органів середостіння, у нирках, сечовому міхурі, у щитоподібній залозі, легенях, ЦНС, простаті, лімфовузлах). *Другий тип* є захворюванням, яке стосується тільки підшлункової залози, часто без виразного збільшення концентрації IgG4.

Слід зауважити, що клініка і першого, і другого типу часто є такою при раку підшлункової залози. Але спочатку виникає безбольова жовтяниця, механічного ґенезу (у 30-50% випадків), вона зумовлюється компресією жовчних шляхів збільшеною голівкою або склерозуючим холангітом. Інтенсивність жовтяниці може змінюватися або вона може зникати. Абдомінальний біль при цьому має слабку інтенсивність. Іноді пацієнти звертаються за

медичною допомогою за наявності вираженої зовнішньосекреторної недостатності або цукрового діабету.

При лабораторному дослідженні встановлюють гіпербілірубінемію, підвищення ферментів, які вказують на холестаз, гіпергамаглобулінемію, підвищення IgG або IgG4, CA 19-9 (особливо при ураженнях жовчних шляхів). Доволі часто виявляють аутоантитіла до карбоангідрази II, лактоферину, гладких м'язів, визначають антимітохондріальні, антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор.

Використовуючи візуалізуючі методи дослідження виявляють дифузні або вогнищеві зміни у підшлунковій залозі. На УЗД, КТ, МРТ дифузна форма характеризується збільшенням розмірів, порушенням архітектоніки органу, що має назву «ковбасоподібна підшлункова залоза». У 10-40% пацієнтів на КТ, МРТ визначають тканину із зниженою щільністю (що визначається як сумка), яка розташована по краях залози. Цей симптом вважається специфічним для аутоімунного панкреатиту. При динамічній КТ і МРТ виявляють уповільнення сигналу паренхіми підшлункової залози. Псевдокісти не характерні, зустрічаються кальцинати. Вогнищеву форму аутоімунного панкреатиту важко диференціювати з раком підшлункової залози. При ендоскопічній ультрасонографії поряд із збільшенням розмірів, зменшенням ехогенності характерні гіперехогенні включення, які відповідають стиснутим протокам. За допомогою ЕРХПГ (ендоскопічної ретроградної холецисто-панкреатографії) виявляються множинні звуження вірсунгової протоки і невеликі (<5 мм) розширення протоки проксимальніше до місця звуження. Ці ознаки найменш характерні для раку підшлункової залози.

Диференційну діагностику також необхідно проводити з раком жовчних шляхів, первинним цирозом печінки, хронічним алкогольним панкреатитом, лімфомами, метастазами раку нирки у підшлункову залозу [12].

Оскільки у даному інформаційному періоді аутоімунний панкреатит відносять до групи IgG4-залежних захворювань вважаємо доцільним надати коротеньку справку. IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) виділено в окрему нозологічну одиницю близько 10 років. У 2012 році було прийнято уніфіковану номенклатуру IgG4-33, запропоновано діагностичні критерії [17, 18]. IgG4- 33 уражає осіб середнього та старшого віку (50-70 років), хоча є і у дітей. Хворіють переважно чоловіки. Процес у першу чергу локалізується у панкреатобіліарній системі. Гендерні відмінності менш виражені у пацієнтів із залученням слинних залоз. Рівень IgG4-33 підвищений при синдромі Шегрена, ситемному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті (у 46%), причому підвищений рівень часто корелює з активністю захворювання. Підвищення рівня IgG4-33 зустрічається також при раку ПЗ, еозинофільному гранульоматозі з поліангіїтом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції [18].

Морфологічними ознаками IgG4-33 є щільний лімфоцитарний інфільтрат з високим вмістом $IgG4^+$ -плазматичних клітин, спіралеподібний фіброз, флебіт з облітерацією просвіту судин. Можливими є флебіт без облітерації з підвищеним вмістом еозинофілів. При кількісному визначенні $IgG4^+$-плазматичних клітин їх повинно бути більше 10 або індекс $IgG4^+$ / IgG^+ повинен бути більшим 40.

Хвороба практично вражає усі системи органів, приблизно у 40% вражається одна система. Існує перелік захворювань з клінічною та морфологічною картиною IgG4-залежного захворювання. Це злоякісні утворення (лімфома, саркома, рак підшлункової залози, холангіокарцинома), саркоїдоз, системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), васкуліти (гранульоматоз із поліангіїтом, гігантоклітинний артериїт, артериїт Такаясу), гістіоцитоз (лангергансоклітинний гістіоцитоз, тощо) [19].

Симптоматика варіює залежно від локалізації, починається з набряку слинних, та слізних залоз, лімфатичних вузлів, згодом розвивається обструкція проток підшлункової залози, сечоводів. Клініка може проявлятися наявністю дисфункції органів (гіпофізарна недостатність, ниркова недостатність) і виникненням невідкладних станів (гострий аортальний синдром, пахіменінгіт, панкреатит).

Для остаточного підтвердження наявності IgG4-залежного захворювання існують такі критерії, як рівень IgG4, гістологічне та імуногістохімічне дослідження, симптоматика порушень слізних та слинних залоз, паравертебральні м'якотканинні пучки у грудній клітці, дифузне збільшення підшлункової залози і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю, потовщення ниркової миски, м'яких тканин або їх поєднання. У заочеревинному просторі слід виділити наступні критерії: дифузне потовщення стінки черевної аорти, м'якотканинні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій. Для встановлення діагнозу необхідно набрати щонайменше 19 балів [19].

При *системному червоному вовчаку* (СЧВ) можливі кілька варіантів ураження ПЗ (якщо розглядати з точки зору етіологічних моментів). Це може бути специфічний вовчаковий (аутоімунний) гострий або хронічний панкреатит, лікарський панкреатит (викликаний кортикостероїдами, азатіоприном, 6-меркаптопурином або тіазидними діуретиками), вірусний панкреатит (у тому числі цитомегаловірусний), банальний панкреатит

(алкогольний, біліарний та ін.). Можливі інфаркти ПЗ внаслідок тромбозів у рамках антифосфоліпідного синдрому [20].

Гострий вовчаковий панкреатит може бути першим проявом СЧВ або розвиватися впродовж першого року після встановлення діагнозу (в 44% випадків панкреатит діагностують саме в ці терміни) [21, 22]. Частота гострого вовчакового панкреатиту становить 4,5-12,5%. Вік пацієнтів – 12-56 років (в середньому 24-27 років); можливий розвиток панкреатиту при ювенільному СЧВ [23, 24, 25]. Співвідношення чоловіків і жінок 3: 26 (88% жінок). Зазвичай панкреатит розвивається за високої активності СЧВ (84% випадків). Крім високої активності СЧВ, розвиток панкреатиту асоціюється з паротитом [26], гіпертригліцеридемією, психічними порушеннями, плевритом і анемією [27].

У клінічній картині найчастішим симптомом панкреатиту є абдомінальний біль (88%), рідше блювота (67%). Майже в усіх хворих має місце «ухилення» ферментів у кров (97%). Особливістю вовчакового панкреатиту є низька інформативність УЗД (всього 45%) і КТ (24%) [28]. Можливо важкий перебіг панкреатиту, розвиток ускладнень – формування рідинних колекторів, псевдокіст з їх розривом, псевдоаневризм із кровотечами [29, 30].

Летальність при гострому вовчаковому панкреатиті при призначенні кортикостероїдів – 20%, а без них - 61% [31]. Отже, вкрай важливо розібратися, чи є панкреатит вовчаковим (у цьому випадку необхідно призначати кортикостероїди) або лікарським (тоді необхідно пам'ятати, що кортикостероїди можуть бути його причиною). Слід зауважити, що кортикостероїди й азатіоприн відносяться до І класу лікарських препаратів розвитку лікарського панкреатиту [32] (за ймовірністю виникнення). Тобто, ризик медикаментозного панкреатиту при СЧВ високий.

При таких захворюваннях, як ревматоїдний артрит, системна склеродермія та системний червоний вовчак виробляються антитіла, які можуть атакувати фосфоліпіди клітинних мембран (особливо при системному червоному вовчаку (у 70% випадків). Ці антитіла діють токсично на тканини організму. Крім того, приєднуючись до стінок судин, тромбоцитів, вони сприяють тромбозам. У 1994 році цей синдром було названо *антифосфоліпідним*, а на честь англійського ревматолога Х'юза, який вперше його описав, назвали синдром його ім'ям (синдром Х'юза - Hughes).

Слід вказати, що антифосфоліпідний синдром частіше зустрічається при системному червоному вовчаку, як асоційований з іншими хворобами. Він може бути первинним (не асоційованим із іншими захворюваннями). Часто синдром розвивається, але не виявляється (тоді він діагностується як серонегативний). Основним патогенетичним механізмом вважається протромботична дія антифосфоліпідних антитіл (АФА), а саме, вовчакового антикоагулянта, антикардіоліпідних антитіл до b-2-глікопротеїну. Тим не менш, антитіл до фосфоліпідів є багато, серед них, наприклад, є антитіла до факторів згортання крові, антитіла до протикоагулянтів тощо.

Клінічна картина антифосфоліпідного синдрому різноманітна, вона залежить від розміру уражених судин, швидкості тромбозу судин, функціонального призначення (артерії, вени), місцем розташування (легені, серце, печінка, підшлункова залоза, нирки тощо). Для тромбозів дрібних судин характерний легкий перебіг, симптоми появляються повільно, імітуючи хронічні захворювання (гепатит, хворобу Альцгеймера). У свою чергу, при швидкому процесі відриву тромбу розвивається катастрофічний перебіг, який має летальний результат. Отже катастрофічний антифосфоліпідний синдром розвивається швидко впродовж декількох днів або тижня, включає лихоманку, задуху, біль у животі, периферичні набряки, пурпурні висипки на шкірі, порушення свідомості, дихальну, серцеву, ниркову недостатність. Може діагностуватися гемолітична анемія, тромбоцитопенія та інші прояви ДВЗ-синдрому. Смертельні випадки реєструються у 50%.

Таким чином, симптомокомплекс поряд із клінікою панкреатиту, включає рецидивуючі тромбози (як венозні, так і артеріальні), акушерську патологію (синдром втрати плоду). Переважає венозний тромбоз нижніх кінцівок, значно рідше – вен шиї, верхніх кінцівок або вісцеральних вен. Стосовно артеріального тромбозу, то він частіше локалізується у судинах головного мозку. Тромбоз судин внутрішніх органів може перебігати безсимптомно або малосимптомно. Якщо процес відбувається у легеневому руслі, то виникає легенева емболія, легенева гіпертензія тромботичного ґенезу, тромбоз дрібних судин. Якщо уражується серце, то відбувається потовщення і порушення функцій клапанів (мітрального, рідше – аортального), можуть зустрічатися вегетації на клапанах (що засвідчує бактеріальний ендокардит, який сприяє цереброваскулярним ускладненням), тромбоз коронарних судин. Із органів травлення пошкоджується стравохід, шлунок, кишечник (завдяки ішемічним процесам), виникають тромбози селезінки, підшлункової залози, наднирників. Тромбоз у печінковому руслі може перебігати у вигляді синдрому Бадда-Кіарі або тромбозу дрібних вен. Якщо процес локалізується у ниркових судинах, то виникає інфаркт нирки, злоякісна артеріальна гіпертензія, виражена протеїнурія, еритроцитурія та невисока концентрація креатиніну у плазмі.

Крім того, зауважимо, що може бути тромбоз очних судин, шкіряні прояви аж до виразок і некротичних змін, симптоми змін опорно-рухового апарат (рідко асептичний некроз кістки). Але часто у жінок в анамнезі виявляють неможливість виношування дитини, прееклампсію, плацентарну недостатність, затримку росту плода та хибнопозитивну реакцію Васермана [33].

Критеріями, які можуть допомогти сімейному лікарю у діагностиці на першому етапі, будуть вік (до 40 років при тромбозах у анамнезі, або інфаркт міокарда у чоловіка), якщо у молодої жінки було 2 і більше викиднів, а гінекологи не можуть встановити причину. До критеріїв можна віднести виявлення симптомів тромбозу кишечнику, які виникають після прийому значної за об'ємом їжі (проявляються вони стискаючим болем у животі). Крім того, значення має тромбоцитопенія без наявності гематологічної хвороби.

Системна склеродермія (системний склероз) – це аутоімунний розлад, який характеризується високою захворюваністю та смертністю. Найпоширенішим місцем ураження вважається шлунково-кишковий тракт, причому гастроінтестинальні ураження часто є маркером несприятливого прогнозу і ризику смерті, особливо за синдрому мальабсорбціїі [34]. Симптоми включають ураження стравоходу, формування гастропарезу, синдрому надлишкового бактеріального росту, порушення моторики усієї травної трубки аж до нетримання калу. Патогенетичні ланки залишаються недостатньо вивченими. У літературних джерелах відзначаються припущення щодо впливу наявності антитіл до 3 типу мускаринових рецепторів (М3Р – антиміоентеральні нейрональні антитіла), анти-U3 RNP і анти – U11/ U12 RNP.

Загальноприйнято, що при *системній склеродермії* ураження шлунково-кишкового тракту проявляються змінами у судинному руслі, порушенням клітинного імунітету і надмірним фіброзуванням. Судинний механізм полягає в ушкодженні ендотеліальних клітин, що призводить до вивільнення молекул адгезії та продукції активних радикалів кисню. Пригнічується вазодилятація, а вазоконстрикція при цьому сприяє ішемії, накопиченню запальних клітин і макрофагів М2 (які індукують фібротичний процес у позаклітинному матриксі). Порушення вродженого та адаптивного імунітету завдяки специфічним аутоантитілам сприяють розвиткові легеневої гіпертензії, порушенню моторики шлунково-кишкового тракту (завдяки недостатності ацетилхолінового механізму скорочення гладеньком'язових клітин) та ушкодженню нирок. Відповідну роль у патогенезі змін моторики шлунково-кишкового тракту відіграє вироблення патогенних антитіл (антиміоентеральних нейрональних антитіл проти М3Р). При системній склеродермії М3Р-аутоантитіла сприяють нейронним та міогенним дисфункціям (у тому числі з боку сфінктеру Одді, що може бути причиною виникнення гострого перебігу хронічного панкреатиту). Стосовно клітин-опосередкованих імунних проявів, то вони залежать від цитокін-опосередкованої активації фібробластів, асоційованих з ІЛ-4, ІЛ-13 та інтерфероном гамма. При цьому CD4+Т-лімфоцити та Th2 -хелпери індукують фіброз через звільнення профібротичних цитокінів, а також мають прямий вплив на фібробласти. Фібробласти перетворюються на міофібробласти. Міофібробласти починають виробляти надлишкову кількість колагену І і ІІІ типів. Кінцевим результатом є порушення процесу поширення нервового сигналу і скорочення тканин. При цьому виникають вегетативні дисфункції і порушення моторики травного тракту, формується больовий синдром або зовнішньосекреторна недостатність ПЗ.

При системній склеродермії розвивається фіброз ПЗ із васкулітом дрібних артерій або зміни по типу підгострого панкреатиту, наявністю крововиливів, вогнищевих некрозів (у половині випадків). Характерним є виражений фіброз і атрофія паренхіми ПЗ, перидуктальний фіброз з лімфоплазмоцитарною інфільтрацією і пошкодженням еластичних волокон стінок панкреатичних проток [35]. Водночас деякі автори вважають, що для системної склеродермії фіброз ПЗ не є характерною ознакою [34].

Склеродермічний панкреатит перебігає з мінімальною інтенсивністю болю або взагалі без нього, а домінують прояви панкреатичної недостатності. Ця недостатність може бути дуже важкою і вимагати призначення високих доз креону. Через відсутність або малу вираженість больового синдрому панкреатит при системній склеродермії часто діагностують лише на секції. Але є і другий варіант перебігу у вигляді гострого панкреатиту. Больові напади при цьому супроводжуються ферментною недостатністю або постійним неухильним зниженням екзокринної функції, діарейним синдромом при кожній новій атаці (у 33-61% випадків). Таке ускладнення, як панкреонекроз, гострий геморагічний панкреатит, хронічний панкреатит при системній склеродермії частіше за все зумовлені ураженнями сфінктера Одді, його стенозом.

Доведено тісний зв'язок між мультифокальним склерозом і аутоімунним панкреатитом. Так, T. Kamisawa et al. (2003) провели імуногістохімічне дослідження шести ПЗ, отриманих при її резекції, а також однієї ПЗ, отриманої при аутопсії. Для порівняння були досліджені ПЗ десяти хворих з алкогольним хронічним панкреатитом (операційний матеріал). В усіх випадках мав місце аутоімунний

панкреатит із стенозом екстрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки, дифузною лімфоплазматичною інфільтрацією, фіброзом, атрофією паренхіми ПЗ, облітеруючим флебітом панкреатичних вен, залученням у процес портальної вени. Клітини, що входять в інфільтрат, були переважно CD4- або CD8-позитивними Т-лімфоцитами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. В аналогічний запальний процес були залучена також перипанкреатична тканина, екстрапанкреатична частина загальної жовчної протоки, жовчний міхур, слинні залози, лімфатичні вузли. У жодному разі при алкогольному панкреатиті подібних змін не було [35].

Отже, при склеродермії залучення підшлункової залози може проявлятися як гострим панкреатитом, так і хронічним без болю, але із наростаючою зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози або хронічним панкреатитом із вираженим абдомінальним болем.

При ревматизмі зміни ПЗ вивчалися лише у поодиноких роботах. При дослідженні панкреатичної секреції у більшості хворих на ревматизм концентрація ферментів у дуоденальному вмісті, як правило, була нормальною. Порушення стосувалися головним чином ферментної активності у крові. Так, патологічні показники секреції трипсину були виявлені у 29% хворих. Найчастіше були змінені показників ліпази (у 54% випадків вони виявилися патологічними), що відповідало зниженню концентрації ферменту. Незначні порушення були виявлені при дослідженні продукції амілази, причому найчастіше зустрічалося тривале зниження концентрації ферменту.

В активній фазі ревматизму, особливо за високої активності ферментів, можливий розвиток типової панкреатичної атаки. У неактивній фазі ревматизму були виявлені зміни показників ліпази (у 10-11% випадків), а показники продукції бікарбонатів, трипсину, амілази мало відрізнялися від таких у практично здорових осіб. Показники ферментної активності після лікування змінювалися значно рідше. Зазначена фазність цих змін залежала від активності основного захворювання, тобто спочатку спостерігалася гіперсекреція, яка потім змінювалася на гіпосекрецію із подальшою нормалізацією екзокринної функції ПЗ у неактивній фазі захворювання. В активній фазі мав місце феномен «ухилення» ферментів у кров. У деяких випадках спостерігався розвиток зовнішньосекреторної недостатності ПЗ [36]. При повторних ревматичних атаках страждала й ендокринна функція (у 15% випадків – частіше при яскраво вираженому суглобовому синдромі). Безпосередньо після лікування порушення ендокринної функції ПЗ виявлялися значно рідше, а у неактивній фазі захворювання вони не виявлялися взагалі [37].

У літературі обговорюється можливість існування ревматичного діабету. За даними деяких авторів ревматизм може бути провокуючим фактором, який сприяє значнішому прояву наявного раніше компенсованого цукрового діабету. Слід враховувати також роль використання кортикостероїдів у маніфестації цукрового діабету за ревматичної атаки. Якщо ж гіперглікемія, навпаки, зменшується при лікуванні кортикостероїдами, то слід думати про ревматичні ураження ендокринних структур ПЗ.

Метаболічні порушення зустрічаються при багатьох ревматичних захворюваннях. Так знижена толерантність до глюкози спостерігається у 7-74% пацієнтів, гіперхолестеринемія та тригліцеридемія – у 50-75% осіб, артеріальна гіпертензія у 25-50% випадків [38].

До системних уражень сполучної тканини при ревматичних хворобах відносять більшість системних васкулітів. *Системні васкуліти* – це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження судин із запаленням і некрозом судинної стінки, що призводить до ішемічних змін в органах та тканинах. Розрізняють первинні та вторинні васкуліти. До первинних віднесені такі васкуліти, які пов’язані з генералізованим ураженням судин імунного ґенезу, і вважаються самостійними захворюваннями. Вторинні васкуліти розвиваються як реакція на інфекцію, інвазію гельмінтами, при дії хімічних чинників, радіації та пухлинах тощо. Крім того, вторинними васкулітами вважають і васкуліти при інших системних захворюваннях (системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті).

Якщо розглядати етіологічні чинники, то можна виділити вірусні інфекції (особливо роль вірусів гепатиту В і С), бактеріальні інфекції (стрептококи, хламідії, сальмонели), гіперчутливість до деяких лікарських препаратів, до компонентів тютюну та генетичні чинники (наприклад, хвороба Такаясу).

При системних васкулітах уражуються судини крупного калібру (скроневий артеріїт, хвороба Такаясу (неспецифічний аортоартеріїт), судини середнього калібру (вузликовий поліартеріїт), судини дрібного калібру з відкладенням імунних комплексів (васкуліт Шенляйн-Геноха), судини дрібного калібру без імунних комплексів (гранульоматоз Вегенера тощо).

У клінічній картині при системних васкулітах зустрічаються певні симптоми (симптоми хронічного системного запалення (лихоманка, слабкість, нездужання, прискорення ШОЕ), швидко прогресуюче порушення функції внутрішніх органів, анемія, тромбоцитоз, гострі неврологічні симптоми, психози. Крім того, характерними є ураження судин

дрібного калібру, сечовий синдром, геморагічні висипки, кровохаркання, задишка.

Так, для I*gA-васкуліту (Шенлейна – Геноха)* характерна симетрична петехіальна висипка/пурпура, яка пальпується, частіше на ногах, артралгії або артрити, абдомінальний больовий синдром, сечовий, іноді нефротичний синдроми. *Гранулемотозний поліангіїіт (г*ранульоматоз Вегенера) частіше характеризується ураженням ЛОР-органів і нижніх дихальних шляхів, легенів (інфільтрати з розпадом), нирок (гломерулонефрит).

За наявності абдомінального болю часто виникає необхідність виключення панкреатитів, хоча зустрічаються вони не так часто. Тим не менш недостатність уваги до їх виникнення може призвести до летального результату. Тому ми зупинимося на деяких механізмах розвитку панкреатитів за системних васкулітів.

Морфологічні зміни при *вузликовому периартеріїті* стосуються розвитку деструктивно-продуктивного або продуктивного панваскуліту середніх і дрібних артерій, формування дрібних аневризм мезентеріальних судин. Це призводить до мікроінфарктів тканини підшлункової залози. Не виключається розвиток геморагічного панкреатиту внаслідок деструктивних і деструктивно-продуктивних васкулітів і тромбоваскулітів [39]. Можливий розрив цих аневризм, кровотечі з панкреатичних судин. Однак частіше основним механізмом патогенезу і гострого, і хронічного панкреатиту при вузликовому периартеріїті є ураження дрібних і середніх артерій ПЗ. У стромі залози визначаються вогнищеві інфільтрати переважно з лімфоцитів і макрофагів, а також із плазмоцитів. Цікаво, що на тлі атрофії і фіброзу ацинарної тканини острівці Лангерганса нерідко залишаються збереженими, так як добре васкуляризуються. А при атрофії ПЗ може спостерігатися навіть гіперплазія і гіпертрофія клітин острівців.

Клініка панкреатиту при вузликовому периартериїті класична. Деякі автори відзначають можливість зміни симптомів основного захворювання за типом калейдоскопа, коли більш-менш часті епізоди панкреатичних атак змінюються домінуванням симптомів ураження інших органів і систем, розвитком панкреатогенного діабету [39]. У деяких випадках клініка панкреатиту взагалі маскується під ураження інших органів і систем, а в 45% випадків він перебігає субклінічно. Симптоми панкреатичної атаки зазвичай розвиваються за високої активності основного захворювання, тоді як в неактивній фазі мають місце явища функціональної недостатності ПЗ.

При *гранулемотозному поліангіїіті* в ПЗ виявляють судинно-гранульоматозні зміни, в результаті яких утворюються екстравазати, некротичні фокуси, вогнища атрофії, поля склерозу. У важких випадках поряд з васкулітами і тромбоваскулітами дрібних і найдрібніших артерій і вен виявляють деструктивні і деструктивно-продуктивні капілярити, які призводять до геморагічної інфільтрації і некрозу тканини ПЗ. Вкрай рідко зміни набувають поширений характер, розвивається деструкція паренхіми залози. Зазвичай процес у ПЗ виражений слабо, функція залози не порушується, клініка хронічного панкреатиту розвивається вкрай рідко.

При I*gA-васкуліті (Шенлейна— Геноха)* вважається, що зміни у структурі ПЗ мінімальні або спостерігаються поодинокі дрібні підкапсульні геморагії. Рідше можливі вогнищеві васкуліти (венуліти і капілярити). Найчастіше ураження перебігає субклінічно. Рідко формуються поширені деструктивні і деструктивно-продуктивні мікроваскуліти, які призводять до розвитку важкого панкреатиту.

Слід відмітити, що при тромботичній тромбоцитопенічній пурпурі в ПЗ рідко розвиваються геморагічні і вогнищево-некротичні зміни. В усіх відділах виявляють мікроангіотромбози і тромбомікроваскуліти. Рідше знаходять ангіотромбози, деструктивно-продуктивні та продуктивні васкуліти і тромбоваскуліти дрібних артерій і вен. Клінічно можливий розвиток симптомів цукрового діабету, хронічного панкреатиту. З огляду на атрофію паренхіми і фіброз ПЗ при деяких захворюваннях сполучної тканини (зокрема, при СЧВ, системній склеродермії, ревматоїдному артриті тощо) необхідним є дослідження зовнішньосекреторної функції залози.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Перебіг панкреатиту та його діагностика при системних захворюваннях сполучної тканини є складним викликом для лікарів. Прояви ураження підшлункової залози маскуються під ураженням інших органів. Наявність чутливіших методів діагностики, їх доступність можуть надати можливість виявляти симптоми панкреатиту раніше, що сприятиме призначенню оптимального лікування, поліпшить прогноз, якість життя та виживаність таких пацієнтів. Наступним етапом дослідження стане бібліосемантичний аналіз ведення хворих на хронічний панкреатит, зокрема з урахуванням клінічного перебігу вище згаданих нозологій.

References

1. Golovach YYu, Egudyna ED. Vaskulytnaya neyropatyya: problemy klynyko-dyagnostycheskoy veryfykatsyy pry systemnykh y nesystemnykh vaskulytakh [Vasculitic neuropathy: the problem of clinical and diagnostic verifications in systemic and non-systemic vasculitis]. *Ukr Revmatolog Zh.* 2019;1:20-9. [Russian]

2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Reum*. 2013;65(1):1-11. PMID: 23045170. doi: 10.1002/art.37715
3. Naddaf E, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(10):374. PMID: 26346349. doi: 10.1007/s11940-015-0374-1
4. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2010;16(24):2971-7. PMID: 20572299. PMCID: PMC2890936. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2971
5. Odaira C, Koizumi M, Fujiwara A. A study of pancreatitic injury in patients with SLE (in Japanese). *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasschi*. 1987;84:2722-30.
6. Suda K, Ed. *Pancreas - Pathological Practice and Research*. Basel; 2007. 318 p. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-01436-5
7. Melamed N, Molad Y. Spontaneous retroperitoneal bleeding from renal microaneurysms and pancreatic pseudocyst in a patient with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(6):481-4. PMID: 17343259. doi: doi: 10.1080/03009740600844464
8. Kauppi M, Kankaanpää E, Kautiainen H. Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis. *J Clin Rheumatol*. 2001;7(3):166-9. PMID: 17039122. doi: 10.1097/00124743-200106000-00006
9. D'Ambrosi A, Verzola A, Buldrini P, Vavalle C, Panareo S, Gatto S, et al. Pancreatic duct antibodies and subclinical insufficiency of the exocrine pancreas in Sjogren's syndrome. *Recenti Prog Med*.1998;89(10):504-9.
10. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol*. 2007;42(Suppl 18):6-8. PMID: 17520216. doi: 10.1007/s00535-007-2043-y
11. Pickartz T, Pickartz H, Lochs H, Ockenga J. Overlap syndrome of autoimmune pancreatitis and cholangitis associated with secondary Sjogren's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(12):1295-9. PMID: 15618835. doi: 10.1097/00042737-200412000-00010
12. Khrystych TM, Temerivska TG, Gontsaryuk DO. *Khronichnyy pankreatyt: suchasnyy poglyad na etiologiyu, patogenez, kliniku, likuvannya ta medychnu reabilitatsiyu khvorykh na khronichnyy pankreatyt* [Chronic pancreatitis: a modern view of the etiology, pathogenesis, clinic, treatment and medical rehabilitation of patients with chronic pancreatitis]. Navch-metod posib. Chernivtsi; 2018. 172 s. [Ukrainian]
13. Matsuda M, Hamano H, Yoshida T, Gono T, Uehara T, Kawa S, et al. Seronegative Sjogren syndrome with asymptomatic autoimmune sclerosing pancreatitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(1):117-9. PMID: 16362447. doi: 10.1007/s10067-005-0119-8
14. Fukui O, Okazaki K, Yoshizawa H, Ohashi S, Tamaki H, Kawasaki K, et al. A Case of Autoimmune Pancreatitis Associated with Sclerosing Cholangitis, Retroperitoneal Fibrosis and Sjögren's Syndrome. *Pancreatology*. 2005;5(1):86-91. PMID: 15775703. doi: 10.1159/000084494
15. Akahane C, Takei Y, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S. A primary Sjogren's syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Intern Med*. 2002;41(9):749-53. PMID: 12322807. doi: 10.2169/internalmedicine.41.749
16. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T, et al. Peripheral neuropathies associa ted with primary Sjogren syndrome: immunologic profiles of nonataxic sensory neuropathy and sensorimtor neuropathy. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(2):133-8. PMID: 21358442. doi: 10.1097/MD.0b013e31820fd2d1
17. Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:189-99. PMID: 26929632. PMCID: PMC4760655. doi: 10.2147/TCRM.S99985
18. Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Skóra M, Donizy P, Halon A, Chlebicki A, et al. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol Int.* 2018;38(2):303-9. PMID: 28856463. PMCID: PMC5773660. doi: 10.1007/s00296-017-3807-1
19. Yaremenko OB, Kolyadenko DI, Petelytska LB. IgG4-zalezhne zakhvoryuvannya: stan problemy y opys klinichnogo vypadku [IgG-dependent disease: the state of the problem in the description of the clinical case]. *Ukr Revmatol Zh.* 2019;1:10-9. [Ukrainian]
20. Vyas A, Kadikoy H, Haque W, Abdellatif A. Catastrophic antiphospholipid syndrome presenting as ischemic pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *JOP*. 2009;4(5):566-9.
21. Cornelis T, Breynaert C, Blockmans D. An abdominal pain syndrome in a lupus patient. *Clin Rheumatol*. 2008;27(2):257-9. PMID: 17676382. doi: 10.1007/s10067-007-0711-1
22. Ozenc A, Altun H, Hamaloglu E, Ozdemir A. A case of acute pancreatitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Acta Chir Belg*. 2005;105(3):319-21. PMID: 16018530. doi: 10.1080/00015458.2005.11679726
23. Campos LM, Omori CH, Lotito AP, Jesus AA, Porta G, Silva CA. Acute pancreatitis in juvenile systemic lupus erythematosus: a manifestation of macrophage activation syndrome? *Lupus.* 2010;19(14):1654-58. PMID: 20837568. doi: 10.1177/0961203310378863

24. Kumagai K, Tamano M, Kojima K, Maeda C, Tominaga K, Hashimoto T, et al. A case of acute pancreatitis with systemic lupus erythematosus. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2010;107(2):278-84. doi: 10.11405/nisshoshi.107.278
25. Xu D, Yang H, Lai CC, Li P, Zhang X, Yang XO, et al. Clinical analysis of systemic lupus erythematosus with gastrointestinal manifestations. *Lupus.* 2010;19(7):866-9. PMID: 20410154. doi: 10.1177/0961203310365883
26. Geraldino GC, Polizelli DV, Pedroso CL, de Toledo RA, Bertazzi GR, de Toledo RA, et al. Systemic lupus erythematosus presenting as autoimmune parotitis and pancreatitis - Case Report. *Acta Reumatol Port.* 2010;35(2):241-3.
27. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors - a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. 2010;37(2):341-5. PMID: 20032096. doi: 10.3899/jrheum.090829
28. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL, Dahan D, Baer A, Alberton J, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35(4):260-7. PMID: 16461071. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.08.003
29. Cairoli E, Pérez G, Briva A, Cancela M, Alonso J. Fatal acute pancreatitis complicated by pancreatic pseudocysts in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2010;30(5):675-8. PMID: 19466420. doi: 10.1007/s00296-009-0964-x
30. Myung DS, Kim TJ, Lee SJ, Park SC, Kim JS, Kim JC, et al. Lupus-associated pancreatitis complicated by pancreatic pseudocyst and central nervous system vasculitis. *Lupus*. 2009;18(1):74-7. PMID: 19074172. doi: 10.1177/0961203308093462
31. Breuer GS, Baer A, Dahan D, Nesher G. Lupus-associated pancreatitis. Autoimmun Rev. 2006 May;5(5):314-8. doi: 10.1016/j.autrev.2005.11.004. Epub 2006 Jan 27. PMID: 16782555. Singh S. Drug induced pancreatitis might be a class effect of statin drugs. *JOP*. 2005;6(4):380-1. PMID: 16782555. doi: 10.1016/j.autrev.2005.11.004
32. Gubergryts NB, Belyaeva NV, Klochkov AE, Lukashevych GM, Fomenko PG. *Gastroenterologyya: trudnye bolnye* [Gastroenterology: difficult patients]. K: RedByz Laboratoryya Medytsynskogo Byznesa; 2019. 492 s. [Russian]
33. Golovach IYu, Yegudina YeD. Urazhennya shlunkovo-kyshkovogo traktu pry systemniy sklerodermiyi: diagnostychno-likuvalni aspekty [Injury of the gastrointestinal tract in systemic scleroderma: diagnostic and therapeutic aspects]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2019;2:99-113. [Ukrainian]. doi: 10.30978/MG-2019-2-99
34. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Tsuruta K, Okamoto A, Amemiya K, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*. 2003;52(5):683-7. PMID: 12692053. PMCID: PMC1773660. doi: 10.1136/gut.52.5.683
35. Maev YV, Kucheryavyy YuA. *Bolezny podzheludochnoy zhelezy* [Diseases of the pancreas]. M: GEOTAR-Medya; 2009. 736 s. [Russian]
36. Nesterov AY, Sydygyn AYa. *Klynyka kollagenovykh bolezney* [Clinic of collagen diseases]. M: Medytsyna; 1966. 483 s. [Russian]
37. Kovalenko VM, Bortkevych OP. Komorbidnist: vyznachennya, mozhlyvi napryamky diagnostyky ta likuvannya. *Ukr Revmatol Zh*. 2019;3:33-44. [Ukrainian]
38. Li L, Neogi T, Jick S. Giant cell arteritis ayl vascular giseases - risk factors and outcomes: a cohort stady using UK Clinical Practice Research Danalink. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):753-62. PMID: 28077689. doi: 10.1093/rheumatology/kew482
39. Ungprasert P, Upala S, Sanguankeo A, Warrington KJ. Patients with gaint cell arteritis have a lower prevalence of diabetesmellitus: a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(3):410-4. PMID: 26381748. doi: 10.3109/14397595.2015.1081722

UDC 616.37-002-037-06: 616-002.77] -036.1-07

Pecularities of the Pancreatitis Development on the Background of Some Rheumatic Diseases

Teleki Ya. M., Khrystych T. M., Olinik O. Yu., Ibragimov E. Yu., Gorodinsky S. I.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate the main pathogenetic mechanisms of pancreatic lesions on the background of systemic connective tissue diseases based on the analytical analysis of modern literature data.

Materials and methods. Bibliosemantic and analytical methods were used in the research.

Results and discussion. The main pathogenetic link of the pancreatitis development in patients with systemic connective tissue diseases is vasculitis of the pancreas. Increased expression of adhesion molecules with activation of leukocytes and endothelial cells, deposition of circulating immune complexes in the vascular wall, production of antibodies to endothelial cells, capillary basement membranes play an important role in

this process. In systemic lupus erythematosus, according to various authors, the frequency of arteritis varies greatly: rates range from 6.2-7.4 to 53%. In rheumatoid arthritis, the frequency of arteritis of the pancreatic vessels reaches 50%, in systemic sclerosis – 17%. Secondary Sjogren's syndrome is associated with autoimmune pancreatitis in a quarter of cases, but is not the cause. In diseases such as rheumatoid arthritis, systemic scleroderma and systemic lupus erythematosus, antibodies that can attack phospholipids of cell membranes are produced. Antiphospholipid syndrome develops often in systemic lupus erythematosus (70% of cases). In rheumatic fever patients' changes in the pancreas were studied only in single studies.

The main mechanism of pathogenesis of both acute and chronic pancreatitis in nodular periarteritis is the involvement of small and medium arteries of the pancreas in the pathological process. In granulomatous polyangiitis in the pancreas reveals vascular-granulomatous changes, resulting in the formation of extravasations, necrotic foci, foci of atrophy, sclerosis. In IgA vasculitis, changes in the structure of the pancreas are minimal or there are isolated small subcapsular hemorrhages.

It is established that metabolic disorders occur in many rheumatic diseases. Thus, reduced glucose tolerance is observed in 7–74% of patients, hypercholesterolemia and triglyceridemia – in 50–75%, hypertension – in 25–50% of cases.

Conclusion. Thus, the diagnostic approach to the pancreatitis in systemic connective tissue diseases is very difficult. Its manifestations are masked by damage of the other organs. The availability of more sensitive diagnostic methods, their accessibility can provide an opportunity to detect symptoms of pancreatitis earlier, which will contribute to the appointment of optimal treatment, improvement of the prognosis, quality of life and survival of such patients.

Keywords: systemic connective tissue diseases, pathogenesis, pancreatitis, pancreas.

ORCID and contributionship:
Yana M. Teleki : 0000-0001-6753-3467 [D,F]
Tamara M. Hristich: 0000-0002-8853-6728 [A]
Oksana Y. Olinyk : 0000-0002-6294-7705 [C]
Emil Y. Ibrahimov : 0000-0001-7429-9015 [B]
Serhii I. Horodynskyi : 0000-0003-3715-1489 [E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yana M. Teleki
Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,
Internal medicine Department
79b, Horikhivska St., Chernivtsi 58004, Ukraine
tel: +380506648912, e-mail: teleki.jana@bsmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 06.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.037
УДК 616.24-008.444-06:616-056.52
Шуть С. В., Трибрат Т. А., Іваницька Т. А., Сакевич В. Д., Боряк В. П.

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ ТА ЙОГО КОМОРБІДНА АСОЦІАЦІЯ З ОЖИРІННЯМ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Мета. Аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо зв'язку синдрому обструктивного апное сну і ожиріння з метою поліпшення інформованості лікарів щодо потенційних ризиків, покращення діагностики, своєчасного призначення відповідного лікування і поліпшення прогнозу для таких хворих.

Матеріали і методи. Огляд та аналіз наукової та медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed.

Результати дослідження. В останні роки увага вчених спрямована на вивчення проблеми синдрому обструктивного апное сну. Це зумовлено, з одного боку, високою поширеністю синдрому обструктивного апное сну, яка, за літературними даними, становить майже один мільярд людей у всьому світі і значно обтяжує їх якість життя. З іншого боку, синдром обструктивного апное сну розглядається в даний час як потенційно модифікований фактор ризику розвитку кардіоваскулярної патології, у тому числі ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, гострих та хронічних форм судинної патології головного мозку, поведінкових та когнітивних порушень, що призводять до погіршення працездатності та її продуктивності.

Загальновизнаним критерієм ступеня тяжкості синдрому обструктивного апное сну є частота дихальних пауз за годину – індекс апное/гіпопное (ІАГ).

Етіологія синдрому обструктивного апное сну багатофакторна, що передбачає складну взаємодію між анатомічними, нервово-м'язовими чинниками та генетичною схильністю. Ожиріння є основним фактором ризику синдрому обструктивного апное сну, та розглядається як один з найбільш значних медико-соціальних та економічних проблем у світі у зв'язку з його високою частотою представленості у популяції та значними витратами на лікування його наслідків.

Висновки. Важливе клінічне значення має виділення груп пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну у коморбідній асоціації з ожирінням, що сприятиме виявленню діагностично значущих показників, розроблення алгоритмів прогнозування перебігу захворювання, цілеспрямованих підходів до профілактики розвитку тих чи інших ускладнень захворювань.

Ключові слова: синдром обструктивного апное сну, індекс апное/гіпопное, коморбідність, надмірна вага, ожиріння.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики», № державної реєстрації 0119U1028.

Вступ. В останні роки увага вчених спрямована на вивчення проблеми синдрому обструктивного апное сну (СОАС). Це зумовлено, з одного боку, високою поширеністю СОАС, який, за літературними даними, становить майже один мільярд людей у всьому світі і значно обтяжує їх якість життя [1]. З іншого боку, СОАС розглядається в даний час як потенційно модифікований фактор ризику розвитку кардіоваскулярної патології, у тому числі ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності, гострих та хронічних форм судинної патології головного мозку, поведінкових та когнітивних порушень, що призводять до погіршення працездатності та її продуктивності [2-9].

Відповідно до сучасного визначення обструктивне апное сну це респіраторна зупинка під час сну, що характеризується припиненням або значним, більш ніж на 90% від базового рівня, обмеженням інспіраторного повітряного потоку тривалістю 10 секунд та більше на тлі існуючих дихальних зусиль. З цього визначення слід, що у основі перебувають періодичні паузи у диханні через спадіння верхніх дихальних шляхів. Повний колапс респіраторних шляхів пов'язаний з зупинкою повітряного потоку та легеневої вентиляції тривалістю 10 секунд і довше. При неповному закритті дихальних шляхів реєструється гіпопное, що характеризується лімітуванням повітряного

потоку на 30% і вище порівняно з базальним рівнем, триває не менше ніж 10 секунд та поєднується з декрементом сатурації кисню на 3% і більше та/або реакцією активації головного мозку [10, 11, 12].

Мета дослідження. Аналіз літературних джерел з вивченням сучасних поглядів щодо зв'язку синдрому обструктивного апное сну (СОАС) і ожиріння з метою поліпшення інформованості лікарів щодо потенційних ризиків, покращення діагностики СОАС, своєчасного призначення відповідного лікування і поліпшення прогнозу для таких хворих.

Матеріал та методи дослідження. Огляд та аналіз наукової та медичної літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed.

Результати дослідження. Порушення дихання уві сні можуть мати обструктивний та центральний генез. При центральному апное сну реєструється припинення респіраторних зусиль при відкритих дихальних шляхах, пов'язане з органічним нейром'язовим вентиляційним контролем, частою причиною якого є зниження функції дихального центру на тлі порушень мозкового кровообігу, запальних, травматичних, вроджених захворюваннях нервової системи. Обструктивне апное сну характеризується тотальним чи парціальним закриттям верхніх дихальних шляхів на тлі респіраторних зусиль, що зберігаються, при цьому функція дихального центру не змінена.

Загальновизнаним критерієм ступеня тяжкості СОАС є частота дихальних пауз за годину – індекс апное/гіпопное (ІАГ). Вважається недоцільним підраховувати окремо кількість апное та гіпопное, оскільки вони несуть синергічні ризики щодо розвитку серцево-судинних ускладнень. Класифікація ступенів тяжкості СОАС останнім часом зазнала істотних змін. В даний час більшість дослідників дотримуються класифікації Американської Академії медицини сну, Європейського респіраторного товариства: легкий ступінь від 5 до 15 респіраторних пауз за годину, середній ступінь тяжкості – від 15 до 30 респіраторних пауз за годину, тяжкий ступінь – понад 30 за годину [11, 12]. Ця класифікація має епідемологічне обґрунтування та значною мірою відображає думку ряду експертів. Результати досліджень вказують, що саме після 5 респіраторних пауз за кожну годину сну виникає і поступово прогресує вираженість характерної для СОАС клінічної симптоматики. При ІАГ більше 15 підвищується ризик кардіоваскулярних та метаболічних порушень, а при ІАГ понад 30 за годину суттєво збільшується ризик виникнення несприятливих, у тому числі фатальних, серцево-судинних наслідків [5, 13]. Однак результати наукових досліджень за останні роки засвідчують, що прогностична цінність визначення ІАГ для оцінки тяжкості, ймовірності ускладнень та лікувальної тактики є недостатньою, необхідно враховувати додаткові фактори як величина десатурації на фоні епізодів апное-гіпопное, ступінь порушення структури нічного сну, вираженість денної сонливості, серцево-судинні порушення, пов'язані з СОАГС (ішемічні зміни міокарду, порушення серцевого ритму та провідності, артеріальна гіпертензія, вираженість когнітивного дефіциту [14].

Розрізняють немодикофівані та модифіковані ФР СОАС. ФР, що не модифікуються, включають чоловічу стать, вік і расу. Генетична схильність або обтяжений сімейний анамнез щодо СОАС, а також черепно-лицьові анатомічні аномалії, що призводять до звуження верхніх дихальних шляхів, можуть спричиняти вищий ризик розвитку СОАС. До модифікованих ФР відносять: ожиріння, приймання речовин/медикаментів, що викликають розслаблення м'язів і звуження дихальних шляхів (опіатів, бензодіазепінів, алкоголю), ендокринні розлади (гіпотиреоз, синдром полікістозних яєчників), куріння та закладеність носа або його обструкцію тощо [10, 15, 16, 17]. Ожиріння є основним ФР СОАС [18, 19].

В даний час ожиріння прийнято розглядати як одну з найбільш значних медико-соціальних та економічних проблем у світі у зв'язку з його високою частотою представленості у популяції та значними витратами на лікування його наслідків [20, 21, 22]. У 2016 році понад 1,9 мільярда дорослих старше 18 років мали надмірну вагу. З них понад 650 мільйонів страждали на ожиріння. За даними 2016 року 39% дорослих старше 18 років (39% чоловіків та 40% жінок) мали надмірну вагу. У 2016 році близько 13% дорослого населення планети (11% чоловіків і 15% жінок) страждали на ожиріння. З 1975 по 2016 рік кількість людей, які страждають на ожиріння, у всьому світі зросла більш ніж утричі. [20]. За даними дослідження STEPS 2019 року, в Україні лише дві п'ятих (39,6%) населення має нормальну вагу, а майже три п'ятих (59,1%) – надмірну вагу і ожиріння.

Ожиріння може погіршувати легеневу вентиляцію. Це відбувається з одного боку за рахунок механічного звуження верхніх дихальних шляхів через локальне накопичення жиру в цій ділянці, до якого найбільш схильні особи гіперстенічної конституції, з короткою шиєю [23]. Іншою можливою причиною може бути вісцеральне ожиріння, що часто зустрічається у пацієнтів із СОАС. У таких хворих через збільшення обсягу вісцерального інтраабдомінального компартменту жирової тканини спостерігається зміщення діафрагми у краніальному напрямку та обмеження дихального об'єму. Незважаючи на те що існують переконливі

докази того, що вісцеральне ожиріння призводить до СОАС і втрата ваги призводить до покращення вентиляції легень, ряд дослідників переконані, що СОАС сам собою може викликати збільшення ваги [23]. Такі фактори, як зниження рівня фізичної активності, підвищення апетиту, порушення сну патогенетично зближують СОАС та ожиріння, і, можливо, потенціюють друг друга.

У дослідженні MESA були представлено дані про незалежний зв'язок між СОАС та метаболічною дисфункцією [24]. Є дані про спільність генетичних детермінант СОАС та ожиріння. У дослідженнях показали, що поліморфізми рецептора лептину - медіатора енергетичного гомеостазу та регуляції маси тіла, IL6, - значною мірою пов'язані як з СОАС, так і з ожирінням [25].

Водночас сьогодні обговорюється зв'язок лептину з тяжкістю синдрому гіповентиляції [26]. Збільшення синтезу лептину у пацієнтів з ожирінням може змінювати легеневу вентиляцію. Водночас тривала гіперкапнія та форсування респіраторних зусиль у пацієнтів з СОАС та ожирінням може призводити до втоми дихальної мускулатури та зниження респіраторного драйву [27].

Дослідження останніх років показали, що синдром обструктивного апное сну та його коморбідна асоціація з ожирінням є несприятливими прогностичними факторами розвитку серцево-судинної патології та кардіоваскулярної смертності [28, 29]. У проспективному дослідженні The Wisconsin Sleep Cohort (США) внаслідок 18 років спостережень за когортою пацієнтів із СОАС встановлено зростання ризику загальної смертності майже в 4 рази, а серцево-судинної смертності – у 5 разів у порівнянні з пацієнтами без порушень дихання уві сні [29].

У низці досліджень знайшли підтвердження, в яких отримали докази асоціації СОАС з ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН), порушеннями мозкового кровообігу [2, 3, 30, 31]. При цьому наголошується, що однією з можливих причин високої летальності таких пацієнтів можуть бути порушення ритму та провідності [31]. У проспективному 15-річному дослідженні Gami A.S. et al. було встановлено, що у пацієнтів із СОАС ступінь тяжкості нічної гіпоксії є значущим фактором серцево-судинного ризику [30, 32]. Авторами було встановлено, що рівень сатурації киснем крові під час сну є незалежною детермінантою кардіоваскулярної патології. Визначено поріг насичення крові киснем – <93% – при якому серцево-судинний ризик збільшується у 2,9 разів.

Для оцінки специфічних симптомів і скарг використовуються скринінгові опитувальники включають такі як: берлінська анкета; опитувальник STOP-BANG; опитувальник STOP; шкала сонливості Епворта.

Найпоширенішою шкалою для оцінки симптомів СОАГС є Epworth Sleepiness Scale (**табл. 1**) [33].

Таблиця 1 – Шкала Epworth Sleepiness Scale для оцінки симптомів СОАС

Активність	**Можливість заснути, бали***
Читання сидячи	
Перегляд телепередач	
Знаходження в громадському місці без активності (зустріч, в театрі)	
Їзда в машині на пасажирському місці протягом 1 год	
Пообідній відпочинок у тихій кімнаті	
Сидіння і розмова з ким-небудь	
Сидіння у спокої після обіду, який не включав алкоголь	
У машині під час зупинки у пробці протягом декількох хвилин	
Всього балів	

Примітка: *Загальна кількість балів оцінюється залежно від відповідей за балами: 0 – ніколи не засну; 1 – низька ймовірність заснути; 2 – середня ймовірність заснути; 3 – висока ймовірність заснути.

Імовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінюється таким чином: відсутність СОАС – 8,0±3,5 бала; СОАС низького ступеня тяжкості – 11,0±4,2 бала; СОАС середнього ступеня тяжкості – 13,0±4,7 бала; СОАС високого ступеня тяжкості – 16,2±3,3 бала [33].

Клінічно СОАС проявляється наявністю хропіння, зниженням рівня кисню в крові, грубою фрагментацією сну з частими пробудженнями, надмірною денною сонливістю та підвищенням артеріального тиску (АТ), особливо в нічний час [33].

Виявити СОАС можна за допомогою простого опитувальника (шкалою сонливості Епворта), а діагноз СОАС встановлюють на основі нічного моніторингу дихання, параметрів сну і серця (з використанням полісомнографії або нічної серцево-респіраторної поліграфії), спрямованих на виявлення обструктивних подій та наступних змін насичення крові киснем [10, 15, 19].

До методів лікування СОАС відносять такі, як CPAP, автотитрувальний APAP (зміна тиску повітря відповідно за характером дихання), BPAP (подача повітря із різним тиском для вдиху та видиху), адаптивна сервовентиляція, модифікація способу життя, зменшення маси тіла, позиційна терапія, внутрішньоротові пристрої,

хірургія/нейростимуляція верхніх дихальних шляхів та баріатрична хірургія [9, 10, 11, 13, 34].

Висновки. Отже, важливе клінічне значення має виділення груп пацієнтів із СОАС у коморбідної асоціації з ожирінням, що сприятиме виявленню діагностично значущих показників, розроблення алгоритмів прогнозування перебігу захворювання, цілеспрямованих підходів до профілактики розвитку тих чи інших ускладнень захворювань.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення інформованості населення щодо СОАС та ожиріння, як факторів ризику кардіоваскулярної патології.

References

1. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7:687-98. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5
2. Yasir M, Pervaiz A, Sankari A. Cardiovascular Outcomes in Sleep-Disordered Breathing: Are We Under-estimating? *Front Neurol*. 2022;13:801167. PMID: 35370882. PMCID: PMC8965583. doi: 10.3389/fneur.2022.801167
3. Mostbauer HV. Ishemichna khvoroba sertsya i syndrom obstruktyvnoho apnoe snu [Ischemic heart disease and obstructive sleep apnea syndrome]. 2022. [Ukrainian]. Available from: https://health-ua.com/article/69109-shemchna-hvoroba-sertcya--sindrom-obstruktivnogo-apnoe-snu
4. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-specific association of sleep apnea severity with subclinical myocardial injury, ventricular hypertrophy, and heart failure risk in a community-dwelling cohort: the Atherosclerosis risk in communities-sleep heart health study. *Circulation*. 2015;132:1329-37. PMID: 26316620. PMCID: PMC4596785. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016985
5. Chan A. Mechanism of sudden cardiac death in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2013;14(10):e95. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.201
6. Kryvenko VI, Svitlyts'ka OA. Kardiovaskulyarni porushennya u viddili z poyednanym perebihom obstruktyvnoho apnoho snu ta hastroezofaheal'noyi reflyuksnoyi khvoroby [Cardiovascular disorders in patients with combined course of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease]. *ScienceRise*. 2020;1(34):18-22. [Ukrainian]. doi: 10.15587/2519-4798.2020.192702
7. Trybrat TA, Shut' SV, Sakevych VD. Metabolichnyy syndrom v praktytsi simeynoho likarya [Metabolic syndrome in the practice of a family doctor]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2015;4(121):36-38. [Ukrainian]
8. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *SLEEP.* 2008;31(8):1079-1085.
9. Jun JC, Chopra S, Schwartz AR. Sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2016;25(13):12-18. PMID: 26929416. PMCID: PMC5686780. doi: 10.1183/16000617.0077-2015
10. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. PMID: 28162150. PMCID: PMC5337595. doi: 10.5664/jcsm.6506
11. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(7):773-827. PMID: 26094920. PMCID: PMC4481062. doi: 10.5664/jcsm.4858
12. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton health study cohort. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(4):355-362. PMID: 24733978. PMCID: PMC3960375. doi: 10.5664/jcsm.3600
13. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F. Lorenzi-Filho G. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation.* 2017;136(19):1840-1850. PMID: 29109195. PMCID: PMC5689452. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400
14. Malhotra A, Orr JE, Owens RL. On the cutting edge of obstructive sleep apnoea: where next? *Rapid Review*. 2015;3:397-402. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00051-X
15. Sankri-Tarbichi AG. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: Etiology and diagnosis. *Avicenna J Med*. 2012;2(1):3-8. PMID: 23210013. PMCID: PMC3507069. doi: 10.4103/2231-0770.94803
16. Ralls FM, Grigg-Damberger M. Roles of gender, age, race/ethnicity, and residential socioeconomics in obstructive sleep apnea syndromes. *Curr Opin Pulmon Med.* 2012;18(6):568-573. PMID: 22990656. doi: 10.1097/MCP.0b013e328358be05
17. Priyadarshan S, Shrinath DKP. Etiology of obstructive sleep apnoea syndrome. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017;3:952-6. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20174313
18. Knorst MM, Souza FJ, Martinez D. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors. *J Brasil Pneumonol.* 2008;34(7):490-6.

19. Canto GL, Pachêco-Pereira C, Aydinoz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. *Sleep Med Rev*. 2015;23:28-45. PMID: 25645128. PMCID: PMC4447611. doi: 10.1016/j.smrv.2014.11.004
20. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
21. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
22. Shut SV, Trybrat TA, Ivanytska TA, Goncharova OO, Katrychenko LO. The public awareness of overweight and obesity as a risk factor for cardiovascular diseases. *Med Ecolog Probl*. 2020;24(3-4):15-18. doi: 10.31718/mep.2020.24.3-4.04
23. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019;92:6-10. PMID: 30253139. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
24. Bakker JP, Weng J, Wang R, Redline S, Punjabi NM, Patel SR. Associations between obstructive sleep apnea, sleep duration, and abnormal fasting glucose. The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(6):745-753. PMID: 26084035. PMCID: PMC4595677. doi: 10.1164/rccm.201502-0366OC
25. Scarpina F, Marzullo P, Mai S, Mauro A, Scacchi M, Costantini M. Altered temporal sensitivity in obesity is linked to pro-inflammatory state. *Sci Rep.* 2019;9(1):15508. PMID: 31664059. PMCID: PMC6820747. doi: 10.1038/s41598-019-51660-5
26. Gharraf HS, AlHadidy A, AlNehr I. Study of leptin and ghrelin serum levels in patients with obstructive sleep apnea. *Egypt J Chest Dis Tuberc.* 2019;68:567-74. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.2125
27. Boing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1273-1285.
28. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR J, Knuiman MW Grunstein RR. Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):355-62. PMID: 24733978. PMCID: PMC3960375. doi: 10.5664/jcsm.3600
29. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D. Nieto FJ. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-1078.
30. Gami AS, Somers VK. *Sudden death and obstructive sleep apnea. Electrical Diseases of the Heart: Genetics, Mechanisms, Treatment, Prevention*. London UK: Springer; 2007. 941 p.
31. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Cauter EV, et al. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(10):1158-1167. PMID: 25295854. PMCID: PMC4299639. doi: 10.1164/rccm.201406-1136OC
32. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):610-6. PMID: 23770166. PMCID: PMC3851022. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.080
33. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny 24.05.2012 № 384. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, ekstrenoyi ta vtorynnoyi (spetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy [Unified clinical protocol of primary, emergency and secondary (specialized) medical care]. Available from: https://zakononline.com.ua/documents/show/67431___67431. doi: 10.4236/jbise.2012.51004
34. Mashaqi S, Badr MS. The impact of obstructive sleep apnea and positive airway pressure therapy on metabolic peptides regulating appetite, food intake, energy homeostasis, and systemic inflammation: a literature review. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(7):1037-1050. PMID: 31383242. PMCID: PMC6622519. doi: 10.5664/jcsm.7890

UDC 616.24-008.444-06:616-056.52

Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Comorbid Association with Obesity: Current State of the Problem

Shut' S. V., Trybrat T. A., Ivanytska T. A., Sakevych V. D., Boriak V. P.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze literature sources examining current views on the relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity in order to improve physicians' awareness of potential risks, enhance diagnostics of obstructive sleep apnea syndrome, timely prescribe appropriate treatment and improve the prognosis for such patients.

Materials and methods. We conducted a review and analysis of scientific and medical literature relying on databases Scopus, Web of Science, MedLine, and PubMed.

Results and discussion. In recent years, scientists have focused on the problem of obstructive sleep apnea syndrome. On the one hand, this is due to the high prevalence of obstructive sleep apnea syndrome, which, according to literature, is almost one billion people worldwide and significantly burdens people and

society. On the other hand, obstructive sleep apnea syndrome is currently considered a significant, potentially modified risk factor for cardiovascular disease, including coronary heart disease, heart failure, acute and chronic forms of vascular pathology of the brain.

A well-known criterion for the severity of obstructive sleep apnea syndrome is the frequency of respiratory pauses per hour – apnea / hypopnea index. The results indicate that it is after 5 respiratory pauses for each hour of sleep when the severity of clinical symptoms characteristic of obstructive sleep apnea syndrome occurs and gradually progresses. With an apnea / hypopnea index of more than 15, the risk of cardiovascular and metabolic disorders increases, and with an apnea / hypopnea index of more than 30 per hour, the risk of adverse, including fatal, cardiovascular consequences is significant.

The etiology of obstructive sleep apnea syndrome is multifactorial, involving complex interactions between anatomical, neuromuscular factors, and genetic predisposition.

One of the most common satellites of sleep apnea is overweight and obesity. Currently, obesity is considered one of the most significant medical, social and economic problems in the world due to its high frequency of representation in the population and significant costs for the treatment of its consequences. According to the 2019 STEPS study, in Ukraine, only two-fifths (39.6%) of the population are normal weight, and almost three-fifths (59.1%) are overweight and obese.

Conclusion. Thus, it is of clinical importance to select groups of patients with obstructive sleep apnea syndrome in the comorbid association with obesity, which will help identify diagnostically significant indicators, develop the algorithms for predicting the course of the disease, and elaborate the targeted approaches to preventing complications.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, apnea / hypopnea index, comorbidity, overweight, obesity.

ORCID and contributionship:
Svitlana V. Shut' : 0000-0003-0336-1891 [D]
Tetiana A. Trybrat : 0000-0002-5201-2738 [E,F]
Tetiana A. Ivanytska : 0000-0002-2556-7658 [B]
Victoriia D. Sakevych : 0000-0001-964 [B]
Viktor P. Boriak : 0000-0002-3563-6274 [A]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Svitlana V. Shut'
Poltava State Medical University,
Propaedeutics of Internal Medicine with Patient Care, General Practice (Family Medicine) Department
23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380958141630, e-mail: svetaumsa57@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.043
УДК 616-005.1-085+616-036.1
Ярошенко Р. А., Панасенко С. І.,
Чорна І. О., Лігоненко О. В.

ЕВОЛЮЦІЯ МЕТОДІВ ОЦІНКИ КРОВОВТРАТИ

Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

Достовірне визначення об'єму крововтрати дуже важливе для клінічної практики та відіграє вирішальну роль при визначенні анестезіологічної, трансфузійної тактики і ведення післяопераційного періоду хворого в цілому. В експериментальній і військово-польовій хірургії з цією метою історично і до теперішнього використовують велику кількість різних методів, які розглянуті в огляді наукових джерел.

Мета дослідження. Розглянути і проаналізувати ефективність існуючих методів визначення крововтрати.

*Матеріал та методи***.** У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо інтересуючої наукової медичної інформації проводився з використанням баз даних PubMed та Web of Science.

Результати. Існуючі методи визначення об'єму крововтрати розділяють на прямі та непрямі Прямі методи поділяються на: колориметричні, вагові, об'ємні. Колориметричні методи дають можливість вимірювання в реальному часі та мають високий ступінь кореляції. Вагові методи: гравіметричний метод, а також об'ємні методи (пряме вимірювання об'єму втраченої крові).

Непрямі методи представлені такими групами: клінічні; лабораторні; апаратні; променеві (ізотоп йоду I^{131}ізотоп хрому Cr-хлорид хрому $Cr^{51}Cl_3$; метод флюорометрії плазми; радіонуклідний спосіб дослідження об`єму циркулюючої крові (ОЦК)); математичні (розрахункові); індикаторні (за допомогою синього Еванса (синя азофарба Т-1824), метод розведення індоціановим зеленим, розчин декстрину, поліглюкіну).

Висновки. На сьогодні немає швидкого досить точного та дешевого методу визначення величини ОЦК, незважаючи на ріст технічної оснащеності медицини Життєво необхідно для практичної медицини мати точний, швидкий, дешевий та доступний метод визначення величини крововтрати, що дозволить вчасно і точно розрахувати об'єм та якість замісної терапії при крововтраті. При наданні допомоги у зонах масового травматизму та в ургентній хірургії сучасна медицина гостро потребує специфічної системи для об'єктивної оцінки тяжкості стану постраждалих із крововтратою, що задовольнить високі вимоги практичної охорони здоров'я.

Ключові слова: крововтрата, методи визначення ОЦК, величина крововтрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в рамках НДР **«**Розробка сучасних науково обґрунтованих принципів стратифікації, моніторингу і прогнозування перебігу хірургічних захворювань та травм», № держ. реєстрації 0120U101176.

Вступ. Крововтрата - це певна кількість крові, що вийшла за межі судинного русла внаслідок кровотечі при порушенні цілісності судинної стінки (серця) або порушенні загортальної здатності крові, яка характеризується розвитком складного комплексу патофізіологічних адаптаційних процесів направлених на ліквідацію виникаючого дефіциту об'єму циркулюючої крові (ОЦК).

Найбільша небезпека крововтрати пов'язана з розвитком геморагічного шоку (ГШ). Тяжкість ГШ визначається інтенсивністю і тривалістю кровотечі, ступенем дефіциту ОЦК та часовими характеристиками його тривалості. Клініко-тактичні питання кровотечі, стосуються в першу чергу хірургів, і полягають у з'ясуванні причини, локалізації джерела та її ліквідації. В клінічну практику впроваджено масу ефективних методів і способів ліквідації кровотечі. На відміну від кровотечі, клініко-тактичні питання крововтрати (дефіциту ОЦК) відносяться до категорії міждисциплінарних, що стосуються як хірургів, так і лікарів інтенсивної терапії (анестезіологів, лікарів невідкладних станів). Більшість клінічних питань визначення об'єму крововтрати та ефективних методів її ліквідації залишаються відкритими і дискусійними, а тому їх слід вважати пріоритетними для невідкладної хірургії мирного і воєнного часу. Достовірне визначення об'єму крововтрати дуже важливе для клінічної практики та відіграють вирішальну роль при визначенні анестезіологічної, трансфузійної тактики і ведення післяопераційного періоду в цілому [1, 2].

Визначення величини крововтрати в невідкладних ситуаціях являє собою певні труднощі, оскільки немає достатнього інформативного і швидкого методу для її точного вимірювання, і лікарю доводиться керуватися сукупністю клінічних ознак і даних лабораторних досліджень В експериментальній і військово-польовій хірургії з цією метою використовують чотири групи методів:

1. За локалізацією травми і показником обсягів пошкоджених тканин. 2. За оцінюванням гемодинамічних показників шокового індексу, рівня систолічного артеріального тиску. 3. За оцінюванням концентраційних показників крові (гематокриту, гемоглобіну). 4. За зміною ОЦК [3].

Але в цілому існуючі методи визначення об'єму крововтрати розділяють на прямі та непрямі [4].

Прямі методи поділяються на: колориметричні, вагові, об'ємні. Цими методами часто оцінюють об'єм крововтрати в інтраопераційному періоді [5, 6].

Непрямі методи представлені такими групами: клінічні; лабораторні; апаратні; променеві; математичні (розрахункові); індикаторні [1, 3, 4, 7, 8, 9, 10].

Мета дослідження – розглянути і проаналізувати ефективність існуючих методів визначення крововтрати. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо інтересуючої наукової медичної інформації проводився з використанням баз даних PubMed та Web of Science.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розглянемо **прямі методи** визначення крововтрати:

Колориметричні методи. Колориметричний метод заснований на вилученні крові з операційного матеріалу з наступним визначенням концентрації складових частин крові і перерахунком на обсяг крові, що вилилась [11].

Для визначення об'єму крововтрати в ургентній хірургії досить відомий метод (проба) визначення відносної щільності крові і плазми, запропонований Філіпсом в 1945 році [12, 13], з використанням розчину сульфату міді з відносною щільністю від 1,034 до 1,075. Він заснований на здатності протеїнату міді утворювати оболонку навколо краплі крові або плазми, яка зберігає свою відносну щільність протягом 10-15 секунд. Краплю цитратної крові, взятої з вени, опускають з висоти 1 см в пробірку в розчин мідного купоросу. Якщо щільність крові нижче щільності даного розчину, то крапля відразу ж спливає, а якщо вище – крапля тоне. Дослідження проводять до тих пір, поки крапля залишається підваженою в рідині протягом 3-4 секунд, що вказує на відповідність їх щільності [4, 14].

Г. А. Барашков в 1956 році модифікував метод Філіпса, додавши дані гематокриту. По таблиці можна визначити відносну крововтрату [3, 4, 15] (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Визначення крововтрати за щільністю крові і гематокриту за Г. А. Барашковим

Щільність крові, кг/мл	Гематокрит	Об'єм крововтрати, мл
1057-1054	44-40	До 500
1053-1050	38-32	1000
1049-1044	30-22	1500
Менше 1044	Менше 22	Більше 1500

Колориметричні методи дають можливість вимірювання в реальному часі та мають високий ступінь кореляції [16] До недоліків колориметричного методу слід віднести труднощі вилучення всього обсягу крові з марлевих тампонів і серветок, потреба в стандартних розчинах гемоглобіну і калібрувальних кривих.

Інтраопераційно часто використовують вагові методи. Так ***гравіметричний метод*** – зважування забрудненого кров'ю операційного матеріалу є добре відомим методом визначення крововтрати. Однією з головних умов забезпечення валідності результату буде точне визначення ваги сухої (не забрудненої кров'ю) білизни (серветок, простирадл) для наступних розрахунків. Це, в свою чергу, потребує стандартизації ваги вологовбираючого матеріалу під час його виготовлення. Якщо вага сухих серветок буде різною, це може негативно вплинути на точність вимірів. Як і для прямого вимірювання, потрапляння додаткової рідини (сеча, гній, каловий вміст тощо) може істотно знижувати точність гравіметричного методу. Крім того, зважування просоченої кров'ю білизни слід проводити якомога швидше оскільки випаровування рідини може занижувати результат. Метод зважування операційного матеріалу досить простий. Об'єму крововтрати визначається за різницею ваги сухих і змочених кров'ю з урахуванням того, що 1 мл крові важить близько 1 г. Враховуючи суттєві недоліки (до уваги береться випаровування плазми при високій температурі в операційній і т.д.), це змушує хірургів збільшувати отримане число на 25-30% [11].

Таким чином, гравіметричний метод може бути точним за певних умов, але потребує часу для виконання та навчання персоналу [16].

Історично найпершими методами визначення крововтрати вважаються ***об'ємні***, тобто пряме вимірювання об'єму. Метод потребує наявності контейнеру для збирання крові та градуйованого посуду для вимірювання об'єму. Це супроводжується певними технічними складнощами під час збирання крові та втратами частини крові, яка залишається не врахованою. Крім того не завжди вдається уникнути потрапляння додаткової рідини (сеча, кров), яка неодмінно зробить результат вимірювання неточним. Разом з цим, за умови ретельного

збирання усієї крові, метод демонструє високу точність, є простим та швидким. В клінічній практиці частіше за все застосовується візуальний метод визначення величини крововтрати, проте навіть у найдосвідченіших фахівців помилка складає до 30% [4, 17].

Враховуючи вищесказане для визначення об'єму крововтрати використовуються непрямі методи, які дозволяють оцінити стан пацієнта, особливо в післяопераційному періоді.

Непрямі методи

В першу чергу в практиці використовуються ***клінічні методи.***

Орієнтовно ступінь дефіциту ОЦК відображає шоковий індекс Альговера і Бурі (1967) (відношення частоти серцевих скорочень до величини систолічного АТ) (**табл. 2**) [18]. В нормі індекс Альговера менше 1, при індексі більше 1,5 дефіцит ОЦК складає більше 40 %, що становить пряму загрозу для життя хворого. Проте, індекс Альговера може бути неінформативним у хворих з гіпертензивним синдромом [4, 18].

Таблиця 2 – Визначення крововтрати при травмі за показниками гемодинаміки

Шоковий індекс	АТ систолічний мм рт.ст.	Крововтрата			
		ОЦК %	літрів при масі тіла (кг)		
			60	70	80
3,0	0	55	2,3	2,7	3,1
2,5	0	50	2,1	2,5	2,8
2,0	60	40	1,9	2,2	2,5
1,5	75	30	1,6	1,9	2,1
1,0	90	18	0,8	1,0	1,1

До ***візуальних методів*** визначення об'єму крововтрати у постраждалих з відкритими і закритими переломами кісток і поранених з вогнепальними ушкодженнями відносяться методи, запропоновані Clark (1955). Це визначення крововтрати при закритих і відкритих переломах: гомілка – 0,5–1 літр; стегно – 0,5-2,5 літра; таз, заднє півкільце – до 2–3 літрів; таз, переднє півкільце – до 0,8 літра [19].

Також у поранених для визначення об'єму крововтрати запропоновано враховувати розмір рани, вимірюючи її відкритою кистю. Вважається, що площа рани розміром з кисть відповідає втраті 500 мл крові. Стопа, колінний суглоб і передпліччя приблизно рівні за об'єму і представляють 2–3 кратний обсяг кисті кожен, а стегно – в 10–12 разів більше кисті.

Визначення крововтрати за розміром рани запропонували Grant та Reeve (1951), який вони вивчали при вивченні бойових втрат під час війни 1939–1945 рр. [19, 20]: за одиницю об'єму приймається кисть пацієнта – стиснений кулак для глибоких ран, відкрита долоня для поверхневих ран. Об'єми крововтрати приблизно такі: одна кисть – 10% ОЦК; дві кисті – 20% ОЦК; три кисті – 30% ОЦК; чотири кисті – 40% ОЦК. Даний метод абсолютно не інформативний при пошкодженнях і пораненнях грудей і живота.

При гіповолемії, геморагічному шоці широко використовується інвазивний моніторинг центральної гемодинаміки. Найпростішим методом інвазивної оцінки ступеня гіповолемії є вимірювання величини центрального венозного тиску (ЦВТ). ЦВТ відображає взаємодію між венозним поверненням та насосною функцією правого шлуночка. Вказуючи на адекватність заповнення порожнин правого серця, ЦВТ побічно відображує волемію організму. Слід брати до уваги те, що на величину ЦВТ впливають не тільки ОЦК, але й венозний тонус, скоротливість шлуночків, функція передсердно-шлуночкових клапанів, об'єм інфузії, що проводиться. Саме тому показник ЦВТ не рівнозначний показнику венозного повернення, але здебільшого корелює з ним.

Тим не менш, за величиною ЦВТ все таки можна отримати орієнтовне уявлення про крововтрату: при зменшенні ОЦК на 10% ЦВТ (у нормі 2 – 12 мм водн. ст.) може не змінитися; крововтрата понад 20% ОЦК супроводжується зниженням ЦВТ на 7 мм водн. ст. Для виявлення прихованої гіповолемії за нормального ЦВТ використовують вимірювання при вертикальному положенні пацієнта; зниження ЦВТ на 4 – 6 мм водн. ст. свідчить про факт гіповолемії [8].

Для оцінки капілярної перфузії можна використовувати тест наповнюваності капілярів. При натисканні на шкіру мочки вуха в нормі колір повертається через 2 сек. Тест вважається позитивним при перевищенні цього показника більше 3 с [3, 21].

Звичайно в клінічній практиці обов'язковими є ***лабораторні методи*** дослідження, які допомагають оцінити крововтрату. Вміст еритроцитів, гемоглобіну (Hb), гематокриту (Ht) необхідно визначати відразу під час госпіталізації хворого і повторювати надалі. Ці показники в перші години при важкій кровотечі не відображають об'єктивно величину крововтрати, оскільки аутогемодилюція настає пізніше (максимально вона виражена через 1,5–2 доби). Найціннішими показниками є Ht і відносна густина крові, які відображають співвідношення між форменими елементами крові і плазмою. За Барашковим, при відносній густині 1,057–1,054, Hb 65–62 г/л, Ht 40–44 крововтрата складає до 500 мл, при відносній густині 1,049–1,044, Hb 53–38 г/л, Ht 30–23 – більш 1000 мл. [3, 4]. Теоретично розраховані належні показники ОЦК, об'єму

циркулюючої плазми та еритроцитів, створені номограми для визначення волемії з гематокриту та маси тіла (Жизневський Я. А., 1994) [4, 22, 23].

На допомогу лікарям широко використовуються ***апаратні методи***. Шестаковим Н. М. (1977) була запропонована методика визначення ОЦК за інтегральним опором тіла за допомогою реографа. Було встановлено, що між інтегральним опором тіла і ОЦК є обернено пропорційна залежність. Дана методика визначення ОЦК проста, для її проведення не потрібно багато часу, вона може бути використана для безперервного контролю основних показників в динаміці [24, 25, 26].

Взагалі кондуктометричні методи визначення ОЦК розроблялися та удосконалювалися разом з удосконаленням апаратури для імпедансної реоплетизмографії.

Шифрин Г. А. запропонував метод, який базується на реєстрації електричного опору тіла, який реєструється при виконанні біполярної інтегральної реографії.

$$\text{ОЦК} = K \cdot \frac{L^2}{R},$$

де K – коефіцієнт, який складає 44,2 для чоловіків та 47,9 для жінок; L – зріст пацієнта в сантиметрах; R – інтегральний електричний опір тіла, який реєструється при виконанні біполярної інтегральної реографії [4, 26].

Кількісний висновок про величину гемотораксу та гемоперитонеуму дає застосування рентгенологічного та ультразвукового дослідження. Більшість авторів віддають перевагу ультразвуковій діагностиці, вказуючи на високу її інформативність (до 97%), нешкідливість та швидкість отримання висновку. В окремих випадках при травмі живота, ускладненій гемоперитонеумом більше 1500 мл, ультразвукова діагностика інформативна лише у 36,3% випадків [1, 27, 28].

Традиційно високоточними вважаються ***променеві методи.*** Одним з індикаторів, який легко вступає в з'єднання з альбуміном плазми і слугує показником величини ОЦК, є радіоактивний ізотоп йоду I^{131}. Також для визначення ОЦК використовують ізотоп хрому Cr-хлорид хрому $Cr^{51}Cl_3$ [4].

Помилки даних методик не перевищують 5-10% по відношенню до дійсного ОЦК; в той же час в повсякденній роботі, особливо в умовах ургентної хірургії, можливості даних методів обмежені, що пов'язано з тривалістю проведення дослідження, відсутністю необхідних реактивів, апаратури.

Чутливою є ***методика флюорометрії плазми***. Це метод визначення ОЦК, оснований на вимірюванні вторинної флюоресценції плазми після уведення флюрената, який використовується в якості флюоресцентної мітки. Він базується на люмінесцентному методі. Важливою особливістю його є можливість спостереження свічення при дуже низькій концентрації (<10"4 кг/м^3) і малій кількості (~10"13 кг) речовини (Orth V. H., Rehm M., 1998 [29]; Thomas A., 2013 [30]). Тобто метод надзвичайно чутливий [4, 30, 31].

Проте найоб'єктивнішим у даний час слід вважати радіонуклідний спосіб дослідження ОЦК, помилка якого коливається в межах 3–5%.

Математичні (розрахункові) методи передбачають застосування математичних формул для визначення ступеня гіповолемії [23, 32, 33].

Одним із методів визначення величини крововтрати є гематокритний метод. F. D. Moore (1956) [4, 23, 32], величину крововтрати визначають за формулою:

КВ = ОЦКН (ГТН – ГТФ) / ГТН,

де КВ – величина крововтрати; ОЦКН – належний ОЦК; ГТН – належна величина гематокриту (чоловіки – 45, жінки – 42); ГТФ – фактична величина гематокриту, визначена після зупинки кровотечі і стабілізації гемодинаміки.

Для визначення об'єму крововтрати, при наявності даних вихідного Hb, доцільно використовувати модифіковану Бєлоусовим А. М. (2017) формулу Moore [34]:

$$V_{кр}(мл) = ОЦК_{ф} \times (Hb_{вих} - Hb_{п/о}) / Hb_{вих},$$

де $V_{кр}$ – об'єм крововтрати; $ОЦК_{ф}$ – фактичний об'єм циркулюючої крові; $Hb_{вих}$ – Hb вихідний; $Hb_{п/о}$ – Hb після операції, визначений під час або після зупинки кровотечі та стабілізації гемодинаміки.

Широко відома Формула Нельсона [35] заснована на показнику гематокритного числа. Вона достовірна в 96% випадків, але інформативна тільки через 24 години. Необхідно знати початковий гематокрит.

Процентне співвідношення загального об'єму крововтрати розраховується наступним чином:

0,036 х вихідний об'єм крові / маса тіла ×
× гематокрит

Вихідний об'єм крові (мл/кг) =
= 24/0,86 × вихідний гематокрит × I00

В 1983 році Сидора В. Д. [14, 36] запропонував математично-розрахунковий метод, який базується на знанні ОЦК та гематокриту при кожній масі тіла у жінок та чоловіків (**табл. 3**). Інформативний на наступну добу після кровотечі. Не інформативний у гематологічних хворих.

Фактичний ОЦК (ОЦКф) ОЦКф =
= маса тіла (кг) / вагову частину Ht

Таблиця 3 – Визначення вагової частини ОЦК по гематокриту за методом Сидори В. Д.

Визначення вагової частини ОЦК по гематокриту											
Гематокрит	Вагова частина ОЦК	Гематокрит	Вагова частина ОЦК	Гематокрит	Вагова частина ОЦК	Гематокрит	Вагова частина ОЦК	Гематокрит	Вагова частина ОЦК	Гематокрит	Вагова частина ОЦК
0,15	19,3	0,28	16,7	0,41	14,1	0,54	13,1	0,67	10,0	0,80	8,7
0,16	19,1	0,29	16,5	0,42	13,9	0,55	13,0	0,68	9,9	0,81	8,6
0,17	18,9	0,30	16,3	0,43	13,8	0,56	12.7	0,69	9,8	0,82	8,5
0,18	18,7	0,31	16,1	0,44	13,8	0,57	12,4	0,70	9,7	0,83	8,4
0,19	18,5	0,32	15,9	0,45	13,8	0,58	12,1	0,71	9,7	0,84	8,3
0,20	18,3	0,33	15,7	0,46	13,7	0,59	11,8	0,72	9,6	0,85	8,2
0,21	18,1	0,34	15,5	0,47	13,7	0,60	11,5	0,73	9,5	0,86	8,1
0,22	17,9	0,35	15,3	0,48	13,6	0,61	11,2	0,74	9,4	0,87	8,0
0,23	17,7	0,36	15,1	0,49	13,5	0,62	10,9	0,75	9,3	0,88	7,9
0,24	17,5	0,37	14,9	0,50	13,4	0,63	10,7	0,76	9,2	0,89	7,9
0,25	17,3	0,38	14,7	0,51	13,3	0,64	10,5	0,77	9,1	0,90	7,8
0,26	17,1	0,39	14,5	0,52	13,3	0,65	10,3	0,78	9,0		
0,27	16,9	0,40	14,3	0,53	13,2	0,66	10,1	0,79	8,9		

Примітка: Розрахунок дефіциту ОЦК. Показник дефіциту ОЦК – різниця між належним і фактичним ОЦК: **ОЦКдеф=ОЦКд-ОЦКф.**

М. М. Абакумовим з співавт. (2002) запропоновано рівняння лінійної регресії, що складається з 16 кількісних ознак, із встановленим кореляційним взаємозв'язком між цими параметрами та об'ємом врахованої крововтрати по глобулярному об'єму(ГО), які в абсолютній більшості є показниками кислотно-основного складу капілярної крові, що дозволяють визначати об'єм крововтрати у потерпілих з травмами грудної клітини та живота. Розрахункова величина при використанні формули збігається з обсягом врахованої крововтрати в 78-85% спостережень [27].

Величину крововтрати можна розрахувати за формулою П. Г. Брюсова (1997): для чоловіків – \/кп, л = 0,02625 ЧМЧ (ЧСС/АТсист-0,5); для жінок - Укп, л = 0,02475 ЧМЧ (ЧСС/АТсист-0,5) де: М - маса тіла, кг; ЧСС - число серцевих скорочень, хв; АТсист - систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст. [1].

Проте слід мати на увазі, що концентраційні методи визначення величини крововтрати, що ґрунтуються на показнику гематокриту і вмісті гемоглобіну, можуть бути рекомендовані для розрахунків тільки при повільній крововтраті, оскільки їх істинні значення стають реальними лише по досягненні повного розведення крові, яке відбувається в організмі протягом 2–3 діб.

Лібов М. А. (1962) запропонував формулу визначення об'єму крововтрати шляхом зважування серветок, які просочені кров'ю таким чином:

1) Об'єм крововтрати = В/2 × 15% (при крововтраті менше 1000 мл);

2) Об'єм крововтрати = В/2 × 30% (при крововтраті більше 1000 мл),

де В – вага серветок, 15% і 30% – величина поправки на дезрозчини [37].

Одними з найінформативніших методів встановлення величини крововтрати є визначення дефіциту ОЦК і його компонентів: об'єму циркулюючої плазми, об'єму формених елементів – глобулярного об'єму. Методика дослідження глобулярного об'єму заснована на введенні в судинне русло певної кількості індикаторів – ***індикаторний метод***. При цьому барвники, які використовуються, повинні бути нетоксичними, швидко покидати кров'яне русло, їх концентрація повинна легко визначатися в крові та плазмі.

В якості індикаторів використовувались різноманітні барвники: синій Еванса, індигокармін, бенгальський рожевий, кардіогрін, вофавердин тощо, а також гіпертонічний розчин натрію хлориду, де холін, радіоактивний альбумін і еритроцити, радіоактивний хром та інші [7, 30].

Досить точний метод визначення ОЦК за допомогою синього Еванса (синя азофарба Т-1824), який вступає в тісний контакт з альбуміном і тривало циркулює в крові разом з ним. Концентрація барвника в крові хворого визначається за допомогою спектрофотометрії [38, 39].

За концентрацією розведеного в крові індикатора визначають об'єм циркулюючої плазми; враховуючи гематокрит, за допомогою таблиць обчислюють ОЦК і глобулярний об'єм. Належні показники ОЦК і його компонентів знаходять за таблицями, в яких вказана маса тіла і стать хворого. За різницею між належними і фактичними показниками визначають дефіцит ОЦК, глобулярний об'єм, об'єм циркулюючої плазми, тобто величину крововтрати.

Серед різних методів вимірювання об'єму плазми метод розведення індоціановим зеленим

є відносно менш інвазивним методом. Однак метод індоціанового зеленого є досить громіздким, оскільки необхідно отримати 10 зразків крові протягом короткого часу після введення індикатора. Індоціановий зелений вимірюють за допомогою пульс-спектрофотометрії у зразках крові. Зменшення частоти забору крові при збереженні точності полегшить вимірювання об'єму плазми в клінічних ситуаціях. Інтегрована система моніторингу пульс-спектрофотометрії пропонує менш інвазивний і корисний інструмент для приліжкової оцінки об'єму крові [20, 31].

Досить безпечним вважається метод визначення ОЦК за допомогою розчину декстарна (поліглюкіна). ОЦК за допомогою 6% розчину поліглюкіну визначають за формулою:

$$ОЦК = M \times 1000 / C$$

де M – кількість сухої речовини поліглюкіна в міліграмах, C-концентрація поліглюкіна в плазмі крові в мг/л [4, 40].

Для визначення об'єму ОЦК використовувався як індикатор гідроксиетильований крохмаль або молекули декстрану з молекулярною масою 2-4 млн. дальтон [41].

В. Ф. Пожарський (1972) [42] спростив методику R.A. Phillips з співавт. (1946) [13,14] визначення величини ОЦК за ступенем розрідження крові у відповідь на введення в судинне русло певної кількості поліглюкіну, де ОЦК - об'єм циркулюючої крові, V - об'єм поліглюкіну, Ht - величина гематокриту до переливання поліглюкіну, Ht - величина гематокриту через 30 хвилин після переливання поліглюкіну [42].

Ступінь зменшення ОЦК під час крововтрати є визначальним фактором у розвитку всіх порушень в організмі, які відбуваються в разі крововтрати. Але який би з перерахованих способів визначення ОЦК і тяжкості крововтрати не був би у розпорядженні лікаря, який надає допомогу пацієнту з ознаками післягеморгагічної гіповолемії, він завжди повинен оцінювати в першу чергу клінічні дані і комплексно результати лабораторних та інструментальних досліджень, з дослідженням тяжкості гіповолемії.

Існуючі технології, які застосовуються в практиці охорони здоров'я використовуються в ургентній хірургії в мирний час, але не у випадках великої кількості постраждалих. Реалії сьогодення, в першу чергу війна актуалізує розробку простого та доступного методу визначення крововтрати

Висновки

1. На сьогодні немає швидкого досить точного та дешевого методу визначення величини ОЦК, незважаючи на ріст технічної оснащеності медицини.
2. Враховуючи реалії сучасності, життєво необхідно для практичної медицини мати точний, швидкий, дешевий та доступний метод визначення величини крововтрати, що дозволить вчасно і точно розрахувати об'єм та якість замісної терапії при крововтраті.
3. При наданні допомоги у зонах масового травматизму та в ургентній хірургії сучасна медицина гостро потребує специфічної системи для об'єктивної оцінки тяжкості стану постраждалих із крововтратою, що задовольнить високі вимоги практичної охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень. У світлі вищевикладеного на сьогодні актуальним залишається розробка простого та доступного методу визначення крововтрати для об'єктивної оцінки тяжкості стану постраждалих із крововтратою, що задовольнить вимоги практичної охорони здоров'я.

References

1. Bryusov PG. Ostraya krovopoterya: klassifikatsiya, opredelenie velichiny i tyazhesti [Acute blood loss: classification, determination of magnitude and severity]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 1997;1:46-52. [Russian]
2. Phillips R, Friberg M, Lantz Cronqvist M, Jonson CO, Prytz E. Visual estimates of blood loss by medical laypeople: Effects of blood loss volume, victim gender, and perspective. *PLoS One*. 2020 Nov 12;15(11):e0242096. PMID: 33180812. PMCID: PMC7660581. doi: 10.1371/journal.pone.0242096
3. Potapov OO, Rubanets MM, Kmyta OP. *Klinichni aspekty transfuziolohiyi* [Clinical aspects of transfusiology]. Navch posib. Sumy: Sumskyi derzhavnyi universytet; 2019. 397 s. [Ukrainian]
4. Kursov SV, Nikonov VV, Skoroplet NN. Krovopoterya (lektsiya) [Blood loss (lecture)]. *Meditsina nevidkladnikh staniv*. 2019;1(96):7-21. [Russian]
5. Ashburn JC, Harrison T, Ham JJ, Strote J. Emergency physician estimation of blood loss. *West J Emerg Med*. 2012;13(4):376-379. PMID: 22942938. PMCID: PMC3421978. doi: 10.5811/westjem.2011.9.6669
6. Budair B, Ahmed U, Hodson J, David M, Ashraf M, McBride T. Are we all guilty of under-estimating intra-operative blood loss during hip fracture surgery? *J Orthop.* 2017;14(1):81-84. PMID: 27829730. PMCID: PMC5094288. doi: 10.1016/j.jor.2016.10.019

7. Kochanov DA. *Metodika flyuorimetrii plazmy dlya izmereniya obema tsirkuliruyushchey krovi* [Plasma fluorimetry technique for measuring the volume of circulating blood]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2008. 130 s. [Russian]
8. Kligulenko EN, Kravets OV. *Intensivnaya terapiya krovopoteri* [Intensive care of blood loss]. M: MEDpress-inform; 2005. 112 s. [Russian]
9. Mutschler M, Nienaber U, Münzberg M, Wölfl C, Schoechl H, Paffrath T, et al. The Shock Index revisited - a fast guide to transfusion requirement? A retrospective analysis on 21,853 patients derived from the Trauma Register DGU. *Critical Care*. 2013;17(4):172. PMID: 23938104. PMCID: PMC4057268. doi: 10.1186/cc12851
10. Usenko LV, Znoskova IA. Metody opredeleniya krovopoteri [Methods for determining blood loss]. *Bil, znebolyuvannya i intensivna terapiya*. 1998;(4):8-17. [Russian]
11. Bogdan NV, Gain YuM. Problema ostroy krovopoteri v khirurgii. Sposoby opredeleniya obema i stepeni tyazhesti krovopoteri [The problem of acute blood loss in surgery. Methods for determining the volume and severity of blood loss]. *Voennaya meditsina*. 2007;2:46-50. [Russian]
12. Struthers David. *Blood and plasma specific gravities and plasma formol reactions in general medical conditions*. Thesis submitted to the University of Glasgow; 1949 Dec. ProQuest LLC; 2019. 256 p.
13. Phillips RA, Van Slyke LA, Dole VP, Emerson KJr, Hamilton PB, Archibald RM. Copper sulphate method for measuring specific gravities of blood and plasma. *Army Medical Bulletin*. 1943 Dec;71:66-83. (OCoLC) 01778648
14. *Osnovi intensivnoi terapiyi* [Basics of intensive care]. Navchalniy posibnik. Za red LV Usenko. Ternopil: Ukrmedkniha; 2002 332 s. [Ukrainian]
15. Barashkov GA. Diagnostika vnutrennikh krovotecheniy s pomoshchyu opredeleniya nekotorykh fizicheskikh pokazateley krovi [Diagnosis of internal bleeding by determining some physical indicators of blood]. *Vestnik khirurgii*. 1956;3:48-53. [Russian]
16. Gerdessen L, Meybohm P, Choorapoikayil S, Herrmann E, Taeuber I, Neef V, et al. Comparison of common perioperative blood loss estimation techniques: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2021;35(2):245-258. PMID: 32815042. PMCID: PMC7943515. doi: 10.1007/s10877-020-00579-8
17. Chernov AM. *Optimizatsiya protsesu viznachennya ta otsinki ob'yemu krovovtrati v poslidovomu ta pislyapolohovomu periodakh* [Optimization of the process of determining and estimating the amount of blood loss in the consecutive and postpartum periods]. Abstr. PhDr. (Med.). K; 2016. 167 s. [Ukrainian]
18. Allgöwer M, Burri C. [Schock index]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1967 Oct 27;92(43):1947-50. [German]. PMID: 5299769. doi: 10.1055/s-0028-1106070
19. Davies WL. Methods of assessment of blood loss in the shocked and injured patient. *Br J Anaesth*. 1966 Apr;38(4):250-4. PMID: 5939807. doi: 10.1093/bja/38.4.250
20. He YL, Tanigami H, Ueyama H, Mashimo T, Yoshiya I. Measurement of blood volume using indocyaninc green measured with pulsespectrophotometry: The reproductivity and reliability. *Crit Care Med*. 1998 Aug;26(8):1446-51. PMID: 9710108. doi: 10.1097/00003246-199808000-00036
21. Usenko LV, Shifrin GA. *Intensivnaya terapiya pri krovopotere.* [Intensive care for blood loss]. 3-e izd, kontseptualnoe i innovatsionnoe. Dnepropetrovsk: Izd-vo «Novaya ideologya»; 2007. 290 s. [Russian]
22. Zhiznevskiy YaA. *Osnovy infuzionnoy terapii* [Fundamentals of infusion therapy]. Mn: Vyssh shk; 1994. 288 s. [Russian]
23. Moore FD. *Metabolic care of surgical patients*. Philadelphia-London: W.B. Sanders Company; 1959. 1247 p.
24. Tishhenko M.I. *Biofizicheskie i metrologicheskie osnovy integral'nyh metodov opredeleniya udarnogo ob'ema krovi cheloveka* [Biophysical and metrological bases of integrated methods for determining the stroke volume of human blood]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 1971. 144 p. [Russian]
25. Tkachenko AE. *Dyferentsiyne khirurhichne likuvannya postrazhdalykh z poyednanoyu kranio-abdominalnoyu travmoyu* [Differential surgical treatment of victims with combined cranio-abdominal trauma]. Abstr. PhDr. (Med.). K; 2016. 168 s. [Ukrainian]
26. Grant RT, Reeve EB. Observations on the general effects of injury in man, with special reference to wound shock. *Spec Rep Ser Med Res Counc (G B).* 1951;277:1-313. PMID: 14881915
27. Abakumov MM, Lozhkin AV, Khvatov VB. Otsenka obema i stepeni krovopoteri pri travme grudi i zhivota [Assessment of the volume and degree of blood loss in chest and abdominal injuries]. *Khirurgiya*. 2002;11:4-7. [Russian]
28. Bisenkov LN. *Khirurgiya ognestrelnykh raneniy grudi* [Surgery of gunshot wounds to the chest]. SPb: Gippokrat; 2000. 312 s. [Russian]
29. Orth VH, Rehm M, Thiel M, Kreimeier U, Haller M, Brechtelsbauer H, et al. First clinical implications of perioperative red cell volume measurement with a nonradioactive marker (sodium fluorescein). *Anesth Analg*. 1998;93:82-87. doi: 10.1213/00000539-199812000-00003
30. Robertson TA, Bunel F, Roberts MS. Fluorescein Derivatives in Intravital Fluorescence Imaging. *Cells.* 2013 Aug 2;2(3):591-606. PMID: 24709799. PMCID: PMC3972669. doi: 10.3390/cells2030591

31. Kim KM, Park DY, Kang EH, Kim M, Choi BM, Noh GJ, et al. A modified method of measuring plasma volume with indocyanine green: reducing the frequency of blood sampling while maintaining accuracy. *J Clin Monit Comput*. 2021 Aug;35(4):779-785. PMID: 32472337. doi: 10.1007/s10877-020-00536-5
32. Brecher M, Monk T, Goodnough L, A Standardized method for calculating blood loss. *Transfusion*. 997 Oct;37(10):1070-4. PMID: 9354828. doi: 10.1046/j.1537-2995.1997.371098016448.x
33. Kocsis L, Herman P, Eke A. Mathematical model for the estimation of hemodynamic and oxygenation variables by tissue spectroscopy. *J Theor Biol.* 2006 Jul 21;241(2):262-75. PMID: 16413035. doi: 10.1016/j.jtbi.2005.11.033
34. Belousov A, Malygon E, Yavorskiy V. Calculating the True Volume of Blood Loss. J Anesth Clin Res. 2017;8(11):1000787. doi: 10.4172/2155-6148.1000787
35. Nelson GH. Consideration of blood loss at delivery as percentage of estimated blood volume. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Dec 15;138(8):1117-9. PMID: 6969544. doi: 10.1016/S0002-9378(16)32776-4
36. Sidora VD. *Ekspress metod opredeleniya defitsita ili izbytka ob'ema tsirkuliruyushchey krovi i ego komponentov* [Express method for determining the deficit or excess of circulating blood volume and its components]. Metodicheskie rekomendatsii dlya studentov lechebnogo fakulteta. Poltava; 1983. 20 s. [Russian]
37. Libov MA. *Etapnoe opredelenie krovopoteri i tempa ee zameshcheniya pri operatsiyakh na serdtse i magistralnykh sosudakh* [Staged determination of blood loss and the rate of its replacement in operations on the heart and main vessels]. Abstr. PhDr. (Med.). Novosibirsk; 1962. 14 s. [Russian]
38. Gibson JG, Evans WA. Clinical studies of the blood volume. I. Clinical application of a method employing the azo dye " Evans Blue " and the spectrophotometer. *J Clin Invest*. 1937 May;16(3):301-16. PMID: 16694480. PMCID: PMC424872. doi: 10.1172/JCI100859
39. Heilmeyer L, ⁎Schoen R, ⁎de Rudder B, Red. *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde: Neue Folge*. Berlin-Gottingen-Heidelberg; 1960. 650 p.
40. Kvartovkin KK. K metodike opredeleniya obema tsirkuliruyushchey krovi s pomoshchyu poliglyukina [To the method of determining the volume of circulating blood using polyglucin]. *Lab delo*. 1976;6:377-378. [Russian]
41. Lekmanov AU, Goldina OA. Opredelenie obema tsirkuliruyushchey krovi s ispolzovaniem preparatov gidroksietilirovannogo krakhmala [Determination of circulating blood volume using hydroxyethylated starch preparations]. *Vestnik intensivnoy terapii*. 2001;3:13-16. [Russian]
42. Pozharskiy VF. *Politravmy oporno-dvigatelnoy sistemy i ikh lechenie na etapakh meditsinskoy evakuatsii* [Polytraumas of the musculoskeletal system and their treatment at the stages of medical evacuation]. M: Meditsina; 1989. 256 s. [Russian]

UDC 616-005.1-085+616-036.1

Evolution of Blood Loss Assessment Methods
(Review of Scientific Sources of Information)

Yaroshenko R. A., Panasenko S. I., Chorna I. O., Ligonenko O. V.

Abstract. Accurate determination of the amount of blood loss is very important for clinical practice and plays a crucial role in the determination of anesthesia, transfusion tactics and postoperative management period of the patient as a whole. In experimental and military field surgery for this purpose historically and to this day a large number of various methods that are considered in the review of scientific sources is used.

The purpose of the study is to consider and analyze the effectiveness of existing methods of determination blood loss.

Results. Existing methods for determining the amount of blood loss are divided into direct and indirect. Direct methods are divided into: colorimetric, weight, and volume. Colorimetric method is the Phillips method (1945), based on the ability of copper protein to form a shell around a drop of blood or plasma, which retains its relative density for 10-15 seconds. In 1956 G. A. Barashkov modified the Phillips method by adding hematocrit data. Colorimetric methods make it possible to measure in real time and have a high degree of correlation.

Weighing method is gravimetric method, weighing blood-stained surgical material. Historically, the first methods of determining blood loss are considered to be volumetric (direct measurement of the volume of blood lost).

Indirect methods are represented by the following groups: clinical, laboratory, hardware, radial, mathematical (calculated), and indicator.

Among the clinical methods, the first is the Algover shock index and Buri (1967) (the ratio of heart rate to magnitude systolic blood pressure); visual methods – determination of blood loss by wound size proposed by Grant and Reeve (1951). In shock states monitoring the central hemodynamics on definition of the central venous pressure is applied. To assess capillary perfusion a test of capillary filling is used. Mandatory in clinical practice are laboratory research methods: the content of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit, definition of relative blood density. Barashkov's method is based on these indicators. Hardware method is N. M. Shestakov

method (1977), a method of determining the circulating blood volume for integral body resistance by using a rheograph. G. A. Shifrin proposed a method based on the registration of the electrical resistance of the body, which is registered when performing bipolar integral rheography.

Radiation methods are iodine isotope I^{131} isotope of chromium Cr-chloride of chromium $Cr^{51}Cl^{3}$, which is used to determine circulating blood volume; plasma fluorometry method; radionuclide method of circulating blood volume research.

Mathematical (calculation) methods involve the use of mathematical formulas to determine the degree of hypovolemia. It is a hematocrit method. F. D. Moore (1956), Nelson's formula is based on hematocrit. In 1983, V. D. Sidora proposed a mathematical calculation method based on the knowledge of circulating blood volume and hematocrit at each body weight in women and men. M. M. Abakumov et al. (2002) proposed a linear regression equation. The amount of blood loss can be calculated by the P. G. Bryusovs formula (1997). M. A. Libov (1962) proposed a formula for determining the amount of blood loss by weighing napkins that are soaked in blood.

Indicator method, using Evans blue (blue azo dye T-1824), method of dilution with indocyanine green, as well as the method of determining circulating blood volume using dextar solution (polyglucin).

Conclusion. Today, there is no quick enough accurate and cheap method of determining the value of circulating blood volume, despite the growth of technical equipment in medicine. It is vital for practical medicine to have an accurate, fast, cheap and affordable method of determining the amount of blood loss, which will allow timely and accurate calculation of the volume and quality of replacement therapy for blood loss. When providing assistance in areas of mass trauma and emergency surgery, modern medicine is in dire need of a specific system for objective assessment of the severity of victims with blood loss, which will meet the high requirements of practical health care.

Keywords: blood loss, methods of determining circulating blood volume, the amount of blood loss.

ORCID and contributionship:
Roman A. Yaroshenko : A, D
Sergij I. Panasenko : 0000-0003-2952-1670 F
Irina O. Chorna : 0000-0002-0371-8072 B,C
Oleksij V. Ligonenko : 0000-0002-6700-2882 E

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

CORRESPONDING AUTHOR
Irina O. Chorna
Poltava State Medical University,
General Surgery Department
23, Shevchenko St., Poltava 36032, Ukraine
tel: +380992888407, e-mail: irinach1702@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.052
УДК 618.193-006.04-091.8:576.52
Волос Л. І.[1], Дудаш А. П.[1,2]

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ МОЛЕКУЛ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ Е-КАДГЕРИНУ В РІЗНИХ МОЛЕКУЛЯРНИХ ПІДТИПАХ ІНВАЗИВНОГО ПРОТОКОВОГО РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

[1]Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
[2] Західноукраїнська гістологічна лабораторія, Львів, Україна

Метою дослідження було визначити роль Е-кадгерину у розвитку та прогресуванні молекулярних підтипів інвазивного протокового раку грудної залози шляхом оцінки експресії Е-кадгерину при різних клініко-патологічних прогностичних параметрах.

Матеріали та методи. Проведене комплексне морфологічне, в тому числі імуногістохімічне дослідження 193 випадків інвазивного протокового раку грудної залози з визначенням молекулярного фенотипу. Загальногістологічна обробка зразків виконувалася відповідно до стандартної методики. Імуногістохімічні дослідження для Е-кадгерину, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 проводилися відповідно до протоколу виробника з необхідними контролями. Ступінь злоякісності визначався за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson. Експресію Е-кадгерину оцінювали напівкількісно у 86 спостереженнях за допомогою системи підрахунку Qureshi. Порівняння експресії Е-кадгерину при різних клініко-патологічних параметрах оцінювали за допомогою критерію Пірсона $\chi 2$. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p<0,05$.

Результати. Експресія Е-кадгерину в тканині протокового раку грудної залози значно нижча за наявності метастазів у лімфатичні вузли, ніж без метастатичного ураження лімфатичних вузлів ($\chi 2 = 4,55$, $p=0,031$). Низька експресія Е-кадгерину чи її відсутність асоціювалася з пухлинами pT3, 3 клінічною стадією захворювання, зі ступенями злоякісності G2 і G3. Втрата експресії Е-кадгерину має несприятливе прогностичне значення. Експресія Е-кадгерину асоціюється з молекулярним типом інвазивної протокової карциноми грудної залози. Висока експресія Е-кадгерину була поширеною в ER-позитивних пухлинах люмінального А фенотипу і визначалася у пацієнток як пременопаузального, так і постменопаузального віку, що вказує на те, що ER-позитивна експресія може брати участь у регуляції експресії Е-кадгерину. Низька пухлинна активність клітин інвазивного протокового раку грудної залози люмінального підтипу супроводжується підвищенням адгезивних властивостей цих клітин за рахунок високого рівня експресії Е-кадгерину.

Е-кадгерин вважається незалежним маркером потрійно-негативного раку грудної залози і характеризується несприятливим прогнозом і короткою тривалістю життя хворих. Потрійно-негативний рак асоціювався з достовірним переважанням пацієнток з низькою і негативною експресією Е-кадгерину ($p=0,011$).

Висновки. Таким чином, Е-кадгерин є потужним пухлинним супресором раку грудної залози. Відповідно до цієї ролі в прогресуванні раку грудної залози, було виявлено, що часткова або повна втрата експресії Е-кадгерину корелює з несприятливим прогнозом у пацієнтів.

Ключові слова: інвазивний протоковий рак грудної залози, експресія Е-кадгерину, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно НДР кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики», № державної реєстрації 0118U000100.

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) є найбільш часто діагностованим раком у жінок і займає друге місце серед причин смерті від цієї злоякісної патології. За даними ВООЗ головною метою боротьби з раком грудної залози є зниження глобальної смертності від новоутвору на 2,5% на рік,

запобігаючи тим самим 2,5 мільйонам смертей від раку грудної залози в усьому світі в період між 2020 і 2040 роками. Зменшення глобальної смертності від раку грудної залози на 2,5% на рік дозволить уникнути 25% смертей до 2030 року і 40% до 2040 року серед жінок віком до 70 років. Для досягнення цих цілей, на думку експертів, необхідне сприяння здоров'ю для раннього виявлення, своєчасна діагностика і комплексне лікування раку грудної залози [1].

РГЗ сьогодні визначається як група захворювань з варіабельною морфологією, молекулярними особливостями, поведінкою та відповіддю на терапію [2]. Зі збільшенням можливостей лікування в епоху прецизійної медицини традиційні клініко-патологічні прогностичні змінні і встановлені молекулярні прогностичні маркери здаються недостатніми для відображення такого ступеня гетерогенності. Необхідні додаткові молекулярні маркери для персоналізованого підходу до терапії, а для вдосконалення лікування раку необхідні прогностичні біомаркери.

Точна прогностична стратифікація дозволяє визначити одну групу пацієнтів з відмінним прогнозом, які не потребують токсичної системної терапії, і другу групу з несприятливим прогнозом, які потребують більш агресивних форм терапії. Для останньої групи використання прогностичних маркерів може визначити тип терапії, який можна запропонувати для покращення результату та мінімізації ризику несприятливих побічних ефектів. У звичайній діагностичній практиці HER2/neu та гормональні рецептори залишаються основними прогностичними факторами для вибору таргетної терапії при РГЗ і надають деяку прогностичну інформацію, але, незважаючи на це, існують ще не вирішені проблеми. Майже 60% пацієнтів з РГЗ на ранній стадії з негативними лімфатичними вузлами і понад 50% випадків зі всіх молекулярних підтипів класифікуються як люмінальні (позитивні на рецептор естрогену і HER2/neu негативні) пухлини [3, 4]. Незважаючи на відносно позитивний перебіг, поведінка цих пухлин сильно варіює, а деякі пов'язані з поганим прогнозом і потребують системної терапії у формі хіміотерапії або таргетної терапії, на додаток до гормональної терапії. Крім того, було задокументовано, що ендокринна терапія люмінального РГЗ зменшує частоту рецидивів протягом 10 років приблизно на 50% і зменшує 15-річну смертність на третину [5], але частина ER-позитивних пухлин не реагує на лікування [6], що вказує на те, що інші гени та шляхи залучені до визначення відповіді та поведінки цих пухлин. Виявлення таких прогностичних підгруп і рішення про те, яку терапію слід призначити, залишається у центрі уваги багатьох дослідницьких проектів. Також визнано, що HER2/neu-позитивний РГЗ, який становить 12-20%, і потрійно-негативний, який діагностується у 15-20% РГЗ, є агресивними пухлинами з поганим результатом, в тому числі несприятливі прогностичні параметри захворювання також виявлено у пацієнток молодої вікової групи [7]. Відповідно до консенсусу St Gallen 2013 гістологічна оцінка надає значну прогностичну інформацію на додаток до підтипів раку грудної залози [8].

Зі зростанням витрат на охорону здоров'я та впровадженням нових цільових методів лікування, використання біомаркерів з'явилося як метод допомоги в діагностиці раку грудної залози, прогнозуванні терапевтичної відповіді та нагляду за захворюванням під час і після лікування.

За останні десятиліття багатьма науковими центрами проведено значну кількість досліджень з вивчення нових прогностичних чинників на основі молекулярної характеристики пухлин у хворих на рак грудної залози. Визначення геномних порушень, детермінуючих розвиток пухлини, ступінь її злоякісності, метастатичний потенціал і швидкість прогресії є пріоритетною областю молекулярно-генетичних досліджень у сучасній онкології. У зв'язку з цим на головне місце в прогнозуванні пухлин виходить молекулярна морфопатологія, яка враховує наявність чи відсутність онкогенів і супресорів пухлинного росту (молекулярно-біологічних маркерів) у клітинах. Відмінності в експресії певних маркерів можуть пояснити, чому порівнювані за поширеністю і гістологічною структурою пухлини відрізняються за агресивністю перебігу захворювання [9].

Визначення молекулярно-біологічних маркерів у тканині пухлини може надати додаткову інформацію про біологічну поведінку пухлини: швидкість її росту, здатність до інвазії і метастазування, стійкість до хіміопрепаратів.

Одним з таких маркерів є епітеліальний кадгерин (Е-кадгерин) – важливий член сімейства кадгеринів, відіграє важливу роль у процесі клітинної адгезії, потужний супресор інвазії та метастазування. Вибіркова втрата Е-кадгерину може спричинити дедиференціацію та інвазивність у карциномах людини, що призводить до того, що цей маркер класифікується як пухлинний супресор [10].

Е-кадгерин – одна з основних молекул клітинної адгезії в епітеліальних тканинах. Е-кадгерин кодується геном CDH1, який розташований на 16q22.1 хромосомі [11, 12]. Е-кадгерин локалізується на поверхні епітеліальних клітин, бере участь в утворенні адгезивних контактів, і це є характерною особливістю епітеліальних тканин. Е-кадгерин є поліпептидом, що складається з 728 залишків амінокислот. Метастазування є багатоступінчастим

процесом. Однією з найважливіших особливостей цього процесу є деформація адгезивних контактів неопластичних клітин, опосередкована порушенням експресії кадгеринів [13]. Іншою важливою особливістю цього процесу є реалізація епітеліально-мезенхімальної трансформації. Цей процес схожий з таким, що здійснюється під час ембріонального розвитку, але його важливою відмінністю є не контрольованість [14]. Епітеліально-мезенхімальна трансформація реалізується в епітеліальних пухлинах, забезпечуючи здатність до інвазії та метастазування [15].

Ген Е-кадгерину CDH1 вважається геном-супресором пухлини [16]. Його втрата чи аномальна експресія сприяє інвазії неопластичних клітин. При раку грудної залози зниження рівня Е-кадгерину виявляється майже в 50% випадків інвазивної протокової карциноми, в той час як при інвазивній часточковій карциномі – до 90%, насамперед у пухлинах з потрійним негативним фенотипом [14]. Деякі автори відзначають, що аберантна експресія Е-кадгерину пов'язана зі стадією пухлинного процесу та розвитком метастазів, а також часто поєднується з відсутністю експресії ER [17].

Морфолоґічні дослідження раку грудної залози, особливо з впровадженням у практику імуногістохімічних (ІГХ) методів, набули вирішального значення, так як їх результати дозволяють не тільки дати проґноз, але й визначити напрямок протипухлинної лікувальної терапії [18].

Таким чином, попередні дані вказують на важливу роль експресії білка Е-кадгерину. Встановлено, що знижена експресія Е-кадгерину при розвитку пухлини запускає каскад сигнальних механізмів, забезпечуючи пухлинним клітинам інвазивніший фенотип, збільшуючи їх здатність до міграції, виживання та сприяючи розвитку віддалених метастазів.

Важливим також є аналіз взаємозв'язку між експресією Е-кадгерину, наявністю метастазів в лімфатичні вузли, клініко-патологічними ознаками та молекулярним фенотипом інвазивного протокового раку грудної залози. Оцінка експресії Е-кадгерину є важливим прогностичним чинником перебігу раку грудної залози. І будь-які зміни, пов'язані з аномалією експресії чи дисфункцією молекул клітинної адгезії, можуть призвести до серйозних деструктивних наслідків.

Мета дослідження – визначення ролі Е-кадгерину у розвитку та прогресуванні молекулярних підтипів інвазивного протокового раку грудної залози шляхом оцінки експресії Е-кадгерину при різних клініко-патологічних прогностичних параметрах.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом теперішньої наукової роботи були дані аналізу історій хвороби, амбулаторних карт диспансерного спостереження 193 пацієнток з інвазивним протоковим раком грудної залози, які проходили спеціалізоване протипухлинне лікування на базі Комунального некомерційного підприємства Львівської Обласної Ради *«Львівський онкологічний* регіональний лікувально-діагностичний центр» у 2017 році. Клініко-патологічні характеристики включали розмір пухлини, статус лімфатичних вузлів, стадію, стан ER, PR, HER2/neu, відсутність доопераційного лікування, відсутність віддалених метастазів. З урахуванням того, що досліджуваний матеріал набирався за 2017 рік, згідно з національними та міжнародними рекомендаціями використовувалася класифікація TNM сьомого видання. У всіх випадках діагноз інвазивного протокового раку грудної залози був верифікований гістологічно. Гістологічний тип раку встановлювався відповідно до рекомендацій ВООЗ [19]. Ступінь злоякісності визначався за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson [20].

Після вивчення клініко-патоморфологічної інформації і розподілу вибірки на молекулярні підтипи відповідно консенсусу St. Gallen 2015 [21] були сформовані групи спостережень: люмінальний А підтип (79 випадків); люмінальний В підтип (43 випадки); Her2/neu (39 випадків); потрійно-негативний (32 випадки).

Гістологічні дослідження операційного матеріалу проводилися із застосуванням універсального світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH). Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., ухвалене комісією з питань *етики* наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Загальногістологічна обробка зразків тканин інвазивного протокового раку грудної залози виконувалася за стандартними методиками. Імуногістохімічні дослідження (ІГХ) проводили в серійних парафінових зрізах тканини пухлини з використанням моноклональних антитіл. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції DAKO EnVision+System з діамінобензидином («DAKO», США). Зрізи дозабарвлювали гематоксиліном Майєра та заключали в канадський бальзам. ІГХ дослідження для Е-кадгерину (моноклональні мишачі антитіла, Clone HECD-1, Master diagnostica),

рецептора естрогену ER (моноклональні кролячі антитіла, Clone SP1, Dako), рецептора прогестерону PR (моноклональні мишачі антитіла PgR 636, Dako Flex), c-erbB2 (моноклональні кролячі антитіла до Her2/neu, Clone SP3, Thermo scientific) і білка Ki-67 (моноклональні мишачі антитіла, clone MIB-1, Dako) проводилося відповідно до протоколу виробника з необхідними контролями. Для зразків зі статусом Her2/neu 2+ за результатами імуногістохімічного дослідження була проведена флуоресцентна гібридизація in situ (FISH).

Оцінка імуногістохімічного забарвлення. Позитивна експресія ER і PR була встановлена, коли ≥1% неопластичних клітин показали позитивну ядерну експресію будь-якої інтенсивності [22]. Оцінку статусу ER та PR проводили згідно з рекомендаціями Американського товариства клінічної онкології/Коледжу американських патологів (ASCO/CAP) щодо тестування ER та PR ІГХ. Поріг між низькою і високою ядерною експресією Ki-67 був встановлений на рівні ≥20% позитивних клітин згідно Консенсусу St. Gallen 2015. Для Her2/neu ІГХ розглядалося лише мембранне забарвлення, а більше 10% сильної мембранної позитивності було прийнято як позитивне (3+) Her2/neu відповідно до рекомендацій CAP.

Реакцію Е-кадгерину оцінювали за допомогою системи підрахунку, розробленої Qureshi та співавт. [23], в якій експресію Е-кадгерину оцінювали відповідно до відсотка позитивних клітин та інтенсивності забарвлення в п'яти полях зору зі збільшенням ×400. Оцінювання: 0 – відсутність фарбування або позитивність мембрани в <10% пухлинних клітин; 1 – неповне і слабке мембранне фарбування >10% пухлинних клітин; 2 – повне мембранне фарбування зі слабкою або помірною інтенсивністю у >10% пухлинних клітин; 3 – сильне фарбування мембрани в >10% пухлинних клітин. Відповідно до цієї оцінки реакція вважалася негативною для балів 0 і 1, слабо позитивною для балів 2 і сильно позитивною для балів 3. Фарбування цитоплазми вважалося неспецифічним і не включалося в оцінку. Наявність фарбування Е-кадгерином в епітеліальних клітинах нормальних проток і ацинусів служило внутрішнім позитивним контролем. Усі препарати були оцінені двома патологоанатомами для забезпечення узгодженості.

Статистична обробка результатів дослідження. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою програми R Commander. Дані наведено у вигляді часток із 95% довірчими інтервалами (% [95%ДІ]), які обраховано за критерієм-φ кутового перетворення Фішера. Порівняння ступеня експресії Е-кадгерину при різних клініко-патологічних параметрах і різних молекулярних фенотипах оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ2. Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при p<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У дослідження увійшли дані аналізу історій хвороби, амбулаторних карт диспансерного спостереження 193 пацієнток з інвазивним протоковим раком грудної залози. Середній вік на час встановлення діагнозу становив 54,7 років (від 28 до 85 років). У пацієнток переважали II і III стадії захворювання, що склало відповідно 89 (46,11%) і 64 (33,16%) спостережень. Першу стадію захворювання було діагностовано у 40 (20,73%) пацієнток. Що стосується розмірів пухлини грудної залози, то розподіл виглядав наступним чином: стадію pT1 діагностовано у 61 (31,61%) хворої, стадію pT2 – у 96 (49,74%) пацієнток, стадію pT3 – у 19 (9,84%) хворих і стадію pT4 – відповідно у 17 (8,81%) пацієнток. У понад 50,0% хворих на час встановлення діагнозу діагностовано ураження лімфатичних вузлів pN1- pN3. Визначення ступеня злоякісності (Grade) і розподіл був наступним: G1 відзначено у 16 (8,29%) хворих, G2 – у 129 (66,84%) хворих, G3 – у 47 (24,35%) і G4 – в 1 (0,52%) хворого. Розподіл за молекулярно-генетичними підтипами включав люмінальний А – у 79 (40,93%) хворих, люмінальний В – у 43 (22,28%) хворих, нелюмінальний HER2-neu позитивний – в 39 (20,21%) хворих і потрійний негативний рак грудної залози (TNBC) встановлений у 32 (16,58%) пацієнток.

Проведене ІГХ дослідження та аналіз експресії Е-кадгерину у 86 спостереженнях із 193 випадків інвазивного протокового раку грудної залози. За допомогою імуногістохімічного аналізу Е-кадгерину було виявлено імунореактивність різного ступеня вираження залежно від віку пацієнток, стадії захворювання, розміру пухлини, ступеня злоякісності G, ураження пухлинним процесом лімфатичних вузлів, а також у різних молекулярних підтипах карцином грудної залози.

Е-кадгерин експресувався у вигляді мембранного фарбування. Експресія Е-кадгерину оцінювалася як 0 (відсутність, **рис. 1**), 1 (неповне і слабке мембранне фарбування, **рис. 2**), 2 (повне мембранне фарбування зі слабкою або помірною інтенсивністю, **рис. 3**) та 3 (сильне фарбування мембрани в >10% пухлинних клітин, **рис. 4**) на основі інтенсивності фарбування мембрани епітеліальних клітин.

Порівняння за експресією Е кадгерину та метастазами в лімфатичні вузли показало, що позитивна експресія Е-кадгерину була різного ступеня вираження і включала як низьку, так і високу експресію. Високий рівень експресії встановлено у 6 випадках (85,71 [52,74-99,97]%) із 7 неметастатичних пухлин, у 5 (55,56 [24,21-84,62]%) випадках з 9 з мікрометастазами у лімфатичні вузли і в

31 (44,29 [32,91-55,97]%) випадку з 70 з метастазами у лімфатичні вузли pN1-3. Натомість негативна або низька експресія Е-кадгерину виявлена в 1 (14,29 [0,03-47,26]%, p=0,008) спостереженні раку грудної залози без лімфогенного метастазування і в 4 (44,44 [15,38-75,79]%, p=0,64) випадках з наявними мікрометастазами. Низька і відсутня експресія Е-кадгерину переважала у 39 (55,71 [44,03-67,09]%, p=0,18) спостереженнях з пухлинним ураженням лімфатичних вузлів. Встановлено, що експресія Е-кадгерину в тканині протокового раку грудної залози значно нижча при

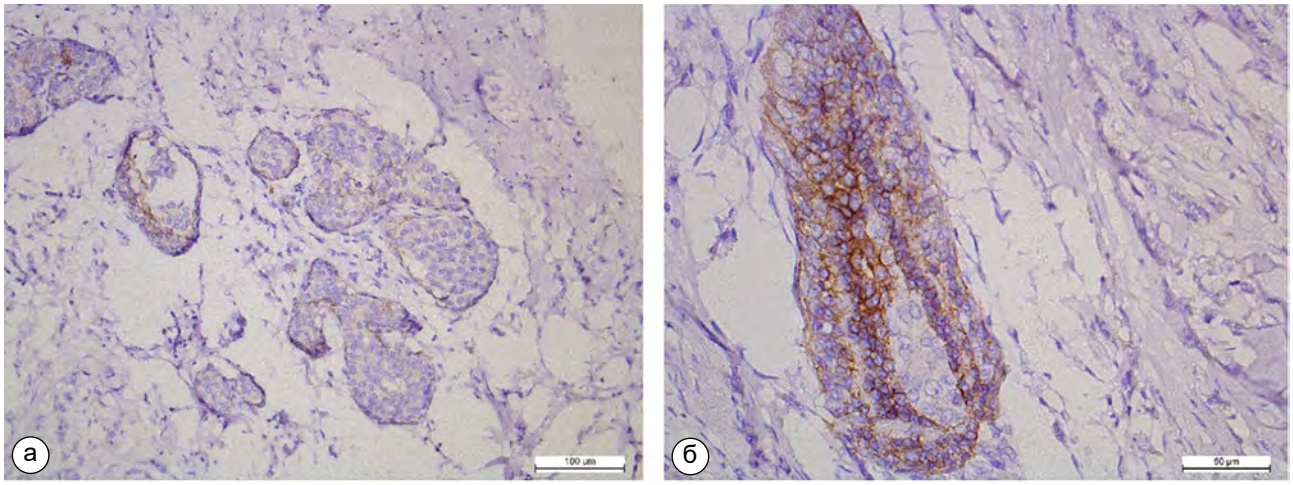

Рис. 1 – Інвазивна протокова карцинома грудної залози: а) без імунореактивності з антитілами до Е-кадгерину (×200); б) позитивність мембрани в <10% пухлинних клітин (0 балів) (×400)

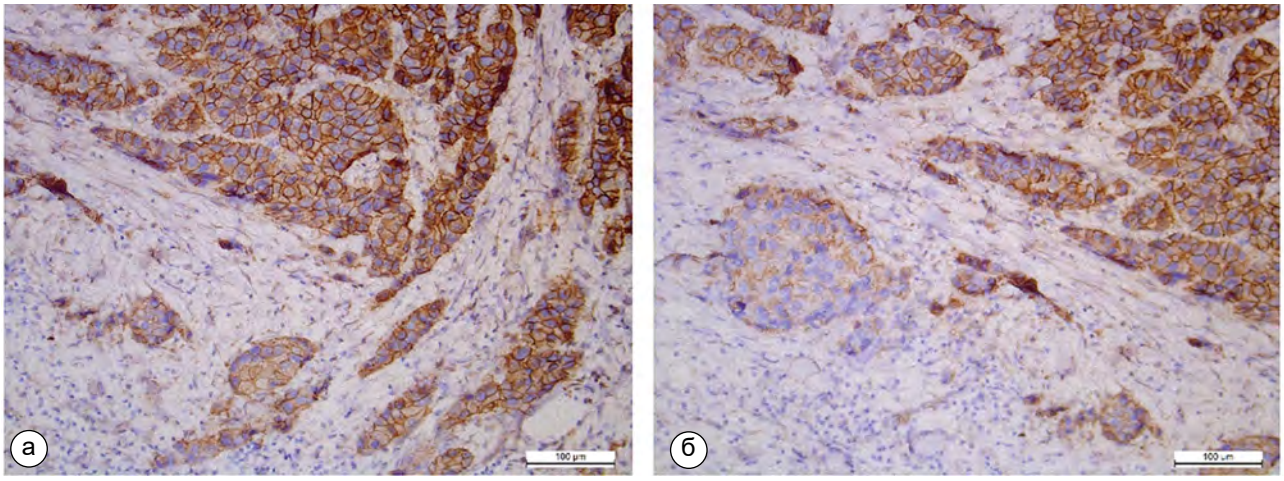

Рис. 2 – Інвазивна протокова карцинома грудної залози, експресія Е-кадгерину: неповне і слабке мембранне фарбування >10% пухлинних клітин (1 бал) (×200)

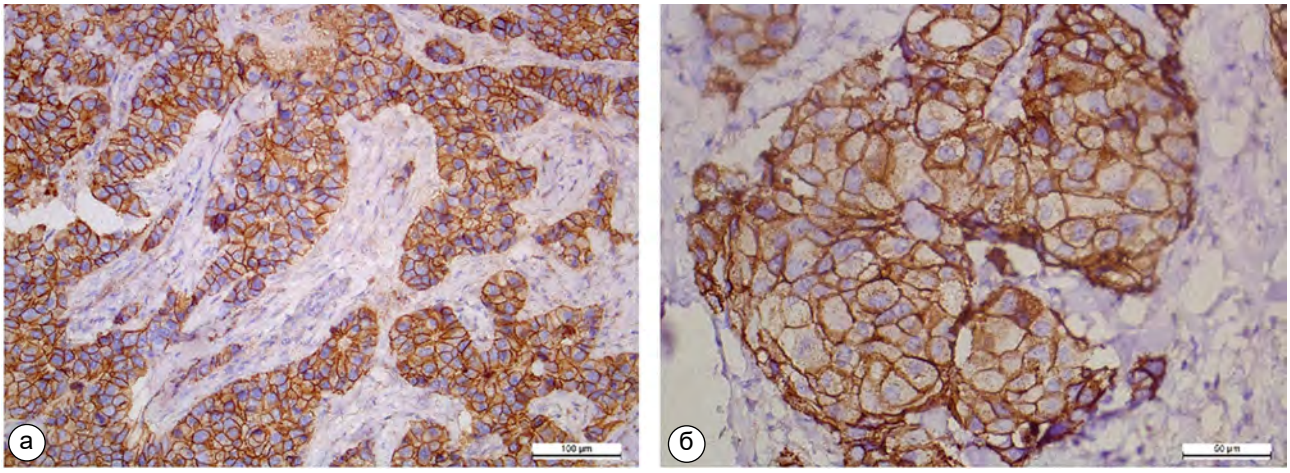

Рис. 3 – Інвазивна протокова карцинома грудної залози, експресія Е-кадгерину: повне мембранне фарбування зі слабкою або помірною інтенсивністю у >10% пухлинних клітин (2 бали), а) - ×200; б) - ×400

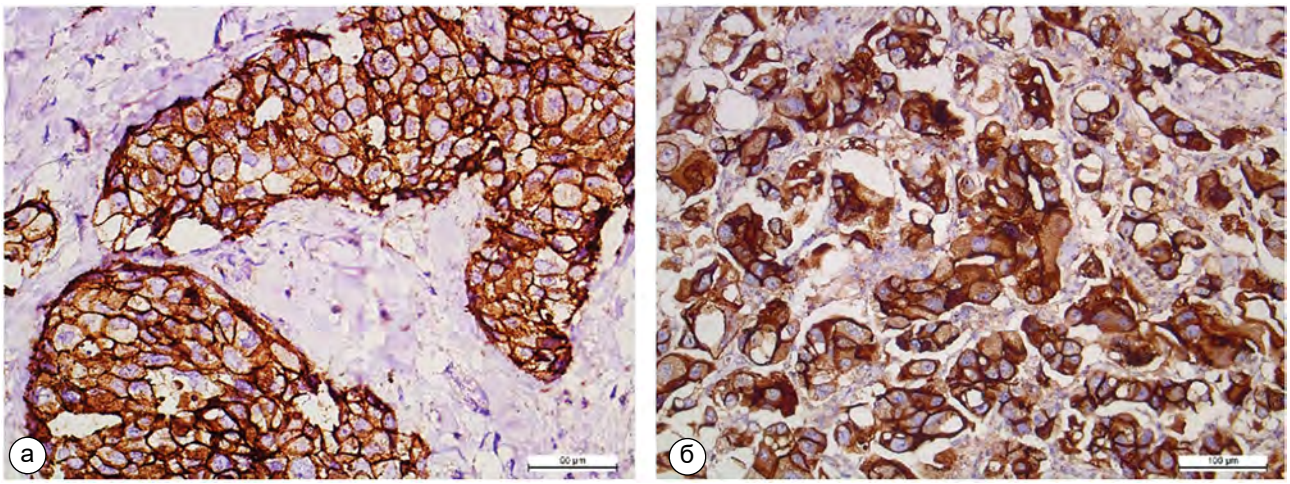

Рис. 4 – Інвазивна протокова карцинома грудної залози, експресія Е-кадгерину: сильне фарбування мембрани в >10% пухлинних клітин (3 бали), а) – ×400; б) – ×200

наявності метастазів у лімфатичні вузли, ніж без метастатичного ураження лімфатичних вузлів (χ2 = 4,55, p=0,031; **табл. 1**), тобто низька експресія Е-кадгерину асоціювалася з метастазами в лімфатичні вузли. Окрім того, дана детальна характеристика експресії Е-кадгерину пухлинною тканиною в залежності від кількості уражених лімфатичних вузлів (від 1-3 л/в до 10 і більше л/в) (**табл. 2**). Досліджено експресію Е-кадгерину в порівнянні з клініко-патологічними ознаками (**табл. 2**) і молекулярними підтипами (**табл. 3**) інвазивної протокової карциноми грудної залози.

Експресія Е-кадгерину виявляла незначущі відмінності щодо віку пацієнток, тобто, чи були пацієнти в менопаузі чи пременопаузі (**табл. 2**). Так, у віці до 50 років негативна і низька експресія Е-кадгерину виявлялася у 21 випадку (53,85 [38,27-69,05] %), висока експресія (3 бали) – у 18 спостереженнях (46,15 [30,95-61,73]%) (p>0,05). Пацієнти у віці >50 років характеризувалися як високою позитивною експресією Е-кадгерину, так і низькою і негативною, однак не було суттєвих відмінностей в залежності від віку пацієнток.

Експресія Е-кадгерину виявляла значні відмінності щодо стадії pT1 і pT3 (класифікація TNM), тобто при розмірі пухлини ≤2 см і при розмірі ≥5 см. Так, у 28 хворих (32,56 [23,12-42,78] %) була встановлена стадія pT1, з них тільки у 9 спостереженнях (32,14 [16,45-50,26] %) визначалася негативна чи низька експресія, а відсоток пацієнтів з високою експресією Е-кадгерину був більшим, ніж у 2 рази і склав 67,86 [49,74-83,55] % (19 спостережень), p=0,008. Що стосується стадії pT3, то потрібно наголосити, що негативна і низька експресія виявлена у 77,78 [46,79-97,33] % випадків, в той час, як висока експресія Е-кадгерину виявлялася у 3,5 рази менше. Тобто, хворі зі стадією pT1 були значно асоційовані з позитивною експресією Е-кадгерину (p=0,008), а пацієнтки зі стадією pT3 були суттєво асоційовані з низькою і негативною експресією Е-кадгерину (p=0,018). Аналогічна картина спостерігалася при дослідженні експресії Е-кадгерину у пацієнток з 1 клінічною стадією (розмір пухлини в найбільшому діаметрі до 2 см N0, pN1mic) і 3 стадією (розмір пухлини в найбільшому діаметрі ≥5 см, N2-3, G2-3) захворювання (відповідно, p=0,016 і p=0,001).

Таблиця 1 – Порівняння за експресією Е кадгерину та метастазами в лімфатичні вузли

Кількість пацієнтів (%)							
Метастази в лімфатичні вузли	**Загальна кількість (n=86)**		**Негативна або низька експресія Е-кадгерину (0–2 бали)**		**Висока експресія Е-кадгерину (3 бали)**		**p (χ2)**
	абс. дані	**% [ДІ 95%]**	**абс. дані**	**% [ДІ 95%]**	**абс. дані**	**% [ДІ 95%]**	
pN0 (відсутні)	7	8,14 [3,33-14,81]	1	14,29 [0,03-47,26]	6	85,71 [52,74-99,97]	0,008
pN1mic (мікро)	9	10,47 [4,92-17,77]	4	44,44 [15,38-75,79]	5	55,56 [24,21-84,62]	0,637
pN1-3	70	81,40 [72,53-88,86]	39	55,71 [44,03-67,09]	31	44,29 [32,91-55,97]	0,176
Загальний p (χ2)							0,031

Примітка: Метастази в лімфатичних вузлах відносяться до пахвових лімфатичних вузлів і сторожових лімфатичних вузлів і включають як мікрометастази лімфатичних вузлів, так і наявні пухлинні метастатичні ураження.

Таблиця 2 – Порівняння за експресією Е-кадгерину клінічних та патологічних ознак інвазивної протокової карциноми грудної залози

Клініко-патологічні ознаки	Кількість пацієнтів (%)						
	Загальна кількість		Негативна або низька експресія Е-кадгерину (0–2 бали)		Висока експресія Е-кадгерину (3 бали)		p (χ2)
	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	
Вік:	**86**	**100,00**	**46**	53,49 [42,95-63,87]	**40**	46,51 [36,13-57,05]	0,360
<50	39	45,35 [35,01-55,90]	21	53,85 [38,27-69,05]	18	46,15 [30,95-61,73]	0,497
>50	47	54,65 [44,10-64,99]	25	53,19 [38,99-67,13]	22	46,81 [32,87-61,01]	0,536
Стадія pT:	**86**	**100,00**	**41**	47,67 [37,25-58,20]	**45**	52,33 [41,80-62,75]	0,542
pT1 (≤2 см)	28	32,56 [23,12-42,78]	9	32,14 [16,45-50,26]	19	67,86 [49,74-83,55]	0,008
pT2 (>2 см, <5см)	42	48,84 [38,38-59,35]	20	47,62 [32,85-62,60]	22	52,38 [37,40-67,15]	0,663
pT3 (≥5 см)	9	10,47 [4,92-17,77]	7	77,78 [46,79-97,33]	2	22,22 [2,67-53,21]	0,018
pT4 (≥5 см, клінічні особливості)	7	8,14 [3,33-14,81]	5	71,43 [35,32-96,30]	2	28,57 [3,70-64,68]	0,109
Лімфатичні вузли:	**86**	**100,00**	**44**	51,16 [40,65-61,62]	**42**	48,84 [38,38-59,35]	0,760
pN0	7	8,14 [3,33-14,81]	1	14,29 [0,03-47,26]	6	85,71 [52,74-99,97]	0,008
pN1mic (мікро)	9	10,47 [4,92-17,77]	4	44,44 [15,38-75,79]	5	55,56 [24,21-84,62]	0,637
pN1a (1-3 л/в)	41	47,67 [37,25-58,20]	22	53,66 [38,46-68,52]	19	46,34 [31,48-61,54]	0,508
pN2a (4-9 л/в)	18	20,93 [13,04-30,11]	10	55,56 [32,83-77,12]	8	44,44 [22,88-67,17]	0,505
pN3a (≥10 л/в)	11	12,79 [6,61-20,63]	7	63,64 [34,52-88,13]	4	36,36 [11,87-65,48]	0,201
Стадія клінічна:	**86**	**100,00**	**45**	52,33 [41,80-62,75]	**41**	47,67 [37,25-58,20]	0,542
1 (до 2 см N0, pN1mic)	17	19,77 [12,09-28,79]	5	29,41 [10,84-52,55]	12	70,59 [47,45-89,16]	0,016
2 (>2 см, <5см, pN1a)	40	46,51 [36,13-57,05]	19	47,50 [32,39-62,85]	21	52,50 [37,15-67,61]	0,655
3 (≥5 см, N2-3, G2-3)	29	33,72 [24,17-44,00]	21	72,41 [55,04-86,86]	8	27,59 [13,14-44,96]	0,001
Ступінь злоякісності (G):	**86**	**100,00**	**56**	65,12 [54,78-74,78]	**40**	46,51 [36,13-57,05]	0,014
G1	7	8,14 [3,33-14,81]	2	28,57 [3,70-64,68]	5	71,43 [35,32-96,30]	0,109
G2	57	66,28 [56,00-75,83]	37	64,91 [52,16-76,66]	20	35,09 [23,34-47,84]	0,001
G3	21	24,42 [15,98-34,00]	16	76,19 [56,16-91,50]	5	23,81 [8,50-43,84]	0,001
G4	1	1,16 [0-4,50]	1	100,00	0	0,00	0,157

Примітка: Частка «Загальна кількість» обрахована від усіх досліджуваних пацієнтів (n=86).

Не виявлено суттєвих відмінностей щодо рівнів експресії Е-кадгерину у стадії пухлини pT2 і 2 клінічній стадії (розмір пухлини в найбільшому діаметрі >2 см, <5см, pN1a) (p>0,05).

Значущі результати порівняння спостерігалися між експресією Е-кадгерину і ступенем диференціації G (p=0,014). У пацієнтів з помірно диференційованими (G2) і низько диференційованими (G3) пухлинами негативна і низька експресія Е-кадгерину переважала в декілька разів за випадки з високим рівнем експресії. Так, низькі показники клітинної адгезії визначалися у 37 пацієнтів з G2 пухлинами, що склало 64,91 [52,16-76,66] %. Висока позитивна експресія Е-кадгерину виявлена у 20 пацієнток (35,09 [23,34-47,84] %), тобто G2 пухлини достовірно характеризувалися переважанням негативної і низької експресії Е-кадгерину (p=0,001). G3 пухлини аналогічно проявлялися негативною і низькою експресією у 16 випадках (76,19 [56,16-91,50] %), що було у 3,2 разу більше за G3 пухлини з високим ступенем експресії Е-кадгерину (5 спостережень, або 23,81 [8,50-43,84] %), (p=0,001).

Однак не було суттєвих відмінностей у G1 карцином (p=0,109). Із 7 (8,14 [3,33-14,81] %) випадків інвазивної протокової карциноми G1 ступеня диференціації Е-кадгерин був відсутнім чи слабо позитивним у 2 пацієнтів (28,57 [3,70-64,68] %), проте у 5 пацієнтів (71,43 [35,32-96,30] %) виявлена висока його експресія.

Детальне дослідження експресії Е-кадгерину пухлинною тканиною в залежності від кількості уражених лімфатичних вузлів (від 1-3 л/в до 10 і більше л/в) не виявило достовірних відмінностей між ступенем експресії і кількістю уражених пухлиною лімфовузлів: pN1a (1-3 л/в), pN2a (4-9 л/в) і pN3a (≥10 л/в), відповідно, (p>0,05), хоча спостереження з позитивним статусом лімфатичних вузлів мали тенденцію до частіше негативної і низької експресії Е-кадгерину (0-2 бали).

Встановлено, що низька експресія Е-кадгерину або її відсутність виявлялася в пухлинах pT3 (≥5 см), у пацієнток з 3 клінічною стадією (≥5 см, N2-3, G2-3), з G2 і G3 ступенем злоякісності. Натомість високий рівень експресії Е-кадгерину мав

Таблиця 3 – Порівняння за експресією Е-кадгерину молекулярних підтипів інвазивної протокової карциноми грудної залози

Молекулярний підтип	Кількість пацієнтів (%)						p (χ2)
	Загальна кількість (100%)		негативна або низька експресія Е-кадгерину (0–2 бали)		Висока експресія Е-кадгерину (3 бали)		
	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	абс. дані	% [ДІ 95%]	
Молекулярні підтипи:	**86**	**100**	**46**	53,49 [42,95-63,87]	**40**	46,51 [36,13-57,05]	0,360
Вік:							
<50	39	45,35 [35,01-55,90]	21	53,85 [38,27-69,05]	18	46,15 [30,95-61,73]	0,497
>50	47	54,65 [44,1-64,99]	25	53,19 [38,99-67,13]	22	46,81 [32,87-61,01]	0,536
Люмінальний А (ER+, PR+, Her-2/neu-)	**25**	29,07 [20,01-39,06]	**9**	36,00 [18,72-55,40]	**16**	64,00 [44,60-81,28]	0,048
Вік:							
<50	8	32,00 [15,54-51,19]	3	37,50 [9,46-71,31]	5	62,50 [28,69-90,54]	0,317
>50	17	68,00 [48,81-84,46]	6	35,29 [15,05-58,80]	11	64,71 [41,20-84,95]	0,086
Люмінальний В ER+, PR+, Her-2/neu+ або ER+, PR+, Her-2/neu-, Кі-67≥20%	**22**	25,58 [16,97-35,28]	**12**	54,55 [33,95-74,36]	**10**	45,45 [25,64-66,05]	0,546
Вік:							
<50	13	59,09 [38,36-78,26]	7	53,85 [27,51-79,08]	6	46,15 [20,92-72,49]	0,695
>50	9	40,91 [21,74-61,64]	5	55,56 [24,21-84,62]	4	44,44 [15,38-75,79]	0,637
Her2/neu+ ER-, PR-, Her-2/neu+	**19**	22,09 [14,01-31,42]	**11**	57,89 [35,65-78,57]	**8**	42,11 [21,43-64,35]	0,330
Вік:							
<50	11	57,89 [35,65-78,57]	6	54,55 [26,03-81,52]	5	45,45 [18,48-73,97]	0,670
>50	8	42,11 [21,43-64,35]	5	62,50 [28,69-90,54]	3	37,50 [9,46-71,31]	0,317
Потрійно-негативний ER-, PR-, Her-2/neu-	**20**	23,26 [14,99-32,71]	**14**	70,00 [48,66-87,56]	**6**	30,00 [12,44-51,34]	0,011
Вік:							
<50	7	35,00 [16,18-56,66]	5	71,43 [35,32-96,30]	2	28,57 [3,70-64,68]	0,109
>50	13	65,00 [43,34-83,82]	9	69,23 [42,59-90,33]	4	30,77 [9,67-57,41]	0,050

місце у пацієнток зі стадією pT1 (≤2 см), 1 клінічною стадією пухлинного процесу (до 2 см N0, pN1mic), відсутністю метастазів у лімфатичних вузлах (pN0). Однак не було суттєвих відмінностей щодо віку пацієнток (p>0,05).

Вивчено асоціацію експресії Е-кадгерину з рецепторним статусом пухлин і молекулярно-генетичним фенотипом карцином (**табл. 3**).

Висока експресія Е-кадгерину була поширеною в ER-позитивних пухлинах, зокрема у 16 (64,00 [44,60-81,28] %, p=0,048) хворих з 25 з люмінальним А фенотипом карциноми. Потрібно наголосити, що висока експресія Е-кадгерину визначалася у пацієнток як пременопаузального, так і постменопаузального віку, проте пацієнтки у віці >50 років були значно асоційовані з позитивною експресією Е-кадгерину.

У пацієнток з люмінальним В раком грудної залози дослідження Е-кадгерину продемонструвало низьку і негативну експресію у 12 спостереженнях (54,55 [33,95-74,36] %) і в 10 випадках 45,45 [25,64-66,05] %) – високий рівень. У вікових групах до 50 років і більше 50 незначно переважала низька і негативна експресія (p>0,05). Аналогічна картина прослідковувалася у групі пацієнток з Her2/neu-позитивним фенотипом. Так, в 11 (57,89 [35,65-78,57] %) з 19 хворих виявлено негативну і низьку експресію, у 8 (42,11 [21,43-64,35] %) спостерігалася позитивна висока експресія. Також переважала низька і негативна експресія незалежно від того, чи були пацієнти в менопаузі, чи пременопаузі, і не було суттєвих відмінностей з підгрупою, в якій спостерігалася позитивна висока експресія (p>0,05).

Що стосується потрійно-негативного раку грудної залози, необхідно зазначити, що було виявлено достовірне переважання пацієнток з низькою і негативною експресією Е-кадгерину (p=0,011). У 14 (70,00 [48,66-87,56] %) спостереженнях з 20 визначалися низькі показники клітинної адгезії, хоча більшість хворих була у віці понад 50 років (p=0,050). У 30% пацієнтів спостерігалася висока експресія Е-кадгерину, переважно у віковій групі також понад 50 років (p=0,050).

Дискусія. Захворюваність на рак грудної залози продовжує зростати, і в даний час це найпоширеніша форма злоякісної пухлини серед

жіночого населення у всьому світі [24, 25]. Поширення метастазів раку грудної залози впливає на прогноз захворювання і є основною причиною смертності [26]. Рецидив раку грудної залози та метастази є серйозною клінічною проблемою.

Зміни адгезії клітин є основним механізмом інвазії та метастазування злоякісної пухлини. Зміни в молекулах адгезії можуть зменшити адгезію пухлинних клітин, сприяючи інфільтрації пухлини та метастазуванню. Таким чином, зниження адгезії клітин є важливим чинником, що призводить до метастазування пухлини [27]. Епітеліальний кадгерин (Е-кадгерин) є членом сімейства кадгеринів і відіграє важливу роль у процесі клітинної адгезії. Вибіркова втрата Е-кадгерину може спричинити дедиференціацію та інвазивність у карциномах людини, що призводить до того, що цей маркер класифікується як пухлинний супресор. Відповідно до цієї ролі в прогресуванні раку грудної залози, було виявлено, що часткова або повна втрата експресії Е-кадгерину корелює з несприятливим прогнозом у пацієнтів [28, 29, 30].

Для визначення характеру експресії білка Е-кадгерину та його можливого клінічного значення було досліджено 86 випадків інвазивної протокової карциноми грудної залози. Експресію Е-кадгерину виявляли за допомогою імуногістохімії і проводили порівняння клінічних та патологічних ознак і молекулярних підтипів інвазивної протокової карциноми грудної залози за рівнями експресії Е-кадгерину. Дослідження показали, що Е-кадгерин тісно пов'язаний з інфільтрацією та метастазуванням протокової карциноми грудної залози і може бути використаний як маркер для прогнозування метастазів у лімфатичні вузли. Виявлено високу експресію Е-кадгерину в інвазивних пухлинних клітинах без метастазів. Показник негативної експресії був значно вищим у пацієнтів з раком грудної залози з локальними метастазами в реґіонарні лімфатичні вузли, ніж у пацієнтів без метастазів у лімфатичні вузли, і відмінності були статистично значущими ($p<0,05$).

Дослідження інших авторів показали, що коли в ракових клітинах відбувається епітеліально-мезенхімальна трансформація, експресія Е-кадгерину зменшується або демонструє функціональну втрату, що спричиняє зниження адгезії клітин, втрату полярності та інфільтрацію навколишньої тканини [31]. Е-кадгерин став одним із центрів дослідження серед всіх кадгеринів, і було показано, що Е-кадгерин бере участь у ранньому виникненні, інфільтрації та метастазуванні різних пухлин [32, 33].

Втрата експресії Е-кадгерину має несприятливе прогностичне значення. Його відсутність часто асоціюється з метастатичним статусом лімфатичних вузлів, рецидивом пухлини, низьким ступенем диференціювання та запущеною стадією пухлини [34]. Результати даного дослідження показали значні відмінності експресії Е-кадгерину при стадіях pT1 і pT3 (класифікація TNM), тобто при розмірі пухлини ≤2 см і при розмірі ≥5 см. Хворі зі стадією pT1 були значно асоційовані з позитивною експресією Е-кадгерину ($p=0,008$), а пацієнтки зі стадією pT3 були суттєво асоційовані з низькою і негативною експресією Е-кадгерину ($p=0,018$). Аналогічна картина спостерігалася при дослідженні експресії Е-кадгерину у пацієнток з 1 клінічною стадією (розмір пухлини в найбільшому діаметрі до 2 см N0, pN1mic) і 3 стадією (розмір пухлини в найбільшому діаметрі ≥5 см, N2-3, G2-3) захворювання (відповідно, $p=0,016$ і $p=0,001$).

Значущі результати порівняння спостерігалися між експресією Е-кадгерину і ступенем диференціації G ($p=0,014$). У пацієнтів з помірно диференційованими (G2) і низько диференційованими (G3) пухлинами негативна і низька експресія Е-кадгерину переважала в декілька разів за випадки з високою експресією. Позитивна імунна реакція зменшувалася з дедиференціюванням пухлини. У низько диференційованих пухлинах експресія Е-кадхерину була виражена слабко з позитивністю мембрани в <10% пухлинних клітин (0 балів) або зовсім не була (**рис. 1**). Не всі клітини були забарвлені, а позитивні клітини демонстрували аномальні моделі фарбування, лише з фокальною та точковою позитивністю мембрани (1 бал) (**рис. 2**). У пухлинах помірного ступеня диференціювання експресія Е-кадгерину була неоднорідною: повне мембранне фарбування зі слабкою або помірною інтенсивністю у >10% пухлинних клітин (2 бали). Натомість, високий рівень експресії Е-кадгерину переважав у пацієнток з високо диференційованими карциномами, при якому мало місце сильне фарбування мембрани в >10% пухлинних клітин (3 бали).

Результати даного дослідження продемонстрували, що експресія Е-кадгерину була пов'язана з молекулярним типом інвазивної протокової карциноми грудної залози. В люмінальному А фенотипі експресія Е-кадгерину була високою в 16 випадках із 25, причому переважала у віці понад 50 років, що вказує на те, що ER-позитивна експресія може брати участь у регуляції експресії Е-кадгерину. В літературі також показано, що низька пухлинна активність клітин інвазивного протокового раку грудної залози люмінального підтипу супроводжується підвищенням адгезивних властивостей цих клітин за рахунок високого рівня експресії Е-кадгерину [35].

На сьогоднішній день, за даними авторів, Е-кадгерин вважається незалежним маркером потрійно-негативного раку грудної залози, молекулярного підтипу, що характеризується

несприятливим прогнозом і короткою тривалістю життя хворих [36]. У даному дослідженні виявлено достовірне переважання пацієнток з низькою і негативною експресією Е-кадгерину (p=0,011). У 14 (70,00 [48,66-87,56] %) спостереженнях з 20 визначалися низькі показники клітинної адгезії, хоча більшість хворих була у віці понад 50 років (p=0,050). В потрійно-негативному фенотипі Е-кадгерин демонстрував низьку експресію, що було тісно пов'язано з інвазією і метастазуванням.

Експресія Е-кадгерину в HER-2-позитивному і люмінальному В фенотипах була в більшій частині спостережень низькою і навіть негативною у пацієнток як пременопаузального віку, так і в менопаузі, натомість, висока експресія визначалася в 45,45 [25,64-66,05] % спостережень люмінального В фенотипу і в 42,11 [21,43-64,35] %, відповідно, Her2/neu-позитивного, однак не було суттєвих відмінностей між високою і низькою експресією (p>0,05). Різна онкогенність клітин HER-2-позитивного і люмінального В фенотипів пов'язана зі зміною адгезивних контактів, що обумовлено порушеннями експресії Е-кадгерину.

Висновки. Результати проведеного дослідження і дані літератури дозволили проаналізувати імунореактивність Е-кадгерину залежно від віку пацієнток, стадії захворювання, розміру пухлини, ступеня злоякісності G, ураження пухлинним процесом лімфатичних вузлів, а також у різних молекулярних підтипах карцином грудної залози.

Встановлено, що низька експресія Е-кадгерину чи її відсутність асоціювалася з пухлинами pT3 (≥5 см), 3 клінічною стадією (≥5 см, N2-3, G2-3), з G2 і G3 ступенями злоякісності, метастатичним статусом лімфатичних вузлів. Втрата експресії Е-кадгерину має несприятливе прогностичне значення.

Експресія Е-кадгерину була пов'язана з молекулярним типом інвазивної протокової карциноми грудної залози. Висока експресія Е-кадгерину була поширеною в ER-позитивних пухлинах люмінального А фенотипу і визначалася у пацієнток як пременопаузального, так і постменопаузального віку, що вказує на те, що ER-позитивна експресія може брати участь у регуляції експресії Е-кадгерину. Низька пухлинна активність клітин інвазивного протокового раку грудної залози люмінального підтипу супроводжується підвищенням адгезивних властивостей цих клітин за рахунок високого рівня експресії Е-кадгерину.

Е-кадгерин вважається незалежним маркером потрійно-негативного раку грудної залози і характеризується несприятливим прогнозом і короткою тривалістю життя хворих. Потрійно-негативний рак асоціювався з достовірним переважанням пацієнток з низькою і негативною експресією Е-кадгерину (p=0,011).

Таким чином, Е-кадгерин є потужним пухлинним супресором раку грудної залози. Відповідно до цієї ролі в прогресуванні раку грудної залози, було виявлено, що часткова або повна втрата експресії Е-кадгерину корелює з несприятливим прогнозом у пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи мають місце відмінності експресії Е-кадгерину в первинних клітинах раку грудної залози та їх метастазах. Оцінка онкомаркера Е-кадгерину, який бере участь в адгезії клітин, може бути корисним методом для оцінки ризику метастазування у пацієнтів з раком грудної залози.

References

1. WHO. Breast cancer. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
2. Volos LI, Dudash AP. *Invasive ductal breast carcinoma: morphological features of molecular subtypes*. Medical University of Lublin, 2021.The modern stage of the development of medical education in Ukraine and EU countries: Collective monograph. Riga, Latvia: "Baltija Publishing"; 2021. p. 50-66. doi: 10.30525/978-9934-26-090-2-3
3. Fernández-Tortolero Á, Reigosa-Yániz A. Subtypes of luminal breast carcinoma according to the Saint Gallen Consensus in a group of Venezuelan patients. *Biomedica*. 2021 Sep 22;41(3):531-40. PMID: 34559498 PMCID: PMC8519592. doi: 10.7705/biomedica.5496
4. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: from biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Sep;10(9):494-506. PMID: 23881035. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.124
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-84. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365(9472):1687-1717. PMID: 15894097. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66544-0
7. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat*. 2018 Sep;57(3):497-502. doi: 10.20471/acc.2018.57.03.13

8. Ehinger A, Malmström P, Bendahl PO, Elston CW, Falck AK, Forsare C, et al.; South and South-East Swedish Breast Cancer Groups. Histological grade provides significant prognostic information in addition to breast cancer subtypes defined according to St Gallen 2013. *Acta Oncol*. 2017 Jan;56(1):68-74. PMID: 27762648. doi: 10.1080/0284186X.2016.1237778
9. Volos LI, Dudash AP. Osoblyvosti ekspresiyi SOKh-2 v riznykh molekulyarnykh pidtypakh invazyvnoho protokovoho raku hrudnoi zalozy [Features of the COX-2 Expression in Different Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Cancer]. *Ukr ž med bìol sportu*. 2022;1(35):68-78. doi: 10.26693/jmbs07.01.068
10. Frixen UH, Behrens J, Sachs M, Eberle G, Voss B, Warda A, et al. E-Cadherin mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cells. *J Cell Biol*. 1991;113:173-85. PMID: 2007622. PMCID: PMC2288921. doi: 10.1083/jcb.113.1.173
11. Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, Oliveira P, Carvalho J, Ribeiro AS, et al. Epithelial E- and P-cadherins: role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826:297-11. PMID: 22613680. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.05.002
12. Sethi S, Sarkar FH, Ahmed Q, Bandyopadhyay S, Nahleh ZA, Semaan A, et al. Molecular markers of epithelial-to-mesenchymal transition are associated with tumor aggressiveness in breast carcinoma. *Transl Oncol*. 2011;4:212-16. PMID: 21804917. PMCID: PMC3140009. doi: 10.1593/tlo.10244
13. Saadatmand EM, Kruijf EM, Sajet A, Dekker-Ensink NG, van Nes JG, Putter H, et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. *Br J Surg*. 2013;100:252-60. PMID: 23175431. doi: 10.1002/bjs.8980
14. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers of epithelial-mesenchymal transitions. *J Clin Investig*. 2009;119(6):1429-37. PMID: 19487819. PMCID: PMC2689132. doi: 10.1172/JCI36183
15. Wells A, Chao YL, Grahovac J, Wu Q, Lauffenburger DA. Epithelial and mesenchymal phenotypic switchings modulate cell motility in metastasis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16:815-37. PMID: 21196205. PMCID: PMC4003907. doi: 10.2741/3722
16. Pecina-Slaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell Int*. 2003;3(1):17. PMID: 14613514. PMCID: PMC270068. doi: 10.1186/1475-2867-3-17
17. Kowalski PJ, Rubin MA, Kleer CG. E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases. *Breast Cancer Res*. 2003; 5:217-22. PMID: 14580257. PMCID: PMC314411. doi: 10.1186/bcr651
18. Chand P, Garg A, Singla V, Rani N. Evaluation of immunohistochemical profile of breast cancer for prognostics and therapeutic use. *Niger J Surg*. 2018 Jul-Dec;24(2):100-106. PMID: 30283220. PMCID: PMC6158994. doi: 10.4103/njs.NJS_2_18
19. Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020 Aug;77(2):181-185. PMID: 32056259. doi: 10.1111/his.14091
20. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10. PMID: 1757079. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
21. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. PMID: 25939896. PMCID: PMC4511219. doi: 10.1093/annonc/mdv221
22. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2020 May;144(5):545-63. PMID: 31928354. doi: 10.5858/arpa.2019-0904-SA
23. Qureshi HS, Linden MD, Divine G and Raju UB: E-Cadherin status in breast cancer correlates with histologic type but does not correlate with established prognostic parameters. *Am J Clin Pathol.* 2006; 125(3): 377-85. PMID: 16613340. doi: 10.1309/WMX7DRWTFVQP2LQT
24. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89. PMID: 27253694. doi: 10.3322/caac.21349
25. Volos LI, Dudash AP. Tumor-infiltrating lymphocytes in nonluminal invasive ductal breast carcinoma. *Azerbaijan Med J*. 2022;1:131-37. doi: 10.34921/amj.2022.1.021
26. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China 2015. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:115-32. PMID: 26808342. doi: 10.3322/caac.21338
27. Li DM, Feng YM. Signaling mechanism of cell adhesion molecules in breast cancer metastasis: Potential therapeutic targets. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:7-21. PMID: 21499686. doi: 10.1007/s10549-011-1499-x
28. Mareel M, Van Roy F. The human E-cadherin/catenin complex: a potent invasion and tumor suppressor. *Verh K Acad Geneeskd Belg*.1998;60:567-98.
29. Nollet F, Berx G, van Roy F. The role of the E-cadherin/ catenin adhesion complex in the development and progression of cancer. *Mol Cell Biol Res Commun*. 1999;2:77-85. PMID: 10542129. doi: 10.1006/mcbr.1999.0155

30. Yoshida R, Kimura N, Harada Y, Ohuchi N. The loss of E-cadherin, alpha- and beta-catenin expression is associated with metastasis and poor prognosis in invasive breast cancer. *Int J Oncol*. 2001;18:513-20. PMID: 11179480. doi: 10.3892/ijo.18.3.513
31. Paredes J, Figueiredo J, Albergaria A, Oliveira P, Carvalho J, Ribeiro AS, et al. Epithelial E and P cadherins: Role and clinical significance in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826:297-311. PMID: 22613680. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.05.002
32. Wendt MK, Taylor MA, Schiemann BJ, Schiemann WP. Down-regulation of epithelial cadherin is required to initiate metastatic outgrowth of breastcancer. *Mol Biol Cell.* 2011;22:2423-35. PMID: 21613543. PMCID: PMC3135469. doi: 10.1091/mbc.E11-04-0306
33. Romaniuk A, Lyndin M, Sikora V, Lyndina Y, Panasovska K. Histological and immunohistochemical features of medullary breast cancer. *Folia Med Cracov*. 2015;55(2):41-8. PMID: 26839242
34. Gould Rothberg BE, Bracken MB. E-cadherin immunohistochemical expression as a prognostic factor in infiltrating ductal carcinoma of the breast: a systematic review and meta - analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;100(2):139-48. PMID: 16791476. doi: 10.1007/s10549-006-9248-2
35. Chekhun S, Bezdenezhnykh N, Shvets J, Lukianova N: Expression of biomarkers related to cell adhesion, metastasis and invasion of breast cancer cell lines of different molecular subtype. *Exp Oncol*. 2013;35(3):174-79. PMID: 24084454
36. Tang D, Xu S, Zhang Q, Zhao W. The expression and clinical significance of the androgen receptor and E-cadherin in triple-negative breast cancer. *Med Oncol*. 2012;29(2):526-33. PMID: 21519872. doi: 10.1007/s12032-011-9948-2

UDC 618.193-006.04-091.8:576.52

Features of the Expression of the Cell Adhesion Molecule E-Cadherin in Different Molecular Subtypes of Invasive Ductal Breast Cancer

Volos L. I., Dudash A. P.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the role of E-cadherin in the development and progression of molecular subtypes of invasive ductal breast cancer by assessing the expression of E-cadherin in various clinical and pathological prognostic parameters.

Materials and methods. We demonstrated a comprehensive morphological, including immunohistochemical study of 193 cases of invasive ductal breast cancer with the molecular phenotype definition. General histological processing of samples was performed according to standard methods. Immunohistochemical studies for E-cadherin, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 were performed according to standardized analytically validated protocols with the necessary controls. The grade of malignancy was determined according to the modified scheme of P. Scarff, H. Bloom and W. Richardson. E-cadherin expression level was quantified in 86 observations using the Qureshi counting system. Comparison of E-cadherin expression in different clinical and pathological parameters was evaluated using Pearson's test $\chi 2$. For all types of analysis, differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. E-cadherin expression in ductal breast cancer tissue is significantly lower in cases with lymph node metastases than without metastatic lymph node involvement ($\chi 2 = 4.55$, $p = 0.031$). Low expression of E-cadherin or its absence was associated with pT3 tumors, clinical stage 3, with G2 and G3 malignancies. Loss of E-cadherin expression has an unfavorable prognostic value. E-cadherin expression is associated with the molecular type of invasive breast ductal carcinoma. High E-cadherin expression was common in ER-positive tumors of the luminal A phenotype and was determined in patients of both premenopausal and postmenopausal age, suggesting that ER-positive expression may be involved in the regulation of E-cadherin expression. Low tumor activity of cells of invasive ductal breast cancer of the luminal subtype is accompanied by an increase in the adhesive properties of these cells due to the high level of expression of E-cadherin. E-cadherin is considered an independent marker of triple-negative breast cancer and is characterized by an unfavorable prognosis and short life expectancy. Triple-negative cancer was associated with a significant predominance of patients with low and negative E-cadherin expression ($p = 0.011$).

Conclusion. Thus, E-cadherin is a potent tumor suppressor of breast cancer. According to this role in the progression of breast cancer, it was found that partial or complete loss of E-cadherin expression correlates with an unfavorable prognosis in patients.

Keywords: invasive ductal breast cancer, E-cadherin expression, prognosis.

ORCID and contributionship:
Liliya I. Volos : 0000-0002-1733-589X [A,E,F]
Andrii P. Dudash : 0000-0002-7934-8995 [B,C,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Liliya I. Volos
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department
69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine
tel: +380507276193, e-mail: Liliya.volos@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.065
УДК 611-013.85:618.39-021.3
Гарвасюк О. В., Іліка В. В.

ОРГАНОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ ПЛАЦЕНТИ ІЗ ПОРУШЕННЯМ ДОЗРІВАННЯ ХОРІАЛЬНОГО ДЕРЕВА НА ТЛІ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ В ГЕСТАЦІЙНОМУ АСПЕКТІ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою даного дослідження було встановити органометричні особливості плаценти із передчасним дозрівання хоріального дерева на тлі залізодефіцитної анемії вагітних у два терміни гестації – 29-32 та 33-36 тижнів.

Матеріал і методи. Всього досліджено 100 плацент. Об'єктом дослідження стало передчасне дозрівання хоріального дерева плаценти у два терміни гестації – 29-32 та 33-36 тижнів у поєднанні зі залізодефіцитною анемією вагітних.

Вивчення плаценти на органному рівні передбачало визначення основних органометричних параметрів, пуповини та вільних плодових оболонок, оцінки варіанта прикріплення пуповини до органу, типу розгалуження судин хоріальної пластинки, описової характеристики материнської поверхні народженої плаценти з оцінкою особливостей будови котиледонів. Визначали масу органу (г), товщину (см), площу материнської поверхні (см²) та об'єм (см³). Визначення термінів гестації здійснено на підставі поєднання двох принципів: морфологічної стадійності розвитку хоріального дерева плаценти та клінічної належності матеріалу (передчасні пологи та строкові пологи). Планування необхідної кількості спостережень у кожній групі дослідження визначали на підставі обрахунків достатньої кількості для конкретного застосованого статистичного метода при рівні чутливості – 0,80 та рівня значущості p=0,05.

Результати та висновки. Аналіз отриманих даних в основних групах спостереження дає підстави стверджувати, що за умов передчасного дозрівання хоріального дерева на тлі коморбідної залізодефіцитної анемії вагітних маса плаценти не сягає рівня фізіологічної вагітності у терміни вагітності 29-32 та 33-36 тижнів. У термін вагітності 29-32 тижні за умов передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти на тлі залізодефіцитної анемії вагітних основні органометричні параметри плаценти (товщина, площа, об'єм) не сягають рівня фізіологічної вагітності. Оцінка морфофункціонального стану плаценти є одним з найважливіших факторів, який дозволяє з'ясувати суть порушення дозрівання хоріального дерева плаценти в системі мати-плацента-плід щодо прогнозу стану плода. Передчасне дозрівання хоріального дерева плаценти слугує морфологічною основою для виникнення хронічної недостатності посліду, оскільки виникає невідповідність між потребами плода та можливістю плаценти забезпечити ці потреби.

Ключові слова: плацента, передчасне дозрівання хоріального дерева, залізодефіцитна анемія вагітних, органометричні параметри.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії ЗВО «Буковинський державний медичний університет» «Удосконалення патологоанатомічної діагностики різних форм недостатності плаценти», № державної реєстрації 0119U101347.

Вступ. У сучасній практиці патологоанатомів трапляються спостереження, коли в жінок зі залізодефіцитною анемією вагітних (ЗДАВ) реєструється передчасне дозрівання хоріального дерева (ПДХД) плаценти [1, 2]. ПДХД плаценти діагностується за збільшенням відсотка зрілих форм хоріальних ворсинок у порівнянні з гестаційною нормою й відзначається в матеріалі абортів та при передчасних пологах [3]. ПДХД плаценти реєструється при передчасних пологах у терміні вагітності 29-32 тижні – із частотою близько 50%, а у терміні 33-36 тижнів із частотою – 33% [4, 5]. Частота анемій у вагітних є доволі високою і коливається від 28% до 84% згідно з даними світової статистики [6, 7].

На сьогодні актуальним видається дослідження впливу ЗДАВ на морфологію ПДХД плаценти. Морфологічні особливості незрілості хоріального дерева при ЗДАВ вивчають багато науковців [8, 9, 10, 11]. Проте досі не має одностайної думки з приводу порушення дозрівання хоріального дерева плаценти на тлі ЗДАВ.

Порушення дозрівання хоріального дерева є одним із головних морфологічних чинників розвитку хронічної недостатності посліду, що в свою чергу віддзеркалює стан репродуктивного здоров'я. Таким чином, вивчення процесів порушення дозрівання хоріального дерева плаценти залишається актуальною проблемою сучасної медицини.

Мета роботи – встановити органометричні особливості плацент із передчасним дозрівання хоріального дерева на тлі залізодефіцитної анемії

вагітних у два терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження стало ПДХД плаценти у терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів у поєднанні зі ЗДАВ.

Матеріалом для дослідження слугували 100 плацент, отримані після пологів від жінок віком 24-33 років з рівномірним розподілом у групах спостереження. Дослідження проведено на базі регіонального комунального некомерційного підприємства «Чернівецьке обласне патологоанатомічне бюро».

Дизайн дослідження передбачав виділення двох основних груп спостереження – поєднання ПДХД плаценти на тлі ЗДАВ у терміни – 29-32 та 33-36 тижнів вагітності; для зіставлення отриманих результатів та для кращого аналізу було сформовано по одній групі порівняння – спостереження ПДХД без ЗДАВ та групу контролю – фізіологічна вагітність (37-40 тижнів) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Кількісний розподіл матеріалу за групами спостереження і терміном гестації

Групи дослідження	Кількість спостережень в групі (n)
Фізіологічна вагітність (37-40 тижнів гестації)	21
29-32 тижні гестації	
Основна група 1 – спостереження поєднання ЗДАВ і ПДХД плаценти	18
Група 1А (порівняння) – спостереження ПДХД плаценти без ЗДАВ	19
33-36 тижнів гестації	
Основна група 2 – спостереження поєднання ЗДАВ і ПДХД плаценти	20
Група 2А (порівняння) – спостереження ПДХД плаценти без ЗДАВ	22
Всього	100

Визначення термінів гестації здійснено на підставі поєднання двох принципів: морфологічної стадійності розвитку хоріального дерева та клінічної належності матеріалу (передчасні пологи та строкові пологи). Терміни гестації подані рівномірно з представництвом кожного тижня гестації без жодного розриву.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Вивчення на органному рівні, окрім опису патологічних змін, передбачало визначення основних органометричних параметрів плаценти, пуповини та вільних плодових оболонок, оцінки варіанта прикріплення пуповини до плаценти, типу розгалуження судин хоріальної пластинки, описової характеристики материнської поверхні народженої плаценти з оцінкою особливостей будови котиледонів. Подальше дослідження передбачало визначення основних органометричних параметрів плаценти. При дослідженні плаценти визначали масу посліду (г), товщину (см); площу материнської поверхні (см²) визначали за допомогою прозорої сітки з рівновіддаленими крапками та об'єм кожної плаценти (см³) за кількістю витісненої рідини з мірного циліндру, з подальшим визначенням середніх арифметичних показників. Для оцінки товщини плаценти користувались спеціальним консольним пристроєм, що дозволяє вимірювати з точністю до 0,01 см. Параметри товщини фіксували у 14 позиціях (з рівномірним представництвом центральних, парацентральних та периферичних відділів органу). На паралельних пластинчастих розрізах тканини плаценти стереометричним методом визначали питомий об'єм явно неробочих зон (інфарктів, кіст, великих кальцифікатів і відкладань фібриноїду).

Планування необхідної кількості спостережень у кожній групі дослідження визначали на підставі обрахунків достатньої кількості для конкретного застосованого статистичного метода при рівні чутливості – 0,80 та рівня значущості p=0,05.

З метою об'єктивізації критеріїв оцінки ступеня зрілості ворсинчастого хоріону проведене морфометричне дослідження хоріального дерева при фізіологічній вагітності та при передчасних пологах у 29-32 та 33-36 тижнях гестації. У кожній плаценті у випадкових полях зору вивчали по 400 хоріальних ворсинок і класифікували їх згідно з критеріями [3, 12]. У результаті отримували відсоткове співвідношення між різними типами хоріальних ворсинок. Для кожної групи дослідження обраховували середнє арифметичне та його похибку. Статистичну обробку цифрового матеріалу здійснювали за допомогою двобічного непарного критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали розбіжності при p≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У спостереженнях ПДХД плаценти на тлі ЗДАВ материнська поверхня більшості плацент в 29-32 тижні та 33-36 тижнів вагітності характеризувалася чіткими межами між котиледонами. Відмічалася виражена тенденція до утворення глибоких борозен між котиледонами, що особливо простежувалося в термін гестації 33-36 тижнів (**рис. 1**). Макроскопічно спостерігалися вогнища фібрину, поодинокі згустки крові. Поодинокі кальцинати мали

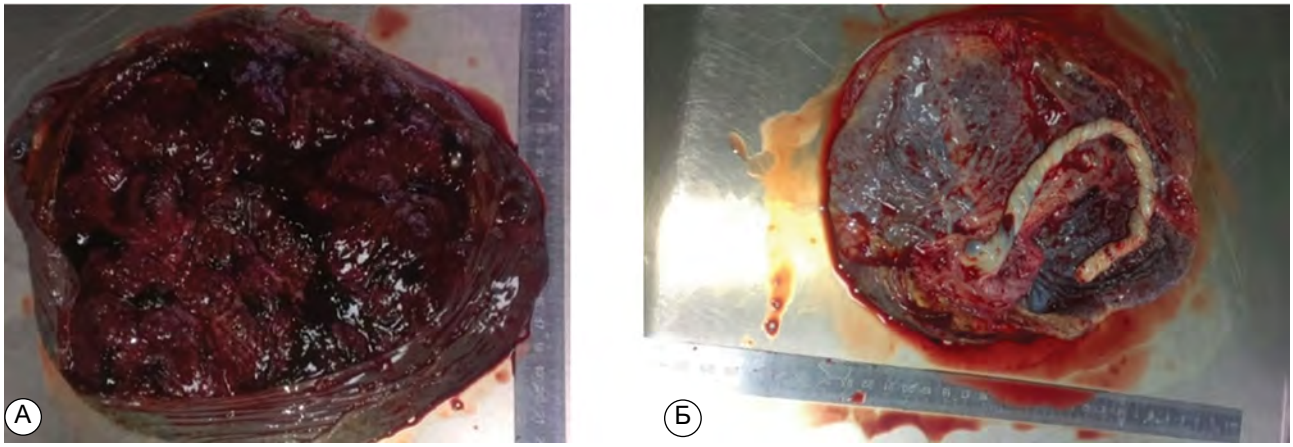

Рис. 1 – Макроскопічний вигляд плаценти у термін гестації 34 тижнів.
А – материнська поверхня плаценти; Б – плодова поверхня плаценти

вигляд чітко відмежованих ущільнень білувато-сірого кольору, діаметр яких у середньому коливався від 0,8 мм до 1,3 мм.

Розподіл різних типів прикріплення пуповини та розгалуження судин у хоріальній пластинці у групах дослідження у терміни вагітності – 29-32 та 33-36 тижнів зазначено у **таблиці 2**.

В обох термінах гестації у жінок зі передчасним дозріванням хоріального дерева плаценти без ЗДАВ плацента зберігала дископодібну форму в усіх спостереженнях, при паралельних пластинчастих розрізах тканина плаценти макроскопічно – без особливостей. Материнська поверхня більшості плацент в обидва терміни гестації характеризувалася чіткими межами між котиледонами. Візуально заглиблення борозен між котиледонами зафіксовані з 29-32 тижнів гестації, а в термін 33-36 тижнів вагітності вже були глибокі борозни між котиледонами плаценти (**рис. 2**). Макроскопічно виявлялися незначні вогнища фібрину, поодинокі

Таблиця 2 – Типи прикріплення пуповини та типи розгалуження судин у хоріальній пластинці у терміни вагітності – 29-32 та 33-36 тижнів

Група спостереження (n)	Тип прикріплення пуповини до плаценти	Тип розгалуження судин у хоріальній пластинці
ПДХД плаценти без ЗДАВ у терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів (n=41)	Центральний – 23 випадки (56,1%)	Розсипний – 20 випадків (48,8%)
	Парацентральний – 12 випадків (29,3%)	Проміжний – 19 випадків (46,3%)
	Маргінальний – 6 випадків (14,6%)	Магістральний – 2 випадки (4,9%)
ПДХД плаценти на тлі ЗДАВ у терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів (n=38)	Центральний – 22 випадки (57,9%)	Розсипний та проміжний – по 17 випадків (89,5%)
	Парацентральний – 12 випадків (31,6%)	
	Маргінальний – у 4 випадках (10,5%)	Магістральний – 4 випадки (10,5%)
Група контролю – фізіологічна вагітність (n=21)	Центральний – 17 випадків (81%)	Розсипний та проміжний – по 10 випадків (95,2%)
	Парацентральний – 3 випадки (14,2%)	
	Маргінальний – 1 випадок (4,8%)	Магістральний тип – 1 випадок (4,8%)

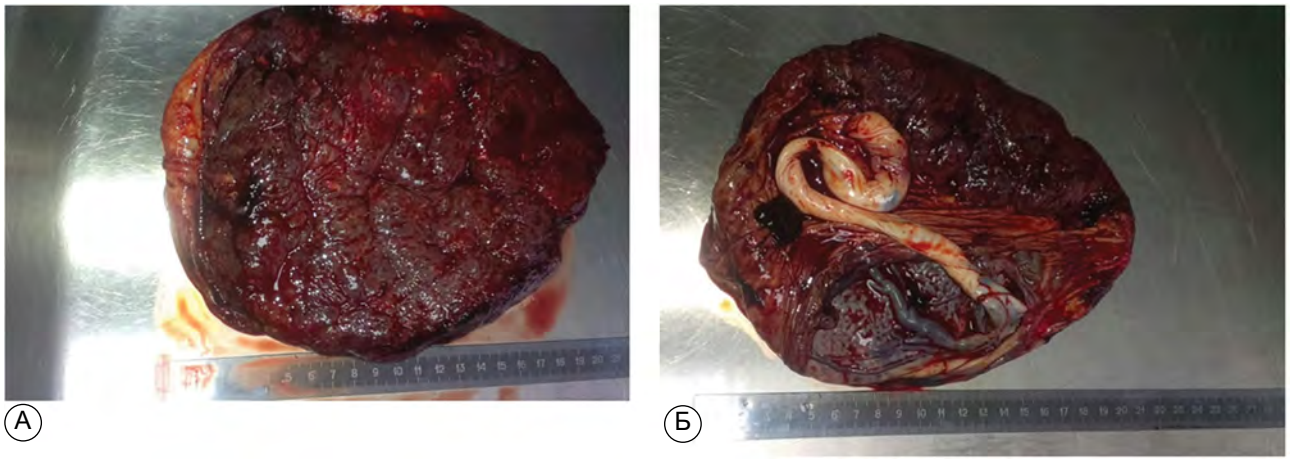

Рис. 2 – Макроскопічний вигляд плаценти в термін гестації 30 тижнів. А – материнська поверхня плаценти; Б – плодова поверхня плаценти

згортки крові та кальцинати у вигляді чітко відмежованих ущільнень білувато-сірого кольору, діаметр яких в середньому коливався від 1,0 до 1,4 мм.

У жінок із фізіологічним плином вагітності та пологів макроскопічно зафіксовано явно нефункціонуючі зони в двох спостереженнях (9,5%). При фізіологічній вагітності материнська поверхня плацент характеризувалася переважно наявністю чітких меж між котиледонами, часто з утворенням глибоких борозен (19 спостережень – 90,5%). При макроскопічному дослідженні виявлені поодинокі згустки крові, ділянки фібрину, поодинокі кальцинати, у вигляді чітко відмежованих ущільнень білувато-сірого кольору, діаметр яких коливався від 1,7 мм до 2,1 мм.

Органометричні просторові параметри плацент в групах дослідження у терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів зазначені у **таблиці 3**.

При фізіологічній вагітності плодова частина плаценти була вкрита гладенькими та блискучими, сіро-рожевого кольору оболонками. Будь-які дефекти на поверхні оболонок були відсутні. Вільні оболонки плаценти та пуповина – без особливостей. Гістологічно плаценти були звичайної будови, зміни виявлялися у вигляді інволютивно-деструктивних процесів, траплялися осередки кальцифікатів та інфаркти.

Отримані в процесі дослідження результати та відомості з аналітичного огляду літератури дозволяють обговорити низку питань та зробити певні узагальнення щодо особливостей плаценти з передчасним дозріванням хоріального дерева на тлі зі ЗДАВ у два опрацьовані терміни 29-32 та 33-36 тижнів вагітності.

А. П. Милованов, вивчаючи патологічну анатомію плаценти, встановив, що за умов порушення дозрівання хоріального дерева може виникати недостатність посліду [13]. Поняття «недостатність посліду» використовують при неспроможності посліду виконувати своє призначення щодо забезпечення нормального внутрішньоутробного розвитку плода [14, 15]. Недостатність посліду може виникати при порушенні комплексу «хоріальне дерево/матково-плацентарна ділянка», який прийнято називати плацентою [16, 17, 18]. Плацента забезпечує фіксацію в матці та метаболічне забезпечення плода. Виконання плацентою її основних функцій здійснюється по різному, і залежить від гестаційного терміну [3]. Саме тому хоріальне дерево плаценти повинно бути вивчене в аспекті його гестаційного віку [19]. Надзвичайно важливою є відповідність будови хоріального дерева плаценти терміну гестації [20]. Визначення механізмів формування недостатності посліду потребує диференційного підходу, тобто з урахуванням терміну гестації та ступеня зрілості хоріального дерева плаценти [12, 21]. Оцінювати гестаційну відповідність хоріального дерева плаценти необхідно беручи до уваги критерії терміну гестації [12], морфологію хоріальних ворсинок плаценти [22], перебудову стінок кровоносних судин (спіральних артерій), стан фібробластів та ендотеліоцитів, а також імуногістохімічні особливості [23]. Оцінка морфофункціонального стану плаценти є одним з найважливіших факторів, який дозволяє з'ясувати роль порушення дозрівання хоріального дерева плаценти в системі мати-плацента-плід щодо прогнозу стану плода [24]. У сучасній

Таблиця 3 – Органометричні просторові параметри плацент у терміни гестації 29-32 та 33-36 тижнів (M±m)

Групи дослідження (n)	Маса плаценти (г)	Товщина плаценти (см)	Площа материнської поверхні (см²)	Об'єм плаценти (см³)
Фізіологічна вагітність (n=21)	486±6,43	2,37±0,052	212±6,1	489,9±6,3
29-32 тижні гестації				
Група 1 (основна) (n=18)	438±3,8 рФВ≤0,001 р2≤0,001	2,12±0,062 рФВ=0,003 р2=0,004	175±4,3 рФВ≤0,01 р2≤0,01	372±8,6 рФВ≤0,001 р2≤0,001
Група 1А (порівняння) (n=19)	439±4,0 рФВ≤0,001 р2А≤0,001	2,15±0,057 рФВ=0,007 р2А=0,02	187±3,4 рФВ=0,002 р2А≤0,001	396±9,0 рФВ≤0,001 р2А≤0,001
33-36 тижнів гестації				
Група 2 (основна) (n=20)	473±4,7 рФВ≤0,001	2,29±0,050 рФВ≥0,05	206±3,1 рФВ≥0,05	473±6,2 рФВ≥0,05
Група 2А (порівняння) (n=22)	475±5,2 рФВ≤0,001	2,32±0,041 рФВ≥0,05	207±2,7 рФВ≥0,05	481±9,4 рФВ≥0,05

Примітки: р2 – вірогідність розбіжності середніх показників основної групи 1 з основною групою 2; р2А – вірогідність розбіжності середніх показників групи порівняння 1А з групою порівняння 2А; рФВ – вірогідність розбіжності середніх показників з фізіологічною вагітністю.

практиці патологоанатомів є спостереження, коли в жінок реєструється ПДХД плаценти на тлі ЗДАВ [1, 2]. ПДХД плаценти відзначається при передчасних пологах та діагностується за збільшенням відсотка зрілих форм хоріальних ворсинок порівняно з гестаційною нормою [3]. Плацента з морфологічною картиною ПДХД плаценти може потенціювати передчасні пологи [4]. Benirschke K. та співавтори у 2012 у своїх роботах вказали, що ПДХД плаценти реєструється при передчасних пологах у терміні вагітності 29-32 тижні з частотою близько 50%, а у терміні 33-36 тижнів – із частотою 33% [5]. ПДХД плаценти слугує морфологічною основою для виникнення хронічної недостатності посліду, оскільки виникає невідповідність між потребами плода та можливістю плаценти забезпечити ці потреби [25, 26]. Однією з причин передчасних пологів може бути порушення дозрівання структур плаценти, зокрема при наявності ознак передчасного «старіння» плаценти та ембріональних оболонок [27, 28].

Викладене вище дослідження присвячене вивченню впливу ЗДАВ на морфологічну картину передчасного дозрівання плаценти. Поєднання обох патологічних процесів ускладнює патоморфологічну діагностику нюансів хронічної плацентарної недостатності при перериванні вагітності в останньому триместрі з морфологічними проявами передчасного дозрівання хоріального дерева плаценти треба аналізувати як хронічну [29, 30]. У вагітних жінок із поєднанням ПДХД плаценти та ЗДАВ можливі серйозні ускладнення, що впливають на результат пологів [31, 32].

Висновки. Маса плаценти не сягає рівня фізіологічної вагітності за умов передчасного дозрівання хоріального дерева на тлі коморбідної залізодефіцитної анемії вагітних у терміни вагітності 29-32 та 33-36 тижнів. У термін вагітності 29-32 тижні за умов передчасного дозрівання хоріального дерева на тлі залізодефіцитної анемії вагітних основні органометричні параметри плаценти (товщина, площа, об'єм) не сягають рівня фізіологічної вагітності. Передчасне дозрівання хоріального дерева плаценти може слугувати підґрунтям для виникнення хронічної плацентарної недостатності.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчити взаємозв'язок впливу залізодефіцитної анемії вагітних на дозрівання хоріального дерева плаценти при термінах гестації 29-32 та 33-36 тижнів з нормальним дозріванням хоріального дерева.

References

1. Dankovych NO, Vorobei-Vykhivs'ka VM. Fetoplatsentarna nedostatnist' ta naturopatychni metody yii likuvannia [Fetoplacental insufficiency and naturopathic meth ods of its treatment]. *Health of woman*. 2012;4:121-4. [Ukrainian]
2. Yaremchuk TP. Peredchasne dozrivannia platsenty: stan problemy ta ratsional'na akushers'ka taktyka [Premature maturation of the placenta: the state of the problem and rational obstetric tactics]. *Zhinochyi likar*. 2008;6:46. [Ukrainian]
3. Davydenko IS, Tiulienieva OA. Udoskonalennia klasyfikatsii khorial'nykh vorsynok platsenty, yii obgruntuvannia metodamy informatsiinoho analizu ta praktychne zastosuvannia, yak dosiahnennia naukovtsiv kafedry patomorfolohii Bukovyns'koho derzhavnoho medychnoho universytetu [Improving the classification of chorionic villi of the placenta, its substantiation by methods of information analysis and practical application as an achievement of scientists of the Department of Pathomorphology of Bukovinian State Medical University]. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2014;13(2):108-13. [Ukrainian]
4. Glukhovets BI, Glukhovets NG. *Patologiya posleda* [Placenta pathology]. SPb: Graal'; 2002. 448 p. [Russian]
5. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the human placenta.* 6th ed. New York: Springer; 2012. 941 p. PMCID: PMC3381679. doi: 10.1007/978-3-642-23941-0
6. Albota OM. Deiaki aspekty zalizodefitsytnoi anemii u vahitnykh [Some aspects of iron deficiency anemia in pregnant]. *Health of woman*. 2015;8:82-4. [Ukrainian]
7. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40(3):185-200. PMID: 21333465. doi: 10.1016/j.jgyn.2011.01.004
8. Davydenko IS. Otsinka syly vplyvu zalizodefitsytnoi anemii vahitnykh na strukturni elementy vorsyn platsenty za metodom Snedekora (odnofaktornyi dyspersiinyi analiz) [Evaluation of influence force iron deficiency anemia of pregnant women on the structural elements of placental villi according to Snedekort's method (one-way analysis of variances)]. *Clinical & experimental pathology*. 2005;4(2):15-9. [Ukrainian]
9. Davydenko IS, Tiulienieva OA, Zakrut'ko LI. *Morfolohichne vyznachennia hestatsiinoho terminu khorial'noho dereva ta matkovo-platsentarnoi dilianky poslidu* [Morphological determination of gestational term of the chorionic tree and uterine-placental area of manure]. K; 2016. [Ukrainian]
10. Zaporozhan VM, Ancheva IA, Mykytenko DO. Ekspresiia hena HIF1A u porodilei, scho strazhdaly na dysfunktsiiu platsenty na tli zalizodefitsytnoi anemii protiahom vahitnosti [HIF1A gene expression in maternity patients

suffering from dysfunction of the placenta in the background of iron deficiency anemia during pregnancy]. *Odes'kij medičnij žurnal*. 2014;5:68-72. [Ukrainian]

11. Kostyuk VN. Vplyv zalizodefitsytnoi anemii vahitnykh na syntetychnu funktsiiu ta aktyvnist' protsesiv apoptozu v peryferiinomu tsytotrofoblasti platsenty [Effect of iron deficiency anemia in pregnant women in the synthetic function and activity of apoptosis in peripheral placental cytotrophoblast]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2013;1:45-7. [Ukrainian]
12. *Patent 115329 Ukraine*, MPK A61B 10/00, G01N 33/50 (2006.01). Sposib doslidzhennia okysniuval'noi modyfikatsii bilkiv v epitelial'nykh klitynakh [A method of studying the oxidative modification of proteins in epithelial cells] / Davydenko IS, Davydenko OM, Myronyk OV, Lazaruk OV, Harvasiuk OV, Popovych AI, Ilika VV. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Vyschyi derzhavnyi navchal'nyi zaklad Ukrainy «Bukovyns'kyi derzhavnyi medychnyi universytet» MOZ Ukraine (UA). № u201611329; zayavl 09.11.2016 ; opubl 10.04.2017. Byul № 7. [Ukrainian]
13. Milovanov AP. *Patologiya sistemy mat'-platsenta-plod* [Pathology of the mother-placenta-fetus system]. M: Meditsina; 1999. 448 p. [Russian]
14. Artemenko VV. Sovremennye aspekty prognozirovaniya tyazhelykh form platsentarnoy disfunktsii [Modern aspects of predicting severe forms of placental dysfunction]. *Health of woman*. 2013;7:114-5. [Russian]
15. Benton SJ, McCowan LM, Heazell AE, Grynspan D, Hutcheon JA, Senger C, et al. Placental growth factor as a marker of fetal growth restriction caused by placental dysfunction. *Placenta*. 2016;42:1-8. PMID: 27238707. doi: 10.1016/j.placenta.2016.03.010
16. Antipkin YuG, Zadorozhnaya TD, Parnitskaya OI, Red. *Patologiya platsenty (sovremennye aspekty)* [Pathology of the placenta (modern aspects)]. K; 2016. 124 p. [Russian]
17. Ancheva IA. Klinicheskaya kharakteristika platsentarnoy disfunktsii s pozitsii tendentsiy sovremennogo akusherstva (obzor literatury) [Clinical characteristics of placental dysfunction from the positson of modern obstetrics tendencies (review of the references)]. *Bukovinian Medical Herald*. 2016;20(1):196-9. [Russian]. doi: 10.24061/2413-0737.XX.1.77.2016.44
18. Kostyuk VN. Peryferychnyi tsytotrofoblast platsenty ta yoho rol' u perebihu vahitnosti [Peripheral placental cytotrophoblast and its role in pregnancy]. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2013;1:13-6. [Ukrainian]
19. Nkwabong E, Tiomela Goula G. Placenta abruption surface and perinatal outcome. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(12):1456–9. PMID: 27484125. doi: 10.1080/14767058.2016.1219988
20. Sherin F, Afzal E, Seema N. Gross morphological changes in premature and post mature human placentae. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(2):448-50.
21. Hoshovska AV, Hoshovskyi VM. Dozrivannia platsenty liudyny, diahnostyka zrilosti matkovo-platsentarnoi dilianky [Maturing of the human placenta, maturity of the utero-placental area and its diagnostics]. *Bukovinian Medical Herald*. 2014;18(2):214-6. [Ukrainian]. doi: 10.24061/2413-0737.XVIII.2.70.2014.103
22. Malik A, Sundaram S, Srinivasan B, Saishalini CN, Pavithra V. A Rare Mimicker in the Placenta. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):101-2. PMID: 27504304. PMCID: PMC4963664. doi: 10.7860/JCDR/2016/17420.7958
23. Heazell AE, Worton SA, Higgins LE, Ingram E, Johnstone ED, Jones RL, et al. IFPA Gabor Than Award Lecture: Recognition of placental failure is key to saving babies' lives. *Placenta*. 2015;36(Suppl 1):20-8. PMID: 25582276. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.017
24. Veropotvelyan PN, Veropotvelyan NP, Guzhevskaya IV, Tsekhmistrenko IS, Aksent'ev OO. Redkaya patologiya platsenty – ee mezenkhimal'naya displaziya [Rare pathology of the placenta - its mesenchymal dysplasia]. *Health of woman*. 2013;7:106-11. [Russian]
25. Herman LV, Kalinovska IV. Osoblyvosti platsentarnoho krovotoku u vahitnykh iz nevynoshuvanniam [Features of placental blood flow in pregnant women with noncarrying]. *Bukovinian Medical Herald*. 2015;19(1):40-4. [Ukrainian]. doi: 10.24061/2413-0737.XIX.1.73.2015.10
26. Avni R, Neeman M, Garbow JR. Functional MRI of the placenta - From rodents to humans. *Placenta*. 2015;36(6):615-22. PMID: 25916594. PMCID: PMC4452090. doi: 10.1016/j.placenta.2015.04.003
27. Gomez-Lopez N, Romero R, Plazyo O, Schwenkel G, Garcia-Flores V, Unkel R, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):592. PMID: 28847437. PMCID: PMC5800423. doi: 10.1016/j.ajog.2017.08.008
28. Menon R. Human fetal membranes at term: Dead tissue or signalers of parturition? *Placenta*. 2016;44:1-5. PMID: 27452431. PMCID: PMC5375105. doi:10.1016/j.placenta.2016.05.013
29. Filippov OS. *Platsentarnaya nedostatochnost'* [Placental insufficiency]. M: MEDpress-inform; 2009. 160 p. [Russian]
30. Chernyak MM, Korchynska OO. Suchasnyi stan problemy platsentarnoi dysfunktsii u zhinok z obtiazhenym akushers'kym anamnezom [Current situation of the problem of placental dysfunction in women with complicated obstetrics anamnesis]. *Problems of clinical pediatrics*. 2015;14:42-8. [Ukrainian]

31. Makarov OV, Volkova EV, Kopylova YuV, Lysyuk EYu, Kibardin AV, Kibarding AV, assignee. Proteinsintez Stock Co (PROT-Non-standard). Method for prediction of preeclampsia in pregnant women suffering from placental insufficiency. *United States patent* RU2545760-C2. 2015 Apr 10.
32. Ilika VV, Davydenko IS. Rezul'taty orhanometrychnoho doslidzhennia platsent ta histokhimichnoho doslidzhennia kolahenovykh volokon pry khorionamnioniti ta bazal'nomu detsyduiti v poiednanni z zalizodefitsytnoiu anemiieiu vahitnykh [Results of placental organometric study and histochemical study of collagen fibers in chorioamnionitis and basal deciduitis with concomitant iron deficiency anemia in pregnant women]. *Visnyk mors'koi medytsyny*. 2018;3:109-16. [Ukrainian]. doi: 10.5281/zenodo.1450851

UDC 611-013.85:618.39-021.3

Organometric Parameters of the Placent Disorders with Preterm Maturing of the Chorionic Tree on the Background of Iron Deficiency Anemia of Gravidas in Gestation

Garvasiuk O. V., Ilika V. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to establish the morphometric features of preterm maturing of chorionic tree on the background of iron deficiency anemia of gravidas, at two gestational periods of 29-32 and 33-36 weeks.

Materials and methods. Total 100 placentas were examined. The study of the placenta at the organ level involved the determination of the basic organometric parameters, umbilical cord and free amniotic membranes, the evaluation of the attachment of the umbilical cord to the organ, the type of branching of the chorionic plate, descriptive characteristics of the maternal surface of the placenta with assessment of cotyledons. Placenta's weight, thickness, maternal surface area and volume of each placenta were determined.

The determination of gestational period is based on a combination of two principles: morphological stages of development of the chorionic tree of the placenta and clinical affiliation of the material (premature birth). The planning of the required number of observations in each study group was determined on the basis of calculations of a sufficient number for the specific statistical method used at a sensitivity level of 0.80 and a significance level of $p = 0.05$.

Results and discussion. In observations of placental chorionic maturation disorders on the background of iron deficiency anemia in pregnant women, the maternal surface of most placentas at 29-32 and 33-36 weeks of pregnancy was characterized by clear boundaries between cotyledons. There was a pronounced tendency to the formation of deep furrows between cotyledons, which was especially evident during gestation at 33-36 weeks. Macroscopically, there were foci of fibrin, single blood clots. Single calcinates had the appearance of clearly demarcated whitish-gray seals, the diameter of which ranged from 0.8 mm to 1.3 mm on average.

In women with the physiological course of pregnancy and childbirth, clearly dysfunctional areas were macroscopically recorded in two observations (9.5%). During physiological pregnancy, the maternal surface of the placenta was characterized mainly by the presence of clear boundaries between cotyledons, often with the formation of deep furrows (19 observations – 90.5%). Macroscopic examination revealed single blood clots, areas of fibrin, single calcifications, in the form of clearly demarcated whitish-gray seals, the diameter of which ranged from 1.7 mm to 2.1 mm.

The results and information obtained from the analytical review of the literature allow us to discuss a number of issues and make some generalizations about the features of the placenta with premature maturation of the chorionic tree on the background of iron deficiency anemia in two processed periods of 29-32 and 33-36 weeks.

Conclusion. The placenta weight does not reach the level of physiological pregnancy under conditions of premature maturation of the chorionic tree on the background of comorbid iron deficiency anemia of pregnant women at 29-32 and 33-36 weeks of pregnancy. At 29-32 weeks of gestation, under conditions of premature maturation of the chorionic tree on the background of iron deficiency anemia in pregnant women, the main organometric parameters of the placenta (thickness, area, volume) do not reach the level of physiological pregnancy. Premature maturation of the chorionic tree of the placenta may be the basis for chronic placental insufficiency.

Keywords: placenta, preterm maturing of chorionic tree, iron deficiency anemia of gravidas, morphometric parameters.

ORCID and contributionship:
Oleksandra V. Garvasiuk : 0000-0002-1936-2015 [A,B,D,F]
Vitalii V. Ilika : 0000-0002-3714-9883 [C,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksandra V. Garvasiuk
Bukovinian State Medical University,
Pathological Anatomy Department
2, Theater Square, Chernivtsi 58000, Ukraine
tel: +380506681333, e-mail: olexandra.garvasuk@bsmu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 26.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.073
УДК 611.839.2-053.15
Стельмах Г. Я.

РОЛЬ СИМПАТИЧНИХ СТОВБУРІВ В ІННЕРВАЦІЇ КРОВОНОСНИХ СУДИН ЗАДНЬОГО СЕРЕДОСТІННЯ У ПЛОДІВ ЛЮДИНИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою дослідження було встановлення закономірностей варіації гілок правого і лівого симпатичних стовбурів у ділянці грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен упродовж плодового періода онтогенезу людини.

Матеріал та методи. Анатомічне дослідження проведено на 47 плодах людини за допомогою макромікроскопічного препарування нервово-судинних гілок під контролем бінокулярної лупи, ін'єкції судин, аплікаційного контрастування відпрепарованих судин і нервів, виготовлення 3 D реконструкційних моделей структур заднього середостіння та морфометрії.

Результати. Джерелами іннервації грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен у плодів людини є: грудні вузли та міжвузлові гілки правого і лівого симпатичних стовбурів; великі нутрощеві нерви; гілки стравохідного, легеневого та серцевого сплетень; вагосимпатичні стовбурці; обхідний стовбур. При чому, у деяких плодів від стравохідного сплетення до грудної частини аорти прямують від 1 до 3 гілок. До грудної аорти, як правило, на рівні IV-VI міжреброві просторів у 21,28% випадків (10 плодів) справа та в 34,04% спостережень (16 плодів) зліва підходять симпатичні грудні легеневі гілки.

Кількість гілок до грудної частини аорти від лівого симпатичного стовбура становить 4-16, а від правого симпатичного стовбура – 3-14. Найбільша кількість гілок, які вступають у стінку грудної частини аорти, від лівого симпатичного стовбура скелетотопічно визначається на рівні III-VI грудних сегментів, а від правого симпатичного стовбура – на рівні IV-VI грудних сегментів.

Висновки. Встановлено різний скелетотопічний рівень гілок правого і лівого великих нутрощевих нервів, що беруть участь в іннервації грудної аорти – від V до X грудних сегментів.

Відмічена майже однакова участь правого і лівого симпатичних стовбурів в іннервації непарної і півнепарної вен. Кількість симпатичних гілок до непарної вени коливається від 4 до 7, а число симпатичних гілок до півнепарної вени, як правило, становить 2-4.

Ключові слова: грудна аорта, симпатичний стовбур, іннервація, непарна вена, півнепарна вена, плід.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної теми кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича і кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Закономірності статево-вікової будови та топографоанатомічних перетворень органів і структур організму на пре- та постнатальному етапах онтогенезу. Особливості перинатальної анатомії та ембріотопографії», № державної реєстрації 0120U101571.

Вступ. Однією з актуальних проблем сучасної серцево-судинної хірургії є аневризми та коарктація аорти [1-6]. Для розробки нових більш раціональних доступів і способів хірургічної корекції аномалій розвитку грудної частини аорти у плодів і новонароджених людини є детальне з'ясування особливостей морфогенезу [7] та можливих джерел іннервації грудної аорти з урахуванням форм анатомічної мінливості нервово-судинних гілок. Не дивлячись на значні успіхи, досягнуті у вивченні морфологічних особливостей іннервації органів і структур заднього середостіння, активний розвиток за останні роки фетальної хірургії ставить перед дослідниками цілу низку питань щодо джерел симпатичної іннервації грудної частини аорти, принагідно звертаючи увагу на іннервацію непарної і півнепарної вен.

Аналіз літератури засвідчує суперечливість і непослідовність даних стосовно участі правого і лівого симпатичних стовбурів в іннервації судин заднього середостіння, передусім грудної аорти [8].

Представлені результати щодо ролі правого і лівого симпатичних стовбурів в іннервації грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен є продовженням раніше проведених досліджень [8], в яких доведено, що іннервація грудної частини аорти забезпечується гілками грудного аортального сплетення, колатеральним стовбуром, а також гілками парааортального сплетення, яке розташовується між симпатичним стовбуром і грудною частиною аорти з обох боків. При цьому, нервові гілки, які прямують до грудної аорти від різних джерел, входять у її стінку або разом із судинами, або ізольовано.

Мета дослідження. Встановити закономірності варіації гілок правого і лівого симпатичних стовбурів у ділянці грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен упродовж плодового періода онтогенезу людини.

Матеріал та методи дослідження. Анатомічне дослідження проведене на 47 плодах людини 81,0-375,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД) за допомогою макромікроскопічного препарування нервово-судинних гілок під контролем бінокулярної лупи, ін'єкції судин, аплікаційного контрастування відпрепарованих судин і нервів, виготовлення 3 D реконструкційних моделей структур заднього середостіння та морфометрії.

При проведенні дослідження використаний запропонований та апробований алгоритм анатомічного препарування складових утворень ділянки заднього середостіння, який забезпечує не тільки високу репрезентативність і наукову цінність отриманих результатів, але й раціональне використання біологічного матеріалу [9].

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Результати дослідження. На початку плодового періоду онтогенезу (81,0-95,0 мм ТКД) грудний відділ симпатичного стовбура являє собою гангліозний тяж, в якому ще грудні вузли чітко не виокремлені. У плодів 4-5 місяців число грудних вузлів коливається від 4 до 6. З подальшим розвитком плода відмічається розчленування грудного відділу симпатичного стовбура на окремі вузли, що відбувається у каудо-краніальному напрямку, і поступове збільшення їх числа та розмірів до кінця плодового періоду розвитку. У плодів 6-10 місяців кількість грудних вузлів правого і лівого симпатичних стовбурів коливається від 7 до 12, найбільш великим за розміром є перший грудний вузол. Зазначимо, що верхні грудні вузли за своїми розмірами переважають нижні грудні вузли. При цьому між грудними вузлами виявляються короткі міжвузлові гілки.

Слід зауважити, що у більшості досліджених ранніх плодів, віком 4-5 місяців, зірчастий вузол без чіткої межі продовжується у грудний відділ симпатичного стовбура. Починаючи з 6-місячних плодів, зірчастий вузол переважно неправильної трикутної форми, майже сформований і у пізніх плодів, як правило, не відмічається його безпосереднього продовження у грудний відділ симпатичного стовбура.

У досліджених плодів людини різних вікових груп встановлена анатомічна мінливість вузлів і гілок грудного відділу правого і лівого симпатичних стовбурів, що беруть участь в іннервації грудної аорти, непарної і півнепарної вен. Слід зазначити, що у плодів людини найбільш рельєфно збережені риси сегментарно-метамерного характеру розподілу гангліозних мас. Дані дослідження з усією очевидністю вказують на переважно сегментарно-метамерний розподіл нутрощевих гілок грудного відділу симпатичного стовбура, а також на збереження сегментарної симпатичної іннервації грудної аорти, півнепарної і непарної вен як зліва, так і справа. Грудний відділ симпатичного стовбура вкритий внутрішньогрудною фасцією і ребровою частиною пристінкової плеври. Спереду головок ребер визначаються варіабельні за своєю формою, розмірами та кількістю грудні вузли. Найчастіше концентрація гангліозних мас у більш великі за розмірами вузли спостерігається в межах верхніх, і трохи рідше – на рівні середніх грудних сегментів. Виявлено, що нутрощеві гілки передусім відходять від грудних вузлів і рідше – від міжвузлових гілок. Встановлено певну залежність між анатомічними особливостями будови симпатичного стовбура та його нутрощевих гілок, з одного боку, і топографією нервово-судинних гілок, з іншого. Так, при концентрації гангліозних мас від окремих великих вузлів відходить більша кількість нутрощевих гілок (до 5-7), а при сегментарному розподілі гангліозних мас число нутрощевих гілок від грудних вузлів зменшується до 1-2. При розсипній формі будови нутрощевих гілок на їх протяжності в одиничних випадках виявляються малі за розмірами додаткові симпатичні вузли. Також при розсипній формі будови нутрощевих гілок між ними спостерігаються зв'язки, як правило від II до VI грудних сегментів, частіше справа. Грудні вузли віддають грудні серцеві гілки, грудні легеневі гілки, стравохідні гілки, великий і малий нутрощеві нерви, а також нерви судин. Слід підкреслити, що нутрощеві гілки грудного відділу симпатичного стовбура, які беруть участь в утворенні стравохідного, легеневого і грудного аортального сплетення, на дослідженому матеріалі, відходили майже однаковою мірою як від правого, так і від лівого симпатичних стовбурів. Міжвузлові гілки грудного відділу симпатичного стовбура складаються з 1-3 пучків, різної товщини і довжини. Від грудних вузлів правого і лівого симпатичних стовбурів прямують сполучні гілки. Так, від присереднього краю грудних вузлів, як правило верхніх п'яти-шести, відходять сполучні гілки до органів, судин і сплетень грудної порожнини, а від бічного краю або задньої периферії кожного грудного вузла – сполучні гілки до міжреброві нервів. Грудні серцеві гілки переважно прямують від зірчастого вузла і в одиничних випадках від II, III, IV і V грудних вузлів.

Також виявлено сполучні гілки між грудними вузлами симпатичних стовбурів і блукаючими нервами – вагосимпатичні стовбурці. При цьому, ряд

гілок, прямуючи медіально, досягає стінок міжребрових судин, непарної вени (справа), півнепарної і додаткової півнепарної вен (зліва), а також грудної протоки. Інші гілки беруть участь в утворенні грудного аортального сплетення, яке у верхній своїй частині має зв'язки з серцевим сплетенням, а у нижній частині – з черевним сплетенням, а також сплетень внутрішніх органів, а саме: стравохідні гілки – стравохідного сплетення, легеневі гілки – легеневого сплетення.

Присередньо від кожного грудного вузла і міжвузлової гілки правого і лівого симпатичних стовбурів відходить від 2 до 6 гілок, при чому частина з них прямує до грудної аорти по заднім міжребровим артеріям **(рис. 1)**. Інші гілки з'єднуються між собою за допомогою сполучних гілок, різної довжини і товщини, та утворюють обхідний (колатеральний) стовбур, в якому 2-6 нервових вузликів розташовуються на одній лінії [8].

У досліджених плодів джерелами нервово-судинних гілок, що вступають у стінки грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен, є: 1) грудні вузли та міжвузлові гілки правого і лівого симпатичних стовбурів; 2) великий нутрощевий нерв; 3) нутрощеві гілки стравохідного, легеневого, серцевого і грудного аортального сплетень **(рис. 2)**; 4) сполучні гілки грудних вузлів симпатичного стовбура з блукаючим нервом (вагосимпатичні стовбурці) **(рис. 3, 4)**; 5) обхідний (колатеральний) стовбур.

Найбільша кількість симпатичних гілок, які вступають у стінку грудної частини аорти, від лівого симпатичного стовбура скелетотопічно визначається на рівні III-VI грудних сегментів, а від правого симпатичного стовбура – на рівні IV-VI грудних сегментів. Загальна кількість симпатичних гілок до грудної частини аорти, яка відходить від лівого симпатичного стовбура, становить 4-16, а від правого симпатичного стовбура 3-14. В одиничних плодів (205,0 і 280,0 мм ТКД) в іннервації грудної частини аорти брали участь гілки II-XII грудних вузлів лівого симпатичного стовбура.

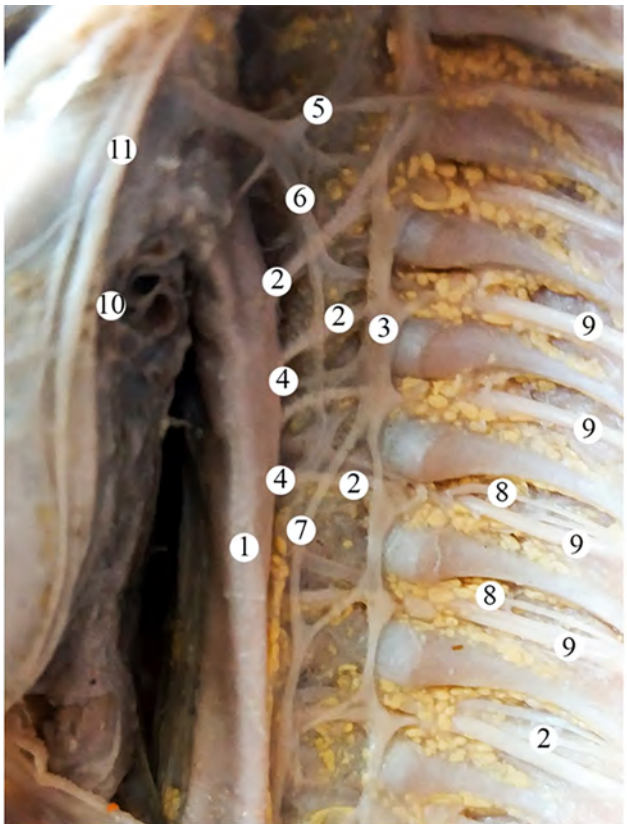

Рис. 1 – Судини і нерви заднього середостіння плода 255,0 мм ТКД. Вигляд зліва. Фото макропрепарату. Зб. 2,3[x]

Примітки: 1 – грудна аорта; 2 – задні міжреброві артерії; 3 – грудний відділ лівого симпатичного стовбура; 4 – симпатичні гілки до грудного аортального сплетення; 5 – додаткова півнепарна вена; 6 – півнепарна вена; 7 – великий нутрощевий нерв; 8 – задні міжреброві вени; 9 – міжреброві нерви; 10 – корінь лівої легені; 11 – лівий діафрагмовий нерв.

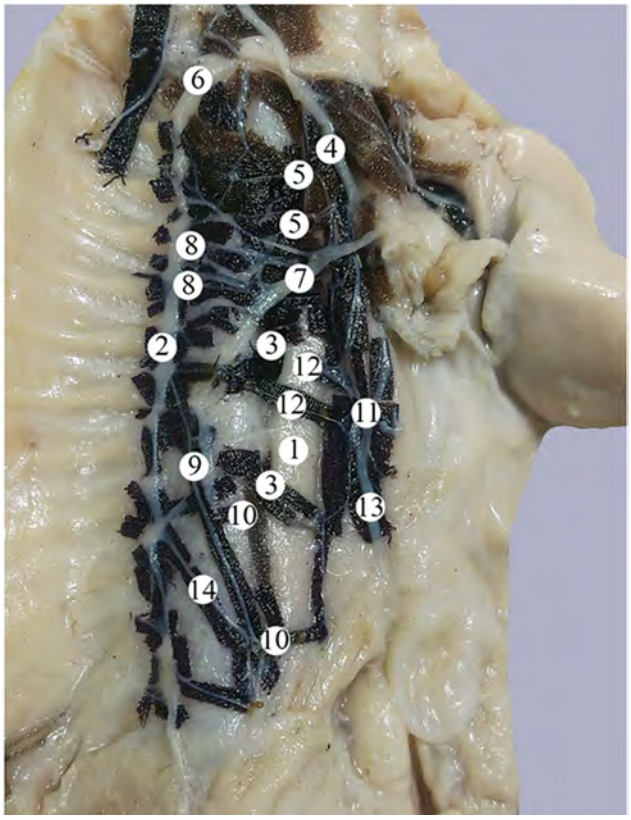

Рис. 2 – Судини і нерви середостіння плода 215,0 мм ТКД. Вигляд справа. Фото макропрепарату. Зб. 2,3

Примітки: 1 – грудна частина аорти; 2 – грудний відділ правого симпатичного стовбура; 3 – симпатичні гілки до грудного аортального сплетення; 4 – правий блукаючий нерв; 5 – гілки блукаючого нерва до грудної частини аорти; 6 – зірчастий вузол; 7 – непарна вена; 8 – гілки симпатичного стовбура до сплетення непарної вени; 9 – великий нутрощевий нерв; 10 – гілки великого нутрощевого нерва до грудної частини аорти; 11 – стравохідне сплетення; 12 – гілки до грудної частини аорти від стравохідного нервового сплетення; 13 – задній стовбур блукаючого нерва; 14 – малий нутрощевий нерв.

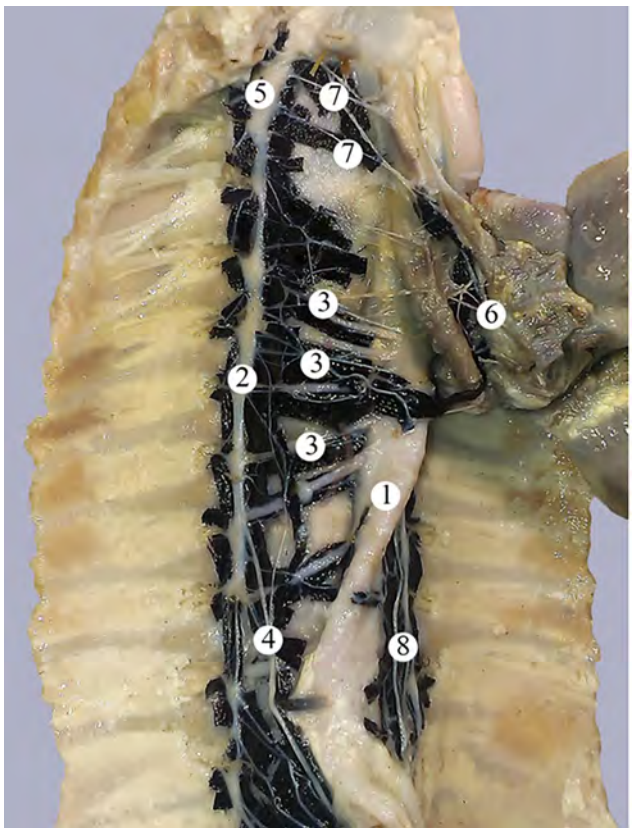

Рис. 3 – Нерви грудної частини аорти плода 280,0 мм ТКД. Вигляд справа. Фото макропрепарату. Зб. 2,1

Примітки: 1 – грудна частина аорти; 2 – грудний відділ правого симпатичного стовбура; 3 – симпатичні гілки до грудного аортального сплетення; 4 – великий нутрощевий нерв; 5 – зірчастий вузол; 6 – грудні серцеві гілки; 7 – сполучні гілки грудних вузлів правого симпатичного стовбура з правим блукаючим нервом (вагосимпатичні стовбурці); 8 – стравохідне сплетення.

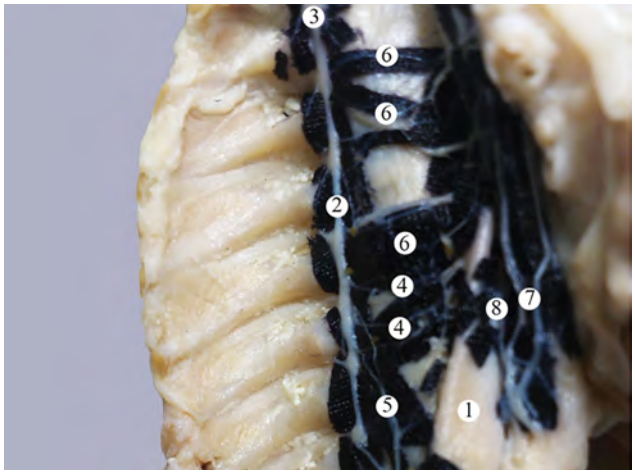

Рис. 4 – Нерви грудної частини аорти плода 280,0 мм ТКД. Вигляд справа. Фото макропрепарату. Зб. 2,1

Примітки: 1 – грудна частина аорти; 2 – грудний відділ правого симпатичного стовбура; 3 – зірчастий вузол; 4 – симпатичні гілки до грудного аортального сплетення; 5 – великий нутрощевий нерв; 6 – сполучні гілки грудних вузлів правого симпатичного стовбура з правим блукаючим нервом (вагосимпатичні стовбурці); 7 – стравохідне сплетення; 8 – гілка до грудної частини аорти від стравохідного нервового сплетення.

У деяких плодів від стравохідного сплетення до грудної частини аорти прямують від 1 до 3 гілок. До грудної аорти, як правило, на рівні IV-VI міжребрових просторів у 21,28% випадків (10 плодів) справа та в 34,04% спостережень (16 плодів) зліва підходять симпатичні грудні легеневі гілки.

У плодів людини 4-10 місяців встановлено різний скелетотопічний рівень розміщення гілок правого і лівого великих нутрощевих нервів, що беруть участь в іннервації грудної аорти, – це від V до X грудних сегментів.

Завдяки застосуванню способу тривимірного реконструювання отримана можливість з'ясувати та описати просторові взаємовідношення структур заднього середостіння у плодів людини різного віку **(рис. 5)**.

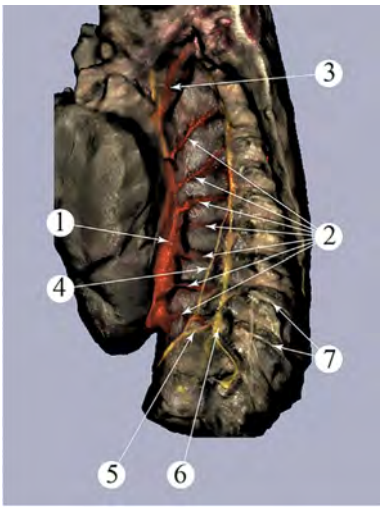

Рис. 5 – Комп'ютерна тривимірна реконструкція структур заднього середостіння плода 210,0 мм ТКД. Передньоліва проекція

Примітки: 1 – грудна частина аорти; 2 – задні міжреброві артерії; 3 – ліва підключична артерія; 4 – великий нутрощевий нерв; 5 – малий нутрощевий нерв; 6 – десятий грудний вузол лівого симпатичного стовбура; 7 – міжреброві нерви.

Медіальніше правого симпатичного стовбура розміщена непарна вена, а присередньо від лівого симпатичного стовбура проходить півнепарна вена. Кількість симпатичних гілок до непарної вени коливається від 4 до 7, а число симпатичних гілок до півнепарної вени, як правило, становить 2-4. До додаткової півнепарної вени прямують 1-3 симпатичні нервові гілки. Відзначено майже рівною мірою участь грудного відділу правого і лівого симпатичних стовбурів в іннервації непарної і півнепарної вен.

Обговорення результатів дослідження. Розвиток фетальної ангіохірургії вимагає від морфологів більш детального з'ясування топографо-анатомічних особливостей артеріальних судин із врахуванням особливостей іннервації, вікової та

індивідуальної анатомічної мінливості у різні періоди плодового розвитку людини [10].

Важливе значення в діагностиці, виборі лікувальної тактики та способів оперативних втручань уроджених вад, пухлин і травматичних ушкоджень органів і структур грудної порожнини та її стінок у новонароджених і дітей раннього віку мають дані щодо корелятивних взаємовідношень судин і нервів заднього середостіння та їхньої анатомічної мінливості у плодовому періоді онтогенезу людини [11, 12].

Отримані дані доповнюють відомості про участь, топографію та кількість гілок від грудних вузлів правого і лівого симпатичних стовбурів в іннервації грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен у плодів людини різного віку.

Виявлені особливості симпатичної іннервації грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен мають прикладне значення при вирішенні питань про доцільність консервативних та оперативних втручань при різних захворюваннях та пошкодженнях судин. Отримані дані є анатомічною основою для подальшого вивчення шляхів симпатичної обхідної іннервації органів і структур грудної порожнини.

Висновки. Джерелами іннервації грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен у плодів людини є: грудні вузли та міжвузлові гілки правого і лівого симпатичних стовбурів; великі нутрощеві нерви; гілки стравохідного, легеневого та серцевого сплетень; вагосимпатичні стовбурці; обхідний стовбур.

Кількість гілок до грудної частини аорти від лівого симпатичного стовбура становить 4-16, а від правого симпатичного стовбура – 3-14. Найбільша кількість гілок, які вступають у стінку грудної частини аорти, від лівого симпатичного стовбура скелетотопічно визначається на рівні III-VI грудних сегментів, а від правого симпатичного стовбура – на рівні IV-VI грудних сегментів.

Встановлено різний скелетотопічний рівень гілок правого і лівого великих нутрощевих нервів, що беруть участь в іннервації грудної аорти – це від V до X грудних сегментів.

Відмічена майже однакова участь правого і лівого симпатичних стовбурів в іннервації непарної і півнепарної вен. Кількість симпатичних гілок до непарної вени коливається від 4 до 7, а число симпатичних гілок до півнепарної вени, як правило, становить 2-4.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження щодо становлення симпатичної іннервації грудної частини аорти, непарної і півнепарної вен у плодів людини різного віку засвідчує потребу подальшого з'ясування анатомічної мінливості судинно-нервових утворень заднього середостіння у плодів і новонароджених людини.

References

1. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(9):841-57. PMID: 20185035. doi: 10.1016/j.jacc.2009.08.084
2. Adriaans BP, Wildberger JE, Westenberg JJM, Lamb HJ, Schalla S. Predictive imaging for thoracic aortic dissection and rupture: moving beyond diameters. *Eur Radiol*. 2019;29(12):6396-404. PMID: 31278573. PMCID: PMC6828629. doi: 10.1007/s00330-019-06320-7
3. Kenny D, Hijazi ZM. Coarctation of the aorta: from fetal life to adulthood. *Cardiol J*. 2011;18(5):487-95. PMID: 21947983. doi: 10.5603/cj.2011.0003
4. Beattie M, Peyvandi S, Ganesan S, Moon-Grady A. Toward Improving the Fetal Diagnosis of Coarctation of the Aorta. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(2):344-52. PMID: 27888318. doi: 10.1007/s00246-016-1520-6
5. Familiari A, Morlando M, Khalil A, Sonesson SE, Scala C, Rizzo G, et al. Risk Factors for Coarctation of the Aorta on Prenatal Ultrasound: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2017;135(8):772-85. PMID: 28034902. doi: 10.1161/circulationaha.116.024068
6. Kailin JA, Santos AB, Yilmaz Furtun B, Sexson Tejtel SK, Lantin-Hermoso R. Isolated coarctation of the aorta in the fetus: A diagnostic challenge. *Echocardiography*. 2017;34(12):1768-75. PMID: 29287141. doi: 10.1111/echo.13578
7. le Noble F, Fleury V, Pries A, Corvol P, Eichmann A, Reneman RS. Control of arterial branching morphogenesis in embryogenesis: go with the flow. *Cardiovasc Res*. 2005;65(3):619-28. PMID: 15664388. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.09.018
8. Stelmakh GYa, Khmara TV, Lukashevych IV, Vizniuk VV, Kiiun ID, Knut RP. The sources of innervation of the aortic arch and thoracic aorta in human fetuses. *Arch Balk Med Union.* 2021;56(4):468-76. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.4.11
9. Stelmakh GYa, Khmara TV, Marchuk OF, Kiyun ID, Viznyuk VV, Popovych AI. Metod makromikroskopichnogo preparuvannya dlya vstanovlennya fetalnoyi anatomichnoyi minlyvosti grudnoyi aorty. *Ukr Ž Med Bìol Sportu.* 2021;6(4(32)):50-7. doi: 10.26693/jmbs06.04.050
10. Vovk YuN. Znachenye yndyvydualnoy anatomycheskoy yzmenchyvosty dlya razvytyya klynycheskoy anatomyy. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurgiya.* 2016;15(1):101-4. doi: 10.24061/1727-0847.15.1.2016.26

11. Pollak M, Gur M, Bronshtein M, Solt I, Masarweh K, Bentur L. Incidence of congenital thoracic malformations detected by prenatal ultrasound. *Pediatr Int.* 2020;62(1):89-93. PMID: 31705721. doi: 10.1111/ped.14048
12. Semionov A, Kosiuk J, Ajlan A, Discepola F. Imaging of Thoracic Wall Abnormalities. *Korean J Radiol.* 2019;20(10):1441-53. doi: 10.3348/kjr.2019.0181

UDC 611.839.2-053.15

The Role of Sympathetic Trunks in the Innervation of the Posterior Mediastinum Blood Vessels in Human Fetuses

Stelmakh G. Ya.

Abstract. *The purpose of the study* was to establish patterns of variation of the branches of the right and left sympathetic trunks in the thoracic aorta azygos and hemiazygos veins during the fetal period of human ontogenesis.

Materials and methods. An anatomical study was performed on 47 human fetuses using macromicroscopic preparation of neurovascular branches under the control of binocular magnifier, vascular injection, application contrasting of prepared vessels and nerves, making 3D reconstruction models of the posterior mediastinum structures and morphometry.

Results. The anatomical variability of nodes and branches of the thoracic right and left sympathetic trunks involved in the innervation of the thoracic aorta, azygos and hemiazygos veins has been established in the human fetuses of different age groups. The segmental-metameric distribution of the visceral branches of the thoracic sympathetic trunk was revealed, as well as the preservation of the segmental sympathetic innervation of the thoracic aorta, azygos and hemiazygos veins both on the left and on the right.

Despite the significant progress in the study of morphological features of innervation of posterior mediastinum organs and structures, the active development of fetal surgery in recent years raises a number of questions related to the sources of sympathetic innervation of the thoracic aorta, azygos and hemiazygos veins.

Conclusion. The sources of innervation of the thoracic aorta, azygos and hemiazygos veins in human fetuses are: thoracic nodes and internodal branches of the right and left sympathetic trunks; large visceral nerves; branches of the esophageal, pulmonary and cardiac plexuses; vagosympathetic trunks; collateral trunk. The number of branches to the thoracic aorta from the left sympathetic trunk is 4-16, and from the right sympathetic trunk – 3-14. The largest number of branches that enter the wall of the thoracic aorta, from the left sympathetic trunk skeletotopically determined at the level of III-VI thoracic segments, and from the right sympathetic trunk – at the level of IV-VI thoracic segments. Different skeletotopic levels of the branches of the right and left large visceral nerves are involved in the innervation of the thoracic aorta – from V to X thoracic segments. It is noted that the right and left sympathetic trunks are almost equally involved in the innervation of the azygos and hemiazygos veins. The number of sympathetic branches to the azygos vein ranges from 4 to 7, and the number of sympathetic branches to the hemiazygos vein is usually 2-4.

Keywords: thoracic aorta, sympathetic trunk, innervation, azygos vein, hemiazygos vein, fetus.

ORCID and contributionship:
Galyna Ya. Stelmakh : 0000-0001-5551-3733 [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Galyna Ya. Stelmakh
Bukovinian State Medical University,
Human Anatomy Department
2, Hadyatska St., apt. 2, Chernivtsi 58006, Ukraine
tel: +380952433947, e-mail: galina.stelmakh2019@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 15.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.079
UDC 616. 36-004. 653-044
Abbasalieva P. M.

Improvement of Treatment and Prevention of Liver Echinococcosis

Azerbaijan Medical University,
Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to determine optimal pathogenetically justified methods and means to improve the results of diagnosis and treatment of liver echinococcosis.

Materials and methods. During treatment, on the 1st, 3rd, 5th, and 10th day of the postoperative period, patients were examined for the functional state of the liver by blood analysis for the amount of proinflammatory cytokines TNF-α, IL-6, IL-4 and IL-10, IL-1. The activity of humoral immunity was assessed based on the level of immunoglobulins IgA, IgG and IgM.

Results and discussion. On the 1st day after the operation, the level of IgA increased and amounted to 5.56 ± 0.1 q/L. The improvement in the dynamics of indicators was observed on the 5th day of observations, and this trend persisted up to 10 days after surgical treatment. On day 5, a significant decrease in the concentration of the main proinflammatory cytokines TNF-α, IL-6 and IL-4 was revealed, compared with the indicators before treatment and on the first day after treatment – 12.5 ± 0.6 pg/ml; 11.7 ± 0.3 pg/ml and 4.0 ± 0.2 pg/ml, respectively. This treatment regimen resulted in a marked decrease in TNF-α, IL-6 and IL-10 levels on day 10.

The initial level of cytokines and immunoglobulins indicates a pronounced immunosuppressive effect on the body of a parasitic disease. A significant decrease in cytokines IL-1, IL-6 and IL-10 in patients after surgery and a decrease in indicators after maintenance therapy can serve as a potential immunological marker for evaluating its effectiveness. When studying the cytokine profile in the patients we examined, there was a significant increase in the level of TNF-α and IL-6 in blood serum relative to the control values, which is directly dependent on the severity of the pathological process and the functional state of the liver and suppresses the secretion of anti-inflammatory cytokines, which was confirmed by data from foreign authors. As well as the works published earlier, the data of our studies show that Echinococcus granulosus cysts induce a strong antibody response in most patients, causing, at the same time, a reaction of antigen-specific antibodies of various classes with different intensity and specificity against the background of their synthesis and increased secretion. It is necessary to note an increase in quantitative and qualitative indicators of IgG, IgM and IgA levels in the blood serum of patients with liver echinococcosis, with IgG predominance.

Conclusion. A comprehensive study of inflammatory mediators and the dynamics of cytokine levels makes it possible to diagnose complications in time and prevent possible relapses of the disease. The data obtained made it possible to justify the further use of imunofan and to develop recommendations for the management of patients with liver echinococcosis in the postoperative period.

Keywords: liver echinococcosis, imunofan, biochemical blood test, cytokines, immunoglobulins.

Introduction. Echinococcosis, which belongs to the group of the most common helminthiases and severe and life-threatening diseases, is included by the World Health Organization (WHO) in the list of diseases requiring priority elimination [1, 2]. Despite numerous studies on echinococcosis, the difficulty of early diagnosis, preventive and therapeutic measures, the use of only surgical methods of treatment, the problem is still debatable. For liver echinococcosis, according to various authors, in contrast to the susceptibility of other organs, in recent years there has been a significant increase in the incidence – from 30 to 95% of cases, and the number of patients with complicated forms of this pathology in some cases reaches 35–40% [3, 4, 5, 6]. Postoperative complications of the disease are possible in 54% of cases, and mortality was recorded, according to various sources, in 2–5% of cases [7, 8]. The increase in the prevalence of echinococcosis and the associated increase in many medical and social problems, the importance of developing and conducting optimal preventive, sanitary and educational work raise the urgent question of further

search for etiopathogenetic causal risk factors for infection and, thus, a clear understanding of the ways of infection, methods of diagnosis and prevention of this serious disease, the long-term existence of an echinococcal cyst of the liver causes various complications, among which suppuration of a parasitic cyst is often found [9, 10]. The above explains the relevance of numerous studies on the prevention and timely complex treatment of this parasitic disease [11, 12].

Difficulties in the diagnosis of pathology, especially in the initial stage, are created by a wide variety of symptoms of liver echinococcosis, which often depend on the location, size of the lesion and the stage of its development [13, 14, 15]. Echinococcosis of the liver is characterized by the presence of some local symptoms, in particular, moderate soreness with a dull character, thickening of the liver, patients' complaints of paroxysmal pain, sometimes simulating calculous cholecystitis, in the upper abdomen, in the epigastric region, sometimes there are signs of jaundice, shortness of breath.

The results of instrumental methods for the study of echinococcal cysts presented by the authors, for example, ultrasound semiotics, depending on the phase of the life of the parasite, the presence and nature of complications, can to some extent improve the accuracy of diagnostic measures and plan the optimal tactics in the management of patients before and after surgical treatment.

Methods for diagnosing liver echinococcosis can be divided into laboratory and instrumental, while the analysis of scientific research and medical literature suggests that, despite greater accuracy and resolution of modern methods of radiation diagnostics, and similar, for example, the X-ray picture of most diseases, each of them has its limitations and certain disadvantages, giving a certain number of erroneous conclusions and forecasts [16, 17, 18]. This necessitates the clarification of indications for both classical radiation methods of diagnosis and treatment, as well as the search for new ways to improve complex treatment, prevention and diagnostic tactics using laboratory methods and taking into account modern achievements of medical science in this area.

Thus, from laboratory research methods, a blood test, urine, biochemical tests are used, which determine the general reaction to the presence of a parasite. In recent years, medical science has been actively searching for methods and, at the same time, certain successes have been achieved in the treatment of echinococcosis, while certain advantages are observed when using a combination of a radical surgical and conservative method with the appointment of medications, which, in combination with surgical intervention, significantly increase the effectiveness of treatment [19].

Despite the use of the achievements of modern medical materials science, and against this background, the improvement of the technique of surgical intervention using perfect instruments, the introduction of effective chemical and physical methods of influencing the parasite, the frequency of recurrence and various complications do not decrease. The obtained positive results of drug anti-relapse treatment with the appointment of a course of special antiparasitic drugs, even after an ideally performed operation, make it possible to introduce the technique into widespread practice and reduce the frequency of complications. Thus, chemotherapy or anthelmintic therapy is used to influence small-sized echinococcus [20, 21].

Although the appointment and conduct of several courses of chemotherapy, which is one of the important aspects and a method that contributes to the prevention of recurrence in the pre- and postoperative periods, adversely affects the motor activity of the parasite and subsequently leads to its death. The drugs intended for this may have a toxic side effect, in particular, on the liver and kidneys, which makes this therapeutic tactic inaccessible to patients with these diseases.

Despite certain modern achievements and advances made in the diagnosis and treatment of liver echinococcosis, the frequency of postoperative complications and relapses reaches considerable values, and this problem, with a conflicting attitude towards certain methods, remains unresolved. For this reason, further scientific research and work on the development of new methods that improve the prevention and treatment of echinococcosis and its relapses remains relevant.

The purpose of the study is to determine the optimal pathogenetically substantiated methods and means to improve the results of diagnosis and treatment of liver echinococcosis.

Materials and methods. A total of 114 people were examined during the study. Of these, the control group consisted of 14 practically healthy individuals aged from 18 to 32 years. The main group included 100 patients aged 16–70 years, who, along with surgical treatment, were prescribed medication. Examination of patients for surgical treatment, surgery and further postoperative rehabilitation period took place on the basis of the Surgical Clinic of the Azerbaijan Medical University. The criteria for exclusion of patients from the study were: the age of the patient; the presence of other surgical pathology of the abdominal organs; lack of consent of the patient to participate in the study. The criterion for patients to withdraw from the study was the refusal to further participate in the study. For specific drug treatment of liver echinococcosis in the pre- and postoperative period, we used Imunofan Immunocorrector at average doses

of 10–13 mg/kg/day. The duration of treatment with imunofan, in the pre- and postoperative period, was up to 30 days. In a retrospective analysis clinical, biochemical and instrumental features of the pathology, and the presence and nature of complications and relapses were studied.

To determine the effectiveness of the use of the drug imunofan, the dynamics of changes in some laboratory data before and after treatment was evaluated. Against the background of ongoing therapeutic and preventive measures on the 1st, 3rd, 5th, and 10th day of the postoperative period, the patients underwent a study of the functional state of the liver in terms of the level of total protein and its fractions and a blood test for the amount of pro-inflammatory cytokines TNF-α, IL- 6, IL-4 and IL-10, IL-1.

The activity of humoral immunity was assessed on the basis of the level of immunoglobulins IgA, IgG and IgM. Determination of the concentration of cytokines and immunoglobulins of classes A, M, G was carried out by the method of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). These studies were carried out in accordance with the principles of bioethics set forth in the Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Humans", developed by the World Medical Association, "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)" [22]. Statistical processing of the obtained data included the calculation of arithmetic mean values (M) and the error of the representativeness of the arithmetic mean (m). We used the methods of nonparametric statistics [23]. Differences between the compared series were considered significant with a probability level of 95% ($p<0.05$). Statistical processing of the results obtained during the study was carried out using the Statistica 7.0 software application.

Research results. The implementation of complex treatment using imunofan is accompanied by early clinical recovery of patients, as well as the normalization of immunological blood parameters. Immediately on the first day after the start of treatment, the blood levels of IgA, IgM and IgG in all patients remained above the norm. The systemic reaction in patients with liver echinococcosis at the stage of pathology development and surgical and conservative treatment was judged on the basis of the results of the study of the immunoglobulin levels of the IgM, IgG, IgA classes in the blood serum.

The initial data obtained made it possible to determine that the studied pathological process in the liver has a significant impact on the indicators of general immunity. Statistical analysis of the data obtained showed that all patients before treatment had a significant increase in the levels of IgG, IgA compared with practically healthy people, with the simultaneous appearance of IgM. Comparative analysis revealed a high degree of differences in immunoglobulin blood profiles in the main and control groups.

The decrease in the concentrations of IgM, IgG, IgA in the studied biological media at various stages made it possible to judge the positive dynamics in reducing the severity of the inflammatory process. When studying the state of antibody genesis in the blood of patients after the start of treatment, a statistically significant decrease in the content of immunoglobulins A, M and G against the background of an increased level of anti-inflammatory cytokines was revealed. Thus, as a result of treatment courses in patients with a pronounced clinical picture of the studied pathology, a positive trend was recorded in the dynamics of changes in the quantitative indicators of IgM and IgG. According to the results of a statistical analysis of the data obtained, the concentration of IgA in the blood of practically healthy individuals was recorded at the minimum values, while in the main group of patients with background pathology before the start of the course of maintenance treatment, the indicators were almost by 1.5 times higher (**Table 1**).

On the 1st day after the operation and the start of therapeutic and preventive measures, the level of IgA increased and amounted to 5.56 ± 0.1 q/L ($t = 39.6$ and $p<0.001$). An improvement in the dynamics of indicators for this factor was observed at a later date, that is, on the 5th day of observation, and this trend continued until the 10th day after surgical treatment and the start of conservative therapy – 2.34 ± 0.1 q/L and 1.72 ± 0.04 q/L, respectively, on the 5th and 10th days of observations. The level of IgG in the group of practically healthy individuals was 11.5 ± 0.5 q/L, in patients with echinococcosis, on the contrary, a very high level of this immunoglobulin was detected – 16.05 ± 0.3 q/L. On the 5th and 10th days after the start of observations, the level of IgG in the blood serum approached the values found in the control group of individuals without somatic pathology.

Data on IgM underwent significant changes at certain stages. In the control group, this indicator was 1.08 ± 0.1 q/L, and in patients with liver echinococcosis at the initial stage, it increased to 1.54 ± 0.06 q/L and reached a maximum one day after surgery and the start of a course of conservative maintenance therapy – 2.24 ± 0.1 q/L ($t = 11.6$ and $p<0.001$). On the 5th day, the level of the studied immunoglobulin gradually decreased, but by the 10th day it turned out to be lower than the values recorded in the control group, that is, it remained within the normal range (0.94 ± 0.03 q/L, versus 1.08 ± 0.1 q/L, that is, the values recorded in the control group of healthy individuals) ($t = 1.4$ and $p>0.05$). Thus, when studying some indicators of general immunity in patients with liver echinococcosis before and after surgery, and at various stages of the course of basic conservative

Table 1 – The activity of humoral immunity and the level of immunoglobulins in the blood before and after the completion of treatment

Data	Control	Before treatment			After day 1			After day 5			After day 10		
İgA		**q/L**	**t**	**P**		**t**	**P**		**t**	**P**		**t**	**P**
Vmax	2.5	4.7			8.7			6.4			2.6		
Vmin	0.5	1.8			3.9			1.5			1.1		
M	1.6	2.92			5.56			2.34			1.72		
±m	0.1	0.1	13.2	<0.001	0.1	39.6	<0.001	0.1	7.4	<0.001	0.04	1.2	>0.05
İgG		q/L											
Vmax	14.9	20.9			29.6			17.6			15.4		
Vmin	5.8	11.8			14.8			12.5			5.1		
M	11.5	16.05			20.6			13.6			10.9		
±m	0.5	0.3	7.6	<0.001	0.5	18.2	<0.001	0.2	4.2	<0.001	0.4	1.0	>0.05
İgM		q/L											
Vmax	1.9	2.8			4.3			2.4			2.0		
Vmin	0.7	0.9			1.6			1.2			0.8		
M	1.08	1.54			2.24			1.32			0.94		
±m	0.1	0.06	4.6	<0.001	0.1	11.6	<0.001	0.03	2.4	<0.05	0.03	1.4	>0.05

therapy, activation of the main parts of the immune system was revealed.

In patients of the main group, against the background of pathological changes in the functional state of the liver, some fluctuations in the biochemical parameters studied by us, in particular, the level of immunoglobulins and cytokines, were revealed.

The work was carried out under standard conditions using enzyme-linked immunosorbent assay of blood taken from the examined patients on an empty stomach on the 1st, 5th, and 10th day of the postoperative period. According to the data obtained, interleukins, in particular, IL1, IL-4, IL-6, IL10, and tumor necrosis factor (TNF-α) react most pronouncedly to the effect of surgery and the drug used.

After the completion of surgery in the main group of patients, there is a statistically significant sharp increase in the concentrations of the above factors, which is probably associated with the destruction of hepatocytes during exposure to liver tissue and the release of cytokines into the blood. However, as subsequent studies have shown, in the course of using conservative maintenance therapy, their level gradually begins to decrease and in some cases normalizes by the end of observations, that is, by day 10.

The management of patients with liver echinococcosis, taking into account the level of pro- and anti-inflammatory interleukins in the blood serum before and after echinococcectomy, makes it possible to predict the success of the applied course of basic therapy, as well as to reduce the incidence of postoperative complications. Against the background of conservative treatment and the study of the state of the immune status and the results of its correction in the examined patients, there was a decrease in the level of TNF-α, IL-6 and IL-1 and other factors, but at the initial stages of the study they remained still at a high level and were far from intact indicators, which, first of all, can be said about the decrease in the concentration of IL-4 in the blood.

The use of the drug imunofan in the complex treatment of liver echinococcosis led to positive dynamics in terms of pro-inflammatory cytokines. (**Table 2**). So, at the intermediate stage of laboratory studies, a statistically significant decrease in their number was recorded – 12.5 ± 0.6 pg/mL; 11.7 ± 0.3 pg/mL and 4.0 ± 0.2 pg/mL, respectively (t = 11.6 and p<0.001). This treatment regimen led to a pronounced decrease in the level of TNF-α, IL-6 and IL-10 on the 10th day, compared with the same group before the start of therapy and the previous stages of treatment. A comparative analysis of the data obtained before and after the inclusion of the proposed scheme of drug correction of immune disorders in the complex of measures in patients with echinococcosis revealed their greater effectiveness. The obtained results testify to the sufficient effectiveness of imunofan and its use allowed to reduce the number of altered biochemical parameters.

After echinococcectomy with the use of imunofan in the early postoperative period, a positive correlation was established between the duration of treatment and the concentrations of interleukin IL-6 and the level of bilirubin. The detection of postoperative complications is associated with excessive high activity of the pro-inflammatory cytokine IL-4. The study of the synthesis of IL-4 and IL-6 in patients with liver echinococcosis, the peculiarity of the course of reparative processes revealed the reversibility of alternative reactions to restore the functional state of the liver in the early postoperative period, which allows

Table 2 – The level of cytokines in blood serum before and after echinococcectomy and conservative therapy

Data	Control	Before treatment			After day 1			After day 5			After day 10		
İL-1		**pg/mL**	**t**	**P**		**t**	**P**		**t**	**P**		**t**	**P**
Vmax	5.8	13.9			18.6			10.6			7.6		
Vmin	1.1	3.2			5.9			2.6			1.9		
M	3.35	6.3			8.9			5.8			4.9		
±m	0.2	0.3	7.4	<0.001	0.4	18.9	<0.001	0.2	6.1	<0.001	0.2	3.9	<0.001
İL-4		pg/mL											
Vmax	6.4	8.9			10.9			7.5			6.9		
Vmin	1.4	2.6			3.7			2.1			1.6		
M	3.8	4.2			6.5			4.0			3.9		
±m	0.2	0.2	1.3	>0.05	0.2	9.0	<0.001	0.2	0.5	>0.05	0.2	0.2	>0.05
İL-6		pg/mL											
Vmax	5.4	30.4			66.7			18.3			9.7		
Vmin	1.2	3.7			13.6			6.8			2.6		
M	3.27	16.85			30.6			11.7			4.5		
±m	0.2	0.8	16.9	<0.001	1.6	17.1	<0.001	0.3	<0.001		0.2	4.1	<0.001
İL-10		pg/mL											
Vmax	15.7	28.6			32.5			28.6			20.4		
Vmin	2.8	10.5			15.6			8.3			3.9		
M	13.2	19.4			26.4			19.7			15.8		
±m	0.6	0.5	7.9	<0.001	0.5	16.9	<0.001	0.6	<0.001		0.5	3.3	<0.001
TNF-α		pg/mL											
Vmax	5.7	12.4			67.5			24.8			14.9		
Vmin	1.2	2.9			12.8			6.5			3.8		
M	4.2	8.5			27.9			12.5			6.7		
±m	0.2	0.3	10.7	<0.001	1.7	13.9	<0.001	0.6	<0.001		0.3	6.2	<0.001

expanding the indications for the use of imunofan in the complex treatment of liver echinococcosis.

Thus, the determination of the etiopathogenetic relationship between the studied factors and the functional state of the liver makes it possible to assess the severity of the inflammatory process after surgical treatment.

Discussion. The diagnostic efficiency of laboratory research methods in liver echinococcosis significantly increases with the simultaneous use of several immunological tests, which are specific markers of this parasitic invasion [24]. E. granulosus infection elicits a humoral and cellular response, showing an increase in serum antibodies and pro-inflammatory cytokines. The data obtained by us and the results of the analysis of some studies in this area show the etiopathogenetic conditionality of the development of liver echinococcosis with the state of the immune status of the human body, in particular, with immunodeficiency, which manifests itself in depression of all parts of the immune system [25, 26].

When studying the cytokine profile in the patients examined by us, a significant increase in relation to the control values of the level of TNF-α and IL-6 in the blood serum, which is directly dependent on the severity of the pathological process and the functional state of the liver and suppresses the secretion of anti-inflammatory cytokines, which was confirmed by the data of foreign authors [27, 28].

Both previously published works and our research data show that Echinococcus granulosus cysts induce a strong antibody response in most patients, causing, at the same time, a reaction of antigen-specific antibodies of various classes with different intensity and specificity against the background of their synthesis and increased secretion. The increase in quantitative and qualitative indicators of the level of IgG, IgM and IgA in the blood serum of patients with liver echinococcosis, with a predominance of IgG should be noted [29, 30, 31].

Thus, the initial level of cytokines and immunoglobulins in the examined group of patients indicates a pronounced suppressive effect of the parasitic disease on the body. The biochemical studies performed and the data obtained showed that a significant decrease in the cytokines IL-1, IL-6, and IL-10 in patients after surgery and ongoing maintenance therapy can serve as a potential immunological marker for evaluating its effectiveness [32, 33]. Thus, in the process of using the drug imunofan, normalization of the cellular and humoral immunity took place, against the background of a consistent decrease in the concentration of cytokines and immunoglobulins in various postoperative periods, which ultimately had a positive

effect on the outcome of therapeutic and preventive measures.

Conclusion. A comprehensive study of inflammatory mediators and the dynamics of cytokine levels makes it possible to diagnose complications in time and prevent possible relapses of the disease.

Perspectives of further research. The data obtained made it possible to substantiate the further use of imunofan and develop recommendations for the management of patients with liver echinococcosis in the postoperative period.

References

1. European Food Safety Authority & European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA J*. 2018 Dec 12;16(12):e05500. PMID: 32625785. PMCID: PMC7009540. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5500
2. World Health Organization: Echinococcosis. 2021. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis/.
3. Musharapov DR, Gabdrakhimov SR, Panteleyev VS, Sokolov VP. Lecheniye infitsirovannogo i retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni primeneniyem uglekislotnogo lazera i fotoditazina [Treatment of infected and recurrent liver echinococcosis using a carbon dioxide laser and photoditazine.] *Lazernaya meditsina*. 2010;1:18-19. [Russian]
4. Shevchenko YuL, Stoyko YuM, Levchuk AL, Stepanyuk IV, Gromov KM. Diagnostika i lecheniye oslozhnennykh form ekhinokokkoza pecheni [Diagnosis and treatment of complicated forms of liver echinococcosis]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im.NI Pirogova*. 2012;7(2):22-27. [Russian]
5. Galeh TM, Spotin A, Mahami-Oskouei M, Carmena D, Rahimi MT, Barac A, et al. The seroprevalence rate and population genetic structure of human cystic echinococcosis in the Middle East: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;51:39-48. PMID: 29367032. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.01.025
6. Symeonidis N, Pavlidis T, Baltatzis M, Ballas K, Psarras K, Marakis G, et al. Complicated liver echinococcosis: 30 years of experience from an endemic area. *Scand J Surg*. 2013;102(3):171-77. PMID: 23963031. doi: 10.1177/1457496913491877
7. Belli S, Akbulut S, Erbay G, Koçer NE. Spontaneous giant splenic hydatid cyst rupture causing fatal anaphylactic shock: a case report and brief literature review. *Turkish J Gastroenterol*. 2014;25:88-91. PMID: 24918138. doi: 10.5152/tjg.2014.3521
8. Dokumcu Z, Arslan S, Divarci E, Erdener A, Ozcan C. Thoracoscopic Treatment of Pulmonary Hydatid Cysts May Have a High Morbidity Risk in Children: Retrospective Analysis. *Eurasian J Med*. 2017 Oct;49(3):172-177. PMID: 29123439. PMCID: PMC5665625. doi: 10.5152/eurasianjmed.2017.17080
9. Gavara GIC, López-Andújar R, Ibáñez BT, Ángel JMR, Herraiz ÁM, Castellanos FO, et al. Review of the treatment of liver hydatid cysts. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):124-131. PMID: 25574085. PMCID: PMC4284328. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.124
10. Obeid M, Mansou S, Damouny M, Farah A, Halloun K, Marjiyeh R, et al. A Conservative Management of Spontaneously Ruptured Liver Hydatid Cyst. *Gastroenterol Res*. 2021;14(2):125-128. PMID: 34007355. PMCID: PMC8110234. doi: 10.14740/gr1373
11. Maslennikova NA, Tikhonova YeP, Mikhaylova LA. Klinicheskiye aspekty proyavleniya ekhinokokkoza pecheni [Clinical aspects of liver echinococcosis]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2018;5. [Russian]. Available from: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27998
12. Bartın MK. Hydatid cyst disease with extra hepatic localizations. *Biomed J Sci Techn Res*. 2019;19:14625-14628. [Russian]. doi: 10.26717/BJSTR
13. Kowalczyk M, Kurpiewski W, Zielinski E, Zadrozny D, Klepacki L, Juskiewicz W, et al. A rare case of the simultaneous location of Echinococcus multilocularis in the liver and the head of the pancreas: case report analysis and review of literature. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):661. PMID: 31340769. PMCID: PMC6657101. doi: 10.1186/s12879-019-4274-y
14. Nechaev VA, Bazhin AV, Egorova EA, Kovalevskaya AN, Novoselova E.V. Radiation research methods in the diagnosis of spinal echinococcosis (literature review and clinical observation). *Radiology-practice*. 2014;4:73-84. [Russian]
15. Nishanov FN, Nishanov MF, Botirov AK, Otakuziev AZ. Etiopathogenetic aspects of recurrent liver echinococcosis and its diagnosis. *Bulletin of surgery named after II Grekov*. 2011;2:91-94.
16. Piccoli L. Long-term Sonographic and Serological Follow-up of Inactive Echinococcal Cysts of the Liver: Hints for a «Watch-and-Wait» Approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(8):e3057. PMID: 25122222. PMCID: PMC4133254. doi: 10.1371/journal.pntd.0003057
17. Kern P, Menezes da Silva A, Akhan O, Müllhaupt B, Vizcaychipi KA, Budke C, et al. The Echinococcoses: Diagnosis, Clinical Management and Burden of Disease. *Adv Parasitol*. 2017;96:259-369. PMID: 28212790. doi: 10.1016/bs.apar.2016.09.006

18. Kesik HK, Kilinc SG, Simsek S, Gul A. Occurrence of liver hydatid cysts in a donkey and molecular characterization of Echinococcus equinus. *J Parasitol.* 2019;105:442-445. PMID: 31192761. doi: 10.1645/19-3
19. Shangareeva RKh. Ekhynokokkoz pecheny u detey. Rol konservatyvnoy terapyy. [Echinococcosis of the liver in children. The role of conservative therapy]. *Praktycheskaya medytsyna*. 2014;77(1):78-83. [Russian]
20. Nazyrov FG, Devyatov AV, Akbarov MM, Makhmudov UM, Babadzhanov AKh. [Chemotherapy and problems of recurrent liver echinococcosis]. *Annaly khyrurgycheskoy gepatologyy*. 2011;4:19-24.
21. Karabulut K. Long-term outcomes of intraoperative and perioperative albendazole treatment in hepatic hydatidosis: single center experience. *Ann Surg Treat Res*. 2014;87(2):61-65. PMID: 25114884. PMCID: PMC4127902. doi: 10.4174/astr.2014.87.2.61
22. Guide 4: Bioethics Committees and Public Policy. Paris: UNESCO. UNESCO. 2019. Available from: https: // unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf000023323
23. Gareev EM. *Osnovy matematyko-statystycheskoy obrabotky medykobyologycheskoy ynformatsyy: (kratkyy obzor v dvukh chastyakh)* [Fundamentals of Mathematical and Statistical Processing of Biomedical Information: (short review in two parts)]. Uchebnoe posobye dlya studentov y aspyrantov medytsynskykh vuzov. Ufa: BGMU; 2009. 346 p. [Russian]
24. Li ZD, Mo XJ, Yan S, Wang D, Multiplex cytokine and antibody profile in cystic echinococcosis patients during a three-year follow-up in reference to the cyst stages. *Parasit Vectors*. 2020 Mar 14;13(1):133. PMID: 32171321. PMCID: PMC7071573. doi: 10.1186/s13071-020-4003-9
25. Amonov ShSh, Rakhmonov DA, Fayzyev ZSh. Sovremennye aspekty dyagnostyky khyrurgycheskogo lechenyya ekhynokkoza pecheny [Modern aspects of the diagnosis of surgical treatment of liver echinoccosis]. *Vestnyk Avytsenny.* 2019:21(3):480-488. [Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-480-488
26. Vafyn AZ, Mashurova EV. Ekspressyya tsytokynov u bolnykh ekhynokokkozom pecheny [Expression of cytokines in patients with liver echinococcosis]. *Ann khyr gepatol*. 2007;12(4):32-35. [Russian]
27. Azyzzoda ZA, Kurbonov KM, Ryzoev VS. Maloynvazyvnye operatyvnye vmeshatelstva pry ekhynokokkoze pecheny [Minimally invasive surgical interventions for liver echinococcosis]. *Vestnyk Avytsenny*. 2019;21(1):116-120. [in Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-1-116-120
28. Güreser AS. Evaluation of the radiological, biochemical and serological parameters of patients prediagnosed as cystic echinococcosis in Çorum, Turkey. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2015;49(2):231-9. PMID: 26167823. doi: 10.5578/mb.8656
29. Huang X, Gruner B, Lechner CJ, Kern P, Soboslay PT. Distinctive cytokine, chemokine, and antibody responses in Echinococcus multilocularis-infected patients with cured, stable, or progressive disease. *Med Microbiol Immunol*. 2014;203:185-93. PMID: 24509604. doi: 10.1007/s00430-014-0331-8
30. Siles-Lucas M, Casulli A, Conraths FJ, Muller N. Laboratory diagnosis of Echinococcus spp. in human patients and infected animals. *Adv Parasitol*. 2017;96:159-257. PMID: 28212789. doi: 10.1016/bs.apar.2016.09.003
31. Diaz A. Immunology of cystic echinococcosis (hydatid disease). *Br Med Bull.* 2017;124:121-133. PMID: 29253150. doi: 10.1093/bmb/ldx033
32. Naik MI, Tenguria RK, Haq E. Detection of serum cytokines before and after pharmacological and surgical treatment in patients with cystic echinococcosis. *J Helminthol*. 2016;90:91-5. PMID: 25726962. doi: 10.1017/S0022149X15000085
33. Rogan MT, Bodell AJ, Craig PS. Post-encystment/established immunity in cystic echinococcosis: is it really that simple? *Parasite Immunol*. 2015;37:1-9. PMID: 25283301. doi: 10.1111/pim.12149

УДК 616. 36-004. 653-044

ВДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЕХІНОКОКОЗУ ПЕЧІНКИ

Аббасалієва Парвін Махір кизи

Резюме. *Мета.* Визначення оптимальних патогенетично обґрунтованих методів та засобів для покращення результатів діагностики та лікування ехінококозу печінки.

Методи. У ході лікування в 1, 3, 5, 10 добу післяопераційного періоду хворим проводили дослідження функціонального стану печінки з аналізу крові на кількість прозапальних цитокінів TNFa, IL-6, IL-4 та IL-10, IL-1. Активність гуморального імунітету оцінювалась на підставі рівня імуноглобулінів IgA, IgG та IgM.

Результати. На 1 добу після операції рівень Ig A підвищився, і становив 5,56±0,1 q/L. Поліпшення динаміки показників спостерігалося на 5 добу спостережень, причому ця тенденція зберігалася до 10 діб після хірургічного лікування. На 5 добу виявлено достовірне порівняно з показниками до лікування та на першу добу після лікування зниження концентрації основних прозапальних цитокінів TNFa, IL-6 та IL-4 - 12,5±0,6 pg/mL; 11,7±0,3 pg/mL та 4,0±0,2 pg/mL, відповідно. Дана схема лікування призводила до

вираженого зниження рівня TNFa, IL-6 та IL-10 на 10 добу. Значне зниження цитокінів IL-1, IL-6 та IL-10 у пацієнтів після оперативного втручання та зниження показників після проведеної підтримуючої терапії може бути потенційним імунологічним маркером для оцінки її ефективності. При вивченні цитокінового профілю у обстежуваних хворих відмічалось значне підвищення по відношенню до контрольних значень рівня TNF-α та ІЛ-6 у сироватці крові, який знаходиться у прямій залежності від тяжкості перебігу патологічного процесу та функціонального стану печінки, та пригнічує секрецію протизапальних цитокінів. Кісти Echinococcus granulosus викликають індукування сильної відповіді антитіл у більшості пацієнтів, викликаючи при цьому реакцію антиген-специфічних антитіл різних класів з різною інтенсивністю та специфічністю на тлі їх синтезу та підвищеної секреції.

Висновки. Комплексне вивчення медіаторів запалення та динаміки рівнів цитокінів дозволяє вчасно діагностувати ускладнення та запобігати можливим рецидивам ехінококозу печінки. Отримані дані дозволили обґрунтувати подальше застосування імунофана та розробити рекомендації щодо ведення хворих з ехінококозом печінки у післяопераційному періоді.

Ключові слова: ехінококоз печінки, імунофан, біохімічний аналіз крові, цитокіни, імуноглобуліни.

ORCID and contributionship:
Parvin M. kizi Abbasalieva : A-F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Parvin M. kizi Abbasalieva
Azerbaijan Medical University,
Department of Surgical Diseases III
14, Gasimzade Str., Baku AZ 1022, Republic of Azerbaijan
tel: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 22.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.087
UDC 618.3-005.1:618.32
Azizova N. A.

Analysis of Ultrasound Parameters in Pregnant Women with Retrochorial Hematoma

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to determine the parameters of ultrasound examination in patients with retrochorial hematoma in the early stages of pregnancy.

Materials and methods. Ultrasound examination was performed in 210 women in the early stages of pregnancy to study the features of the echographic parameters of embryo development during the formation of retrochorial hematoma. The main group consisted of 100 pregnant women with signs of early termination and diagnosed retrochorial hematoma. The comparison group consisted of 80 pregnant women with the threat of early termination, but without retrochorial hematoma. The control group included 30 conditionally healthy women with a physiological course of pregnancy. All groups were comparable in age and parity. During ultrasound scanning in the first trimester, the localization of the fetal egg, its size, thickness and echogenicity of the chorion, the diameter of the yolk sac and the echogenicity of its walls were evaluated, attention was paid to the location, volume, and duration of hematoma manifestation.

Results and discussion. Pregnant women with the threat of termination at the time of examination had clinical signs of threatening miscarriage. In the women of the main group with the formation of retrochorial hematoma in the first trimester, a certain clinical picture was observed: in 85.0% of cases – pain syndrome, in 71.0% – increased uterine tone and in 42.0% of cases – episodes of bloody discharge. In patients of the comparison group with the threat of termination of pregnancy, but without the formation of retrochorial hematoma, the incidence of pain syndrome was 86.3%, increased uterine tone – 77.5%, bleeding from the genital tract – 46.3%.

Pregnant women with retrochorial hematoma have a higher incidence of pathology of extraembryonic formations (chorion, yolk sac). Prognostically unfavorable ultrasound signs are the formation of a retrochorial hematoma up to 6 weeks, a delay in coccygeal-parietal size of the embryo for more than 7 days, corporeal localization and a large volume of hematoma, a violation of uterine blood flow.

Normal uterine blood flow was observed in all women of the control group. In patients of the comparison group, blood flow disorders were recorded in 29 (37.2%) women (p=0.000). In the main group of patients with retrochorial hematoma, uterine blood flow disorders were noted in 60 (60.0%) women (p=0.000).

Conclusion. Pregnant women with retrochorial hematoma in the first trimester have a higher incidence of pathology of extraembryonic formations (chorion, yolk sac). Prognostically unfavorable ultrasound signs are the formation of a retrochorial hematoma up to 6 weeks, a delay in coccygeal-parietal size of the embryo for more than 7 days, corporeal localization and a large volume of hematoma, a violation of uterine blood flow.

Keywords: pregnancy, retrochorial hematoma, ultrasound examination.

Introduction. Retrochorial hematoma is the most common cause of bleeding in the first trimester of pregnancy and occurs in up to 22% of all pregnancies [1, 2]. From 9% to 24% of pregnancies with retrochorial hematoma end in miscarriage [3]. In the case of prolonged pregnancy, the risk of maternal and neonatal complications increases: premature birth, intrauterine development delay, placental abruption, preeclampsia and others [4, 5].

The formation of retrochorial hematoma can also be caused by a number of diseases, among which there are various inflammatory and infectious diseases, some autoimmune diseases, as well as pathologies of the body's coagulation system [6]. Due to the continuing urgency of the problem of threatened miscarriage in the first trimester of gestation, especially in combination with retrochorial hematoma, the study of the causes, mechanisms, ways of predicting and treating this pathology continues.

To assess the parameters of embryo formation and extraembryonic structures, the features of fetoplacental complex formation, fetal hemodynamics in complicated pregnancy, ultrasound examination is used, which determines the diameter of the fetal egg, its size, allows to study the anatomical and functional state of the embryo in accordance with the gestation period. Ultrasound examination is the main diagnostic method for patients with retrochorial hematoma [7].

The purpose of the study was to determine the parameters of ultrasound examination in patients with retrochorial hematoma in the early stages of pregnancy.

Materials and methods. To study the features of the echographic parameters of embryo development during the formation of retrochorial hematoma, an ultrasound examination was performed in 210 women in early pregnancy who applied to the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan. The main group consisted of 100 pregnant women with signs of early termination and diagnosed retrochorial hematoma. The comparison group consisted of 80 pregnant women with the threat of early termination, but without retrochorial hematoma. The control group included 30 conditionally healthy women with a physiological course of pregnancy. All groups were comparable in age and parity. The average age of pregnant women in the main group was 27.1 ± 0.4 years, the comparison group – 28.2 ± 0.6 years, the control group – 28.1 ± 0.9 years. The reason for the patients' treatment was a burdened obstetric history, spotting from the vagina, pulling pains in the lower abdomen or a planned visit to the doctor within 3–16 weeks (on average – 8.0 ± 0.2 weeks), during which the hematoma was an ultrasound finding.

The criteria for inclusion in the main group of the study were: pregnancy period from 6 to 12 weeks; threatening miscarriage at the time of inclusion in the study, manifested by pain in the lower abdomen and lower back, the presence of retrochorial hematoma according to ultrasound; viable embryo, a positive attitude of a woman to prolong pregnancy. Exclusion criteria were abnormalities of embryo development, severe extragenital diseases of the mother, which are contraindications for prolongation of pregnancy, infectious diseases.

The echographic study was carried out on the SonoScape 6 device (PRC) with sensors with a frequency of 3.5–7.0 MHz according to generally accepted standardized methods. During ultrasound scanning in the first trimester, the localization of the fetal egg, its size, thickness and echogenicity of the chorion, the diameter of the yolk sac and the echogenicity of its walls were evaluated. Attention was paid to the location, volume, and duration of hematoma manifestation. The volume of the hematoma was calculated by the formula V=(A×B×C):2+5% (where A, B, C are the maximum dimensions in three mutually perpendicular cavities).

During the research, the provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Recommendations for doctors engaged in biomedical research with human participation" were observed. All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

The assessment of statistical significance was verified using the IBM Statistics SPSS-26 program. Statistical processing of the obtained results was carried out using the MS EXCEL2019 statistical analysis program. The arithmetic mean (M) and arithmetic mean error (m) were determined. The reliability of the differences between the groups was determined by the Student's t-criterion, for small and heterogeneous groups – by the Mann-Whitney U-criterion, the Spearman correlation coefficient was calculated. Generally accepted significance levels were used – $p<0.05$, $p<0.01$ and $p<0.001$.

Research results and discussion. Pregnant women with the threat of termination at the time of examination had clinical signs of threatening miscarriage. In the women of the main group with the formation of retrochorial hematoma in the first trimester, a certain clinical picture was observed: in 85.0% of cases – pain syndrome, in 71.0% – increased uterine tone and in 42.0% of cases – episodes of bloody discharge. In patients of the comparison group with the threat of termination of pregnancy, but without the formation of retrochorial hematoma, the incidence of pain syndrome was 86.3%, increased uterine tone – 77.5%, bleeding from the genital tract – 46.3%.

Absolute ultrasound markers of the threat of termination of pregnancy were found in all patients of the main group and the comparison group. The gestation period in patients of the control group was 7.2 ± 0.4 weeks, in patients of the comparison group – 7.9 ± 0.3 weeks, in patients of the main group – 8.2 ± 0.2 weeks. The calculation of the gestation period was determined on the basis of biometric indicators.

Of great importance is the gestation period at which retrochorial hematoma was first detected [8]. Retrochorial hematoma before 6 weeks was detected in 13 (13.0%) patients, after 6 weeks – in 87 (87.0%) patients of the main group. The detection of retrochorial hematoma before 6 weeks of pregnancy was a negative factor of early reproductive losses in 11 (11.0%) women, which coincides with the results obtained earlier by other authors [9].

During the ultrasound description of the chorion, its localization and structure were detailed. In the control group, the variant of chorion localization in the bottom region was most often observed – in 80% of cases of observations (n=24). Against the background of pathology, the most frequent variant of the chorion location was also noted in the bottom area: in 55.0% of cases of observations (n=55) in the main group and in 75.0% of cases of observations (n=60) in the comparison group.

In the control group, the localization of the chorion along the anterior wall was 6.7% (n=2), along the posterior wall – 10.0% (n=3), in the area of the inner

pharynx – 3.3% of observations (n=1). In the comparison group, the localization of the chorion along the anterior wall was 10.0% (n=8), along the posterior wall – 13.8% (n=11), in the area of the inner pharynx – 1.3% of observations (n=1). In the main group, the localization of the chorion along the anterior wall was 8.0% (n=8), along the posterior wall – 31.0% (n=31), in the area of the inner pharynx – 6.0% of observations (n=6).

As can be seen from the data obtained, in patients of the main group with retrochorial hematoma, placentation in the area of the internal pharynx prevailed in comparison group over patients of other observation groups (χ^2=15.008; p=0.02), which casts doubt on the physiological nature of the course of the first trimester of pregnancy with the development of retrochorial hematoma in women. For the other variants of the chorion arrangement, a significant level of difference was not observed (p>0.05) (**Figure**).

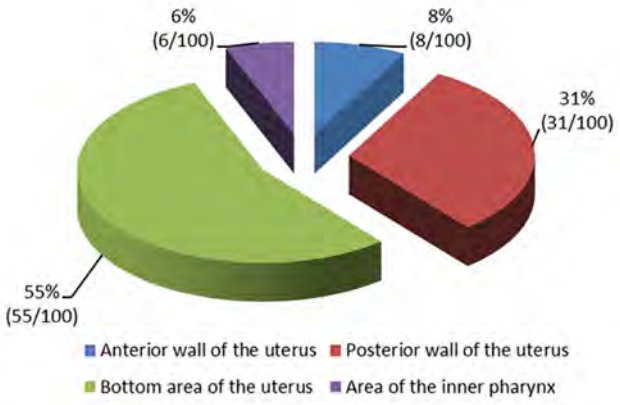

Figure. The frequency of chorion localization in patients with retrochorial hematoma (n=100)

The next echographic feature is the structure of the chorion, which in patients of the control group was unchanged in 100.0% of observations. In the comparison group, the chorion structure was unchanged in 78 (97.5%) patients, fragmented – in 2 (2.5%) patients (p=0.538). In 95 (95.0%) pregnant women of the main group, the chorion structure was unchanged, in 5 (5.0%) – fragmented (p=0.213).

The yolk sac was visualized in 6 (20.0%) pregnant women of the control group, in 19 (23.8%) of the comparison group and in 9 (9.0%) patients of the main group. According to this indicator, a statistically significant difference was observed between the patients of the main group and the comparison group (p=0.007). The average internal diameter of the yolk sac in the control group was 28.6 ± 4.0 mm, in the comparison group – 27.9 ± 2.9 mm, in the main group – 38.9 ± 2.3 mm. Statistically significant differences in this indicator were noted between the main group and the control (p=0.012) group, the main group and the comparison group (p=0.000).

An ultrasound sign of retrochorial hematoma is the detachment of the chorion from the walls of the uterus. Ultrasound examination of the periphery of the fetal egg visualizes a hypoechoic or hyperechoic area between the decidual membrane and the chorion. The volume, structure and localization of retrochorial hematoma were determined using ultrasound data.

Retrochorial hematomas of various localization were diagnosed in all pregnant women of the main group during ultrasound. A variant of corporeal hematoma localization was more often observed – in 74.0% of cases (n=74). Supracervical variant of hematoma localization was observed in 26 patients (26.0%) of the main group.

Comparison of clinical symptoms with ultrasound echography data made it possible to identify the following features of the course of pregnancy. Thus, the symptoms of a threatening miscarriage, manifested by pain in the lower abdomen, were the most characteristic of a corporally located hematoma. In turn, supracervical detachment of the chorion was accompanied mainly by spotting bloody discharge from the genital tract.

The localization of retrochorial hematoma affects the severity of gestation complications. Cases of habitual abortion were indicated by 17 (56.7%) patients with corporeal hematoma localization and 13 (43.3%) women with supracervical localization (χ^2=7.732; p=0.052). Calculation of the Spearman coefficient showed a direct correlation between cases of habitual abortion and hematoma localization (rs=0.260; p=0.009).

In addition to visualizing the hematoma itself, its volume is important for predicting outcomes and correctly assessing the clinical situation. By volume, retrochorial hematomas were classified as small (up to 1.5 cm^3) and large (more than 1.5 cm^3). 73 (73.0%) patients had hematomas of small volume. Large-volume hematomas were detected in 27 (27.0%) patients. It is important to note that large hematomas were by 8.0 times more common in repeat pregnant women than in first-time pregnant women – in 24 (34.8%) versus 3 (9.7%) (χ^2=6.840; p=0.009). The calculation of the Spearman coefficient showed a direct correlation between the number of pregnancies and the size of the hematoma (rs=0.262; p=0.009).

The characteristics of the structure of retrochorial hematoma showed that in 94 (94.0%) patients the hematoma was with signs of organization, in 6 (6.0%) – it was an anechoic formation. The calculation of the Spearman coefficient showed a direct correlation between the number of pregnancies (rs=0.250; p=0.012), the number of births (rs=0.273; p=0.006), the number of abortions (rs=0.198; p=0.049), the presence of artificial abortions (rs=0.291; p=0.003), the presence of

habitual abortions (rs=0.238; p=0.017) and the structure of the hematoma.

An important aspect of predicting the course of pregnancy in the early stages is a violation of the growth of the embryo / fetus. Normally, the measurement data of the coccygeal-parietal size of the embryo (CT) during the physiological course of pregnancy correspond to the gestation period or lag behind it by no more than 6 days in the presence of a regular menstrual cycle. The analysis of the results showed that the delay of CT from normal values for 7 or more days was observed in 7 (23.3%) pregnant women of the control group, 24 (30.0%) of the comparison group and 28 (28.0%) patients of the main group. The parameters of the CT values in the observation groups were: in the control group – 28.3 ± 5.0 mm, in the comparison group – 25.1 ± 3.4 mm, in the main group – 31.4 ± 3.1 mm. In the main group of pregnant women, a decrease in embryo CT in 75.0% (n=21) of observations was noted in combination with corporeal, and in 21.0% (n=7) – with supracervical hematoma localization. In 39.3% (n=11) of patients, a decrease in embryo CT was observed with an increase in hematoma volume, which may indicate early intrauterine growth retardation of the embryo. In 17 (60.7%) cases, a decrease in CT values was noted with small hematoma sizes. In 27 (96.4%) patients, a decrease in embryo CT values was observed with an organized hematoma, and in 1 (3.6%) case – with a hematoma without signs of organization.

Cardiac activity is also an important indicator of embryo development. In the control group, the number of heart contractions of the embryo corresponded to the parameters of a physiologically proceeding pregnancy and averaged 155.3 ± 5.6 beats/min. In the comparison group, the embryo's heart rate was 147.6 ± 4.2 beats/min. In the main group, the embryo's heart rate was equal to 153.2 ± 2.9 beats/min.

Normal uterine blood flow was observed in all women of the control group. In patients of the comparison group, blood flow disorders were recorded in 29 (37.2%) women (p=0.000). In the main group of patients with retrochorial hematoma, uterine blood flow disorders were noted in 60 (60.0%) women (p=0.000).

Conclusion

1. Pregnant women with retrochorial hematoma in the first trimester have a higher incidence of pathology of extraembryonic formations (chorion, yolk sac).
2. Prognostically unfavorable ultrasound signs are the formation of a retrochorial hematoma up to 6 weeks, a delay in CT for more than 7 days, corporeal localization and a large volume of hematoma, a violation of uterine blood flow.

Perspectives of further research. The study of ultrasound indicators of the formation of retrochorial hematoma in the early stages of pregnancy is relevant for the purpose of its further prolongation and the birth of healthy offspring.

References

1. Volkova EV. Techenye beremennosty, oslozhnennoe retrokhoryalnoy gematomoy v pervom trymestre [The course of pregnancy complicated by retrochorionic hematoma in the first trimester]. *Farmateka.* 2016;12:53-55. [Russian]
2. Sultangadzhyeva KhG. Patogenez voznyknovenyya otsloyky khoryona y vnutrymatochnykh gematom na rannykh srokakh beremennosty: obzor sovremennykh nauchnykh dannykh [Pathogenesis of chorionic villus sampling and intrauterine hematomas in early pregnancy: a review of current scientific data]. *Akusherstvo, gynekologyya y reproduktsyya.* 2019;13(4):354-68. [Russian]
3. Romanenko TG, Zhaloba GN, Staselovych LYu. Vedenye beremennosty na fone retrokhoryalnoy gematomy v I trymestre gestatsyy [Management of pregnancy on the background of retrochorionic hematoma in the first trimester of gestation]. *Zdorove zhenshchyny*. 2018;9(135):118. [Russian]. doi: 10.15574/HW.2018.135.118
4. Kuznetsova AA. Techenye y yskhod beremennosty pry retsydyvyruyushchey retrokhoryalnoy gematome [The course and outcome of pregnancy in relapsing retrochorionic hematoma]. *Vrach*. 2019;30(9):18-23. [Russian]
5. Solieva NK, Negmatullaeva MN, Sultonova NA. Features of the Anamnesis of Women with the Threat of Miscarriage and their Role in Determining the Risk Group. *Amer J Med Sci Pharmac Res*. 2020;2(9):32-34. doi: 10.37547/TAJMSPR/Volume02Issue09-08
6. Sultonova NA. Peccularities of treatment of hormonal and hemostatic disorders in functioning of pregnancy in early terms. *Chin J Ind Hyg Occup Dis.* 2021;39(7):181-187.
7. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E. Subchorionic hemorrhage in firsttrimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology*. 2016;200:803-806. PMID: 8756935. doi: 10.1148/radiology.200.3.8756935
8. Tomnyuk OM. Profilaktyka nevynoshuvannya vagitnosti ta perynatalnoyi patologiyi u zhinok iz antyfosfolipidnym syndromom ta retrokhorialnoyu gematomoyu [Prevention of miscarriage and perinatal pathology in women with antiphospholipid syndrome and retrochorial hematoma]. *Reproduktyvnoe zdorove zhenshchyny*. 2020;3(43): 36-39. [Ukrainian]

9. Yonova KV, Malgyna GB, Tretyakova TB. Sovremennye predstavlenyya o vnutrymatochnykh gematomakh v I trymestre beremennosty: etyopatogenez y perynatalnye yskhody [Modern ideas about intrauterine hematomas in the first trimester of pregnancy: etiopathogenesis and perinatal outcome]. *Lechenye y profylaktyka*. 2019;9(3):33-38. [Russian]

UDC 618.3-005.1:618.32

АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ У ВАГІТНИХ З РЕТРОХОРІАЛЬНОЮ ГЕМАТОМОЮ

Азізова Н. А.

Резюме. *Мета:* визначення показників ультразвукового дослідження у пацієнток із ретрохоріальною гематомою на ранніх термінах вагітності.

Матеріал та методи дослідження. Проведено ультразвукове дослідження у 210 жінок на ранніх термінах вагітності. Основну групу склали 100 вагітних із ознаками загрози переривання на ранніх термінах та діагностованою ретрохоріальною гематомою. Групу порівняння склали 80 вагітних із загрозою переривання на ранніх термінах, але без ретрохоріальної гематоми. До контрольної групи увійшли 30 умовно здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності. Причиною звернення пацієнток до лікаря був обтяжений акушерський анамнез, кров'яні виділення з піхви, тягнучі болі внизу живота, або плановий візит до лікаря в терміни 3-16 тижнів (в середньому - 8,0 ± 0,2 тиж), під час якого гематома була ультразвуковою знахідкою.

Результати. У вагітних із загрозою переривання на момент обстеження відзначалися клінічні ознаки загрозливого викидня. Проведення ультразвукового сканування в I триместрі виявило локалізацію плодового яйця, його розміри, товщину та ехогенність хоріону, діаметр жовткового мішка та ехогенність його стінок, розташування, об'єм, термін появи ретрохоріальної гематоми.

Виявлення ретрохоріальної гематоми до 6 тижнів вагітності стало негативним фактором ранніх репродуктивних втрат. Локалізація ретрохіальної гематоми впливає на тяжкість ускладнень гестації. На випадки звичного аборту вказували 17 (56,7%) пацієнток із корпоральною локалізацією гематоми, та 13 (43,3%) жінок із супрацервікальною локалізацією ($\chi 2$=7,732; p=0,052). Обчислення коефіцієнта Спірмена показало пряму кореляцію між випадками звичного аборту та локалізацією гематоми (rs=0,260; p=0,009).

Висновки. У вагітних з ретрохоріальною гематомою у першому триместрі відзначено більш високу частоту патології екстраембріональних утворень (хоріону, жовткового мішка). Прогностично несприятливими ультразвуковими ознаками є формування ретрохоріальної гематоми до 6 тижнів, відставання КТР понад 7 днів, корпоральна локалізація та великий обсяг гематоми, порушення маткового кровотоку.

Ключові слова: вагітність, ретрохоріальна гематома, ультразвукове дослідження.

ORCID and contributionship:
Naila Akh. kizi Azizova : A-F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Naila Akh. kizi Azizova
Republican Clinical Hospital named after Academician Mirgasimov
Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan
762, Abbas Mirza Sharifzade Str., Yasamal, Baku AZ1012, Azerbaijan
tel: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 21.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.092
UDC 616.371:616.921.5]:618.17-008.8]=111
Akperbekova S. A.

Symptoms and Duration of the Menstrual Cycle and Vaccination against Coronavirus Disease (COVID-19)

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to determine the association of COVID-19 vaccination with changes in cycle or duration of menstruation during menstrual cycles while receiving vaccine doses.

Materials and methods. The study included 200 women aged from 20 to 38 who had at least three cycles after pregnancy or after using hormonal contraception. The women were vaccinated with Pfizer-BioNTech (Pfizer) and CoronaVac (Sinovac) (Sinovac Biotech) vaccines. The distribution of women by age is as follows: 20–24, 25–29, 30–34, 35–38 years. Additional characteristics included parity (nulliparous versus parous), body mass index, which was classified as underweight or normal weight, overweight or obese; education and relationship status (sustainable relationship or not).

Results and discussion. Of 200 women included in the study, 110 (55.0%) patients were vaccinated, 90 (45.0%) were unvaccinated. Average age of vaccinated was 31.6 ± 2.88 years, unvaccinated – 29.3 ± 3.05 years ($t = 0.55$, $p = 0.584$). Among 110 vaccinated women, 73.6% had regular menstrual cycles before the introduction of the vaccine during the last year, among 90 unvaccinated women, 74.4% of women had regular menstrual cycles. Menstrual irregularities among those who were vaccinated and those who did not undergo COVID-19 were 11.8% and 14.5%, respectively. Symptoms appeared within a week in 27.6%. In 62.1% of cases, symptoms appeared after the first dose, in 37.9% of cases – after the second dose. There was a significant difference between menstrual irregularities during the COVID-19 pandemic and menstrual irregularities after vaccination ($p < 0.001$).

The study showed that 26.4% of our sample complained of menstrual irregularities after vaccination against COVID-19, especially after the first dose (16.4%). The type of vaccine did not affect the frequency of menstrual disorders in these women. After vaccination, women reported significantly longer average duration of menstruation and duration of the menstrual cycle compared to their condition before vaccination. These symptoms decreased a month after vaccination. Although 27.6% had a clinically noticeable change in cycle duration by 7-8 days, this change rapidly weakened during two post-vaccination cycles. We found no significant changes in the duration of menstruation between vaccination doses.

Conclusion. Among women who received vaccines against COVID-19, 26.4% of cases had menstrual irregularities. When counseling women who have received a COVID-19 vaccine, it is advisable to inform them of the possible occurrence of temporary and self-limiting menstrual irregularities in the following months.

Keywords: reproductive age, menstrual cycle, symptoms, COVID-19, vaccination.

Introduction. Menstrual cycles are a clear sign of health and reproduction. Menstrual characteristics are not static, and they change from month to month throughout life. The International Federation of Gynecology and Obstetrics classifies a change in cycle length as normal if it is less than 8 days. Women who regularly menstruate may also experience sporadic or stress-induced ovulation disorders, which can lead to skipping a cycle or a temporary change in the duration of the cycle. This normal variability can be perceived as alarming, especially in connection with new exposure, such as vaccination against COVID-19. By mid-2021, three billion doses were administered worldwide [1]. This rapid use of vaccines worldwide has prompted the Centers for Disease Control and Prevention to use a real-time vaccine side effect reporting system called V-Safe to track potential vaccine side effects [2]. A number of studies have reported various vaccine-related side effects, ranging from mild symptoms such as fever, chills, headache, fatigue, and arm pain, to severe side effects such as thrombosis and anaphylaxis [3-6]. In addition, a recent study reported several menstrual irregularities after vaccination against COVID-19, including increased cycle duration, pain and bleeding [7].

Concerns about a possible link between vaccination against coronavirus disease 2019 (COVID-19) and abnormal menstrual cycles may lead to distrust of vaccination. However, clinical trials of modern vaccines against COVID-19 did not collect information about the outcomes of the menstrual cycle after vaccination [8-10]. The Vaccine Side Effect Reporting System (VAERS) does not actively collect information about menstrual cycles, and by May 2021, only a small number of people (less than 200) reported menstrual cycle-related problems to VAERS [11]. Social media posts suggest that menstrual irregularities are

much more common, but these irregularities seem temporary. The lack of promising data on the relationship between vaccination against COVID-19 and menstrual cycles at the population level limits our ability to adequately address these problems and advise people who have menstruation about what to expect from vaccination.

The purpose of the study was to determine the relationship of vaccination against COVID–19 with changes in the cycle or duration of menstruation during menstrual cycles when receiving doses of the vaccine.

Materials and methods. We analyzed the data on the menstrual cycle, which were collected prospectively. The cycle data varied from October 2020 to October 2021, with initial doses of the COVID-19 vaccine administered between December 2020 and July 2021. The study was conducted in Clinical Hospital No. 3, which is the clinical base of the Department of Obstetrics and Gynecology of the A. Aliyev Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training. The study included 200 women aged from 20 to 38 years who had at least three cycles after pregnancy or after using hormonal contraception. The included women had a normal duration of the menstrual cycle before vaccination (on average 24-38 days). For those who received the COVID-19 vaccine, we included three cycles before vaccination and three cycles after the first vaccine, including the vaccination cycle. For the unvaccinated, six consecutive cycles were included. Sinovac women were vaccinated with the following types of vaccines: Pfizer-BioNTech (Pfizer, USA) and CoronaVac (Sinovac) (Sinovac Biotech, China). All study participants signed a written consent to participate in the study. When conducting the study, we were guided by the principles of the Helsinki Declaration.

The distribution of women by age was as follows: 20–24, 25–29, 30–34, 35–38 years. Additional characteristics included parity (unborn versus those who gave birth), body mass index (BMI), which was calculated using the formula: weight (kg) / height (m)^2 and classified as underweight or normal weight, overweight or obese; education and relationship status (stable relationship or not).

SPSS version 26.0 (Chicago, USA) was used for statistical analysis. The data were described using variability analysis in the form of averages (standard deviation). Socio-demographic factors were calculated and presented in the form of frequencies (percentages) using standard descriptive statistical parameters. The relationship between the variables was investigated using a chi-square criterion. The paired parametric t-test was used to compare the average change in the duration of menstruation and menstrual cycle between baseline and after vaccination. Statistical significance was determined as $p<0.05$.

Results. Of 200 women included in the study, 110 (55.0%) were vaccinated, 90 (45.0%) were unvaccinated. The average age of vaccinated and unvaccinated women was 31.6 ± 2.88 years and 29.3 ± 3.05 years ($t = 0.55$, $p=0.584$) respectively. The indicators of the study participants are presented in **Table 1**.

Table 1 – Characteristics of the study participants

Indicators	Group of vaccinated women (n=110)	Group of unvaccinated women (n=90)	χ2	P
20-24 years old	16 (14.5)	11 (12.2)	0.229	0.633
25-29	20 (18.2)	28 (31.1)	4.537	0.034*
30-34	33 (30.0)	27 (30.0)	0.000	1.000
35-38	41 (37.3)	24 (26.7)	2.538	0.112
Parity:				
Nulliparous	48 (43.6)	39 (43.3)	0.002	0.966
Giving birth	62 (56.4)	51 (56.7)		
BMI:				
underweight	12 (10.9)	8 (8.9)	0.224	0.636
normal weight	44 (40.0)	36 (40.0)	0.000	1.000
overweight	38 (34.5)	37 (41.1)	0.910	0.340
obesity	16 (14.5)	9 (10.0)	0.935	0.334
Education:				
secondary	62 (56.4)	51 (56.7)	0.002	0.966
higher	48 (43.6)	39 (43.3)		
Married	64 (58.2)	62 (68.9)	2.434	0.119
unmarried	46 (41.8)	28 (31.1)		
Type of vaccine				
Pfizer	22 (20.0)	0	-	-
Sinovac	88 (80.0)	0		

Note: Percentages are shown in parentheses: * – statistical significance of differences ($p<0.05$).

From **Table 1** it follows that the vaccinated cohort was slightly older (37.3% aged 35–38 years versus 26.7% among the unvaccinated) and statistically significantly differed from the unvaccinated cohort in the 25–29 age group (18.2% versus 31.1% among the unvaccinated). There were no statistically significant differences in other indicators. More than half of the vaccinated (80.0%) received the Sinovac vaccine.

Analysis of clinical characteristics showed that 148 (74.0%) out of 200 study participants had regular menstrual cycles. At the same time, among 110 vaccinated women, 81 (73.6%) had regular menstrual

cycles before the introduction of the vaccine during the last year, and among 90 unvaccinated women, 67 (74.4%) had regular menstrual cycles. The vast majority (n = 177, 88.5%) of the participants were healthy. Nevertheless, in vaccinated and unvaccinated, according to the anamnesis, polycystic ovarian syndrome was present in 9 (8.2%) and 8 (8.9%), respectively, uterine fibroids – in 3 (2.7%) and 3 (3.3%), respectively. Over the past year, 38 (19.0%) study participants have started using contraceptives, mainly combined oral contraceptives (10.5%). At the same time, 19 (9.5%) women stopped using contraceptives during the last calendar year.

Among 110 patients, 85 (77.3%) women had not previously had COVID-19, 25 (22.7%) women had the disease. Menstrual cycle disorders among vaccinated, who had not undergone and who had undergone COVID-19, were in 13 (11.8%) and 16 (14.5%), respectively. In general, after vaccination, menstrual cycle disorders were noted by 29 (26.4%) women. Symptoms appeared a week later in 8 (27.6%) and within a month in 25 (86.2%) out of 29 women (**Figure**).

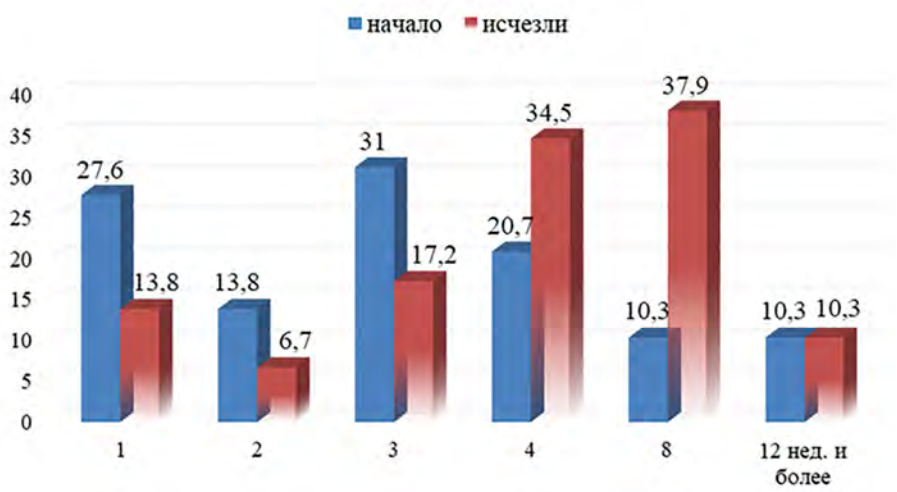

Figure – Frequency of post-vaccination symptoms

The majority (n = 18, 62.1%) had symptoms after the first dose, 11 (37.9%) – after the second dose. When comparing women vaccinated with the "Sinovac" (n = 17) and "Pfizer" (n = 12) vaccines, the difference in the frequency of menstrual cycle disorders was statistically insignificant (p = 0.190).

The study showed that out of 29 patients with menstrual disorders, 4 patients (13.8%) experienced violations during the COVID-19 pandemic before vaccination. There was a significant difference between menstrual cycle disorders during the COVID-19 pandemic and menstrual cycle disorders after vaccination (13.8% vs. 86.2%, $\chi 2 = 30.414$, $p < 0.001$).

Table 2 describes the symptoms that the participants experienced after vaccination after each dose and during the COVID-19 pandemic.

Table 2 – Frequency of manifestations of menstrual cycle disorders

Symptoms	After vaccination		χ^2	P
	First dose	Second dose		
Irregular cycles	5 (17.2)	3 (10.3)	0.580	0.447
Increasing the duration of menstruation	8 (27.6)	4 (13.8)	1.681	0.195
Menorrhagia	4 (13.8)	4 (13.8)	0.000	1.000
Intermenstrual bleeding	1 (3.4)	–	1.018	0.314

Note: Percentages are shown in parentheses

As can be seen from **Table 2**, after the first vaccination, an increase in the duration of menstruation was relatively often observed, after the second vaccination, an increase in the duration of menstruation and menorrhagia occurred with the same frequency. There was no significant difference in the frequency of symptoms.

Thus, our results showed that there was no significant relationship between age, BMI, history of COVID-19 infection, duration of the menstrual cycle and duration of menstruation.

Discussion. Menstrual disorders are a serious problem for the health care system, especially given their impact on the quality of life of women. Our study showed that 26.4% of our sample complained of menstrual irregularities after vaccination against COVID-19, especially after the first dose (16.4%). The type of vaccine did not affect the frequency of menstrual disorders in these women. After vaccination, women reported significantly longer average duration of menstruation and duration of the menstrual cycle compared to their condition before vaccination. These symptoms decreased a month after vaccination. Although 27.6% had a clinically noticeable change in cycle duration by 7-8 days, this change rapidly weakened during two post-vaccination cycles. We found no significant changes in the duration of menstruation between vaccination doses. According to M. A. Melikhova and Yu. V. Boklagov [12], women who underwent COVID-19 more often reported an

increase in unpleasant sensations during menstruation than those who were not ill, however, a detailed survey did not reveal a significant association of these parameters. The authors report that there is no connection between vaccination and the severity of unpleasant sensations during menstruation [12].

The menstrual cycle time is regulated by the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, which can be influenced by life factors, the environment and stressors for health [13, 14]. Our results cannot be explained by generalized pandemic stress, because no changes were observed in the unvaccinated group over a similar period of time. The results obtained are consistent with the analysis of 18,076 users of the Natural Cycles application before and during the pandemic, which also did not show significant violations of cycle synchronization at the population level due to pandemic stress [15]. mRNA vaccines create a strong immune response or stressor, which can temporarily affect the hypothalamic-pituitary-ovarian axis if the time is calculated correctly [16, 17]. Our results for women who received two doses in one cycle confirm this hypothesis. The variability of the cycle duration is the result of events leading to recruitment and maturation of the dominant follicle during the follicular phase, processes that are known to be affected by stress [18]. The nature of menstrual bleeding is an important indicator of reproductive health. However, menstrual symptoms such as perimenstrual mood disorders, menstrual cramps and copious menstrual bleeding are considered common gynecological problems [19]. Stressors can activate the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, which leads to a violation of the regularity of hormone release. These menstrual changes can affect women's quality of life, leading to restrictions in work and study, hindering achievements and affecting social and professional activities, which can further cause stress [2].

One of the sources of stress that shocked the world was the COVID-19 pandemic, so several studies have shown an increase in menstrual disorders during the pandemic compared to the previous period [2, 8, 20]. In our study, 13.8% of participants experienced menstrual changes during the COVID-19 pandemic before vaccination. However, 26.4% of women had abnormal menstruation after vaccination. Even taking into account changes in menstrual bleeding during the COVID-19 pandemic, there is a significant difference between changes in the menstrual cycle during the COVID-19 pandemic and menstrual cycle disorders after vaccination. Our results are consistent with a recent preliminary study of 39,129 participants in the United States, where 42% reported more severe bleeding after vaccination [2]. The frequency of irregular menstruation in the literature ranges from 5% to 35.6%, depending on the profession, age and area of residence [20].

After the first vaccine, menstrual cycle disorders were noted by 62.1%. Most of these women menstruated 1–5 days earlier than expected, and this change occurred mainly when the first dose of the vaccine was administered during the first 14 days of the menstrual cycle. However, we did not find significant differences in the occurrence of this menstrual cycle disorder depending on when the first dose of the vaccine was administered (follicular phase versus luteal phase). A frequent change was more abundant than usual menstruation, which occurred mainly when the vaccine was administered during the first 14 days of the menstrual cycle. In general, menstrual disorders after the first dose of the vaccine were spontaneously resolved in about half of the cases within two months. As in the case of the first dose, a frequent change in frequency was menstruation, which occurred 1–5 days earlier than expected. The occurrence of menstrual cycle disorders, according to our results, is slightly higher after the first dose.

Currently, by September 2, 2021, more than 30,000 reports of menstrual irregularities have been registered for all COVID-19 vaccines [21]. According to the latest data comparing women who received vaccination and an unvaccinated control group [18], vaccination against COVID-19 was associated with a change in cycle duration of less than 1 day for both cycles of vaccine administration compared to cycles before vaccination (an increase in the first dose by 0.71 days, confidence interval (CI) – 98.75%, 0.47–0.94; the second dose – 0.91, 98.75% CI 0.63–1.19). Menstrual changes after vaccination are really not that unusual, given that such modifications have been observed after vaccination against other microbes, such as human papillomavirus [22], or human hormones, such as human chorionic gonadotropin [18]. Such disorders may probably be associated with an inflammatory/immunological reaction resulting from adjuvants contained in vaccines, at least in some cases [19]. Nevertheless, we cannot rule out that the spike protein associated with COVID-19 may play a causal and pathogenic role, since similar changes in the menstrual cycle were recorded during COVID-19 infection [23]. Moreover, spike protein diffusion in women's tissues – either associated with COVID-19 infection or released after mRNA-based vaccination – may also disrupt endocrine homeostasis of the menstrual cycle, given that the use of combined oral contraceptives was associated with lower chances of reporting any menstrual changes [15]. We believe that what we observed may be related, at least in part, to phase-specific hormonal changes caused by potential pro-inflammatory and pro-coagulation changes. Some data suggest crosstalk between inflammatory homeo-

stasis and menstrual cycle regulation [24], which may be slightly disrupted by temporary hormonal changes and secondary to the inflammatory response caused by the vaccine. According to K. Li et al. [24] mean concentrations of sex hormones and ovarian reserve did not change significantly in women of childbearing age with COVID-19. In almost one fifth of the patients, the authors observed a decrease in menstrual volume or an elongation of the cycle. According to the authors, menstrual changes in these patients may be the result of transient changes in sex hormones caused by suppression of ovarian function, which quickly resume after recovery [24].

Thus, despite the fact that reports of changes in the menstrual cycle after vaccination are temporary and self-limiting, and no case has led to clinically significant consequences, the relationship between vaccination against COVID-19 and menstrual disorders deserves to be studied in further specific studies. The study does not allow us to draw any clear conclusion about the potential causal relationship between the COVID–19 vaccine and menstrual cycle disorders or about any potential fertility disorder. This study provides preliminary evidence that women who have been vaccinated against COVID-19 may experience menstrual irregularities, including, but not limited to, a longer duration of menstruation and an increase in the duration of the menstrual cycle. Further prospective cohort studies are needed to identify the temporal relationship between menstrual cycle changes and different types of COVID-19 vaccines.

Conclusion. Based on the study, 26.4% of women of reproductive age who received the first and second doses of the COVID-19 vaccine had menstrual irregularities at least in the next menstrual cycle, regardless of the type of vaccine and the phase of the menstrual cycle during which the vaccine was administered. However, it was found that menstrual irregularities after administration of both the first and second doses of the vaccine pass independently for two months without clinically significant consequences.

Perspectives of further research. Further studies are needed to confirm or predict observational data when analyzing a large data set, and we suggest taking this element into account during counseling women who received the COVID-19 vaccine, informing them about the possible occurrence of temporary and self-limiting menstrual disorders in the following months.

References

1. Ndwandwe D, Wiysonge CS. COVID-19 vaccines. *Curr Opin Immunol*. 2021;71:111-116. PMID: 34330017. PMCID: PMC8272971. doi: 10.1016/j.coi.2021.07.003
2. Centers for Disease Control and Prevention. V-safe after vaccination health checker. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html
3. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1078-1090. PMID: 34432976. PMCID: PMC8427535. doi: 10.1056/NEJMoa2110475
4. Locht C. Vaccines against COVID-19. *Anaesthesia Crit Care Pain Med*. 2020;39(6):703-705. PMID: 33096260. PMCID: PMC7574838. doi: 10.1016/j.accpm.2020.10.006
5. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA*. 2021;325(11):1101-1102. PMID: 33576785. PMCID: PMC8890485. doi: 10.1001/jama.2021.1967
6. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172-1183. PMID: 34192426. PMCID: PMC8262625. doi: 10.1056/NEJMoa2107659
7. Alghamdi AN, Alotaibi MI, Alqahtani AS, Al Aboud D, Abdel-Moneim AS. BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 post-vaccination side-effects among Saudi vaccines. *Front Med*. 2021;8:1796. PMID: 34692740. PMCID: PMC8531069. doi: 10.3389/fmed.2021.760047
8. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *New Engl J Med*. 2020;383:2603-15. PMID: 33301246. PMCID: PMC7745181. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
9. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1653-6. PMID: 33382675. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1
10. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against covid-19. *New Engl J Med.* 2021;384:2187-201. PMID: 33882225. PMCID: PMC8220996. doi: 10.1056/NEJMoa2101544
11. NOT-HD-21-035: notice of special interest (NOSI) to encourage administrative supplement applications to investigate COVID-19 vaccination and menstruation (admin supp clinical trial optional). Available from: https://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/NOT-HD-21-035.html

12. Melekhova MA, Boklagova YuV. Izmeneniya menstruatsii posle perenesennogo COVID-19 i vaktsinatsii [Changes in menstruation after suffering COVID-19 and vaccination]. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;12:146-152. [Russian]. doi: 10.18565/aig.2021.12.146-152
13. Nagma S, Kapoor G, Bharti R, Batra A, Batra A, Aggarwal A, et al. To evaluate the effect of perceived stress on menstrual function. *J Clin Diagn Res.* 2015;9:QC01-3. PMID: 25954667. PMCID: PMC4413117. doi: 10.7860/JCDR/2015/6906.5611
14. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;100:48-57. PMID: 30291988. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031
15. Nguyen BT, Pang RD, Nelson AL, Pearson JT, Noccioli EB, Reissner HR, et al. Detecting variations in ovulation and menstruation during the COVID-19 pandemic, using real-world mobile app data. *PLoS One.* 2021;16:e0258314. PMID: 34669726. PMCID: PMC8528316. doi: 10.1371/journal.pone.0258314
16. Girardi G, Bremer AA. Scientific evidence supporting coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine efficacy and safety in people planning to conceive or who are pregnant or lactating. *Obstet Gynecol*. 2022;139:3-8. PMID: 34727554. doi: 10.1097/AOG.0000000000004636
17. Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Longet S, Brown A, et al. Two doses of SARS-CoV-2 vaccination induce robust immune responses to emerging SARS-CoV-2 variants of concern. *Nat Commun*. 2021;12:5061. PMID: 34404775. PMCID: PMC8371089. doi: 10.1038/s41467-021-25167-5
18. Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Gynecol.* 2022;5 10.1097/AOG.0000000000004695. PMID: 34991109. PMCID: PMC8936155. doi: 10.1097/AOG.0000000000004695
19. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):569.e1-569.e7. PMID: 30885768. doi: 10.1016/j.ajog.2019.02.048
20. Muhaidat N, Alshrouf MA, Azzam MI, Karam AM, Al-Nazer MW, Al-Ani A. Menstrual Symptoms After COVID-19 Vaccine: A Cross-Sectional Investigation in the MENA Region. *Doverpress*. 2022;2022:395-404. PMID: 35378876. PMCID: PMC8976114. doi: 10.2147/IJWH.S352167
21. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine - weekly summary of yellow card reporting. 2021. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting
22. Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res*. 2018;5:96-103. PMID: 29481964. PMCID: PMC5887012. doi: 10.1016/j.pvr.2018.02.002
23. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257051. PMID: 34506535. PMCID: PMC8432854. doi: 10.1371/journal.pone.0257051
24. Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260-7. PMID: 33288478. PMCID: PMC7522626. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.020

УДК 616.371:616.921.5]:618.17-008.8]=111

СИМПТОМИ ТА ТРИВАЛІСТЬ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ ТА ВАКЦИНАЦІЯ ПРОТИ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ (COVID-19)

Акпербекова С. А.

Резюме. *Мета* – визначення зв'язку вакцинації проти COVID-19 із змінами циклу або тривалості менструацій під час менструальних циклів при отриманні доз вакцини.

Матеріал та методи. До дослідження включено 200 жінок віком від 20 до 38 років, які мали не менше трьох циклів після вагітності або після використання гормональної контрацепції. Жінки були щеплені вакцинами Pfizer-BioNTech (Pfizer) та CoronaVac (Sinovac) (Sinovac Biotech). Розподіл жінок за віком наступний: 20-24, 25-29, 30-34, 35-38 років. Додаткові характеристики включали паритет (що народжували проти тих, хто народив), індекс маси тіла (ІМТ), який класифікувався як недостатня вага або нормальна вага, надмірна вага або ожиріння; освіту та статус відносин (стійкі відносини чи ні).

Результати. 110 (55,0%) пацієнток були щеплені, 90 (45,0%) – нещеплені. Середній вік щеплених 31,6±2,88 років, нещеплених – 29,3±3,05 років (t=0,55, p=0,584). Серед 110 щеплених регулярні менструальні цикли були у 73,6% до введення вакцини протягом останнього року, серед 90 нещеплених – у 74,4% жінок. Порушення менструального циклу серед щеплених, що не перенесли та перенесли COVID-19, були у 11,8% та 14,5% жінок відповідно. Після вакцинації порушення менструального циклу відзначали 6,4% жінок. Симптоми з'явилися за тиждень у 27,6%. У 62,1% випадків симптоми з'явилися

після першої дози, у 37,9% випадків – після другої дози. Після першої та другої вакцинації збільшення тривалості менструацій відзначалося у 27,6% та 13,8% випадків відповідно. Між порушеннями менструального циклу під час пандемії COVID-19 та порушеннями менструального циклу після вакцинації спостерігалася значна різниця (p<0,001).

Висновки. Серед жінок, які отримали вакцини проти COVID-19, у 26,4% випадків спостерігалися порушення менструального циклу. Під час консультування жінок, які отримали вакцину проти COVID-19, доцільно повідомляти про можливе виникнення тимчасових і самообмежуючихся порушень менструального циклу в наступні місяці.

Ключові слова: репродуктивний вік, менструальний цикл, симптоми, COVID-19, вакцинація.

ORCID and contributionship:
Samira A. kizi Akperbekova : A-F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Samira A. kizi Akperbekova
Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev,
Obstetrics and Gynecology Department
3165, Tbilisi Ave., Baku 1012, Azerbaijan
tel: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 22.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.099
UDC 616-008.939.631-055.5/.7-053.2-07-08
Alizada Sevda Aydin [1], Aliyeva Kamila Ali Agha [2],
Musayev Shirkhan Aftandil [3], Rasulov Elkhan Mammed Rasul [3]

Genetics of Mucopolysaccharidosis Type IV (Morquio Disorder) in Patients from Azerbaijan

[1]Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic
[2] Baku State University, Baku, Azerbaijan Republic
[3] Genom Clinical Laboratory, Baku, Azerbaijan Republic

Genetic screening in the Azerbaijan Republic for mucopolysaccharidosis disorder has been implemented.

The purpose of the work was to study types of mucopolysaccharidosis mutations and discuss ways of disorder prophylaxis in the family with parents of reproductive ages.

Materials and methods. Material for studies was collected in the specialized children medical centers in Baku city, Azerbaijan, as well as in the field works in the regions of the Republic for 2018–2022. Patients were chosen during clinical examinations by pediatrician and geneticist. To screen mucopolysaccharidosis disorder a complex of modern molecular-genetic diagnostics methods have been applied. 56 patients were identified in the age varied between six months and 28 years. Gender differentiation was as follows: 15 males and 11 females. Blood sampling was done onto dry blood sample cards. All patients have undergone enzyme analysis for all mucopolysaccharidosis types.

Results and discussion. The carried-out screening of enzymatic analysis allowed us to identify 26 patients with the N-acetylgalactosamine-6-sulfat sulfatase enzyme deficit out of disorder suspicious 56 persons. And that was specific for mucopolysaccharidosis type IV A. That counted 46.4% of all studied patients. Seven mutation types in homozygous, double heterozygous (compound) and heterozygous state were identified. All mutations have nucleotide substitution. Practical application of the results is being discussed. Mucopolysaccharidosis type IV frequency was higher than other mucopolysaccharidosis disorder types. In eight patients the level of the enzyme was very low and varied between <0.1 (LOD) μmol/L/h and <0.3 (LOD) μmol/L/h, which is specific for homozygous or double heterozygous state, when norm is ≥2.0 mol/L/h. In 18 patients the activity level of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme was almost half reduced (<0.6 (LOD) μmol/L/h - <0.1 (LOD)), which speaks to heterozygous state of disorder.

Conclusion. Thus, for the first time populational study of mucopolysaccharidosis disorder by means of molecular-genetic modern complex has been carried out. Molecular-genetic analysis allowed our identification of 7 GALNS gene mutation types: 553 C>T, 439 T>A, 1283 A>G, 157 G>A, 463 G-T, 1018 G-T and 443 A>G. These mutations have nucleotide substitutions and have been priory described in references.

Keywords: storage disorder, N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase, β-galactosidase, MPS IVA enzyme, gene, mucopolysaccharidosis, autosomal-recessive inheritance type.

Introduction. Mucopolysaccharidoses (MPS) is a group of inherited metabolic disorders linked with metabolism damage of glycosaminoglycans (GAG) leading to human organs and tissues.

Synonyms for mucopolysaccharidosis type IV (MPS IV) are Morquio disorder, spondylo-epiphyseal dysplasia, chondrodystrophy, deforming osteochondrodistrophy, Morquio-Brilesford syndrome, Morquio-Ulrich syndrome, K-mucopolysaccharidosis, ex-centrochondroplasia, Dugve-Melchior-Clausen syndrome. Disorder was described in 1929 by Uruguayan pediatrician Luis Morquio (1867–1935) and James Frederick Brailsford (1888–1961), English radiologist in Birmingham, England [1–5].

The said storage disorder was determined with lysosomal hydrolase deficiency: N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (MPS IVA) or β-galactosidase (MPS IVB) which is specifically storing keratan sulfate in connective tissues and is characterized by significant skeletal deformation and stunted growth. All above shown traits could lead a patient to disability and with severe course of disorder even to lethal end. Being different from other mucopolysaccharidoses types, type IV is indicated with no intelligence loss, no retina “cloudy” damage, mild hepato-splenomegaly and mildly “coarse” face features. Several forms of MPS type IV are known as severe or classical, intermediate and light [6–8].

N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS) is mapped on Chromosome 16 (locus 16q 24.3) [8].

Full-size cDNA of human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase is cloned and sequenced: encoding sequence 1566 nucleotides ES coding a polypeptide off 522 amino acids consistent of 26 amino acids of the signal peptide and 495 ami-

no acids of the mature peptide. Propeptide with molecular weight off 60 kDa forms two peptides off 40 kilodalton and 15 kDa as a result of proteolytic splice. Length of GALNS gene is 15 kb and consists of 14 exons and 13 introns in between the size of exons varies between 75 and 790 nucleotides. The intron size could be from 380 to 14000 nucleotides. 5' Flanking area of GALNS gene losses canonic "TATA-box" and "CCAAT-box" – sequences. Instead of them promoter area carries 4 inverted (antisense) "GC-box" (CCGCCC), 5 (sense) "GC-box" (GGGCGG) sequences, linking transcription factors' sites Sp1. Polyadenyling signal AATAAA locates in exon 14 after 33 nucleotides from Poly-A site. In introns 5 and 6 there Alu repetitions and VNTR-like sequences, unique mRNA 2.3 kb long is identified in cells [9–11].

Morquio syndrome is one of the rarest kinds of mucopolysaccharidoses. There is no exact data, but the disorder is encountered as around 1 out of 200,000 to 300,000 live births and nevertheless, it is a very rare disorder, but every single patient needs in very wide and multivector medical help. So, the MPS influence on the health management should be the way wider than it could be prognosed according to statistics numbers [12–13].

In most countries of the World the epidemiological work has been carried out for identification of MPS disorders in different population groups. In the US the frequency of all types MPS disorders was counted as 0.98 in 100,000 live births, in Poland – 1.8 for 100,000, in Japan and Switzerland – 1.53 for 100,000. In Switzerland that was 1.56 for 100,000 live births [14–23].

Inheritance type for MPS type IV is autosomal recessive [19].

Our study on kid-patients identification and diagnosed MPS, especially MPS IV has been the first study for the Azerbaijan Republic population. At the same time firstly for patients' identification with modern molecular-genetic methods we plan testing GALNS gene mutations and frequency statistics for this given type among the entire MPS patient numbers.

The purpose of the work was to study types of mucopolysaccharidosis mutations and discuss ways of disorder prophylaxis in the family with parents of reproductive ages.

Materials and methods. Since 2018 and up to now material works were collected in special children's medical institutions in Baku city as well as in field expeditions to 2 regions of the Republic. Patients were chosen during clinical examination by pediatricians and geneticists. 56 patients were identified in the age varied between six months and 28 years of age. Gender differentiation was as follows: 15 males and 11 females. Blood sampling was done onto DBS (dry blood sample) cards.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). Parents of each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

All patients have undergone enzyme analysis for all MPS types. For that reason, the following enzymes were used: α-L-iduronidase (MPS I), iduronat-2-sulfatase (MPS II), heparan-N-sulfatase (MPS IIIA), N-acetylglucosaminidase (MPS IIIB), N-acetyltransferase (MPS IIIC), N-acetylglucosamine 6-sulfatase (MPS IIID), N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (MPS IVA), β-galactosidase (MPS IVB), arylsulfatase B (MPS VIB).

Fluorometry method was applied in 4 identification of enzyme activity and mutation testing was carried out with NGS method.

GALNS gene in DNA sample obtained from peripheral blood was studied by new generation sequencing method. More than 99% coding regions of those genes have been studied with reading depth no less than 50X. Mean reading depth consists of 1,559 indications. Connections exon-intron (± 10np) were included into analysis. Obtained data pathogeny classification was carried out according to «Guidelines of ACMG*».

Results and discussion. 26 out of 56 patients have shown MPS IV disorder as a result of carried-out screening, using enzymes for all MPS types to exact identification of the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme deficit, which is specific for MPS IVA.

In eight patients the level of the enzyme was very low and varied between <0.1 (LOD) μmol/L/h and <0.3 (LOD) μmol/L/h, which is specific for homozygous or double heterozygous state, when norm is ≥2.0 mol/L/h.

In 18 patients the activity level of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme was almost half reduced (<0.6 (LOD) μmol/L/h – <0.1 (LOD)), which speaks to heterozygous state of disorder.

N-acetylgalactosamine-6-sulfat sulfatase enzyme analysis results for seven patients suspicious with disorder are presented in **Table 1**.

In 26-year-old patient Sh.S., low activity level of two enzymes was observed: arylsulfatase B – 8.0 μmol/L/h (N ≥8.8 μmol/L/h) and N-acetylgalactosamine-6-sulfat sulfatase – 1.3 μmol/L/h (N ≥2.0 μmol/L/h). These data are presented in **Table 2**.

Table 1 – N-acetylgalactosamine-6-sulfat sulfatase enzyme level analysis results in patients with MPS IVA

Patient	Result	Reference	Zygosity	Interpretation	Method
A.S.	<0.3 (LOQ) μmol/L/h LOQ = limit of quantification	≥2.0 mol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry
V.A.	<0.1 (LOD) μmol/L/h LOD = limit of detection	≥2.0 μmol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry
V.G.	<0.1 (LOD) μmol/L/h LOD = limit of detection	≥2.0 μmol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry
A.A.	<0.1 (LOD) μmol/L/h	≥2.0 μmol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry
G.N.	<0.1 μmol/L/h	≥2.0 μmol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry
A.M.	<0.1 (LOD) μmol/L/h LOD = limit of detection	≥2.0 μmol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry
A.N.	< 0,1 (LOD) μmol/L/h LOD = limit of detection	≥2.0 μmol/L/h	Homozygote	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry

Table 2 – Patient Sh. S. enzymes analysis results

Name of gene / enzyme / biomarker	Result	Reference	Interpretation	Method
Alpha-iduronidase	3.1 μmol/L/h	≥3.0 μmol/L/h	Normal	Fluorimetry
Arylsulfatase B	8.0 μmol/L/h	≥8.8 μmol/L/h Pathologic	Pathologic*	Fluorimetry
ARSB	No clinically relevant variant	NM_000046.3	Normal	NGS - illumina
Beta-galactosidase	90.4 μmol/L/h	28.5 μmol/L/h	Normal	Liquid chromatography mass spectrometry
N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase	1.3 μmol/L/h	≥2.0 μmol/L/h	Pathologic	Liquid chromatography mass spectrometry

All 26 patients with abnormal N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme activity have undergone genetic analysis for GALNS gene. Results of those genetic analyses on GALNS gene for 8 patients suspicious to have homozygous state are presented in **Table 3**.

Patient A.S. showed a mutation: substitution of Cytosine nucleotide with Thymine nucleotide in position 553 of GALNS gene as homozygous state. Because of that the GALNS variant c. 553 C>T p. (Pro185Ser) causes an amino acid change from Pro to Ser at position 185. According to HGMD Professional 2019.1, this variant has previously been described as disease causing Mucopolysaccharidosis IVA by Terzioglu et. al., 2002 (PMID: 12442278), Rivera-Colon et. al., 2012 (PMID: 22940367).

It is classified as pathogenic (class 1) according to the recommendations of Centogene and ACMG. Pathogenic variants in GALNS gene are associated with Mucopolysaccharidosis type IVA, an autosomal recessive disorder. Mucopolysaccharidosis type IV (MPS IV) is a lysosomal storage disease belonging to the group of Mucopolysaccharidoses and characterized by spondylo-epiphyso-metaphyseal dysplasia. It exists in two forms: A and B. MPS IVA is a spondylo-epiphyso-metaphyseal dysplasia generally

Table 3 – Genetic analysis results of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene

Patient	Variant coordinates	Amino acid change	Zygosity
A.S.	NM_001323544.1: c. 553 C>T	p. (Pro185Ser)	Homozygous
V.A.	NM_001323544.1: c. 439 T>A	p. (Trp147Arg)	Homozygous
V.G.	NM_001323544.1: c. 1283 A>G	p. (Gln428Arg)	Homozygous
G.N.	NM_001323544.1: c. 157 G>A NM_001323544.1: c. 553 C>T	p. (Gly53Arg) p. (Pro185Ser)	Heterozygous Heterozygous
A.A.	NM_001323544.1: c. 439 T>A	p. (Trp147Arg)	Heterozygous
A.M.	ENSG00000141012NM - 001323543 c, 463 G-T ENSG00000141012/ENST00000268695 c, 1018 G-T	p. (Gly133Cys) p. (Gly340Cys)	Heterozygous Heterozygous
A.N.	ENSG00000141012NM-001323543 c, 463 G-T ENSG00000141012/ENST00000268695 c, 1018 G-T	p. (Gly133Cys) p. (Gly340Cys)	Heterozygous Heterozygous

diagnosed during the second year of life, after walking acquisition. Skeletal deformities (platyspondyly, kyphosis, scoliosis, pectus carinatum, genu valgum, long bone deformities) become more pronounced as the child grows. Joint hyperlaxity is accompanied by frequent luxation (hips, knees).

Homozygous state mutation: substitution of Thymine nucleotide with Adenine nucleotide in position 439 of GALNS gene was identified in the patient V.A.. Because of mutation in the protein a substitution of Tryptophan amino acid with Arginine amino acid in position 147 appears.

The same mutation was found in the patient A.A. in homozygous state: Thymine with Adenine substitution in position 439 with following mutation in the protein as substitution of Tryptophan amino acid with Arginine amino acid in position 147.

The GALNS variant c.439 T>A p. (Trp147Arg) causes an amino acid change from Trp to Arg at position 147. According to HGMD Professional 2019.1, this variant has previously been described as disease causing Mucopolysaccharidosis IVA by A. Rao and Bunge et al., 1997 (PMID: 9298823), Rivera-Colon et al., 2012 (PMID: 22940367 (PMID: 24411403). ClinVar lists this variant as pathogenic (clinical testing, Variation ID: 197149) and likely pathogenic (clinical testing, Variation ID: 197149). It is classified as pathogenic (class 1) according to the recommendations of Centogene and ACMG. Pathogenic variants in GALNS gene are associated with autosomal recessive Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A; OMIM®: 253000).

In patient V.G. we observed mutation: substitution of Adenine nucleotide with Guanine nucleotide in position 1283 (c.1283 A>G) of the gene in homozygous state, which leads to amino acid substitution of Glycine with Arginine in position 428 (p. Gln428Arg).

Given the pathologically reduced enzyme activity and clinical information provided, we consider this variant to be pathogenic (class 1) according to the recommendations of Centogene and ACMG.

Double heterozygous state – compound state – was revealed in V.G. patient. The first mutation is Guanine nucleotide substitution with Adenine nucleotide in position 157 (Gly53Arg), and the second one: Cytosine nucleotide substitution with Thymine nucleotide in position 553. In proteins there were the first change of Glycine amino acid to Arginine amino acid, and the second change of Proline amino acid to Serine amino acid in position 185.

The GALNS variant c.157 G>A p. (Gly53Arg) causes an amino acid change from Gly to Arg at position 53. According to HGMD Professional 2019.1, this variant has previously been described as disease causing Mucopolysaccharidosis IVA by Bunge et al., 1997 (PMID: 9298823), Rivera-Colon et al., 2012 (PMID: 2940367), ClinVar lists this variant as pathogenic (clinical testing, Variation ID: 281018). It is classified as pathogenic (class 1) according to the recommendations of Centogene and ACMG.

Identical female twins revealed double heterozygous state of two different mutations of GALNS gene: 1. Guanine nucleotide substitution with Thymine (c. 463 G-T, p. Gly133Cys), 2. Cytosine nucleotide change to Thymine nucleotide in position 1018 (c. 1018 G-T, p. Gly340Cys). There happened mutation c.463 G-T in the gene encoding site.

In 26-year-old patient Sh. S. (see **Tables 2** and **4**) we have found abnormal activity of arylsulfatase B enzyme, and in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme mutation have been identified as substitution of Adenine nucleotide with Guanine nucleotide in position 443 (A>G) in homozygous state. There the following change of Histidine amino acid to Arginine amino acid in position 148 in enzyme exists.

The GALNS variant c.443 A>G p. (His148Arg) causes an amino acid change from His to Arg at position 148. According to HGMD Professional 2018.2, this variant has previously been described as disease causing Mucopolysaccharidosis IVA by Wang et al., 2010 (PMID: 20574428), Rivera-Colon et al., 2012 (PMID: 22940367). It is classified as pathogenic (class 1) according to the recommendations of Centogene and ACMG (please, see additional information below)

All GALNS gene mutations identified in our Republic have got nucleotide changes.

As to the frequency, during studies of 56 patients with MPS clinical diagnoses, 26 were identified with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase enzyme

Table 4 – Genetic analysis results of Sh. S. patient

Gene	Variant coordinates	Zygosity	In silico Parameters	Allele frequencies	Type and classification
GALNS	Chr16 (GRCh37): g. 88904171 T>C NM_001323544.1: c. 443 A>G p. (His148Arg) Exon 6	Homo	PolyPhen: Probably damaging Align-GVGD: C0 SIFT: Deleterious Mutation Taster: Disease causing Conservation: nt high	Genom AD: - ESP: 1000 G: CentoMD: 0.000046	Missense Pathogenic (class 1)

deficiency and diagnosis MPS IV (Morquio disorder) confirmed with GALNS gene mutations, which correspond to MPS type IV. Frequency of MPS IV equals 46.4% of all patients diagnosed with MPS variants.

Reference analytics shows the following depict for different world populations.

M. Terzioglu et al., (2002) when screening 10 patients with MPS IVA of severe clinic in Turkey were lucky to identify 6 different mutations and two polymorphisms. Five mutations and one polymorphism are novel ones. In three cases authors observed one nucleotide deletion (389 delG, 929 delG, and 763 delT) and insertion of Thymine nucleotide (1232 - 1233 insT). Two other mutations were identified earlier: missense mutation (Q473X) and one nonsense mutation (P179S). In patients from Turkey there was already known E477 and one novel polymorphism W520 for patients with MPS IVA revealed.

When examining two kids from non-relative Turkish families, there were two different mutations in homozygous state: p. L390X in exon 11 and p. W141R in exon 4. The p. L390X mutation was associated with four novel polymorphisms in intron 2, intron 5 and intron 6 and one polymorphism previously described in exon 7 (L. Chkioua, et. al., 2014).

Study of 72 patients with MPS diagnosis from Tunisia was done. 12 patients out of 72 have got IVA type, which is the second in frequency list, right after MPS I type (16,7%) (L. Chkioua, 2015).

Yana Puckett et al. (2021) obtained information from 789 MPS patients during a 20-year period. Incidence of MPS in the US was found to be 0.98 per 100,000 live births. Prevalence was found to be 2.67 per 1 million. MPS I, II, and III had the highest incidence rate at birth (0.26/100,000) and prevalence rates of 0.70–0.71 per million. Birth incidences of MPS IV, VI, and VII were 0.14; 0.04 and 0.027 per 100,000 live births.

Agnieszka Jurecka et al. (2015) studied population of Poland and some European countries during timeline between 1970 and 2019. Frequency of MPS of all types for Poland population comprised 1.8 for 100,000 population. Total number of patients with five MPS types was 392. Frequency of MPS IVA and B types was on the fourth place among five types and equaled 0.13 for 100,000 live newborns. MPS incidence rate in Poland is lower than in other European countries such as the Netherlands, the Czech Republic or Germany. The similar frequency is seen in Sweden and Denmark.

Khan S.A., et al. (2017) carried out a study in Japan and Switzerland and made comparison with other countries. In Japan they revealed 467 patients with MPS during 1982 and 2009, their frequency was 1.53 for 100,000 live births. MPS type IV comprised 10% of all MPS diagnosed. In Switzerland all studies for 34 years (1975–2008) have shown 1.56 for 100,000 live births for all MPS types. In this group of patients MPS type IV was at the second place and comprised 24% of all patients with MPS's.

Summing up all our studies in Azerbaijan population we could conclude that 26 out of 56 patients were identified with GALNS gene mutation, corresponding to MPS IVA type (46.4%). Seven mutation types in homozygous, double heterozygous (compound) and heterozygous state were identified. All mutations have nucleotide substitution. Practical application of the results is being discussed.

Conclusion and perspectives of further research. Thus, for the first time populational study of mucopolysaccharidosis disorder by means of molecular-genetic modern complex has been carried out for the period of 2018–2022 in population of the Azerbaijan Republic.

Subject of the study was a group of 56 patients with MPS diagnosed, 26 of them were identified as patients with MPS type IVA disorder, that made 46.4% of all revealed patients with MPS's. Frequency of MPS IV overwhelmed over other types of disorder. That differ from previously published study results got for different groups in the world populations.

Molecular-genetic analysis allowed our identification of 7 GALNS gene mutation types GALNS: 553 C>T, 439 T>A, 1283 A>G, 157 G>A, 463 G-T, 1018 G-T and 443 A>G. All identified GALNS mutations in patients in our Republic are already known and described in books and articles.

We also study mutations of other MPS types.

Discussion of prophylaxis ways of MPS IVA type for the population of the Azerbaijan Republic is always in our agenda consulting families of reproductive age with genetic burden of MPS's.

References

1. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Archives de médecine des infants. Paris.* 1929;32:129-135. [French]
2. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, Sukegawa K, Fukao T, Yamagishi A, et al. Morquio disease: isolation, characterization and expression of full - length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1991 Dec 16;181(2):677-83. PMID: 1755850. doi: 10.1016/0006-291X(91)91244-7
3. Fukuda S, Tomatsu S, Masuno M, Ogawa T, Yamagishi A, Rezvi GM, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: submicroscopic deletion of 16q24.3 and a novel R386C mutation of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in a classical Morquio disease. *Hum Mutat*. 1996;7(2):123-34. PMID: 8829629. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1996)7:2<123::AID-HUMU6>3.0.CO;2-D

4. Hori T, Tomatsu S, Nakashima Y, Uchiyama A, Fukuda S, Sukegawa K, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: common double deletion in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS). *Genomics*. 1995 Apr 10;26(3):535-42. PMID: 7607677. doi: 10.1016/0888-7543(95)80172-I
5. Tomatsu S, Fukuda S, Cooper A, Wraith James E, Ferreira P, Di Natale P, et al. Fourteen novel mucopolysaccharidosis IVA producing mutations in GALNS gene. *Hum Mutat*. 1997;10(5):368-375. PMID: 9375852. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:5<368::AID-HUMU6>3.0.CO;2-B
6. Tomatsu S, Fukuda S, Masue M, Sukegawa K, Masuno M, Orii T. Mucopolysaccharidosis type IVA: characterization and chromosomal localization of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene and genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 1992;51(suppl):A178.
7. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, Dung VC, Hashimoto A, Oguma T, et al. Enzyme replacement therapy in newborn mucopolysaccharidosis IVA mice: early treatment rescues bone lesions? *Mol Genet Metab*. 2015 Feb;114(2):195-202. PMID: 24953405. PMCID: PMC4256128. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.05.013
8. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, Hori T, Fukuda S, Masue M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24. *Genomics*. 1993 Jun;16(3):777-8. PMID: 8325655. doi: 10.1006/geno.1993.1266
9. Morís F, Gotor V. Selective aminoacylation of nucleosides through an enzymatic reaction with oxime aminoacyl esters. *Tetrahedron.* 1994;50(23):6927-6934. doi: 10.1016/S0040-4020(01)81345-4
10. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017 July;121(3):227-240. PMID: 28595941. PMCID: PMC5653283. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
11. Guest JD, Rao A, Olson L, Bunge MB, Bunge RP. The ability of human Schwann cell grafts to promote regeneration in the transected nude rat spinal cord. Exp Neurol. 1997 Dec;148(2):502-22. PMID: 9417829. doi: 10.1016/exnr.1997.6693
12. Sukegawa K, Nakamura H, Kato Z, Tomatsus S, Montano AM, Fukao T, et al. Biochemical and structural analysis of missense mutations in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase causing mucopolysaccharidosis IVA phenotypes. *Hum Molec Genet.* 2000 May 22;9(9):1283-90. PMID: 10814710.doi: 10.1093/hmg/9.9.1283
13. Terzioglu M, Tokatli A, Coskun T, Emre S. Molecular analysis of Turkish MPS IVA (Morqiuo A) patients: identification of novel mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene. *Hum Mutat.* 2002 Dec;20(6):477-8. PMID: 12442278. doi: 10.1002/humu.9088
14. Puckett Y, Mallorga-Hernández A, Montaño AM. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 May 29;16(1):241. PMID: 34051828. PMCID: PMC8164808. doi: 10.1186/s13023-021-01880-8
15. Jurecka A, Ługowska A, Golda A, Czartoryska B, Tylki-Szymańska A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *J Appl Genet*. 2015 May;56(2):205-210. PMID: 25472774. PMCID: PMC4412687. doi: 10.1007/s13353-014-0262-5
16. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017 May;121(3):227-240. PMID: 28595941. PMCID: PMC5653283. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016
17. Khedhiri S, Chkioua L, Elcioglu N, Laradi S, Miled A. Mutations and polymorphisms in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in Turkish Morquio A patients. *Pathol Biol (Paris).* 2014 Feb;62(1):38-40. PMID: 24411403. doi: 10.1016/j.patbio.2013.10.001
18. Chkioua L. Genetic Heterogeneity of 72 Patients with Mucopolysaccharidosis in Tunisia. *Int J New Technol Res*. 2015 Jul;1(3):01-06.
19. Rivera-Colón Y, Schutsky EK, Kita AZ, Garman SC. The structure of human GALNS reveals the molecular basis for mucopolysaccharidosis IVA. *J Mol Biol*. 2012 Nov 9;423(5):736-51. PMID: 22940367. PMCID: PMC3472114. doi: 10.1016/j.jmb.2012.08.020
20. Chuang CK, Lee CL, Tu RY, Lo YT, Sisca F, Chang YH, et al. Nationwide Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidoses in Taiwan and an Update of the “Gold Standard” Criteria Required to Make a Confirmatory Diagnosis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Aug 31;11(9):1583. PMID: 34573925. PMCD: PMC8465393. doi: 10.3390/diagnostics11091583
21. Yana E, Amboro FYP, Nurisman E, Hadiyati N. The Role Of The Polri In The Law Enforcement Of The Distribution Of Hate Speech In The City Of Batam, Indonesia. *Ganesha Law Rev*. 2021;3(1). doi: 10.23887/glr.v3i1.321
22. Pasieka A. *Hierarchy and pluralism: Living religious difference in Catholic Poland*. Palgrave Macmillan New York; 2015. 261 p. doi: 10.1057/9781137482860
23. Chan EYY, Chiu CP, Chan GKW. Medical and health risks associated with communicable diseases of Rohingya refugees in Bangladesh 2017. *Int J Infect Dis.* 2018 Mar;68:39-43. PMID: 29329951. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.001

УДК 616-008.939.631-055.5/.7-053.2-07-08

ГЕНЕТИКА МУКОПОЛІСАХАРИДОЗУ IV ТИПУ (ХВОРОБА МОРКІО) У ПАЦІЄНТІВ З АЗЕРБАЙДЖАНУ

Алізаде С. А., Алієва К. А., Мусаєв Ш. А., Расулов Е. М.

Резюме. *Мета.* Виявлення та генетичне дослідження хвороби мукополісахаридоз типу IVA серед хворих дітей з Азербайджанської Республіки.

Матеріал та методи. В Азербайджанській Республіці проведено генетичний аналіз хвороби мукополісахаридоз 56 пацієнтів віком від шести місяців до 28 років. Експериментальний матеріал зібрано у дитячих медичних закладах Республіки за період 2018-2022 років. Забір крові пацієнтів зроблено на DBS (Dry Blood Sample) картки. Для визначення активності ферментів був використаний метод флуориметрії. Для генетичних досліджень використовували комплекс сучасних молекулярних методів діагностики.

Результати. Всім пацієнтам був проведений ферментний аналіз для N-Acetyl-galactosamin-6-sulfatase (MPS IVA) та beta-galactosidase (МПС IVB). У 26 з 56 пацієнтів було виявлено порушення MPS IV в результаті проведеного скринінгу з використанням ферментів для всіх типів MPS для точного виявлення дефіциту ферменту N-ацетилгалактозамін-6-сульфатсульфатази, який є специфічним для MPS IVA. У восьми пацієнтів рівень ферменту був дуже низьким, і варіював від <0,1 (LOD) мкмоль/л/год до <0,3 (LOD) мкмоль/л/год, що характерно для гомозиготного або подвійного гетерозиготного стану, коли норма становить ≥ 2,0 моль/л/год. У 18 пацієнтів рівень активності ферменту N-ацетилгалактозамін-6-сульфатсульфатази був знижений майже вдвічі (<0,6 (LOD) мкмоль/л/год - <0,1 (LOD)), що говорить про гетерозиготний стан розладу. Ген GALNS (galactosamine (N-acetyl)-6-sulfatase) досліджували методом секвенування нового покоління. Більше 99% кодуючих ділянок цих генів було вивчено з глибиною читання не менше 50X. Середня глибина читання становить 1559 показань. До аналізу були включені сполуки екзон-інтрон (±10 п.н.). Класифікацію патогенності отриманих даних проводили згідно з «Посібником ACMG*». Ідентичні близнюки жіночої статі виявили подвійний гетерозиготний стан двох різних мутацій гена GALNS: 1. Заміна нуклеотиду гуаніну на тимін (c. 463 G-T, p. Gly133Cys), 2. Заміна нуклеотиду цитозину на нуклеотид тиміну в положенні 1018 (c. 1018 G-T, p. Gly340Cys). Відбулася мутація c.463 G-T у ділянці, що кодує ген. Усі мутації гена GALNS, виявлені в Азербайджанській Республіці, мають нуклеотидні зміни. У ході досліджень 56 пацієнтів з клінічними діагнозами MPS у 26 було виявлено дефіцит ферменту N-ацетилгалактозамін-6-сульфатсульфатази та діагноз MPS IV (розлад Моркіо), підтверджений мутаціями гена GALNS, які відповідають типу MPS IV. Частота MPS IV становить 46,4% від усіх пацієнтів із діагнозом варіантів MPS. Шляхом молекулярно-генетичного аналізу вдалося ідентифікувати 7 типів мутацій гена GALNS: 553C>T (p.Pro185Ser), 439T>A (p.Trp147Arg), 1283A>G (p.Gln428Arg), 157 G>A (p.Gly 53 Arg), 463 G-T (p.Gly133Cys), 1018 G-T (p.Gly340Cys) и 443A>G (p.His148Arg).

Висновки. У населення Азербайджанської Республіки виявлено хворобу Моркіо на підставі дефіциту ферменту N-Asetyl-galactosamin-6-sulfatase. Частота дефіциту ферменту серед обстежених становить 46,4%. За допомогою молекулярних методів діагностики ідентифіковано 7 типів мутацій гена GALNS.

Ключові слова: N-ацетилгалактозамін-6-сульфатсульфатаза, β-галактозидаза, фермент MPS IVA, ген, мукополісахаридоз, аутосомно-рецесивний тип успадкування.

ORCID and contributionship:
Sevda A. kizi Alizada: A,C,E,F,
Kamila A. kizi Aliyeva: A,C,E,F
Shirkhan A. ogli Musayev, : A,C,E,F
Elkhan MR. ogli Rasulov : A,B,D

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

CORRESPONDING AUTHOR
Sevda A. kizi Alizada,
Azerbaijan Medical University,
Medical Biology and Genetics Department
14, Gasimzade Str., Baku AZ 1022, Republic of Azerbaijan
tel: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 25.04.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.106
UDC 577.161.22
Akhundova Y. M.

Vitamin D Levels in Pregnant Women with Metabolic Syndrome in the First Trimester of Pregnancy

Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to determine the level of vitamin D in pregnant women with metabolic syndrome and compare it in pregnant women without this syndrome.

Materials and methods. 120 pregnant women were examined in the first trimester, of whom 60 women were diagnosed with metabolic syndrome before pregnancy (main group) and 60 patients without metabolic syndrome (control group). Anthropometric measurements were performed and an oral glucose tolerance test and fasting lipid profile (triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol) were determined. Total 25-hydroxyvitamin D in blood serum was analyzed by electrochemiluminescence immunoassay. Statistical analysis was carried out in Microsoft System Excel 2016 (SPSS). The t-test, Pearson's chi-square were used, Spearman's correlation coefficient was calculated.

Results and discussion. In patients of the main group, the body mass index was by 23.30% higher (p=0.041) than in the control group. In patients with metabolic syndrome, compared with the control group, an increase in low-density lipoprotein cholesterol by 41.4% (p=0.001) and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol by 44.0% (p=0.053) were detected. In winter, 38.3% were received; in summer – 20.0%. Vitamin D deficiency in the main group was detected in 70.0%, in the control group – 51.7% (p>0.05), 25-hydroxyvitamin D deficiency in the main group (30.0%) was less than in the control group (48.3%, p<0.05). According to the data obtained, vitamin D deficiency in pregnant women of the main and control groups was higher in winter and lower in summer. There was a direct, weak relationship between vitamin D concentration and body mass index in the main (r=0.175, p>0.05) and control group (r=0.290, p>0.05), as well as a weak, multidirectional correlation with triglycerides (r= 0.109, p>0.05), with low-density lipoprotein cholesterol (r=0.126, p>0.05) with high-density lipoprotein cholesterol (r=-0.107, p>0.05).

We studied the relationship between vitamin D deficiency and such indicators as body mass index, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol and revealed a weak statistically insignificant correlation. On the contrary, the results of the Chinese study indicate the presence of a correlation that was stronger in the overweight and obese groups. However, this relationship has not been confirmed by all authors, which corresponds to our results showing a weak relationship between body mass index and vitamin D levels.

Conclusion. Despite living in one of sunny and warm cities, a high prevalence of low vitamin D levels among pregnant women in the first trimester was revealed – 60.8%. We do not rule out that low vitamin D levels were also associated with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, pregnancy, vitamin D, anthropometric parameters, lipid profile, seasons.

Introduction. In recent years, more and more attention has been paid to the role of vitamin D during pregnancy. Data were obtained on the relationship of vitamin D deficiency during pregnancy with insulin resistance, with gestational diabetes mellitus and abnormalities of the fetal immune system [1, 2]. Data were obtained on the relationship of vitamin D deficiency with all components of metabolic syndrome (MS) [3]. The study reported an association between vitamin D deficiency during pregnancy and adverse outcomes for both maternal health and fetal development [4]. The correlation of the unfavorable status of vitamin D in the mother with pregnancy complications, such as preeclampsia, premature birth, the birth of small children who do not correspond to gestational age [5, 6], and respiratory tract infections in children [7] is reported. According to a report published in 2012, the status of vitamin D and, consequently, the prevalence of vitamin D deficiency in pregnant women living in Switzerland remain largely unknown [8]. Even if most of the reported determinants of vitamin D deficiency are similar to the determinants registered for the general population, some determinants seem to remain country-specific [9].

Literature data indicate a growing prevalence of MS in women, which has reached a large scale in many countries of the world, in particular, the prevalence of MS in pregnant women varied from 3% to 42% in various studies, depending on the presence of pre-existing components of the syndrome, age and region [10-12]. Metabolic changes before pregnancy are the determining cause of complications during pregnancy, after pregnancy, in the postpartum period,

as well as the causes of adverse perinatal outcomes. Women who are overweight before pregnancy increase the risk of pregnancy complications; obesity turns out to be an independent risk factor for cesarean section, hypertension caused by pregnancy, premature birth, restriction of intrauterine growth, birth defects, development, macrosomia, intrauterine fetal death, etc. [13]. Pregnancy also creates an environment similar to MS, including insulin resistance, elevated blood sugar, triglycerides, and blood pressure; it is also seen as a potential risk accelerator for cardiovascular disease and diabetes. The appearance of MS indicators during pregnancy can also harm the fetus [14]. It is noted that in mothers with MS, infants have an increased likelihood of developing MS in the late lactation period. The enhancement of these effects may not be limited to the first generation of offspring, and metabolic problems may persist in subsequent generations [15].

Thus, understanding the status of vitamin D in the early stages of pregnancy can help determine the future management strategy of pregnant women.

The purpose of the study was to determine the level of vitamin D in pregnant women with metabolic syndrome and compare it in pregnant women without this syndrome.

Materials and methods. The research was conducted in the period from February 7, 2018 to February 17, 2020 in the public legal entity of the Research Institute of Obstetrics and Gynecology in Baku. The study involved 120 pregnant women, of whom 60 women were diagnosed with MS before pregnancy (the main group) and 60 patients did not suffer from MS (the control group). The criteria for inclusion in the study were: I trimester of gestation, single pregnancy, over the age of 18 years, actual residence in Baku and the suburbs for at least 6 months before pregnancy; women suffering from MS before pregnancy. Exclusion criteria were multiple pregnancies, HIV infection, a history of parathyroid, kidney or liver diseases, chronic malabsorption syndromes or granule-forming disorders, age under 18 years, known (or suspected) drug or alcohol abuse, patients with acute or chronic diseases, patients who received vitamin D or calcium supplements in previous 3 months. Informed consent was obtained from the patients. Anamnesis was collected from all participants of the study, socio-demographic information was collected, as well as data related to pregnancy and lifestyle. Thus, the following indicators were recorded: age; first or repeated pregnancy; parity (first-time, second-time), professional activity; body mass index (BMI) upon admission. The season of treatment of pregnant women: winter (December 22 – March 18), spring (March 24 – June 11), summer (July 1 – September 19), autumn (October 10 – December 20). Sun exposure was taken into account as the average number of days a week spent outdoors for at least 1 hour from 10 to 16 hours over the past 6 months; the use of sun protection products (for example, the use of sunscreen, wearing long-sleeved clothing, trousers, hats (never, sometimes, always), consumption of fish (herring, salmon, mackerel, sardines or tuna) at least once a week (yes, no) and taking vitamin supplements containing vitamin D (yes, no). The dosage, adherence to treatment and the start of admission were not recorded. Anthropometric measurements were carried out in all women. The biochemical analysis included a standard oral glucose tolerance test and an empty stomach lipid profile. The oral glucose tolerance test (OGTT) was performed according to the procedure described by the World Health Organization [16].

A 10 ml blood sample was taken during a routine blood collection from a vein. Indicators of lipid metabolism triglycerides (TG), cholesterol of high-density lipoproteins (HDL-C) and low-density lipoproteins (LDL-C) were determined using Human test kits (Germany) on an automatic biochemical analyzer Roche Diagnostics Cobas Integra 800 (Switzerland).

After centrifugation and serum extraction, total 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was analyzed using electrochemoluminescent immunoassay on a Roche Cobas® analyzer (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). Detection range: 3.0–70.0 ng/ml for 25(OH) D; above 15 ng/ml, coefficient of variation between assays: 11.5% and coefficient within the assay: 6.5% [17]. Women with a concentration of 25(OH)D in serum strictly below 20 ng/ml were considered deficient in vitamin D in accordance with the recommendations of the Endocrine Society [1]. Women with a concentration of 25(OH)D in serum above 20 ng/ml were considered non-deficient (including both insufficient (from 20 to 30 ng/ml) and sufficient (above 30 ng/ml)) by definition of the Endocrine Society [1].

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention “On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)” dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

Statistical analysis was carried out in Microsoft System Excel 2016 using statistical software SPSS (USA). The differences between the groups were compared using an independent two-sample t-test and Pearson’s chi-square test. The Spearman correlation coefficient is calculated. The value of $p<0.05$ was considered statistically significant.

Research results. The age of 120 patients included in the study ranged from 18 to 43 years, the average age was 28.1 ± 4.08 years. According to the age groups of 18-28 years, 29-35 and 36-43 years, the patients were distributed as follows 64 (53.3%), 46 (38.3%) and 10 (8.3%), respectively. The first and second pregnancies were in 41 (34.2%) and 79 (65.8%), respectively. Of the 120 pregnant women examined, 76 (63.3%) were primiparous, 44 (36.7%) were repeat-bearing women. 32 (26.7%) were engaged in professional work related to mental work, 7 (5.8%) were engaged in physical work, 81 (67.5%) patients were housewives. The weight of patients at admission averaged 81.3 ± 1.3 kg, height – 163.3 ± 0.6 cm, BMI – 30.5 ± 0.5 kg/m^2, while BMI within the normal range (18-25 kg/m^2) was observed in 19 (15.8%), overweight (25-30 kg/m^2) – in 34 (28.3%) patients, obesity of the I degree (30-35 kg/m^2) – in 41 (34.2%), obesity of the II degree (35-40 kg/m^2) – in 21 (17.5%), and obesity of the III degree (>40 kg/m^2) – in 5 (4.2%) patients. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP) averaged 124.3 ± 1.9 mmHg (90/180 mmHg) and 80.1 ± 1.3 mmHg (60/120 mmHg), respectively. The concentration of TG averaged 1.9 ± 0.1 mmol/l (0.8–4.8 mmol/L), LDL-C – 2.9 ± 0.1 mmol/L (1.6–4.8 mmol/L) and HDL-C – 1.2 ± 0.1 mmol/L (0.6–2.2 mmol/L). The largest number of patients were admitted in winter – 38 (31.7%), the smallest – in spring – 23 (19.2%), in summer and autumn – 25 (20.8%) and 34 (28.2%), respectively. **Table 1** shows the general characteristics of the patients of the research groups.

The results presented in **Table 1** showed that both groups were comparable in age and did not differ statistically (p=0.788, t=0.27). At the same time, patients with MS in the age group of 36–43 years were by 33.0% more likely (p<0.05). Pre-pregnant patients in the main group were by 48.2% less common than in the control group (p<0.05), while repeat pregnancies in the main group were by 28.3% more (p<0.05). There were no differences in the parity of pregnant women in the main and control groups. In the main group of women, mental labor was by 39.9% less (p<0.05), and physical

Table 1 – Characteristics of the studied patients in the first trimester of pregnancy

Indicator	Main group (n=60)	Control group (n=60)	p
Age, years	28.9 ± 3.91 [19; 43]	27.38 ± 4.08 [18; 39]	0.788
Age groups:			
18–28 years old, n (%)	29 (48.3)	35 (58.3)	>0.05
29–35	25 (41.7)	21 (35.0)	>0.05
36–43	6 (10.0)	4 (6.7)	<0.05
First pregnancy, n (%)	14 (23.3)	27 (45.0)	<0.05
Repeated	46 (76.7)	33 (55.0)	<0.05
Primiparous	38 (63.3)	38 (63.3)	-
Repeat births	22 (36.7)	22 (36.7)	
Labor activity, n (%)			
Housewives	12 (20.0)	20 (33.3)	<0.05
Engaged in mental labor	5 (8.3)	2 (3.3)	<0.01
Physical labor	43 (71.7)	38 (63.3)	>0.05
Weight at the time of the study, kg	91.73 ± 5.87 [67; 110]	70.89 ± 10.14 [48; 103]	0.078
Height, cm	163.22 ± 4.64 [150; 180]	163.45 ± 5.39 [148; 178]	0.974
BMI at the time of the pregnancy study (kg/m^2)	34.50 ± 2.46 [27.9; 42.6]	26.46 ± 3.02 [18.9; 39.2]	0.041
BMI: 18–25 kg/m^2, n (%)	-	19 (31.7)	0.001
25–30 kg/m^2	1 (1.7)	33 (55.0)	0.001
30–35	35 (58.3)	6 (10.0)	0.001
35–40	19 (31.7)	2 (3.3)	0.001
>40	5 (8.3)	-	0.001
SBP, mmHg	135.5 ± 16.40 [100; 180]	113.0 ± 12.27 [90; 150]	0.274
<130, n (%)	20 (33.3)	51 (85.0)	<0.001
130–150	30 (50.0)	9 (15.0)	<0.001
150–170	8 (13.3)	-	<0.001
>170	2 (3.3)	-	-
DBP, mmHg	86.2 ± 11.92 [60; 120]	73.75 ± 8.25 [60; 100]	0.392
Up to 85, n (%)	25 (41.7)	51 (85.0)	<0.001
85–90	16 (26.7)	7 (11.7)	<0.001
90–110	18 (30.0)	2 (3.3)	<0.001
>110	1 (1.7)	-	<0.001
Glucose, mmol/l	5.21 ± 0.51 [3.9; 7.2]	4.63 ± 0.31 [3.9; 6.1]	0.333
TG, mmol/L	2.53 ± 0.49 [1.2; 4.8]	1.27 ± 0.20 [0.8; 2.7]	0.019
LDL-C, mmol/L	3.65 ± 0.40 [2.4; 4.8]	2.14 ± 0.23 [1.6; 3.8]	0.001
HDL-C, mmol/L	0.89 ± 0.16 [0.6; 2.0]	1.59 ± 0.32 [0.7; 2.2]	0.053
Time of year, n (%)			
Winter	23 (38.3)	15 (25.0)	<0.05
Spring	12 (20.0)	11 (18.3)	
Summer	12 (20.0)	13 (21.7)	
Autumn	13 (21.7)	21 (35.0)	<0.05

labor was by 60.2% more (p<0.01) than in the control group. In both groups, there were no statistical differences in relation to housewives. The average weight of patients in the main group was by 22.7% higher than in the control group (p=0.078, t=1.78), and the height of the patients did not differ much (p=0.974, t=0.03). In patients of the main group, BMI was by 23.30% (p=0.041, t=2.06) higher than this indicator in the control group. As can be seen from the **Table 1**, BMI within normal limits was not observed in the main group, whereas in the control group, normal BMI was detected in 19 patients (χ^2=62.28; p<0.001).

Overweight patients were more common in the control group, which was by 96.1% higher compared to the main group (χ^2=31.49; p<0.001). Obesity of the I and II degrees was more often noted by patients of the main group, which was higher by 82.8% (χ^2=15.70; p<0.001) and 89.6% (χ^2=55.12; p<0.001), respectively, compared with the control group. Obesity of the III degree was observed only in the main group in 8.3% of cases (χ^2=101.54; p<0.001). The values of SBP and DBP in the study groups did not differ significantly, although in patients with MS, the level of these indicators was on average by 16.1% higher (p=0.274, t=1.10) and by 14.4% higher (p=0.392, t=0.86), respectively. The SBP indicator is less than 130 mmHg in the main group compared with the control group where it was significantly less (χ^2=33.15; p<0.001). At the same time, 50.0% of patients in the main group had SBP in the range of 130–150 mmHg (χ^2=16.75; p<0.001). The level was in the range of 150–170 mmHg and above 170 mmHg. It was observed only in patients of the main group – χ^2=91.76 (p<0.001) and χ^2=112.26 (p<0.001), respectively. The value of DBP up to 85 mmHg in the main group was by 50.9% less common than in the control group (χ^2=24.26; p<0.001). The value of DBP in the range of 85–90 mmHg in the group of patients with MS was by 56.2% more common (χ^2=46.68; p<0.001) and in the range of 90–110 mmHg – by 89.0% (χ^2=57.42; p<0.001). The DBP index of more than 110 mmHg was observed only in 1 patient with MS (χ^2=116.1; p<0.001). Glucose levels in both groups were within normal limits and there was no significant difference (p=0.333, t=0.97). Comparison of the average concentration of TG in the blood of patients of the main and control groups showed its increase in the main group by 49.8% (p=0.019, t=2.38). In patients with MS, in comparison with the control group, an increase in LDL-C and a decrease in HDL-C were detected by 41.4% (p=0.001, t=3.27) and by 44.0% (p=0.053, t=1.96), respectively. The largest number of patients of the main and control groups were admitted in winter – 38.3% and in autumn – 35.0%, respectively (p<0.05).

The analysis of vitamin D content showed that its average concentration in the total sample (n=120) was 16.5 ± 0.6 ng/ml, varying in the range of 6.25–28.7 ng/ml. In the main group, vitamin D levels ranged from 9.74 to 28.7 ng/ml, which averaged 17.20 ± 3.76 ng/ml. In the control group, the average vitamin D level was 15.76 ± 3.77 ng/ml (6.25–25.4 ng/ml). When comparing the level of vitamin D in patients of the main group with the control group, there was no statistically significant difference – p=0.787 (t=0.27).

We also analyzed the 25(OH)D deficit shares in the blood serum of the patients of the study groups (**Figure**).

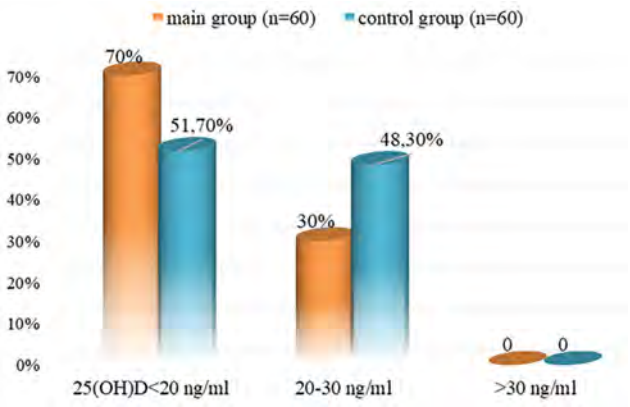

Figure – The frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in the study groups

Vitamin D deficiency in the main group was detected in 42 patients, which compared with the control group (n=31) was more frequent by 26.1% (p>0.05), and deficiency of 25(OH)D in the main group (n=18) was less than in the control group (n=29) by 37.9% (p<0.05). In both groups, the concentration of 25(OH) D >30 ng/ml was not observed.

From the data given in **Table 2** indicators show the absence of significant differences in vitamin D content between the main and control groups, depending on the season. The study showed that the highest concentration of vitamin D was observed in

Table 2 – Concentration of vitamin D in pregnant women of both groups compared depending on the season of the year

Season	n	Main group (n=60)	n	Control group (n=60)	t	p
Winter	23	15.56 ± 4.02 [9.74; 23.6]	15	13.49 ± 5.0 [6.25; 20.6]	0.32	0.758
Spring	12	16.73 ± 2.52 [12.3; 20.7]	11	16.2 ± 2.13 [13.0; 18.9]	0.16	0.877
Summer	12	18.67 ± 3.77 [10.6; 28.7]	13	17.52 ± 2.02 [14.9; 20.4]	0.27	0.792
Autumn	13	16.65 ± 3.45 [12.8; 21.6]	21	16.65 ± 4.87 [8.6; 25.4]	0.00	1.00

patients of both groups in summer, and the minimum – in winter. When comparing the maximum and minimum concentrations of vitamin D in the main (p=0.585, t=0.56) and in the control (p=0.476, t=0.75) group, no statistically significant differences were found.

In the course of the study, the frequency of occurrence of deficiency and insufficiency of concentration of 25(OH)D was analyzed in patients of both groups by season (**Table 3**).

Table 3 – Frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in the study groups in different seasons of the year

Season	Concentration of 25(OH)D, ng/ml	n	Main group n (%)	n	Control group n (%)	χ^2	P
Winter	<20	23	17 (73.9)	15	9 (60.0)	4.37	0.037
	20–30		6 (26.1)		6 (40.0)		
Spring	<20	12	9 (75.0)	11	6 (54.5)	1.059	0.304
	20–30		3 (25.0)		5 (45.5)		
Summer	<20	12	7 (58.3)	13	4 (30.8)	0.322	0.571
	20–30		5 (41.7)		9 (69.2)		
Autumn	<20	13	9 (15.0)	21	12 (57.1)	2.242	0.135
	20–30		4 (30.8)		9 (42.9)		

As follows from **Table 3**, the dependence of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in the winter season is statistically significant. According to the data obtained, vitamin D deficiency in pregnant women of the main and control groups was higher in winter and lower in summer. The correlation analysis showed a direct, weak relationship of vitamin D concentration with BMI both in the main group (r=0.175, p>0.05) and in the control group (r=0.290, p>0.05). Also, a weak, multidirectional correlation was determined between the level of vitamin D and TG (r=0.109, p>0.05; control – r=-0.039, p>0.05), 25(OH) D – LDL-C (r=0.126, p>0.05; control – r=0.396, p>0.05), 25(OH)D – HC-HDL (r=-0.107, p>0.05; control – r=-0.023, p>0.05).

Discussion. Numerous reports show that in recent years the number of overweight and obese people has increased, which lead to many systemic disorders, including MS [17, 18]. In this study, we presented the results of the analysis of vitamin D content in 120 pregnant women with and without MS living in the city. Pregnant women with MS in the first trimester had a significantly increased BMI (p<0.001). The results obtained are comparable with the literature data [2, 3]. It has been established that the prevalence of vitamin D deficiency is high during pregnancy and is a serious problem. Vitamin deficiency in the main group was observed in 70.0% of cases, in the control group – in 51.7% of cases. The study showed that there was no sufficient concentration of vitamin D in patients with MS. Also, an adequate level was not detected in pregnant women of the control group. However, in a study by F. R. Perez et al. [19] it was noted that 35.9% of pregnant women in the first trimester had an adequate level of 25(OH)D in blood serum (≥30 ng/ml). At the same time, it should be noted that pregnant women did not suffer from MS in the study.

Our results revealed a high incidence of vitamin D deficiency in 120 pregnant women living in Baku (60.8%), and in pregnant women with MS hypovitaminosis 25(OH)D was found in 70.0%, in pregnant women without this pathology – in 51.7% of cases. N. B. I. Bukary et al. [20] reported that 90% of the studied pregnant women in the first trimester suffered from hypovitaminosis D. There are several possible reasons for the decrease in the level of 25(OH)D in serum: not only low consumption of foods rich in vitamin D, but also certain external factors that contribute to preventing exposure to sunlight on the body, which provides 90% of the need for vitamin D [21]. Our results are comparable to the data of B. C. Cakır, F. Demirel [22], who reported that the level of vitamin D during pregnancy in summer is higher than in winter. It is known that the main source of vitamin D is sunlight. According to the literature data, it is expected that in the sunny period we will detect less vitamin D deficiency. The results obtained confirm this. Despite the fact that the patients we examined lived in a city with a high level of sun exposure, vitamin D deficiency was high in the first trimester, which was probably due to being outdoors for less than one hour a day and refusing to take vitamin D supplements before pregnancy.

It should be noted that changes in the concentration of 25(OH)D, the main marker of vitamin D status, are poorly characterized throughout pregnancy, and the data are contradictory, partly due to the significant seasonal influence present in many studies, with assumptions of an increase [23, 24], a decrease [25] and no changes during pregnancy [26]. At the same time, all researchers pay attention to the need to accurately determine this variable and include the status of vitamin D during pregnancy in the analysis of studies.

We studied the relationship between vitamin D deficiency and such indicators as BMI, TG, LDL-C and HDL-C and revealed a weak statistically insignificant correlation. On the contrary, the results of the Chinese study indicate the presence of a correlation that was stronger in the overweight and obese groups [27]. However, this relationship has not been confirmed by all authors [28, 29], which corresponds to our results showing a weak relationship between BMI and vitamin D levels.

Conclusion. Despite living in one of sunny and warm cities, a high prevalence of low vitamin D levels among pregnant women in the first trimester was revealed – 60.8%. We do not exclude that low vitamin D levels were also associated with metabolic syndrome.

Perspectives of further research. It is planned to further study the use of vitamin D at various stages of pregnancy, which will help determine the future management strategy of pregnant women.

References

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1153-8. PMID: 22442274. doi: 10.1210/jc.2011-2601
2. Chen H-Y, Zhang H-P, Yang J, Huang Z-Q, Xu H-X, Jin J, et al. The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome. *Clin Endocrinol*. 2020;93(6):713-720. PMID: 32713029. PMCID: PMC7754337. doi: 10.1111/cen.14298
3. Awad AB, Alappat L, Valerio M. Vitamin D and metabolicsyndrome risk factors: Evidence and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(2):103-12. PMID: 22059957. doi: 10.1080/10408391003785458
4. Wagner CL, Hollis BW, Kotsa K, Fakhoury H, Karras SN. Vitamin D administration during pregnancy as prevention for pregnancy, neonatal and postnatal complications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:307-22. PMID: 28214921. doi: 10.1007/s11154-017-9414-3
5. Zhou S-S, Tao Y-H, Huang K, Zhu B-B, Tao F-B. Vitamin D and risk of preterm birth: up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43:247-56. PMID: 28150405. doi: 10.1111/jog.13239
6. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD008873. PMCID: PMC8627255. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub3
7. Łuczyńska A, Logan C, Nieters A, Elgizouli M, Schöttker B, Brenner H, et al. Cord blood 25(OH)D levels and the subsequent risk of lower respiratory tract infections in early childhood: the Ulm birth cohort. *Eur J Epidemiol*. 2014;29:585-94. PMID: 24859820. doi: 10.1007/s10654-014-9918-z
8. Cabaset S, Krieger JP, Richard A, Elgizouli M, Nieters A, Rohrmann S, et al. Vitamin D status and its determinants in healthy pregnant women living in Switzerland in the first trimester of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19;10. PMID: 30621626. PMCID: PMC6323787. doi: 10.1186/s12884-018-2150-1
9. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014;111:23-45. PMID: 23930771. doi: 10.1017/S0007114513001840
10. Tavares HP, Arantes MA, Tavares SBMP, Abbade JF, dos Santos DCDM, de Mattos Paranhos Calderon I, et al. Metabolic Syndrome and Pregnancy, Its Prevalence, Obstetrical and Newborns Complications. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;5:618-625. doi: 10.4236/ojog.2015.511087
11. Papysheva OV, Kotaysh GA, Orazmuradov AA, Arakelyan GA, Savenkova YV. Oslozhnenyya beremennosty u zhenshchyn s metabolycheskym syndromom [Pregnancy complications in women with metabolic syndrome.] *Akusherstvo y gynekologyya: novosty, mnenyya, obuchenye*. 2018;6(3):18-22. [Russian]. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13902
12. Kytykova OYu, Antonyuk MV, Kantur TA, Novgorodtseva TP, Denysenko YuK. Rasprostranennost y byomarkery metabolycheskogo syndroma [Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome.] *Ozhyrenye y metabolyzm.* 2021;18(3):302-312. [Russian]. doi: 10.14341/omet12704
13. Mohsenzadeh-ledari F, Taghizadeh Z, Motaghi Z, Keramat A, Moosazadeh M, Najafi A. Appropriate Interventions for Pregnant Women with Indicators of Metabolic Syndrome on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *Int J Prev Med.* 2019;10:2. PMID: 30774836. PMCID: PMC6360852. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_46_18
14. Bhowmik B, Afsana F, Siddiquee T, Munir SB, Sheikh F, Wright E, et al. Comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its association with diabetes and cardiovascular disease in the rural population of Bangladesh using the modified National Cholesterol Education Program Expert Panel Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation definitions. *J Diabetes Investig*. 2015;6:280-8. PMID: 25969712. PMCID: PMC4420559. doi: 10.1111/jdi.12268
15. Hou R-L, Jin W-Y, Chen X-Y, Jin Y, Wang X-M, Shao J, et al. Cord blood C-peptide, insulin, HbA1c, and lipids levels in small-and large-for-gestational-age newborns. *Med Sci Monit.* 2014;20:2097-105. PMID: 25357084. PMCID: PMC4226317. doi: 10.12659/MSM.890929
16. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:341-63. PMID: 24847517. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012

17. Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R, Lange C. Overweight and obesity among adults in Germany. *J Health Monit*. 2017;2:20-27. doi: 10.17886/RKI-GBE-2017-038
18. World Health Organization. Obesity and Overweight Factsheet from the WHO. Available from: http://www.thehealthwell.info/node/82914
19. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Ferrando-Marco P, González-Salmerón MD, Dionis-Sánchez EC, Fiol-Ruiz G, et al. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living in the Spanish Mediterranean coast. *Reprod Sci*. 2011;18(8):730-736. PMID: 21285449. doi: 10.1933719110396720
20. Bukhary NBI, Isa ZM, Shamsuddin K, Lin KG, Mahdy ZA, Hassan H, et al. Risk factors for antenatal hypovitaminosis D in an urban district in Malaysia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16(1):156. PMID: 27411716. PMCID: PMC4944244. doi: 10.1186/s12884-016-0939-3
21. Aji AS, Erwinda E, Yusrawati Y, Malik SG. Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy: a cross-sectional study of pregnant Minangkabau women, Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:183. PMID: 31117971. PMCID: PMC6532131. doi: 10.1186/s12884-019-2341-4
22. Cakır BC, Demirel F. Effects of seasonal variation and maternal clothing style on vitamin D levels of mothers and their infants. *Turk J Pediatr*. 2014;56:475-81.
23. Lundqvist A, Sandstrom H, Stenlund H, Johansson I, Hultdin J. Vitamin D status during pregnancy: a longitudinal study in Swedish women from early pregnancy to seven months postpartum. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150385. PMID: 26938997. PMCID: PMC4777524. doi: 10.1371/journal.pone.0150385
24. Milman N, Hvas AM, Bergholt T. Vitamin D status during normal pregnancy and postpartum. A longitudinal study in 141 Danish women. *J Perinat Med.* 2011;40(1):57-61. PMID: 22098305. doi: 10.1515/JPM.2011.120
25. Zhang JY, Lucey AJ, Horgan R, Kenny LC, Kiely M. Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study. *Br J Nutr*. 2014;112(7):1081-7. PMID: 25159824. doi: 10.1017/S0007114514001883
26. Gustafsson MK, Romundstad PR, Stafne SN, Helvik AS, Stunes AK, Morkved S, et al. Alterations in the vitamin D endocrine system during pregnancy: a longitudinal study of 855 healthy Norwegian women. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195041. PMID: 29641551. PMCID: PMC5895009. doi: 10.1371/journal.pone.0195041
27. Shao B, Mo M, Xin X, Jiang W, Wu J, Huang M, et al. The Interaction between Prepregnancy BMI and Gestational Vitamin D Deficiency on the Risk of Gestational Diabetes Mellitus Subtypes with Elevated Fasting Blood Glucose. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2020;39:2265-2273. PMID: 31669001. doi: 10.1016/j.clnu.2019.10.015
28. Lee SH, Kim SM, Park HS, Choi KM, Cho GJ, Ko BJ, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;22:1-7. PMID: 22762845. doi: 10.1016/j.numecd.2012.04.013
29. Wieder-Huszla S, Jurczak A, Szkup M, Barczak K, Dołęgowska B, Schneider-Matyka D. et al. Relationships between Vitamin D3 and Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(2):175. PMID: 30634516. PMCID: PMC6352038. doi: 10.3390/ijerph16020175

УДК 577.161.22

РІВЕНЬ ВІТАМІНУ D У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ У ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ВАГІТНОСТІ

Ахундова Е. М.

Резюме. *Мета* дослідження - визначити рівень вітаміну D у вагітних з метаболічним синдромом, та порівняти його у вагітних без цього синдрому.

Матеріал та методи. Обстежено 120 вагітних жінок у І триместрі, з яких у 60 жінок до вагітності було діагностовано метаболічний синдром (основна група), та 60 пацієнтів без цього синдрому (контрольна група). Проведено антропометричні вимірювання та визначено пероральний тест на толерантність до глюкози та ліпідний профіль натще (тригліцериди-ТГ, холестерин ліпопротеїнів високої щільності-ХС-ЛПВЩ та низької щільності-ХС-ЛПНЩ). Загальний 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) у сироватці крові аналізували методом електрохімолюмінесцентного імуноаналізу. Статистичний аналіз проводився у Microsoft System Excel 2016 (SPSS). Використані t-критерій, хі-квадрат Пірсона, розрахований коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати. У пацієнток основної групи індекс маси тіла (ІМТ) на 23,30% (p=0,041) був вищим, ніж у групі контролю. У пацієнтів з метаболічним синдромом порівняно з групою контролю виявлялося підвищення ХС-ЛПНЩ на 41,4% (p=0,001) та зниження ХС-ЛПВЩ на 44,0% (p=0,053). Взимку надійшло – 38,3%, улітку – 20,0%. Дефіцит вітаміну D в основній групі виявлено у 70,0%, у групі контролю (51,7%, p>0,05), недостатність 25(OH)D в основній групі (30,0%) зустрічалася менше, ніж у контрольній групі (48,3%, p<0,05). Згідно з отриманими даними, дефіцит вітаміну D у вагітних жінок основної та контрольної групи був вищим взимку і нижчим влітку. Виявлено прямий, слабкий зв'язок концентрації вітаміну D

з ІМТ в основній (r=0,175, p>0,05) та в групі контролю (r=0,290, p>0,05), а також слабка різноспрямована кореляція з ТГ (r= 0,109, p>0,05), з ХС-ЛПНЩ (r=0,126, p>0,05) з ХС-ЛПВЩ (r=-0,107, p>0,05).

Висновок. Незважаючи на проживання в одному із сонячних та теплих міст, виявлено високу поширеність низького рівня вітаміну D серед вагітних жінок у І триместрі – 60,8%. Не виключаємо, що низький рівень вітаміну D був пов'язаний з метаболічним синдромом.

Ключові слова: метаболічний синдром, вагітність, вітамін D, антропометричні показники, ліпідний профіль, сезони року.

ORCID and contributionship:
Yegana M. kizi Akhundova : A,B C,D,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yegana M. kizi Akhundova
Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology
118, Kazim Kazimzade, Yasamal Avenue, Baku AZ1078, Azerbaijan
tel.: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 22.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.114
UDC 618.3+616-053.3
Janbakhishov T. G., Aliyeva E. M., Gurbanova F. A., Bayramova E. V., Ahmedzadeh V. A.

Impact of Immunization Prophylaxis on the Course of Pregnancy in Rh-Negative Women

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the work was to study the characteristics of the course of pregnancy in women who received Rh immunoprophylaxis.

Materials and methods. 64 pregnant women were examined, the average age of whom was 30.55 ± 7.0 (18–43) years. Out of 64 pregnant women, 24 (37.5%) were pre-pregnant, 40 (62.5%) were re-pregnant. The somatic and obstetric anamnesis of all pregnant women included in this study was studied. The average number of pregnancies in 40 repeat-bearing women with Rh (-) blood was 2.34 ± 0.6 (1–5). The obtained results of the study were subjected to statistical processing. At the same time, a computer program "Statgraph" was used, designed for statistical data processing in a parametric and nonparametric way. The work was carried out on the basis of the Educational and Surgical Clinic of the Azerbaijan Medical University.

Results and discussion. The study of the course of pregnancy in women with no Rh isosensitization made it possible to establish the presence in the first trimester of a high incidence of anemia (27.3%), vomiting and nausea (21.2%), asymptomatic bacteriuria (17.4%), threatened abortions (14.4%).

In the second trimester, there was also a high incidence of anemia (28.6%), asymptomatic bacteriuria (21.4%), threatened abortions (15.7%), exacerbation of chronic pyelonephritis (12.9%), mild preeclampsia (10%).

In the third trimester, a high frequency of the menace of uterine rupture along the scar was 22.6%, the threat of preterm birth was 18.5%, and acute respiratory viral infection was 16.9%. It was found that the frequency of abdominal delivery was 73.4%, the frequency of the vaginal birth was 26.6%.

A study of the condition of newborns made it possible to establish a satisfactory condition in 70%, a moderate condition in 18.8%, and a serious condition in 6.3% of infants. The severity of the condition was determined by the presence of prematurity in 15.6%, weakness of labor and labor stimulation in 6.3%, and the presence of umbilical cord pathology in 6.3%.

None of the newborns had clinical and laboratory manifestations of hemolytic disease of the newborn, which reflects the effectiveness of the prevention of Rh isosensitization, the introduction of anti-D immunoglobulin during pregnancy and after childbirth.

Conclusion. The use of anti-D immunoglobulin after previous births and at a gestational age of 27.7 ± 0.09 weeks in present pregnancy eliminates isosensitization in pregnant women with Rh-negative blood. Timely prophylaxis of anti-D immunoglobulin prevents the development of hemolytic disease of the newborn in this group of women. The use of anti-D immunoglobulin is of great importance to reduce perinatal morbidity and mortality in pregnant women with Rh-negative blood.

Keywords: Rh-positive blood factor, Rh isosensitization, immunization, isoimmunization, anti-Rh (D) immunoglobulin.

Introduction. An urgent problem of modern obstetrics is the presence of isoimmunization by Rh conflict. According to W. Sameer, et.al. [1] 15–20% of white women and 5–10% of African Americans are Rh negative.

It was found that in Asia, America, and India, the frequency of Rh-negative blood is 5% [2, 3, 4].

According to Russian authors, the frequency of Rh isosensitization ranges from 1.2%, which is explained by the high cost of antiresus immunoglobulin and, accordingly, the inability to apply it to all women in this country [4].

According to I. V. Mitra [5], a risk factor for the development of Rh isosensitization in women with Rh-negative blood is transfusion of Rh-positive donor blood. The frequency of this factor, as the cause of Rh isosensitization of women, is 2.9%. The lack of prevention of immunoglobulin antiresus is the cause of rhesus sensitization in 97.1% of pregnant women. Another reason for Rh isosensitization is the exacerbation of herpes and cytamegalovirus infection in 45.9% and the presence of fetoplacental insufficiency in 28.7%.

According to modern studies, it has been established that the use of antiresus immunoglobulin Rh (-) in women in the prevention of Rh sensitization significantly affects the course of pregnancy and the outcome of childbirth [6, 7].

According to L. V. Tkachenko et al., [8] it was found that the management of pregnant women with Rh-negative blood, starting from the early stages of pregnancy (from 8–10 weeks) involves the determination of the antibody titer at least once a month. It is

also important to determine the rhesus and blood type of the spouse of a pregnant woman. In the presence of Rh (-) blood of a Rhesus spouse, immunization is not indicated. With Rh (+) of the spouse's blood, it is important to determine the antibody titer every 4 weeks until 28 weeks of gestation. In the absence of an antibody titer, a pregnant woman is shown to undergo Rh isoimmunization with anti-Rh (D) immunoglobulin at a dose of 1250–1500 IU (250–300 mcg). In the absence of prophylaxis at 28 weeks of pregnancy, the administration of antiresus immunoglobulin is possible in the near term of gestation against the background of the absence of Rh antibodies.

According to scientific research, the use of invasive diagnostic methods, including chorionic villus biopsy, amniocentesis, cerclage, embryo reduction in multiple pregnancies are indications for additional immunoprophylaxis [9, 10].

Prevention of rhesus isoimmunization in the first trimester of pregnancy is carried out by anti-Rh (D) immunoglobulin at a dose of 625 IU (125 mcg), in the second trimester at a dose of 1250–1500 IU (250–300 mcg). It is mandatory to carry out the prevention of Rh immunization in the first trimester after a medical abortion, in the second trimester after spontaneous miscarriage and termination of pregnancy for medical reasons. The effectiveness of Rh immunization prevention is determined 6–12 months after delivery by the presence of antibodies [11, 12].

It has been established that combined, antenatal and postnatal antiresus immunoglobulin prophylaxis reduces the frequency of isosensitization by 100 times [11, 13].

It should be noted that there is no data on the peculiarities of the course of pregnancy in women against the background of the prevention of Rh isosensitization.

The purpose of the work was to study the peculiarities of the course of pregnancy in women who received Rh immunoprophylaxis.

Materials and methods. 64 pregnant women were examined, the average age of whom was 30.55 ± 7.0 (18–43) years.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

Out of 64 pregnant women, 24 (37.5%) were pre-pregnant, 40 (62.5%) were re-pregnant. The somatic and obstetric anamnesis of all pregnant women included in this study was studied.

The average number of pregnancies in 40 repeat-bearing women with Rh (-) blood was 2.34 ± 0.6 (1–5).

The obtained results of the study were subjected to statistical processing. At the same time, a computer program "Statgraph" was used, designed for statistical data processing in a parametric and nonparametric way.

The work was carried out on the basis of the Educational and Surgical Clinic of the Azerbaijan Medical University.

Results and discussion. As a result of the study, the obstetric history of pregnant women with Rh (-) blood was studied. The results of the study were presented in **Table 1**.

Table 1 – Outcomes of previous pregnancies in women with Rh (-) blood and absence of Rh isosensitization (according to obstetric history)

Outcomes of previous pregnancies	Abs.	%
Births	41	55.4
Non-developing pregnancy	19	25.7
Medical abortion	7	9.5
Impaired ectopic pregnancy	2	2.7
Spontaneous miscarriage	5	6.8

Note: The total number of pregnancies is taken as 100%.

As can be seen from **Table 1**, 40 repeat births with Rh (-) blood had childbirth in 55.4% of cases, non-developing pregnancy in 25.7%, medical abortion in 9.5%, spontaneous miscarriage in 6.8%, ectopic pregnancy disorder in 2.7%.

It should be noted that all pregnant women after previous childbirth and termination of pregnancy were injected with anti-D immunoglobulin within 72 hours.

A study of the course of a real pregnancy in 64 women with Rh (-) blood and the absence of Rh isosensitization is presented in **Tables 2, 3, 4**.

Table 2 - Frequency of complications in the first trimester of pregnancy in the absence of Rh isosensitization

Complications of pregnancy	Abs.	%
Early toxicosis	28	21.2
Threat of miscarriage	19	14.4
Acute respiratory viral infection	11	8.3
Anemia	36	27.3
Acute cystitis	12	9.1
Exacerbation of chronic cystitis	3	2.3
Asymptomatic bacteriuria	23	17.4

Note: The total number of pregnancies is taken as 100%.

As can be seen from **Table 2**, in the first trimester of pregnancy, against the background of the absence of Rh isosensitization, there was a high incidence of anemia (27.3%), early toxicosis (21.2%), asymptomatic bacteriuria (17.4%), the threat of miscarriage (14.4%).

The frequency of complications observed in the second trimester in pregnant women with the absence of Rh isosensitization is shown in **Table 3**.

Table 3 – Frequency of complications in the second trimester of pregnancy in the absence of Rh isosensitization

Complications in the second trimester of pregnancy	Abs.	%
Risk of miscarriage	11	15.7
Premature discharge of amniotic fluid	2	2.9
Partial detachment of a normally located placenta	3	4.3
Exacerbation of chronic pyelonephritis	9	12.9
Isthmic-cervical insufficiency	3	4.3
Mild preeclampsia	7	10
Asymptomatic bacteriuria	15	21.4
Anemia	20	28.6

As can be seen from **Table 3**, pregnant women with the absence of Rh isosensitization have a high incidence of anemia (28.6%), asymptomatic bacteriuria (21.4%), the threat of miscarriage (15.7%), exacerbation of chronic pyelonephritis (12.9%), mild preeclampsia (10%).

The frequency of complications in the third trimester of pregnancy is shown in **Table 4**.

Table 4 – Frequency of complications in the third trimester of pregnancy in the absence of Rh isosensitization

Frequency of complications in the third trimester of pregnancy	Abs.	%
Threat of premature birth	23	18.5
Premature birth	8	6.5
Chronic fetal hypoxia	8	6.5
Premature discharge of amniotic fluid	2	1.6
Threat of uterine rupture along the scar	28	22.6
Partial premature detachment	2	1.6
Normally located placenta	5	4.0
Pelvic presentation of the fetus	9	7.3
Mild preeclampsia	4	3.2
Lack of water	6	4.8
Acute respiratory viral infection	21	16.9
Gestational pyelonephritis	8	6.5

As can be seen from **Table 4**, pregnant women with no rhesus isosensitization in the third trimester of pregnancy had a high frequency of threat of uterine rupture along the scar (22.6%), threat of premature birth (18.5%), acute respiratory viral infection (16.9%).

Preterm labor (6.5%), chronic fetal hypoxia (6.5%), gestational pyelonephritis (6.5%), mild preeclampsia (6.5%) were noted with a slightly lower frequency.

All pregnant women with Rh (-) blood had a Coombs reaction during pregnancy. Ultrasound and Doppler studies were performed to assess the condition of the fetus, placenta, as well as to determine the state of uteroplacental blood flow.

As a result of the study, the absence of clinical, functional, laboratory manifestations of Rh isosensitization was established.

All pregnant women at 28.7 ± 0.09 weeks of gestation were immunized with anti-D immunoglobulin. The absence of Rh isosensitization is shown in **Table 5**.

Table 5 – Outcome of childbirth in women in labor with the absence of Rh isosensitization

Features of childbirth	Abs	%
Premature birth through the natural birth canal	15	23.4
Premature birth by caesarean section	39	60.9
Timely delivery through the natural birth canal	2	3.12
Timely delivery by caesarean section	8	12.5

As can be seen from **Table 5**, 73.4% of women (n = 47) underwent cesarean section at 38.9 ± 1.8 weeks, 26.6% (n = 17) had childbirth through the natural birth canal.

64 newborns were born from 64 women with no rhesus isosensitization, while 48 newborns (75%) were in satisfactory condition, 12 (18.8%) were in moderate condition, 4 children (6.3%) were in serious condition.

There were no stillbirths among the examined women.

The severity of the condition of newborns was determined by the presence of premature labor (n = 10), weakness of labor activity and the need for stimulation of labor activity (n = 4) and pathology of the umbilical cord (n = 2).

The features of the course of the early neonatal period in newborns born to mothers with rhesus isosensitization are presented in **Table 6**.

As can be seen from **Table 6**, 62.3% of newborns had an uncomplicated course of the early neonatal period. The condition after chronic hypoxia was noted in 10.4% (n = 8), respiratory distress syndrome in 14.3%, morphofunctional immaturity in 5.2%, cerebrovascular accident of the I and II degree in 5.2%, manifestation of intrauterine infection in 2.6% of cases.

In the early neonatal period, all newborns were determined by the Rh and blood type of the newborn from mothers with no Rh isosensitization.

Table 6 – Features of the course of the early neonatal period of newborns born from mothers with the absence of Rh isosensitization

Course of the early neonatal period	Abs.	%
Uncomplicated flow	48	62.3
Condition after chronic intrauterine fetal hypoxia	8	10.4
Respiratory distress syndrome	11	14.3
Morphofunctional immaturity	4	5.2
Violation of cerebral circulation of the III degree	4	5.2
Clinical and laboratory manifestations of intrauterine infection	2	2.6

As can be seen from **Table 7**, 58 (90.6%) newborns had Rh (+) blood factor, 6 newborns (9.4%) had Rh (-) blood factor.

Table 7 – Frequency of occurrence of Rh factor and blood group in a newborn from a mother with no Rh isosensitization

Rh and newborn blood group	Abs.	%
O (I), Rh (+) positive	20	31.3
A (II), Rh (+) positive	24	37.5
B (III), Rh (+) positive	10	15.6
AB(IV), Rh (+) positive	4	6.25
O (I), Rh (-) negative	2	3.1
A (II), Rh (-) negative	2	3.1
B (III), Rh (-) negative	1	1.6
AB (IV), Rh (-) negative	1	1.6

All maternity women with Rh-positive blood factor underwent repeated prevention of Rh isosensitization by administration of anti-D immunoglobulin.

It should be noted that, despite the numerous scientific studies of the pathogenesis and clinic of Rh-conflict pregnancy, the frequency of Rh-sensitized women remains high.

The use of anti-Rh immunoglobulin in pregnant women significantly reduces the risk of Rh isosensitization, reduces the frequency of complications during pregnancy and childbirth.

According to the Cochrane Guidelines, the administration of anti-D immunoglobulin during first 72 hours after delivery significantly reduces the risk of Rh-D immunization in women with Rh-negative, and, accordingly, the frequency of hemolytic disease of the fetus (HDF) and newborn (HDN).

To date, there are no specific data on the dose of the immunoglobulin antidote used. The authors believe that the use of one dose (300 mcg) of the drug is sufficient to prevent sensitization by the Rh factor [3, 4, 6].

There is also no consensus on the timing of immunization of pregnant women.

The authors recommend at 28 weeks of pregnancy, during which isoimmunization should be carried out, while the process of transition of erythrocytes of Rh-positive fetal blood may occur at an earlier date.

In our study, immunization was also carried out with anti-D immunoglobulin at 28.7 ± 0.09 weeks at a dose of 300 mcg (1500 IU), which affected the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth and the absence of Rh-positive blood in HDF and HDN fetuses.

It should be noted that the prevention of rhesus isosensitization in the UK was carried out in the 50s of the last century, which significantly reduced the mortality from HDN.

It was found that the frequency of HDN for 2180 births was 1 case.

The improvement of neonatal care and preventive measures currently has allowed to significantly reduce the mortality rate from HDN [7, 12].

It has been established that in economically developed countries, the prevention of Rh sensitization by the introduction of anti-Rh immunoglobulin forms the basis of existing protocols [9].

The study made it possible to establish the effectiveness of both intravenous and intramuscular anti-D immunoglobulin [23].

There are also data on the effectiveness of a single administration of immunoglobulin (1500 IU) at 28–37 weeks of pregnancy.

The effectiveness of the prevention of isosensitization is 76%.

The conducted study allows us to establish that the use of a single dose of immunoglobulin prevents sensitization during subsequent pregnancies.

Our prevention before the present pregnancy and the use of immunoglobulin in the dynamics of pregnancy is effective, has no local and systemic allergic reactions and significantly reduces perinatal morbidity and mortality in pregnant women with Rh-negative blood.

Thus, the study of the peculiarities of the course of pregnancy in women without Rh isosensitization allowed us to establish the presence in the first trimester of a high frequency of anemia (27.3%), early toxicosis (21.2%), asymptomatic bacteriuria (17.4%), the threat of miscarriage (14.4%).

In the second trimester, a high frequency of anemia (28.6%) was also noted, asymptomatic bacteriuria (21.4%), threat of miscarriage (15.7%), exacerbation of chronic pyelonephritis (12.9%), mild preeclampsia (10%).

In the third trimester, a high frequency of the threat of uterine rupture along the scar was determined by 22.6%, the threat of premature birth by 18.5%, acute respiratory viral infection by 16.9%.

It was found that the frequency of abdominal delivery was 73.4%, delivery through the natural birth canal 26.6%.

The study of the condition of newborns allowed to establish a satisfactory condition in 70%, a state of moderate severity in 18.8%, a serious condition in 6.3%. The severity of the condition was determined by the presence of prematurity in 15.6%, weakness of labor and stimulation of labor in 6.3% and the presence of umbilical cord pathology in 6.3%.

None of the newborns had clinical and laboratory manifestations of hemolytic disease of the newborn, which reflects the effectiveness of the prevention of rhesus isosensitization, the introduction of anti-D immunoglobulin during pregnancy.

Conclusion

1. The use of anti-D immunoglobulin after previous childbirth and at the gestation period of 27.7 ± 0.09 weeks with a non-standing pregnancy makes it possible to exclude isosensitization in pregnant women with Rh-negative blood.
2. Timely prevention of anti-D immunoglobulin prevents the development of hemolytic disease of the newborn in this contingent of women.
3. The use of anti-D immunoglobulin is of great importance for reducing perinatal morbidity and mortality in pregnant women with Rh-negative blood.

Perspectives of further research. This study will identify risk factors for the development of isosensitization and hemolytic disease of the fetus and newborn in patients with Rh-negative blood who have not received immunoglobulin prophylaxis. Further studies will reveal the effectiveness of intrauterine hemotransfusion in patients with isosensitization and clinical and laboratory manifestations of HDF.

References

1. Sameer W, Muhammad A. Hemolytic Disease of the Newborn Treatment & management. Drugs & Disease Pediatrics. *Cardiac Disease and Critical Care Medicine*. 2017.
2. Aitken SL, Tichy EM. RhOD immune globulin products for prevention of alloimmunization during pregnancy. *Am J Health Syst Pharm*. 2015 Feb 15;72(4):267-76. PMID: 25631833ю doi: 10.2146/ajhp140288
3. Boggione CT. Genotyping approach for non-invasive foetal RHD detection in an admixed population. *Blood Transfus*. 2017 Jan;15(1):66-73. PMID: 27136427. PMCID: PMC5269430. doi: 10.2450/2016.0228-15
4. Chilcott J, Lloyd Jones M, Wight J, Forman K, Wray J, Beverley C, et al. A review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of routine anti-D prophylaxis for pregnant women who are rhesus-negative. *Health Technol Assess*. 2003;7(4):60-62. doi: 10.3310/hta7040
5. Mitra IV. *Optimizatsiya metodov profilaktiki, diagnostiki i lecheniya rezus-sensibilizatsii* [Optimization of methods of prevention, diagnosis and treatment of Rh sensitization]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2010. 21 p. [Russian]
6. Markelova AN. Novyy podkhod k vedeniyu beremennykh zhenshchin s rezus-otritsatelnoy krovyu s rannikh srokov beremennosti. [A new approach to the management of pregnant women with Rh-negative blood from the early stages of pregnancy]. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2011;11(2):330-332. [Russian]
7. Markelova AN. *Optimizatsiya vedeniya beremennykh zhenshchin s rezus-otritsatelnoy krovyu* [Optimization of management of pregnant women with Rh-negative blood]. Abstr. PhDr. (Med.). Samara; 2013. 117 p. [Russian]
8. Tkachenko LV, Kostenko TI, Sviridova NI, Gritsenko IA. Profilaktika rezus-izoimmunizatsii beremennykh zhenshchin [Prevention of Rh-isoimmunization of pregnant women]. *Lekarstvennyy vestnik*. 2018; 71(12):27-30. [Russian]
9. Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;(1):CD007885. PMID: 23440818. doi: 10.1002/14651858.CD007885.pub2
10. Zwingerman R. Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37(9):784-790. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30148-1
11. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No 181: Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):57-70. PMID: 28742673. doi: 10.1097/AOG.0000000000002232
12. Isakhanov MA. Profilaktika i neinvazivnaya diagnostika gemoliticheskoy bolezni ploda [Prevention and noninvasive diagnosis of fetal hemolytic disease]. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2019;4(59):1-8. [Russian]
13. Delaney M, Matthews DC. Hemolytic disease of the fetus and newborn: managing the mother, fetus, and newborn. *Hemotology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015:146-151. PMID: 26637714. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.146

УДК 618.3+616-053.3

ВПЛИВ ПРОФІЛАКТИКИ ІМУНІЗАЦІЇ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З РЕЗУС НЕГАТИВНОЮ КРОВ'Ю

Джанбахишов Т. Г., Алієва Е. М., Гурбанова Ф. Ф., Байрамова Е. В., Ахмедзаде В. А.

Резюме. *Мета.* Вивчення особливостей перебігу вагітності у жінок, які отримали резус імунопрофілактику.

Матеріал та методи. Обстежено 64 вагітних, середній вік яких становив 30,55±7,0 (18-43) років. З 64 вагітних 24 (37,5%) були першовагітні, 40 (62,5%) - повторновагітні.

Результати. Вивчення особливості перебігу вагітності у жінок з відсутністю резус ізосенсибілізації дозволило встановити наявність у І триместрі високої частоти анемії (27,3%), раннього токсикозу (21,2%), безсимптомної бактеріурії (17,4%), загрози викидня (14,4%). У ІІ триместрі також відзначалася висока частота анемії (28,6%), безсимптомної бактеріурії (21,4%), загрози викидня (15,7%), загострення хронічного пієлонефриту (12,9%), прееклампсії легкої стадії (10%). У ІІІ триместрі визначалася висока частота загрози розриву матки по рубцю 22,6%, загрози передчасних пологів 18,5%, гострої вірусної респіраторної інфекції 16,9%.

Дослідження стану новонароджених дозволило встановити задовільний стан 70%, стан середньої тяжкості 18,8%, тяжкий стан 6,3%. Тяжкість стану була визначена наявністю недоношеності у 15,6%, слабкістю пологової діяльності та проведенням стимуляції пологової діяльності у 6,3% та наявність патології пуповини у 6,3%. У новонароджених не відмічалась наявність клініко-лабораторних проявів гемолітичної хвороби новонародженого, що відображає ефективність проведення профілактики резус ізосенсибілізації введенням анти-Д імуноглобуліну при вагітності та після пологів.

Висновки. Застосування анти-Д імуноглобуліну після попередніх пологів та у терміни гестації 27,7±0,09 тижнів при несправжній вагітності дозволяє виключити ізосенсибілізацію у вагітних із резус негативною кров'ю. Своєчасна профілактика анти-Д імуноглобуліну запобігає розвитку гемолітичної хвороби новонародженого у даного контингенту жінок. Застосування анти-Д імуноглобуліну має велике значення для зниження перинатальної захворюваності та смертності у вагітних із резус негативною кров'ю.

Ключові слова: резус позитивний фактор крові, резус ізосенсибілізація, імунізація, ізоімунізація, антирезус (Д) імуноглобулін.

ORCID and contributionship:
Turab G. oglu Janbakhishov : A,C,E,F
Elmira M. kizi Aliyeva : A,C,E,F
Farah A. kizi Gurbanova, : A,C,E,F
Vusalya A. kizi Ahmadzade : A,B,D

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

CORRESPONDING AUTHOR
Turab G. oglu Janbakhishov
Azerbaijan Medical University,
Educational And Surgical Clinic,
Obstetrics and Gynecology-2 Department
14, Gasimzade Str., Baku AZ 1022, Republic of Azerbaijan
tel: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.120
UDC 616.36-004-07=111
Dorofieieva V.[1], Borysenko T.[2], Fedota O.[1]

Diagnosis of Liver Cirrhosis on the Background of Mutations H63D of the *HFE* Gene and H1069Q of the *ATP7B* Gene associated with Hemochromatosis and Wilson's Disease (Clinical Case)

[1]V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, Kharkiv, Ukraine
[2] MNPE «City Clinical Hospital No. 13» of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

The purpose of the study was to ilustrate the analysis of etiological factors of liver cirrhosis using clinical and anamnestic data and the results of instrumental, laboratory and genetic researches.

Materials and methods. The data of anamnesis and objective examination, results of instrumental, laboratory and genetic research methods are evaluated and analyzed. Modern protocols and medical literature were used.

Results and discussion. Clinical case of the patient, 52 years old. Complaints of weakness, pain in the left hypochondrium, taste of iron, convulsions of the upper and lower extremities. Laboratory and instrumental methods of research allowed to establish the following indicators in the patient: erythrocytopenia, thrombocytopenia, neutropenia, persistent lymphocytosis, lecopenia, decreased platelet count, increased average erythrocyte volume and average hemoglobin content in one erythromycin distribution, albuminemia, increased beta globulin, decreased albumin to globulin ratio, increased liver enzymes (ALT, AST, bilirubin direct) and GGT, blood iron metabolism (COPD and iron levels), iron saturation and iron ferritin saturation, negative immunological analysis for antinuclear antibodies (ANA), HbS Ag and anti-HCV were not detected. The patient was consulted by a hematologist, lymphoproliferative diseases were excluded. On the basis of data on hepatosplenomegaly, portal hypertension, varicose veins of the esophagus, lymphadenopathy, excluding nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic fatty liver disease, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, biliary cirrhosis, diagnosed with a diagnosis on the detection of mutations that cause hemochromatosis and Wilson's disease. Molecular genetic studies have shown the following results: the H63D mutation of the *HFE* gene in the heterozygous state and the H1069Q mutation of the *ATP7B* gene in the heterozygous state were detected.

Mutation testing and phenotype prediction based on genotype opens up prospects not only for personalized therapy, but also for the development of new treatment strategies. The literature provides data about new therapies with different mechanisms of action and discusses studies on Bis-choline tetrathiomolybdate in patients, pre-clinical studies of a novel chelator methanobactin and animal studies exploring cures for WD with gene therapy using adeno-associated vectors that introduce *ATP7B* into liver cells.

Conclusion. The clinical case showed the need to involve specialists in various specialties and a set of research methods to establish the etiology of liver cirrhosis and further etiopathogenetic treatment and the formation of risk groups for primary prevention among relatives.

Keywords: liver cirrhosis, hepatosplenomegaly, hemochromatosis, Wilson's disease, heterozygote.

Introduction. Studies of genetic pathologies are especially relevant because they are found in all countries and ethnic groups. Their prevalence is increasing due to the reduction of selection pressure against the background of improving the level of medical care, the development of modern research and treatment methods [1]. Inbreeding significantly increases the probability of monogenic pathology in offspring. This problem needs special attention, as genetic diversity requires the involvement of 5,000 people, while the population of some settlements does not reach this figure, which increases the risk of consanguineous marriages with the emergence of descendants of genetic pathologies [2]. Genetic diseases, in particular monogenic, have unfavorable effects on public health, require significant material and moral resources for the support, care and treatment of patients, lead to disability and mortality [3].

Among these pathologies a special place is occupied by diseases with predominant affection of the gastrointestinal tract [4]. The issues of interpretation of clinical signs and laboratory parameters, differential diagnosis in patients with hepatosplenomegaly and liver cirrhosis are relevant, without which it is impossible to conduct further adequate etiopathogenetic therapy or prescribe symptomatic therapy. An important tool is genetic research with testing for mutations in various genes, followed by a definitive diagnosis and prognosis in patients with hepatosplenomegaly. It can be caused by metabolic disorders associated with genetic pathologies such as hemochromatosis,

Wilson's disease, Niemann-Pick disease, Gaucher disease, amyloidosis and others.

Hemochromatosis (OMIM 235200) is an autosomal recessive disorder of iron metabolism, in which the body accumulates its excess with subsequent deposition in various organs, due to excessive absorption of iron due to hepcidin deficiency, which leads to organ failure and the development of debilitating conditions [5]. The genetic heterozygosity of hemochromatosis is described – the number of genes, *HFE, HJV, HAMP, TFR2,* and *SLC40A1* have been identified as causative of HH types 1, 2a, 2b, 3, and 4, respectively. All of them have an autosomal recessive inheritance, except for type 4 with autosomal dominant inheritance [6]. The prevalence of hemochromatosis among Europeans is about 1:500 [4]. The frequency of heterozygous carriers of mutations that cause the development of hemochromatosis is 1:20. Wilson's disease (OMIM 277900) is an autosomal recessive disease characterized by the accumulation of intracellular copper in the liver with subsequent hepatic and neurological disorders due to decreased levels of ceruloplasmin in blood plasma [7], that is caused by homozygous or compound heterozygous mutation in the *ATP7B* gene (OMIM 606882) on chromosome 13q14. The prevalence of Wilson's disease in the world is 3:100,000 [8]. Frequency of heterozygous carrier of the mutation causing development of Wilson's disease is 1:90 [9].

The purpose of the study was to illustrate the analysis of etiological factors of liver cirrhosis using clinical and anamnestic data and the results of instrumental, laboratory and genetic research.

Materials and methods. The patient was observed in the municipal non-profit enterprise «City Clinical Hospital No.13» of the Kharkiv City Council in 2021-2022. Clinical and genealogical, instrumental – ultrasound (Philips 550, Philips), MSCT (Philips Brilliance 64, Philips), laboratory – biochemical (Cobas 6000, Roche Diagnostics), enzyme-linked immunosorbent assay (Eurostar UN Plus Plus fluorescence microscope, EUROIMM), molecular genetic research methods were used. Genetic testing was performed to determine the H1069Q mutation (rs76151636, according to HGVS nomenclature c.3207C> A, p.His1069Gln) in the *ATP7B* gene (OMIM 606882), associated with the Wilson's disease, the C282Y (rs 1800562, according to HGVS nomenclature c.845G>A, p.Cys282Tyr) and the H63D mutation (rs1799945, according to HGVS nomenclature c.187C> G, p.His63Asp) in the *HFE* gene (OMIM 613609), associated with the hemochromatosis. The data of modern recommendations and clinical protocols [10, 11], medical literature and genetic databases (OMIM) were analyzed.

Informed consent was obtained from the patient. Ethical considerations.

The study conforms to the Helsinki Declaration (1997), the Convention on Europe on Human Rights and Biomedicine (1997), the International Code of Medical Ethics (1983), ICHGSP (2002), and Commission for Ethics and Bioethics, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University (protocol No. 5 dated 04.13.2022).

Research results. Clinical case: patient V., 52 years old, after suffering from acute respiratory disease for the first time complained of weakness, pain in the left hypochondrium, taste of iron in the mouth, cramps in the lower and upper extremities. From the anamnesis it is known that the patient has bronchial asthma and early menopause, from the age of 46, although the first manifestations appeared at the age of 44. According to the patient, she had allergic reactions in the form of erythema and itchy skin, subconsciously avoids iron-containing products, does not drink alcohol.

Overall condition is relatively satisfactory. Body mass index is 19.5, skin and mucous membranes are pale pink, palmar erythema. She had vesicular respiration in the lungs, clear heart tones, rhythmic, heart rate – 80, blood pressure – 120/80. The tongue is moist, covered with white plaque at the root, the abdomen is soft, sensitive to palpation in the left and right hypochondriums, the liver protrudes are three centimeters below the edge of the costal arch, the spleen is one and a half centimeters. Defecation and diuresis are without features. There is no peripheral edema.

The patient was assigned the following laboratory tests: general blood test, biochemical blood test, immunological test, HbS Ag and anti-HCV test and the following results were obtained (**Table**).

Table – Patient V., 52 years old. Results of laboratory tests

Indicator	Result	Norm
General blood test		
Leukocytes	**3.4*10^9/L**	4.5-10.0*10^9/L
Erythrocytes	**3.94*10^12/L**	4.1-5.1*10^12/L
Hemoglobin	130 g/L	120-140 g/L
Hematocrit	393	350-500
Platelet level	**71*10^9/L**	150-400*10^9/L
Thrombocrit	**58**	100-500
Average volume of erythrocytes	**100 fL**	80.00-99.00 fL

End of table

Indicator	Result	Norm
Average content of hemoglobin in one erythrocyte	**33.0 pg**	26.5 pg
Average concentration of hemoglobin in erythrocytes	332 g/L	320.00-360.00 g/L
Width of the distribution of erythrocytes by volume	13.6%	10.00-15.00 %
Average platelet volume	8.1 fL	7.00-11.00 fL
Width of distribution of thrombocytes by volume	**9.3%**	10.00-18.00 %
Lymphocytes	**52.2%**	20-45 %
Monocytes	4.8%	2-10 %
Granulocytes	43.0%	40.00-70.00 %
Lymphocytes	1.7*10^9/L	0.6-4.1*10^9/L
Monocytes	0.1*10^9/L	0.10-0.90*10^9/L
Granulocytes	**1.6*10^9/L**	2.00-7.80*10^9/L
Erythrocyte sedimentation rate	5 mm/hr	2-15 mm/hr
Rod nuclear granulocytes	1%	1-5%
Segmental granulocytes	41%	40-70%
Basophils	0%	0-1%
Eosinophils	1%	1-5%
Lymphocytes	**53%**	20-45%
Monocytes	4%	3-11%
Biochemical analysis of blood		
Albumin	**42.7%**	56.6-66.8 %
Albumin	38.6 g/L	35-52 g/L
Ceruloplasmin	39.1 mg/dL	15-60 mg/dL
Alpha globulins 1	4.6%	3.0-5.6 %
Alpha globulins 2	7.6%	6.9-10.5 %
Beta globulins	**31.6%**	7.2-12.5 %
Gamma globulins	13.5%	12.8-19.2 %
A/G	**0.74**	1.55-1.64
Total bilirubin	20.43 micromoles/L	5-21 micromoles/L
Bilirubin indirect	13.03 micromoles/L	3.4-15.4 micromoles/L
Bilirubin direct	**7.4 micromoles/L**	up to 6.8 micromoles/L
Alanine aminotransferase	**88.53 U/L**	up to 32 U/L
Aspartate aminotransferase	**90.98 U/L**	up to 31 U/L
Gamma-glutamyl transferase	**70.14 U/L**	7-32 U/L
Total iron binding capacity of blood	**72.4 micromoles/L**	45-72 micromoles/L
Iron	**39.69 micromoles/L**	9.0-30.4 micromoles/L
Saturation of transferrin with iron	**51%**	15-50 %
Creatinine	60.17 micromoles/L	53-97 micromoles/L
International normalized relationship (INR)	1.10	0.85-1.25
Prothrombin index according to Quick	92%	85-125%
Prothrombin time	13.0 seconds	8.5-14 seconds
Glucose on an empty stomach (T34025)	3.4 mmol/l	up to 5.5 mmol/l
Blood test for hormones		
Ferritin (FER)	**204 ng/mL**	6-159 ng/mL
Immunological analysis		
Antimitochondrial antibodies (AMA, IFT method)	<1:100	<1:100 – negative result
Antinuclear antibodies (ANA, IFT method)	1<100	<1:100 – negative result
Analysis for HbS Ag and anti-HCV		
Hepatitis B (PCR method) (plasma EDTA)	Not found	Not found
Hepatitis C, PCR qualitative study (plasma EDTA)	Not found	Not found

The patient also underwent ultrasound and MSCT and the following results were obtained:

Ultrasound: diffuse changes in the liver parenchyma of the fibro-fatty type, it is impossible to exclude cirrhosis. Hepatosplenomegaly. Visceral lymphadenopathy.

MSCT: hepatosplenomegaly, CT signs of portal hypertension. Varicose veins of the distal 1/3 of the esophagus, liver cirrhosis. Few lymph nodes of the retroperitoneal space and abdominal cavity, paracardiac and lower paraesophageal groups of the thoracic cavity, which require differential diagnosis with lymphoproliferative disease. Hematologist consultation is recommended. Dolichosigma. Diverticulosis of the sigmoid colon. CT signs of organic pathology of the brain were not detected. CT signs of polysegmental osteochondrosis, spondyloarthritis, initial manifestations of spinal spondylosis.

Laboratory and instrumental methods of research allowed to establish the following indicators in the patient: erythrocytopenia, thrombocytopenia, neutropenia, persistent lymphocytosis, *leukopenia*, decreased platelet count, increased average erythrocyte volume and average hemoglobin content in one erythromycin distribution, albuminemia, increased beta globulin, decreased albumin to globulin ratio, increased liver enzymes (ALT, AST, bilirubin direct) and GGT, blood iron metabolism (COPD and iron levels), iron saturation and iron ferritin saturation, negative immunological analysis for antinuclear antibodies (ANA), HbS Ag and anti-HCV were not detected.

The patient was consulted by a hematologist. Lymphoproliferative diseases were excluded.

On the basis of data on hepatosplenomegaly, portal hypertension, varicose veins of the esophagus, lymphadenopathy, excluding NAFLD, alcoholic fatty liver disease, viral hepatitis, autoimmune hepatitis, biliary cirrhosis, diagnosed with a diagnosis on the detection of mutations that cause hemochromatosis and Wilson's disease.

Molecular genetic studies have shown the following results: the H63D mutation of the *HFE* gene in the heterozygous state and the H1069Q mutation of the *ATP7B* gene in the heterozygous state were detected.

Discussion. The results obtained by us on clinical and laboratory signs and genotype of the patient and their relationship should be analyzed together with the experience of other researchers to determine further adequate pathogenetic and symptomatic therapy and understand the prognosis.

The literature describes cases of a combination of several hereditary diseases in patients. The work of Tuluzanovskaya et al. (2018) presents the results of a clinical genetic study of 90 patients with mixed and abdominal forms of Wilson's disease, which revealed mutations in the *HFE* gene in 30% of patients. The data show that 25 patients are heterozygotes by mutations in the *HFE* gene and 2 patients are homozygotes and compound heterozygotes [12].

The research by Makukh, Gaibonyuk et al. (2019) is devoted to determining the prevalence of the H1069Q mutations of the *ATP7B*, C282Y and H63D genes of the *HFE* gene and to establishing the contribution of hereditary hemochromatosis and Wilson's disease to the etiology of hepatobiliary disorders of unknown origin. A study of a group of 120 patients showed that the frequency of the HFD mutations in the *HFE* gene is 28.57%. As a result of a genetic study of the major in the European population mutation of the H1069Q gene *ATP7B* was found in four people (4%), who later confirmed the diagnosis of Wilson-Konovalov disease [4].

The data obtained by colleagues indicate a significant proportion of patients with lifelong progressive hepatocyte damage due to mutations and the need for continuous monitoring and treatment, the formation of risk groups for primary prevention among relatives.

Results of genetic analysis of a patient with hemochromatosis and Wilson's disease at the same time, described by Abuzetun et al. (2008), showed that the patient was heterozygous for mutations C282Y and H63D. Laboratory studies of this patient showed an increase in ferritin levels, transferrin saturation >90%, and subsequent liver biopsy showed diffuse fibrous changes. Although the mutation that causes Wilson's disease in this patient differs from the patient's mutation in our clinical case, they have similar clinical manifestations [13].

In the work of Dib et al. (2006) it is stated that hemochromatosis was detected in patients aged our patient and at the age close to this indicator – 52, 55 and 57 years [14].

A clinical case of a genetic disorder of combined metal metabolism – Wilson's disease and hemochromatosis caused by heterozygous carriers of the C282Y and H63D mutations of the «hereditary hemochromatosis gene», described by Grechanina et al. (2019) has both common and distinctive features. The clinical picture of the patient described by other authors is characterized by neurodegenerative symptoms, while the patient described by us showed limb cramps, which is a sign of damage to the nervous system, and there are other symptoms and results of laboratory tests that coincide: signs of liver cirrhosis, splenomegaly, portal hypertension, skin rashes, regarded as a history of allergies, elevated iron levels, AST, ALT [15].

Among the clinical variants and conditions described in the literature [16] in patients with mutations associated with hemochromatosis, except different types of hemochromatosis, were noted: hereditary cancer-predisposing syndrome, abdominal pain,

peripheral neuropathy, pain, abnormal peripheral nervous system morphology, abnormality of the male genitalia, behavioral abnormality, abnormality of the nervous system, cutaneous photosensitivity, porphyrinuria, porphyria cutanea tarda, susceptibility to porphyria variegata, susceptibility to Alzheimer disease, susceptibility to transferrin serum level quantitative trait locus 2, microvascular complications of diabetes 7, not provided, Alzheimer disease, cardiomyopathy, bronze diabetes.

Information on the conditions described above, which are the result of the pleiotropic effect of the studied mutations, will be useful for differential diagnosis and prevention of their development and symptomatic therapy.

According to the literature on hemochromatosis [16], the distribution of heterozygous and homozygous variants of carrriers showed that the majority of patients are aged 50-65 years, especially the age group 50-55 years. Therefore, it is important to monitor patients, in particular, with hepatosplenomegaly of the appropriate age groups to determine their future prognosis.

It is important to note that until the age of 52 the patient had no complaints of signs of gastrointestinal disorders, but the treatment revealed an irreversible stage of the disease – cirrhosis of the liver, which required treatment with diet, L-ornithine-L-aspartate, lactulose, beta-blockers, venotonics, enterosorbents, diuretic therapy, intestinal decontamination, zinc salts [17].

The mutant allele frequency, associated with hemochromatosis, ranges from 0.00015 in East Asian to 0.05766 in the European (non-Finnish) population [16], which indicates the relevance of carriers identification in Eastern European countries, including Ukraine. According to OMIM, the H1069Q mutation of the *ATP7B* gene is the most common relative to others in this gene, in Eastern Europe, so it is important in our country to determine it [18].

Mutation testing and phenotype prediction based on genotype opens up prospects not only for personalized therapy, but also for the development of new treatment strategies. The literature [19] provides data about new therapies with different mechanisms of action and discusses studies on Bis-choline tetrathiomolybdate (TTM) in patients, pre-clinical studies of a novel chelator methanobactin and animal studies exploring cures for WD with gene therapy using adeno-associated vectors (AAVs) that introduce ATP7B into liver cells.

Conclusion. The clinical case showed the need to involve specialists in various specialties and a set of research methods to establish the etiology of liver cirrhosis and further etiopathogenetic treatment and the formation of risk groups for primary prevention among relatives.

Perspectives of further research. Mutations and their combinations associated with the gastrointestinal tract pathologies, in particular, the liver, in patients and persons from risk groups cause a higher severity of the developing pathology, and their timely detection allows predicting the course of the disease, conducting differential diagnostics and choosing an adequate therapy regimen.

References

1. Kardia SL, Modell SM, Peyser PA. Family-centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease. *Am J Prevent Med*. 2003;24(2):143–151. doi: 10.1016/s0749-3797(02)00587-1
2. Laikre L, Hohenlohe PA, Allendorf FW, Bertola LD, Breed MF, Bruford MW, et al. Authors' Reply to Letter to the Editor: Continued improvement to genetic diversity indicator for CBD. *Conserv Genet*. 2021;22:533–536. doi: 10.1007/s10592-021-01359-w
3. Nakaz MOZ Ukrainy №641/84 vid 31.12.2003. Pro udoskonalennya medyko-henetychnoi dopomohy v Ukraini [On the improvement of medical and genetic care in Ukraine]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va641282-03#Text
4. Haybonyuk IYe, Makukh HV, Tyrkus MYa, Tretyak BI, Yadzhyn LM. Mutatsiyi h1069q hena ATP7B ta C282Y ta H63D hena HFE v osib z hepatobiliarnymy zakhvoryuvannyamy nez'yasovanoho Henezu [H1069q mutations in the ATP7B and C282Y and H63D genes of the HFE gene in individuals with hepatobiliary disease of unknown origin]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2019;2(1):224-228. [Ukrainian]
5. Porter JL, Rawla P. Hemochromatosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430862/
6. Moreno-Risco MB, Méndez M, Moreno-Carralero MI, López-Moreno AM, Vagace-Valero JM, Morán-Jiménez MJ. Juvenile Hemochromatosis due to a Homozygous Variant in the HJV Gene. *Case Rep Pediatr*. 2022 Apr 11;2022:7743748. PMID: 35449524. PMCID: PMC9017560. doi: 10.1155/2022/7743748
7. Umair M, Alfadhel M. Genetic Disorders Associated with Metal Metabolism. *Cells*. 2019;8(12):1598. PMID: 31835360. PMCID: PMC6952812. doi: 10.3390/cells8121598
8. Stepanov Y, Zavhorodnia N, Zavhorodnia O. Overlap of Wilson's disease and non-alcoholic fatty liver disease: is coexistence possible (clinical case and literature review). *Gastroenterology*. 2021;55(1):42–48. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229435

9. Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Sep 6;4(1):21. PMID: 30190489. PMCID: PMC6416051. doi: 10.1038/s41572-018-0018-3
10. Spadkovyi hemokhromatoz: rekomendatsiyi ACG 2019 [Hereditary hemochromatosis: ACG 2019 recommendations]. [Ukrainian]. Available from: https://www.umj.com.ua/article/170074/spadkovij-gemohromatoz-rekomendatsiyi-acg-2019
11. Vosstanovitelnoe lechenie patsientov s nevrologicheskimi formami bolezni Vilsona-Konovalova [Rehabilitative treatment of patients with neurological forms of Wilson-Konovalov disease]. [Russian]. Available from: https://www.umj.com.ua/article/69383/vosstanovitelnoe-lechenie-pacientov-s-nevrologicheskimi-formami-bolezni-vilsona-konovalova
12. Tuluzanovskaya IG, Balashova MS, Zhuchenko NA, Glotov OS, Glotov AS, Filimonov MI, et al. Mutations in the HFE gene causing hereditary hemochromatosis in patients with Wilson disease. *Exp Clin Gastroenterol*. 2018;11(159):33-37. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-33-37
13. Abuzetun JY, Hazin R, Suker M, Porter J. A rare case of hemochromatosis and Wilson's disease coexisting in the same patient. *J National Med Association*. 2008;100(1):112–114. doi: 10.1016/s0027-9684(15)31185-8
14. Dib N, Valsesia E, Malinge MC, Mauras Y, Misrahi M, Calès P. Late onset of Wilson's disease in a family with genetic haemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(1):43–47. PMID: 16357618. doi: 10.1097/00042737-200601000-00008
15. Grechanina YuB, Molodan LV, Zabelina AA. Sluchay sochetanogo narusheniya obmena metallov – bolezni Vilsona-Konovalova i gemokhromatoza, obuslovlennogo geterozigotnym nositelstvom mutatsiy S282Y i H63D gena nasledstvennogo gemokhromatoza [A case of combined metal metabolism disorder - Wilson-Konovalov disease and hemochromatosis due to heterozygous carrier of mutations C282Y and H63D gene of hereditary hemochromatosis]. *Klinichna genetika i perinatalna diagnostika*. 2019;1(6):38–44. [Russian]
16. Single nucleotide variant6-26093141-G-A(GRCh37). Available from: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/6-26093141-G-A?dataset=gnomad_r2_1
17. Pokhylko S. Zastosuvannya L-ornityn-L-aspartatu (hepatoks) u klinichniy praktytsi [The use of L-ornithine-L-aspartate (hepatotox) in clinical practice]. *Praktykuyuchyi likar*. 2018;3:41-43. [Ukrainian]
18. Medici V, LaSalle JM. Genetics and epigenetic factors of Wilson disease. *Ann Translat Med.* 2019;7(Suppl 2): S58. PMID: 31179295. PMCID: PMC6531661. doi: 10.21037/atm.2019.01.67
19. Moini M, To U, Schilsky M. Recent advances in Wilson disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 5;6:21. PMID: 33824925. PMCID: PMC7838529. doi:10.21037/tgh-2020-02

УДК 616.36-004-07=111

Діагностика цирозу печінки на тлі мутацій H63D гена *HFE* та H1069Q гена *ATP7B*, пов'язаних з гемохроматозом та хворобою Вільсона (клінічний випадок)

Дорофєєва В. Р., Борисенко Т. В., Федота О. М.

Резюме. *Мета.* Ілюстрація аналізу етіологічних факторів цирозу печінки з використанням клініко-анамнестичних даних та результатів інструментальних, лабораторних та генетичних досліджень.

Матеріали та методи. Оцінено та проаналізовано дані анамнезу та об'єктивного обстеження, результатів інструментальних, лабораторних та генетичних методів дослідження. Використано сучасні протоколи і медичну літературу.

Результати. Клінічний випадок, пацієнтка, 52 р. Скарги на слабкість, біль у лівому підребер'ї, присмак заліза, судоми верхніх та нижніх кінцівок. Лабораторні і інструментальні методи дослідження дозволили встановити у пацієнтки таки показники: еритроцитопенія, тромбоцитопенія, нейтропенія, стійкий лімфоцитоз, лейкопенія, знижений тромбокрит, збільшені середній об'єм еритроцитів та середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті, зменшена ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом, гранулоцитопенія, альбумінемія, підвищення глобуліну бета, зниження відношення альбумінів до глобулінів, підвищення печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, прямий білірубін) та ГГТ, показників обміну заліза у крови (ЗЗЗК та рівень заліза в організмі), насичення трасферину залізом та рівень феритину, негативний імунологічний аналіз на антинуклеарні антитіла (ANA, метод IFT), HbS Ag та anti-HCV не виявлені. Хвору проконсультовано гематологом, лімфопроліферативні захворювання виключено. На підставі отриманих даних щодо гепатоспленомегалії, портальної гіпертензії, варикозного розширення вен стравоходу, лімфоаденопатії, при виключенні неалкогольної жирової хвороби печінки, алкогольної жирової хвороби печінки, вірусних гепатитів, аутоімунного гепатиту, біліарного цирозу печінки, встановлений діагноз цироз, що дало привід для подальшої диференційної діагностики провести генетичне тестування щодо виявлення мутацій, які обумовлюють гемохроматоз та хворобу Вільсона. Генетичне тестування виявило мутації H63D гена *HFE* та H1069Q гена *ATP7B* в гетерозиготному стані.

Висновки. Клінічний випадок показав необхідність залучення фахівців різних спеціальностей та комплексу методів дослідження для встановлення етіології цирозу печінки та подальшого етіопатогенетичного лікування та формування груп ризику для проведення первинної профілактики серед родичів.

Ключові слова: цироз печінки, гепатоспленомегалія, гемохроматоз, хвороба Вільсона, гетерозигота.

ORCID and contributionship:
Valeriia R. Dorofieieva : 0000-0003-3463-7352 [B,D,E]
Tatiana V. Borysenko : 0000-0001-5895-0613 [A,B,E]
Olena M. Fedota : 0000-0001-9659-383X [A,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Valeriia R. Dorofieieva
VN Karazin Kharkiv National University,
Medical Faculty
4, Freedom Square, Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380990679738, e-mail: valeriiadorofieieva@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 11.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.127
УДК 616.97(COVID-19)616.12-007.331
Іваницька Т. А.[1], Петров Є. Є.[1], Бурмак Ю. Г.[2], Іваницький І. В.[1], Трибрат Т. А.[1]

ЗМІНИ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ТРОМБОУТВОРЕННЯ ТА АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ ЯК МАРКЕРІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ПРОГНОЗУ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19 ТА КОМОРБІДНОЮ ЕСЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

[1]Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна
[2]Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна

Метою дослідження стало вивчення особливостей активності тромбоутворення (D-димер) та запального процесу (прокальцитонін) у хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом в поєднанні з есенціальною гіпертензією та визначення їх ролі як маркерів тяжкості перебігу та прогнозу означеної коморбідної патології.

Матеріали та методи. Було проведене ретроспективне вивчення медичних карт 232 пацієнтів з підтвердженою хворобою COVID-19 з гострим респіраторним синдромом. Пацієнти були розподілені на дві групи: з наявністю коморбідної ессенціальної гіпертензія (основна група) та без есенціальної гіпертензії (група зіставлення), які склали, відповідно, 149 та 83 особи. Інформація, отримана з медичних карт містила демографічні дані, симптоматику і перебіг захворювання, наявність ускладнень, результати інструментальних та лабораторних досліджень (зокрема, кількість тромбоцитів периферичної крові, показник міжнародного нормалізованого відношення, рівні D-димеру та прокальцитоніну), а також дані стосовно лікування таких хворих.

Результати. За результатами проведеного дослідження було встановлено, що серед госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії кількість пацієнтів з респіраторною вірусною хворобою COVID-19 та коморбідною гіпертензією, як в абсолютному, так і відносному вимірі, була достовірно вище (p=0,005). Кількість хворих цієї групи, що потребувала проведення неінвазивної вентиляції легень, також була суттєво вищою (39% проти 17%), що вказувало на більш тяжкий та більш стрімкий перебіг захворювання. За терміном госпіталізації обидві групи хворих не мали вірогідних відмінностей, проте показник летальності в групі з коморбідною есенціальною гіпертензією був достовірно вищим (p=0,005). У даному дослідженні рівень D-димеру у хворих основної групи, порівняно з хворими групи зіставлення був достовірно вищим (p=0,005). Окрім того, у хворих з поєднаною патологією показник летальності був більш високий і, при цьому, саме у цих хворих було знайдено прямі кореляційні зв'язки сильної щільності між показниками D-димеру і прокальцитоніну зі смертністю (r=0,77, та r=0,72, відповідно, p=0,001 та p=0,003).

Висновки. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом спостерігається суттєве підвищення маркерів тромбоутворення (D-димер) та активністю запального процесу (прокальцитонін), при цьому вираженість їх змін є суттєво більшою у хворих із коморбідною есенціальною гіпертензією. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом у поєднанні з есенціальною гіпертензією спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання та суттєво більший показник летальності, який асоціюється з тенденцією до розвитку тромбоцитопенії і з яким пов'язані зміни маркерів тромбоутворення та активності запалення.

Ключові слова: COVID-19, есенціальна артеріальна гіпертензія, коагулопатія, D-димер, прокальцитонін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з доглядом за хворими, загальної практики (сімейної медицини) Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу серцево-судинної патології у пацієнтів різної вікової категорії в залежності від наявності компонентів метаболічного синдрому та коморбідних станів, шляхи корекції виявлених порушень та профілактики» (№ державної реєстрації 0119U1028), та НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації 0118 U004461).

Вступ. Незважаючи на широкі профілактичні заходи та масову вакцинацію, захворюваність на гостре інфекційне захворювання COVID-19, збудником котрого є вірус SARS-Cov-2, залишається у світі на високому рівні [1]. Тяжкий перебіг цього

захворювання у хворих з гострим респіраторним синдромом та COVID-19-асоційованою пневмонією, що має високі показники летальності (20-26%) [2, 3] звертає на себе особливу увагу, а деталізація ранніх ознак можливого тяжкого перебігу цього захворювання є актуальним питанням наукової спільноти в усьому світі, оскільки це може надати можливість своєчасної і адекватної розробки стратегії і тактики лікування та, відповідно, і зниження рівня смертності.

Необхідно зазначити, що серед факторів ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 особливе місце приділяють таким, як вік понад 60 років, чоловіча стать та наявність супутньої та/або коморбідної патології [4, 5].

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим коморбідним захворюванням у хворих на COVID-19 – таке поєднання має коливання від 16% до 31,2% [6, 7], при цьому даними метааналізу було визначено, що за умов важкого перебігу захворювання частота коморбідності з АГ підвищується удвічі [8]. Визначаючи АГ як найпоширенішу коморбідну патологію у хворих на COVID-19, що асоціюється з тяжким перебігом означеного захворювання, залишається нез'ясованою можлива роль АГ як незалежного предиктора тяжкості перебігу COVID-19 з домінуючим в клінічній картині гострим тяжким респіраторним синдромом [9].

Необхідно також зазначити, що увагу багатьох дослідників привертає факт змін показників гемокоагуляції, оскільки розвиток коагулопатії є одним з основних причин летальних подій у хворих на COVID-19. Кількома дослідженнями доведено, що рівень D-димеру корелює з тяжкістю захворювання та є достовірним прогностичним маркером внутрішньолікарняної летальності у пацієнтів з COVID-19 [10, 11], а також встановлено схильність до тромбоцитопенії на ранніх та/або пізніх стадіях захворювання [12]. У дослідженні Comer S.P. [et al.] наведено дані стосовно впливу вмісту тромбоцитів периферичної крові на виживаність хворих на COVID-19 та показано, що розвиток тромбоцитопенії, незалежно від часу її виникнення на різних етапах лікування таких хворих є фактором, що суттєво погіршує прогноз [13]. Зазначається, що саме комбінація локального споживання тромбоцитів з варіативною тромботичною мікроангіопатією провокує розвиток коагулопатії при COVID-19 [13, 14], а підвищена активація тромбоцитів і тромбоцитарно-моноцитарна агрегація є характерною рисою тяжкого перебігу COVID-19 [14].

Наголошується, окрім того, що рівень прокальцитоніну та його зміни також є одним з показників тяжкості перебігу коронавірусної хвороби і, окрім того, основним маркером супутньої бактеріальної інфекції, що надає можливість активного його використання в якості критерія необхідності призначення засобів антибактеріальної терапії [15].

Необхідно зазначити, що існуючі дані щодо змін показників гемостазу у хворих на COVID-19 з супутньою АГ не є до кінця визначеними, а в деяких випадках й суперечливими. Так, згідно одних досліджень, рівень D-димеру у хворих з цією поєднаною патологією не перевищує такий у хворих з COVID-19 без АГ [8], проте за даними Shibata S. [et al.] в цілому показники гемокоагуляції у пацієнтів із коморбідною АГ є вірогідно вищими [16].

Враховуючи наявність спільних механізмів розвитку АГ та COVID-19, а також можливість патогенетичних зв'язків між АГ та COVID-19, нагальною є потреба подальшого вивчення та визначення маркерів тяжкості перебігу захворювання і прогнозу в цілому, що і стало передумовою проведення даного дослідження.

Мета дослідження. Вивчення особливостей активності тромбоутворення (D-димер) та запального процесу (прокальцитонін) у хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом в поєднанні з АГ та визначення їх ролі як маркерів тяжкості перебігу та прогнозу означеної коморбідної патології.

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети проведено ретроспективне вивчення медичних карт 232 пацієнтів з підтвердженою хворобою COVID-19 з гострим респіраторним синдромом [17, 18], які перебували на лікуванні у КП «3-я міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» за період з 25 березня по 25 листопада 2021 року. Середній вік пацієнтів становив 66 років (IQR 53-73). Пацієнти були розподілені на дві групи: з наявністю коморбідної ессенціальної АГ [19] (основна група) та без есенціальної АГ (група зіставлення), які склали, відповідно, 149 та 83 особи.

Інформація, отримана з медичних карт містила демографічні дані, симптоматику і перебіг захворювання, наявність ускладнень, результати інструментальних та лабораторних досліджень (зокрема, кількість тромбоцитів периферичної крові, показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), рівні D-димеру та прокальцитоніну (визначались на імунофлуоресцентному аналізаторі FA50), а також дані стосовно лікування таких хворих.

Всі хворі отримували лікування згідно протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» Наказ МОЗ України від 22.02.2021 № 358 та №1979 від 20.09.21 [16, 17]. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень

за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

По завершенню описового етапу обробки даних була проведена статистична обробка із застосуванням програмного забезпечення StatPlus 6.0; критерій Стьюдента використовували за умов нормального розподілу даних, критерій Манна-Уітні - при ненормальному розподілі, z-критерій - для якісних показників, коефіцієнт кореляції Пірсона та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена використані для проведення кореляційного аналізу.

На фінальному етапі, з урахуванням отриманих даних, було сформульовано узагальнюючі висновки щодо прогнозування тяжкості перебігу захворювання та летальних наслідків.

Результати дослідження та обговорення. Як свідчать отримані дані, між хворими основної групи (COVID-19 у поєднанні з АГ) та групи зіставлення (COVID-19) вірогідних відмінностей за віком та статтю не спостерігалось (**табл. 1**). За результатами проведеного дослідження було встановлено, що серед госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії кількість пацієнтів з респіраторною вірусною хворобою COVID-19 та коморбідною АГ, як в абсолютному, так і відносному вимірі, була достовірно вище (p=0,005). Кількість хворих цієї групи, що потребувала проведення неінвазивної вентиляції легень, також була суттєво вищою (39% проти 17%) (p=0,001), що вказувало на більш тяжкий та більш стрімкий перебіг захворювання. Незважаючи на те, що на момент госпіталізації показник сатурації у хворих обох досліджених груп не мав достовірних відмінностей (p=0,15), у подальшому спостерігалось прогресивне зниження його рівня саме у хворих на COVID-19 із коморбідною АГ. За терміном госпіталізації обидві групи хворих не мали вірогідних відмінностей, проте показник летальності в групі з коморбідною АГ був достовірно вищим (p=0,005).

Даними дослідження встановлено, що рівень D-димеру у хворих обох досліджених груп значно перевищував референтні значення (**табл. 2**), що співпадає з результатами інших досліджень [10, 11]. Припускають, що таке підвищення, ймовірно, спровоковане тромбозом легеневих судин та наявним процесом фібринолізу [20, 21], або, за версією Wool G.D. [et al.], з активацією коагуляції при віремії та цитокіновим штормом, проте не виключається суперінфекція та розвиток дисфункції внутрішніх органів [14]. Рівень D-димеру у хворих основної групи (COVID-19 з коморбідною АГ), порівняно з хворими групи зіставлення (COVID-19) був достовірно вищим (p=0,005), що також узгоджується з існуючими даними попередніх досліджень [22].

За даними оцінки показників кількості тромбоцитів периферичної крові та МНВ у хворих обох досліджених груп вірогідних розбіжностей знайдено не було (p=0,10 та p=0,32 відповідно), спостерігалось лише деяке підвищення вмісту лейкоцитів периферичної крові на час госпіталізації у хворих основної групи (p=0,083).

У обстежених хворих відмічалось вірогідне підвищення рівню прокальцитоніну, при цьому на фоні високого рівню D-димеру спостерігалась позитивна його кореляція з показником летальності (r=0,73 p=0,004) і спостерігалася тенденція до зниження цього показника у групі хворих із коморбідною АГ.

Таблиця 1 - Демографічні показники та деякі показники госпіталізації досліджених хворих

Показник	Загальна кількість обстежених хворих (n=232)	Хворі на COVID-19 у поєднанні з АГ (основна група) (n=149)	Хворі на COVID-19 (група зіставлення) (n=83)	p
Вік (медіана), роки Міжквартильний розмах (IQR)	66 (IQR 53-73)	68 (IQR 54-75)	65 (IQR 51-69)	p=0,06
Стать (чол.)	47% (n=109)	51%(n=76)	45% (n=37)	p=0,071
Сатурація на момент госпіталізації, SpO2 % (IQR)	93 (88-96)	93 (88-96)	93 (86-96)	p=0,15
Пацієнти з неінвазивною вентиляцією легень, %	31 (n =72)	39 (n =58)	17 (n =14)	p=0,001
Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії	56% (n=129)	60% (n =90)	47% (n =39)	p=0,005
Термін госпіталізації (ліжко-дні)	9 (6-13)	9 (6-14)	8 (6 -10)	p=0,068
Померлих, % (абс.)	23,7% (n=55)	28% (n=42)	15,6% (n =13)	p=0,005

Таблиця 2 – Деякі дані клініко-лабораторного обстеження досліджених хворих

Показник	Загальна кількість обстежених хворих (n=232)	Хворі на COVID-19 у поєднанні з АГ (основна група) (n=149)	Хворі на COVID-19 (група зіставлення) (n=83)	p
D-димер, мг/л (медіана IQR)	6,5 (3,7-10,0)	7,7 (4,8-10,0)	5,2 (3,6-8,3)	p=0,005
Прокальцитонін, нг/мл (медіана)	0,1 (IQR 0,0200)	0,1(IQR 0,0906)	0,1(IQR 0,0143)	p=0,018
Тромбоцити, Г/л (медіана)	242,5 (176-328)	237 (171-318)	246 (178-338)	p=0,10
МНВ (медіана)	0,9 (0,81-1,07)	0,92 (0,82–1,08)	0,86 (0,79-1,03)	p=0,32
Лейкоцити, Г/л (медіана)	9,89 (7,0-13,6)	10,6 (7,1-14,4)	8,3 (6,4-11,2)	p=0,083

Існує припущення, що коронавірусна хвороба COVID-19 може порушувати функцію ендотелію і модулювати стан гіперкоагуляції із подальшим розвитком тромбозу легеневих судин. Зазначають, що окрім випадків тромбоемболії легеневої артерії, COVID-19 може також спричинити розвиток «сепсис-індукованої коагулопатії» [23].

Загальновідомо, що порушення функції ендотелію є ключовою ланкою патогенезу АГ [24] і, таким чином, хворі на АГ, що інфіковані SARS-COV-2, схильні до критичних проявів ендотеліальної дисфункції та, ймовірно, мають тенденцію до розвитку більш тяжкого перебігу COVID-19 [6, 7, 25], що супроводжується більш високим рівнем летальності [2, 4, 9].

Встановлено, що хворі з респіраторною вірусною хворобою COVID-19 та коморбідною АГ мають підвищений ризик тяжкого перебігу захворювання. Це обґрунтовано фактами більшої потреби у госпіталізації до палат інтенсивної терапії та проведення неінвазивної вентиляції легень, при цьому саме у них спостерігався значно вищій рівень D-димеру (8,9±1,1 мг/л проти 6,4±1,4 мг/л у хворих групи порівняння; p=0,001). Окрім того, у хворих з поєднаною патологією показник летальності був більш високий і, при цьому, саме у цих хворих було знайдено прямі кореляційні зв'язки сильної щільності між показниками D-димеру і прокальцитоніну зі смертністю (r=0,77, та r=0,72, відповідно, p=0,001 та p=0,003).

Таким чином, отримані результати даного дослідження дозволяють зробити наступні **висновки**:

1. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом спостерігається суттєве підвищення маркерів тромбоутворення (D-димер) та активністю запального процесу (прокальцитонін), при цьому вираженість їх змін є суттєво більшою у хворих із коморбідною АГ.
2. У хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом у поєднанні з есенціальною АГ спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання та суттєво більший показник летальності, який асоціюється з тенденцією до розвитку тромбоцитопенії і з яким пов'язані зміни маркерів тромбоутворення та активності запалення.
3. Визначення рівнів D-димеру та прокальцитоніну є надійними маркерами як для оцінки тяжкості перебігу, так і прогнозу захворювання у хворих на COVID-19 з тяжким гострим респіраторним синдромом, а особливо – в умовах коморбідності з есенціальною АГ, що може мати суттєвий вплив на вибір стратегії і тактики лікування таких хворих.

Перспективи подальших досліджень будуть присвячені вивченню динаміки показників гемостазу, в залежності від перебігу захворювання та пошуку оптимальної схеми терапії виявлених порушень у хворих на COVID-19 з гострим респіраторним синдромом та коморбідною АГ.

References

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
2. Wang H, Paulson KR, Pease SA, Watson S, Comfort H, Zheng P, et al. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022 Apr 16;399(10334):1513-1536. PMID: **35279232.** PMCID: PMC8912932. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3

3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022 Jan 19;1-18. (2022). PMID: 35044620. PMCID: PMC8767775. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5
5. Ivanytska TA, Kazakov YuM, Fam TA, Petrov YeYe. Peculiarities of Changes in Some Indicators of Hospitalization, Hemostasis and Procalcitonin in Patients with COVID-19 in the Presence of Diabetes Mellitus. *JMBS*. 2022;7(1):98-103 doi: 10.26693/jmbs07.01.098
6. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J.* 2020 May 14;55(5):2000547. PMID: 32217650. PMCID: PMC7098485. doi: 10.1183/13993003.00547-2020
7. Abayomi A, Osibogun A, Kanma-Okafor O, Idris J, Bowale A, Wright O, et al. Morbidity and mortality outcomes of COVID-19 patients with and without hypertension in Lagos, Nigeria: a retrospective cohort study. *Glob Health Res Policy.* 2021 Jul 29;6(1):26. PMID: 34325747. PMCID: PMC8319704. doi: 10.1186/s41256-021-00210-6
8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020 May;109(5):531-538. PMID: 32161990. PMCID: PMC7087935. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
9. Xia F, Zhang M, Cui B, An W, Chen M, Yang P, et al. COVID-19 patients with hypertension are at potential risk of worsened organ injury. *Sci Rep*. 2021 Feb 12;11(1):3779. PMID: 33580165. PMCID: PMC7881102. doi: 10.1038/s41598-021-83295-w
10. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020 Jul 10;8:49. PMID: 32665858. PMCID: PMC7348129. doi: 10.1186/s40560-020-00466-z
11. Hashem MK, Khedr EM, Daef E, Mohamed-Hussein A, Mostafa EF, Hassany SM, et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer. *Egypt J Bronchol*. 2021;15(1):29. PMCID: PMC8139548. doi: 10.1186/s43168-021-00075-w
12. Delshad M, Safaroghli-Azar A, Pourbagheri-Sigaroodi A, Poopak B, Shokouhi S, Bashash D, et al. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:107995. PMID: 34304001. PMCID: PMC8295197. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107995
13. Comer SP, Cullivan S, Szklanna PB, Weiss L, Cullen S, Kelliher S, et al. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. *PLoS Biol.* 2021;19(2):e3001109. PMID: 33596198. PMCID: PMC7920383. doi: 10.1371/journal.pbio.3001109
14. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27. PMID: 33049751. PMCID: PMC7649697. doi: 10.1159/000512007
15. Ming DK, Myall AC, Hernandez B, Weiße AY, Peach RL, Barahona M, et al. Informing antimicrobial management in the context of COVID-19: understanding the longitudinal dynamics of C-reactive protein and procalcitonin. *BMC Infect Dis.* 2021 Sep 08;21(1):932. PMID: 34496795. PMCID: PMC8424157. doi: 10.1186/s12879-021-06621-7
16. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshide S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertens Res*. 2020 Oct;43(10):1028-1046. PMID: 32737423. PMCID: PMC7393334. doi: 10.1038/s41440-020-0515-0
17. Nakaz MOZ Ukrainy № 358 vid 22.02.2021. Pro vnesennya zmin do protokolu «Nadannya medychnoi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"]. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-22022022--358-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19
18. Nakaz MOZ Ukrainy № 1979 vid 20.09.2021. Pro vnesennya zmin do protokolu «Nadannya medychnoi dopomohy dlya likuvannya koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"]. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20092021--1979-pro-vnesennja-zmin-do-protokolu--nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja--koronavirusnoi-hvorobi-covid-19
19. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1334-1357. PMID: 32370572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026

20. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437-45. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1
21. Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paediatr Respir Rev*. 2020;35:20-4. PMID: 32653469. PMCID: PMC7289106. doi: 10.1016/j.prrv.2020.06.004
22. Andina T, Tampubolon D. Comparation of d-dimer levels in hypertensive and non-hypertensive adult covid-19 patients. *J Hypertension*. 2021 May;39:e14 doi: 10.1097/01.hjh.0000752564.68879.af
23. Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62. PMID: 32305740. PMCID: PMC7156948. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
24. Burmak YuG, Petrov YeYe, Kazakov YuM. The peculiarities of the changes of some cardiohemodynamic and microcirculatory indices in conditions of the comorbid course of essential hypertension. *New Armenian Med J*. 2020;14(2):20-28.
25. Trybrat TA, Kazakov YuM, Honcharova OO, Shut SV, Sakevych VD. Perebih hostroi respiratornoi khvoroby COVID-19 uskladnenoi nehospitalnoyu pnevmoniyeyu na tli patolohiyi sertsevo-sudynnoyu systemy [The course of acute respiratory disease COVID-19 complicated by community-acquired pneumonia on the background of pathology of the cardiovascular system]. *Problemy ekolohiyi i medytsyny* . 2021;25(3-4):14-17. [Ukrainian]. doi: 10.31718/mep.2021.25.3-4.03

UDC 616.97(COVID-19)616.12-007.331

Changes in Some Indicators of Thrombosis and Inflammatory Activity as Markers of Severity and Prognosis in COVID-19 Patients and Comorbid Essential Hypertension

Ivanytska T. A., Petrov Ye. Ye., Burmak Yu. G., Ivanytskyi I. V., Trybrat T. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the features of thrombosis (D-dimer) and inflammation (procalcitonin) in patients with COVID-19 with acute respiratory syndrome in combination with essential hypertension and to determine their role as markers of severity and prognosis of comorbid pathology.

Materials and methods. A retrospective study of the medical records of 232 patients with confirmed COVID-19 disease with acute respiratory syndrome was performed. Patients were divided into two groups: with comorbid essential hypertension (main group) and without essential hypertension (comparison group), which amounted to 149 and 83 persons, respectively. The information obtained from the medical records included demographic data, symptoms and course of the disease, complications, instrumental and laboratory results (including peripheral blood platelet count, international normalized ratio, D-dimer and procalcitonin levels), and data of patients' treatment.

Results. According to the results of the study, the number of patients hospitalized in the intensive care unit with respiratory viral disease COVID-19 and comorbid hypertension, both in absolute and relative terms, was significantly higher (p = 0.005). The number of patients in this group who required non-invasive lung ventilation was also significantly higher (39% versus 17%), indicating a more severe and rapid course of the disease. In terms of hospitalization, both groups of patients had no significant differences, but the mortality rate in the group with comorbid essential hypertension was significantly higher (p = 0.005). In our study, level of D-dimer in patients of both study groups exceeded the reference values, but it was significantly higher in patients of the main group, compared with patients in the comparison group (p = 0.005). According to the platelet counts and international normalized ratio in patients of both groups no significant differences were found (p = 0.10 and p = 0.32, respectively), there was only a slight increase in peripheral blood leukocytes at the time of hospitalization in patients of the main group (p = 0.083). In addition, in patients with combined pathology, the mortality rate was higher and, at the same time, it was in these patients that direct correlations of strong density were found between D-dimer and procalcitonin with mortality (r = 0.77, and r = 0.72, respectively, p = 0.001 and p = 0.003).

Conclusion. In patients with COVID-19 with acute respiratory syndrome, there is a significant increase in markers of thrombosis (D-dimer) and inflammatory activity (procalcitonin), while the severity of their changes is significantly greater in patients with comorbid essential hypertension. Patients with COVID-19 with acute respiratory syndrome in combination with essential hypertension have a more severe course of the disease and a significantly higher mortality rate, which is associated with a tendency to develop thrombocytopenia and is associated with changes in markers of thrombosis and inflammation. Determination of D-dimer and procalcitonin levels are reliable markers for both severity and prognosis in patients with COVID-19 with severe acute respiratory syndrome, and especially in conditions of comorbidity with essential hypertension, which may have a significant impact on strategy selection and tactics of treatment of such patients.

Keywords: COVID-19, essential hypertension, coagulopathy, D-dimer, procalcitonin.

ORCID and contributionship:
Tatiana A. Ivanytska : 0000-0002-2556-7658 [D]
Yevhen Ye. Petrov : 0000-0003-0151-7696 [E,F]
Yurii G. Burmak : 0000-0002-2458-6005 [A]
Igor V. Ivanytskyi : 0000-0002-7234-6356 [C]
Tatiana A. Trybrat : 0000-0002-5201-2738 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Tatiana A. Ivanytska
Poltava State Medical University,
Propaedeutics of Internal Medicine with Patient Care, General Practice (Family Medicine) Department
10B, Rybalsky Lane, Poltava 36000, Ukraine
tel: +380509498898, e-mail: taivanytskaya@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.134
UDC 616.718.4-001.5-089.819.84
Isaev I. A., Mammadov A. Sh., Matiev I. I.

Surgical Treatment of Closed Fractures of Long Bones of Extremities with Polytrauma

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to improve the functional results of treatment of patients with closed fractures of long bones of the extremities with polytrauma.

Materials and methods. The results of treatment of 95 patients with fractures of long bones of the extremities with polytrauma were analyzed. Among them there were 70 (73.9%) men and 25 (26.1%) women. The victims had one or more closed fractured of the long bones of the limbs. Persons of young and able-bodied age from 31 to 50 years old prevailed – 47 (48.9%) patients.

Results and discussion. Active restorative treatment was started on the second and third days after the operation at the beginning of passive movements in the joints then, as the postoperative wound healed, on the sixth and seventh days, it was active. Depending on the nature of the fractures various implants were used, in most cases, low-contract ones, which in a particular case allow achieving maximum anatomical reposition and achieving stable fixation of fragments, which provides the possibility of an early start in the development of the joint.

In the immediate postoperative period in 11 patients with open fracture type B3, superficial suppuration of the soft tissues around the pins was noted, which was easily dealt with using a device for injecting drugs into the infected pin channel. Four patients with granulating wounds of the lower leg underwent autodermoplasty with a free skin graft, all 100% were healed. Phlebothrombosis developed in three patients with hip fractures: they underwent an urgent operation by angiosurgeons – vessel plexization. Long term results of treatment in terms of 8 months to 5 years were studied in 76 patients.

Treatment outcomes were assessed with some criteria (union, neuro vascular disorder, varus or valgus, rotation, shortening of the limb, movement in the knee and hip joint, pain, walking hanging activity). Four patients developed chronic osteomyelitis, they underwent seguestrectomy with sub segment recovery. Delayed consolidation was noted in six patients with complex fractures (type C). Two patients developed a defect in the bones of the lower leg up to 5 sm, they subsequently underwent lengthening of the segment. Post-traumatic contracture was noted in four patients.

Three patients had persistent leg edema, chronic post-traumatic thrombophletitis, equinus deformity of the feet, significant chromate – the result was rated as “poor”. According to the results of ratings as “excellent”, “good”, “satisfactory” and “poor”, quantitative designations were assigned as 5, 4, 3, 2 points, respectively.

In the 76 patients studied, the long-term results were assessed as follows: in 24 (31.6%) patients the result was regarded as excellent (5 points), in 37 (48.7%) patients it was good (4 points), in 12 (15.8%) %) – satisfactory (3 points), in 3 (3.4%) – poor (2 points).

Conclusion. As a result of the use of low-contact on-bone plates in the osteosynthesis of complex comminuted fractures of long bones, with combined injuries, 90.3% gave excellent and good functional results. With a combined chest injury, intramedullary osteosynthesis with a pin with reaming is contraindicated, due to the risk of developing fat embolism. In these patients, it is necessary to operate with bone plates.

Keywords: polytrauma, multiple and concomitant trauma, fractures of long extremitees.

Introduction. According to leading experts, in the process of choosing a scheme for providing medical care to victims with closed multiple fractures of long limb bones in conditions of polytrauma, it is necessary to focus on the severity of the injuries received, determining the degree of their threat to life, the shockogenicity of multiple fractures of long limb bones [1, 2].

At the present stage, the damage to the bones of the skeleton is becoming increasingly severe and complex due to the increase in the frequency of road accidents, the intensification of urbanization processes and hence the increase in the total number of injuries, and mainly in people of working age [3, 4]. According to many authors, fractures of long bones of the extremities are observed in 52–82% of victims with polytrauma, significantly aggravating their condition and complicating the diagnosis and treatment of damage to internal organs, the skull of the chest, fractures of the pelvis, spine [5, 6]. Polytrauma is always accompanied by complications such as traumatic shock, thromboembolism, fat embolism in the early period with the development of hypostatic complications, bedsores due to the forced position of the patient and

his immobility [7, 8]. The choice of therapeutic tactics in patients with multiple fractures is a difficult task, a favorable outcome of treatment depends on the optimal sequence of all manipulations. The main principle of treatment is to preserve the patient's life from the moment of injury. The struggle for the patient's life is carried out by resuscitation measures aimed at normalizing lung ventilation, cardiovascular activity, replenishing blood loss, novocaine blockades of fracture sites, good immobilization of damaged limbs, the fight against brain edema, diagnostic manipulations (laparocentesis, thoracocentesis) [2, 3, 5, 9, 10].

The purpose of the study was to improve the functional results of treatment of patients with closed fractures of long bones of the extremities with polytrauma.

Materials and methods. The results of treatment of 95 patients with fractures of long bones of the extremities with polytrauma treated in the traumatology departments of Emergency Hospital No. 1 (Baku) were analyzed. Among them there were 70 (73.9%) men and 25 (26.1%) women. The victims had one (61) or several (34) closed fractures of the long bones of the limbs. The victims had 124 fractures. The main causes of injury were road traffic accidents – 60 (63.6%) victims, falling from height – 19 (19.8%), household and other – 16 (16.6%). By age, patients were distributed as follows: from 16 to 20 years – 12 (12.5%), 21–30 years – 19 (19.8%), 31–40 years – 26 (27.2%), 41–50 years – 20 (23.2%), 51–60 years – 10 (11.2%), older than 61 years – 7 (7.3%). Thus, persons of young and able-bodied age from 31 to 50 years prevailed – 47 (48.9%) patients.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

As can be seen from **Table 1**, fractures of the hip and lower leg prevailed, and they were mainly comminuted and complex fractures (type B and C according to the AO classification). In case of polytrauma and combined injuries, from the moment of admission of the patient to the clinic in the first six hours, priority belongs to operations on the abdominal cavity, skull, damage to the main vessels, chest injuries. We perform operations for closed fractures of long bones in a delayed period from 7 to 21 days, depending on the severity of the patients' condition, after normalization of all indicators of homeostasis. In the intensive care stage, laparocentesis was performed in 23 cases, of which 14 patients were operated on with various injuries of internal organs, 11 patients – with brain contusions with subdural and epidural hematomas had decompressive trepanations of the skull with removal of hematomas and impression fragments of the skull. In thoracic injuries with a complication of hemopneumothorax, thoracocentesis with drainage of the pleural cavity by Bluau was applied in 18 patients.

Table 1 – Distribution of closed fractures by localization with combined trauma

Localization of the fracture	Type of closed fracture according to AO			Total	
	A	Б	B	Abs	%
Shoulder	4	6	9	19	15.3
Forearm	5	4	6	15	12.1
Hip	10	18	26	54	43.5
Shin	6	12	18	36	29.1
Total	25	40	59	124	100

Types of surgical interventions for closed fractures of long bones are presented in **Table 2**.

Table 2 – Distribution of patients by type of osteosynthesis

Types of osteosynthesis	Number of operations	
	Abs	%
Osteosynthesis with a bone plate	83	66.9
Osteosynthesis by intramedullary pin	6	4.8
Osteosynthesis by Ilizarov apparatus	35	28.3
Total	124	100

We widely use bone plates (83 operations), as the bone plate by bicortical fixation provides stable osteosynthesis. In 28.3% of cases, the Ilizarov apparatus was used for osteosynthesis only for fractures of the lower leg bones, the device creates inconvenience and discomfort for other segments, and therefore we give priority to the bone plates in 66.9% of the examined patients, operations were performed with small-contact bone plates. Due to high-energy trauma, 47.5% of patients had complex fractures (type C), 32.2% had comminuted fractures (type B). It should be noted that intramedular osteosynthesis with a pin is risky in patients with breast injury due to the risk of developing pulmonary complications (fat embolism). This is due to the fact that an increase in pressure in the medullary canal when it is drilled and a pin is inserted promotes intravasation of lipids and leads to secondary damage to the pulmonary capillaries. Therefore, in patients with chest trauma and closed hip fractures, it is preferable to perform bone osteosynthesis with a plate.

Statistical research. In the course of the study, the numerical indicators obtained were subjected to statistical processing. Statistical analysis was carried out by discriminant correlation methods.

Results and discussions. Regardless of the method of osteosynthesis used, active restorative treatment was started on the second and third days after surgery, at the beginning passive movements in the joints, then as the postoperative wound healed on the sixth and seventh days it was active. Depending on the nature of the fractures, various implants were used, in most cases, non-contact, allowing in a particular case to achieve maximum anatomical reposition and achieve stable fixation of fragments, providing the possibility of early development of the joint. According to many authors at the present stage, the most important perspective for improving the results of fracture treatment is the preservation of blood supply to bone fragments and soft tissues. This is the main condition for optimal regeneration of bone tissue, since only fragments of living bone can fuse in the presence of micro-mobility, which in turn is a biological prerequisite for the onset of calcification [1, 5, 8]. Therefore, we adhere to the opinions of these authors, with submerged bone osteosynthesis, it is necessary to have the most sparing attitude to fragments, not to skeletonize much, minor traumatization of soft tissues, if possible, preserve the periosteum of fragments and fixation with low-contact plates. In the immediate postoperative period, 11 patients with open type B3 fractures had superficial suppuration of soft tissues around the spokes, which could be easily dealt with using a device for injecting drugs into the infected spoke canal. In four patients with granulating wounds of the lower leg, autodermoplasty was performed with a free skin graft, all 100% took root. Three patients with hip fractures developed phlebothrombosis, and angiosurgeons performed an urgent operation-vascular plexation. Long-term results of treatment in terms from 8 months to 5 years were studied in 76 patients. The treatment results were evaluated in accordance with the criteria presented in **Table 3.**

Four patients developed chronic osteomyelitis, they underwent sequestrnecrectomy with subsequent recovery. Delayed consolidation was noted in six patients with a complex fracture (type C). In two patients, a defect of the shin bones up to 5 cm was formed, they subsequently elongated the segment. Post-traumatic contracture was noted in four patients. Three patients had persistent swelling of the lower leg, the phenomena of chronic post – traumatic thrombophlebitis, equine deformity of the feet, significant chromaticity – their result was assessed as “bad”. According to the results of assessments as “excellent”, “good”, “satisfactory” and “bad”, quantitative designations were assigned 5, 4, 3, 2 points, respectively. In the studied 76 patients, the long-term results were evaluated as follows: in 24 (31.6%) patients, the result was regarded as excellent (5 points), in 37 (48.7%) – good (4 points), in 12 (15.8%) – satisfactory (3 points), in 3 (3.9%) – bad (2 points).

Conclusion

1. Thus, as a result of the use of low-contact bone plates in the osteosynthesis of complex, comminuted fractures of long bones (type B and C according to the AO classification), 90.3% of excellent and good functional results were obtained with combined injuries.
2. In case of combined breast injury, intramedullary osteosynthesis with a pin with drilling is contraindicated, due to the danger of developing a fat embolism. In these patients, it is necessary to operate with bone plates.
3. Carrying out surgical interventions in the delayed period, as well as early activation of patients in the postoperative period is the basis of good functional results.

Perspectives of further research. The perspective is to continue improving the results of treatment of patients with closed fractures of the long bones of the extremities with polytrauma.

Table 3 – Results of treatment were evaluated in accordance with the criteria

Evaluation criteria	Treatment results			
	Exl.	Good	Satisfactory	Bad
Non - union	No	No	No	Yes
Neurovascular disorders	Missing	Weakly expressed	Moderately pronounced	Significantly pronounced
Varus (valgus)	No	2–5	6–10	>10
Antecurvation/ Recurvation	0–5	6–10	11–20	>20
Rotation	0–5	6–10	11–20	>20
Shortening of the limb	0–5 mm	6–10 mm	11–20 mm	>20 mm
Movement in the knee joint	Normal	>80%	>75%	<75%
Movement in the hip joint	Normal	>75%	>50%	<50%
Pain	No	Periodic	Moderate	Significant
Walking	Normal	Normal	Slight limp	Significant lameness
Increased activity	Possible	Limited	Significant lameness	Impossible

References

1. Blazhenko AN. *Obosnovanye lechebno-dyagnostycheskykh podkhodov pry okazanyy medytsynskoy pomoshchy postradavshym v ostrom peryode polytravme v mnogoprofylnom statsyonare* [Substantiation of therapeutic and diagnostic approaches in the provision of medical care to victims in the acute period of polytrauma in a multidisciplinary hospital]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2012. 31 p. [Russian]
2. Dubrov VE, Blazhenko AN, Afaunov AA, Khanyn MYu, Blazhenko AA. Taktyka lechenyya postradavshykh s otkrytymy y zakrytymy mnozhestvennymy perelomamy dlynnykh kostey nyzhnykh konechnostey [Tactics of treatment of patients with open and closed multiple fractures of the long bones of the lower extremities]. *Kubanskyy nauchnyy medytsynskyy vestnyk*. 2010;7:21-27. [Russian]
3. Goncharev AV, Samokhvalov YM, Suvorov VV, Markevych VYu. Problemy etapnogo lechenyya postradavshykh s tyazhelymy sochetannymy travmamy v uslovyyakh regyonalnoy travmosystemy [Problems of staged treatment of patients with severe concomitant injuries in the conditions of the regional trauma system]. *Polytravmy*. 2017;4:6-15. [Russian]
4. Shankyn YuG, Selyverstov PA. Fenomen vzaymnogo otyagoshchenyya povrezhdenyy pry polytravme [The phenomenon of mutual aggravation of injuries in polytrauma]. *Permskyy Med Zh*. 2016;33(5):82-94. [Russian]. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-346-352
5. Ushakov SA, Lukyn SYu, Mytreykyn YuV. Taktyka lechenyya perelomov bedrennoy kosty u patsyentov s polytravmoy [Tactics of treatment of femoral fractures in patients with polytrauma]. *Geniy ortopedii.* 2011;3:17-22. [Russian]
6. Apaguny AE, Arzumanov SV. Lechenye perelomov plecha pry polytravme [Treatment of shoulder fractures in polytrauma]. *Polytravma*. 2011;2:41-47. [Russian]
7. Shapkyn YuG, Selyverstov PA, Efymov EV. Khyrurgycheskaya taktyka pry polytravme s povrezhdenyyamy oporno-dvygatelnogo apparata [Surgical tactics in polytrauma with injuries of the musculoskeletal system]. *Polytravma*. 2014;4:82-88. [Russian]
8. Slobodskoy AB, Osyntsev EYu. Vybor metoda osteosynteza pry polytravme [The choice of osteosynthesis method for polytrauma]. *Geniy ortopedii.* 2000;2:10-13. [Russian]
9. Fayn AM, Byalyk EY, Makedonskaya TP. Vybor optymalnoy taktyky okazanyya pomoshchy postradavshym s tyazhelymy perelomamy kostey taza y travmoy nyzhnykh mochevyvodyashchykh putey [Choice of optimal tactics of rendering assistance to victims with severe fractures of the pelvic bones and trauma of the lower urinary tract]. *Polytravma*. 2013;3:30-36. [Russian]
10. Boyko VV, Zamyatyn PY, Eds. *Polytravma* [Polytrauma]. Vol. 1. Kharkiv: Faktor; 2011. 859 p. [Russian]

УДК 616.718.4-001.5-089.819.84

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЗАКРИТИХ ПЕРЕЛОМІВ ДОВГИХ КІСТОК КІНЦІВОК ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Ісаєв І. А., Мамедов А. Ш., Матієв І. І.

Резюме. *Мета.* Поліпшити функціональні результати лікування хворих із закритими переломами довгих кісток кінцівок при політравмі.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 95 постраждалих з переломами довгих кісток кінцівок при політравмі, пролікованих у травматологічних відділеннях лікарні швидкої медичної допомоги №1, Баку, Азербайджан.

Залежно від характеру перелому застосовувались різні імплантати, в більшості випадків малоконтактні, що дозволяло у конкретному випадку досягти максимальної анатомічної репозиції та домогтися стабільної фіксації уламків, що забезпечувало можливість раннього початку розробки суглоба.

Результати. При занурювальному накістковому остеосинтезі необхідно максимально щадне відношення до уламків, мінімальна скелетизація, мала травматизація м'яких тканин, по можливості збереження окістя уламків, і фіксація малоконтактними пластинами.

Віддалені результати лікування у строки від 8 місяців до 5 років досліджені у 76 хворих. Результати лікування оцінювали за наступними критеріями - зрощення, нейроваскулярні порушення, варус або вальгус, ротація, укорочення кінцівки, рух у колінному суглобі, рух у кульшовому суглобі, біль, ходьба, підвищена активність.

У 76 хворих, які прийняли участь у дослідженні, віддалені результати оцінені наступним чином: у 24 (31,6%) хворих результат розцінений як відмінним (5 балів), у 37 (48,7%) хороший (4 бали), у 12 (15,8%) задовільний (3 бали), у 3 (3 ,4%) поганий (2 бали)

Висновки. Застосування малоконтактних накісткових пластин при остеосинтезі складних уламкових переломів довгих кісток (тип B і C за класифікацією AT), при поєднаних ушкодженнях дало 90,3% відмінних та гарних функціональних результатів. При поєднаній травмі грудей протипоказаний

інтрамедулярний остеосинтез штифтом з розсвердлюванням у зв'язку з небезпекою розвитку жирової емболії, рекомендовано застосовувати накісткові пластини. Проведення оперативних втручань у відстрочений період, і також рання активізація хворих в післяопераційному періоді є основою хороших функціональних результатів.

Ключові слова: політравма, множинні та поєднані ушкодження, переломи довгих кісток кінцівок.

ORCID and contributionship:
Ismail A. oglu Isayev : A,C,E,F
Aslan Sh. oglu Mamedov : A,C,E,F
Ismihan I. oglu Mamedov : A,B,D

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

CORRESPONDING AUTHOR
Ismail A. oglu Isayev
Azerbaijan Medical University,
Traumatology and Orthopedics Department,
Central Clinical Hospital No. 1
1, Mirasadulla Mirkasumov Str., Baku AZ 1022, Republic of Azerbaijan
tel: +994518928144, e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.139
UDC 616.34–002.4-06-053.31
Ismayilova S. J.

Importance of Combinations of Risk Factors in the Development of Necrotizing Enterocolitis in Newborn Children

**Azerbaijan Medical University,
Baku, Azerbaijan Republic**

The purpose of the study was to identify factors of increased risk of necrotizing enterocolitis among young children in Baku.

Materials and methods. Two observation groups were selected: the main observation group – children with necrotizing enterocolitis (128 children), the control observation group – healthy children (64 children). The children of the main group were divided into 2 groups: group 1 (n=83) – children with necrotizing enterocolitis who were treated conservatively and had no complications; group 2 (n=45) – children with necrotizing enterocolitis who had purulent-inflammatory complications and were treated surgically. In the course of the study, anamnestic and clinical laboratory research methods were used.

Results and discussion. A relatively high percentage of women aged 19–29 years and 30–39 years was established – 63.2 ± 4.3 and 20.3 ± 3.5%, respectively, in the main group of children, and 75.0 ± 5.4 and 14.0 ± 4.3% in the control group. In families of children born with necrotizing enterocolitis, 38.3% of mothers assessed their material and living conditions as unsatisfactory ($p<0.01$). It was revealed that the proportion of children with postnatal risk factors: < 1500 g of body weight at birth among children of the main group (63.2 ± 4.3%) is by 5 times more than among children of the control group (12.5 ± 4.2%, $p<0.05$). It was also found that the proportion of children with respiratory disorders significantly differs from each other in the compared groups (22.6 ± 3.6 and 3.2 ± 2.1%, respectively, $p<0.05$). The proportion of children who were administered artificial enteral nutrition with milk formula among children of the main group (75.0 ± 3.8%) was by 9.6 times higher than among children of the control group (7.8 ± 3.3%, $p<0.001$).

The results of our study also coincide with the results of the authors, who revealed a relationship with the course of pregnancy, childbirth, and necrotizing enterocolitis.

Conclusion. The results of the study showed that the most pronounced risk of necrotizing enterocolitis incidence is expected at the birth of children weighing 1500 g or less (prematurity of degrees 3–4), and usually such children predominate among newborns whose mothers were not observed by obstetrician-gynecologists in the antenatal period and, therefore, did not receive adequate treatment. Background medical and biological factors can be called such as the age of the mother, the state of health of the woman (the presence of genital and extragenital diseases) and the course of pregnancy (gestosis in combination with various pathologies).

Keywords: necrotizing enterocolitis, risk factors, young children.

Introduction. The most complex and least studied problem in neonatology is necrotizing enterocolitis (NEC). The vast majority of children with NEC are premature babies with a body weight less than 1500 g. According to various authors, NEC occurs at a frequency of 2–10 per 1000 premature babies with very low and extremely low birth weight [1, 2]. Surgical stages of NEC occur on average in 50% of sick children, mortality in this case reaches 20%, and with extensive intestinal necrosis it can reach 80–100%. The high mortality rate in NEC is the reason for the active study of this disease [3]. Investigating the causes of NEC, it is necessary to proceed from the factor of heterogeneity of pathology and its multifactorial etiology. Ischemic factors, feeding with hyperosmolar mixtures, malabsorption, forced amounts of food, and bacterial flora lead to the damage of the intestinal mucosa [4, 5]. In NEC, in almost all cases, there are factors of social, medical-organizational, and medical-biological nature, which are either a cause or an aggravating situation for the occurrence of NEC and fatalities [3, 6]. In connection with the abovementioned, the task was set to prove the significance of the combinations of these factors for a reliable study of the incidence rate.

The purpose of the study was to identify factors of increased risk of the incidence of necrotizing enterocolitis among young children in Baku.

Materials and methods. The study was carried out at the K. Faradzhov Research Institute of Pediatrics and at the Department of Children's Diseases-1 of the Azerbaijan Medical University. In accordance with the set purpose, two observation groups were selected: the main observation group – children with NEC (128 children), and the control observation group – healthy children (64 children).

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participa-

tion", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). Parents of each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

Children of the main group were divided into 2 groups: group 1 (n=83) – children with NEC who were treated conservatively and who had no complications; group 2 (n=45) – children with NEC who had purulent-inflammatory complications and were treated surgically (peritonitis with ileus, sepsis and pneumonia, anastomotic failure). In the course of the study, anamnestic methods such as collection of a family history and anamnesis of the life of children based on a survey of mothers and analysis of medical documentation (history of childbirth, case histories of newborns, outpatient development cards) and clinical and laboratory research methods such as an objective examination of children with a description of somatic and neurological status based on the examination data of functional diagnostics and laboratory examination were used. Statistical processing of the obtained results of the study was carried out by conventional methods of variation statistics.

Results and discussion. The basis for the birth and further development of a healthy child is formed in the intrauterine period. There are various medical-organizational and social factors that do not allow to organize high-quality medical supervision with timely and adequate correction of the course of pregnancy. In the control group of children, in more than half of the cases (54.7 ± 6.3%) mothers visited the antenatal clinic for the first time before the 12th week of pregnancy. A small part (7.8 ± 3.4%) were registered at a gestational period of 20–26 weeks. As it turned out, even in the control group of children, timely monitoring of pregnant women is not fully ensured. In the main group of children with NEC, in 9.0 ± 4.0% of cases, mothers were either not observed in antenatal clinics or were registered after 27 weeks of pregnancy. Moreover, a comparison of these groups of children according to the structure of the gestational period at the first visit to the antenatal clinic showed the existence of significant differences between them (χ^2= 87.5; p<0.0001).

Noteworthy is the relatively high specific weight of women aged 19–29 and 30–39 years old – 63.2 ± 4.3 and 20.3 ± 3.5% in the main group of children, and 75.0 ± 5.4 and 14.0 ± 4.3% in the control group, respectively. When analyzing the social factors of the studied families, a statistically significant difference in material and living conditions was found. In the families of children born with NEC, 38.3% of mothers rated their material and living conditions as unsatisfactory (p<0.01). In recent years, both in prosperous and disadvantaged families, there has been a change in the age composition of pregnant and parturient women: the proportion of women under 18 years is increasing and the number of women of older age groups is decreasing. It is obvious that the age of the mother as an integral criterion of biosocial demographic behavior remains a factor of the increased risk of morbidity in children, although its role is decreasing. The distribution of the surveyed groups of children according to the health status and the course of pregnancy of their mothers during the antenatal period of their development is presented in **Table 1**.

The proportion of children with postnatal risk factors: body weight at birth < 1500 among the children of the main group (63.2 ± 4.3%) is by 5 times higher than among the children of the control group (12.5 ± 4.2%, p<0.05). The specific weight of children with respiratory distress syndrome in the compared groups differ significantly from each other (22.6 ± 3.6 and 3.2 ± 2.1%, respectively, p<0.05). The proportion of children who received artificial enteral feeding with milk formula among the children of the main group (75.0 ± 3.8%) was by 9.6 times higher than that among the children of the control group

Table 1 – Distribution of the surveyed groups of children according to the health status and the course of pregnancy of the mother

Indicators	Main group (n=128)		Control group (n=64)		χ^2	p
	abs.	%	abs.	%		
Postnatal risk factors: birth weight < 1500	81	63.2 ± 4.3	8	12.5 ± 4.2	31.84	0.00001
Respiratory distress syndrome	29	22.6 ± 3.6	2	3.2 ± 2.1	7.07	0.1063
Need for mechanical ventilation	22	17.2 ± 3.3	7	10.9 ± 3.8	2.66	0.00001
Artificial enteral feeding with milk formula	96	75.0 ± 3.8	5	7.8 ± 3.3	55.43	0.0002
Antenatal risk factors: Chronic fetoplacental insufficiency	59	46.1 ± 4.4	4	6.2 ± 2.9	36.23	0.0002
Chronic intrauterine fetal hypoxia	16	12.5 ± 2.9	3	4.6 ± 2.7	1.56	0.2580
Intrauterine growth retardation	62	48.4 ± 4.4	7	10.9 ± 3.8	27.38	0.00001
Appointment of glucocorticoids	-	-	54	84.4 ± 4.6	93.21	0.00001

(7.8 ± 3.3%, p<0.001). Complicated courses of pregnancy were most often observed in mothers of children of the main group. In mothers of this group of children, chronic fetoplacental insufficiency was noted in 46.1 ± 4.4% of cases, chronic intrauterine fetal hypoxia – in 12.5 ± 3.9% of cases, and intrauterine growth retardation – in 48.4 ± 4.4% of cases. These pregnancy complications in mothers of the control group of children were relatively rare (6.2 ± 2.9; 4.6 ± 2.7 and 10.9 ± 3.8%, respectively).

Analyzing comparative materials on the distribution of two groups of children according to different characteristics (gestational period at the first visit of a pregnant woman to the antenatal clinic, the age of the pregnant woman, the mother's health status and the course of pregnancy, the quality of health during the neonatal period and the degree of maturity of children at birth, the presence of background pathology, etc.), it can be noted that the considered indicators are factors of increased risk of NEC disease in children. Our results are consistent with those of various authors who have studied the risk factors for NEC and found that low birth weight is the most frequently mentioned significant risk factor for NEC in newborns in the modern literature, which is consistent with studies describing the highest incidence of NEC among infants with the lowest body weight at birth. These authors also show that severe RDS was a significant risk factor for the development of NEC [2]. Mechanical ventilation, newborn weight, and maternal age have also been associated with an increased risk of NEC [2, 7, 8].

Other researchers consider hypotension during the week of life as an independent risk factor for the development of NEC, as circulatory disorders during this period of life can lead to impaired gastrointestinal blood flow, and, consequently, to a high incidence of necrosis [6, 8, 9].

The results of our study also coincide with the results of the authors [10, 11, 12], who found a relationship with the course of pregnancy, childbirth, and NEC.

Conclusion. The results of the study showed that the most pronounced risk of NEC incidence is expected at the birth of children weighing 1500 g or less (prematurity of degrees 3–4), and usually such children predominate among newborns whose mothers were not observed by obstetrician-gynecologists in the antenatal period and, therefore, did not receive adequate treatment. The age of the mother, the state of health of the woman (the presence of genital and extragenital diseases) and the course of pregnancy (gestosis in combination with various pathologies) can be called background medical-biological factors.

Perspectives of further research. In the future, it is planned to study the molecular pathways of the development of necrotizing enterocolitis in newborns.

References

1. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Res*. 2019 Jan 25;8:F1000 Faculty Rev-107. PMID: 30740215. PMCID: PMC6348433. doi: 10.12688/f1000research.17228.1
2. Mekonnen SM, Bekele DM, Fenta FA, Wake AD. The prevalence of necrotizing enterocolitis and associated factors among enteral fed preterm and low birth weight neonates admitted in selected public hospitals in Addis Ababa, Ethiopia: a cross-sectional study. *Glob Pediatr Health*. 2021 May 27;8:2333794X211019695. PMID: 34104696. PMCID: PMC8165834. doi: 10.1177/2333794X211019695
3. Garg PM, Shekhawat P. Transfusion-associated Necrotizing Enterocolitis. *Indian Pediatr*. 2016 Jun 8;53(6):537-8. PMID: 27376619
4. Ou J, Courtney CM, Steinberger AE, Tecos ME, Warner BW. Nutrition in Necrotizing Enterocolitis and Following Intestinal Resection. *Nutrients*. 2020 Feb 18;12(2):520. PMID: 32085587. PMCID: PMC7071274. doi: 10.3390/nu12020520
5. Teresa C, Antonella D, de Ville de Goyet Jean. New Nutritional and Therapeutical Strategies of NEC. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):92-105. PMID: 30868956. doi: 10.2174/1573396315666190313164753
6. Perrone S, Cremonini I, Marinelli F, Monaco S, Nicoletti L, Giordano M, et al. New Strategies for Necrotizing Enterocolitis Diagnosis and Prevention in Newborns. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(3):191-200. PMID: 33902422. doi: 10.2174/1573396317666210426102610
7. Refat NH, AboEl-Gheit AM, Hasanien SS. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care unit of Assiut University Children Hospital. *J Curr Med Res Pract*. 2020;5:423-8.
8. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr*. 2017 Apr 14;17(1):105. PMID: 28410573. PMCID: PMC5391569. doi: 10.1186/s12887-017-0847-3
9. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev.* 2017 Dec;38(12):552-559. PMID: 29196510. doi: 10.1542/pir.2017-0002
10. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS One.* 2018 Mar 23;13(3):e0194352. PMID: 29570713. PMCID: PMC5865724. doi: 10.1371/journal.pone.0194352

11. Duci M, Frigo AC, Visentin S, Verlato G, Gamba P, Fascetti-Leon F. Maternal and Placental Risk Factors Associated with the Development of Necrotizing Enterocolitis (NEC) and its Severity. *J Pediatr Surg*. 2019 Oct;54(10):2099-2102. PMID: 31084912. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.04.018
12. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Itzchaki O, Bader D, Zaslavsky-Paltiel I, Lerner-Geva L, et al.; Israel Neonatal Network. Mode of delivery and necrotizing enterocolitis in very preterm very-low-birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Dec;34(23):3933-3939. PMID: 31847646. doi: 10.1080/14767058.2019.1702947

УДК 616.34–002.4-06-053.31

ЗНАЧЕННЯ ПОЄДНАНЬ ФАКТОРІВ РИЗИКУ В РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ЕНТЕРОКОЛІТУ У НОВОРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ

Ісмайлова С. Д.

Резюме. *Мета дослідження.* Виявити фактори підвищеного ризику захворюваності на некротичний ентероколіт серед дітей раннього віку в м. Баку.

Матеріали та методи. Було відібрано дві групи спостереження: основна група спостереження – діти з некротичним ентероколітом (128 дітей), контрольна група спостереження – здорових дітей (64 дітей). Діти основної групи були поділені на 2 групи: група 1 (n=83) – діти з некротичним ентероколітом, що лікувалися консервативно і мали ускладнення; група 2 (n=45) – діти з некротичним ентероколітом, які мали гнійно-запальні ускладнення та лікувалися оперативно. У ході дослідження застосовувалися анамнестичні та клініко-лабораторні методи дослідження.

Результати. Встановлено відносно високу питому вагу жінок у віці 19-29 років та 30-39 років – відповідно 63,2±4,3 та 20,3±3,5% в основній групі дітей, та 75,0±5,4 та 14 ,0±4,3% у контрольній групі. У сім'ях дітей, народжених з некротичним ентероколітом, 38,3% матерів оцінили свої матеріально-побутові умови як незадовільні (p<0,01). Виявлено, що питома вага дітей з постнатальними факторами ризику: <1500 г маси тіла при народженні серед дітей основної групи (63,2±4,3%) у 5 разів більша, ніж серед дітей контрольної групи (12,5±4,2) %, p<0,05). Також встановлено, що питома вага дітей з порушеннями дихання суттєво відрізняється один від одного в порівнюваних групах (22,6±3,6 та 3,2±2,1% відповідно p<0,05). Питома вага дітей, яким вводили штучне ентеральне харчування молочною сумішшю, серед дітей основної групи (75,0±3,8%) була в 9,6 раза вищою, ніж серед дітей контрольної групи (7,8±3,3%, p <0,001).

Висновки. Результати дослідження показали, що найбільш виражений ризик захворюваності на некротичний ентероколіт очікується при народженні дітей масою тіла 1500 г і менше. Фоновими медико-біологічними факторами можуть бути названі такі як вік матері, стан здоров'я жінки та перебіг вагітності.

Ключові слова: некротичний ентероколіт, фактори ризику, діти раннього віку.

ORCID and contributionship:
Sevinc Jamal Ismayilova : 0000-0002-2036-1570 [A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Sevinc Jamal Ismayilova
Azerbaijan Medical University,
Department of Children's Diseases-1
14, Anvar Gasimzadeh Str., Baku Az 1022, Azerbaijan
tel.: +994506117373, e-mail: ismayilova.sevinc1982@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.143
UDC 618.11-002.2+618.12-022.2.2:577.171.6+616.12-073.97-71+543.42
Kamilova N. M.[1], Gasymov O. K.[2], Alieva U. G.[1]

Comparative Assessment of Hormonal, Echographic and Spectral Parameters in Chronic Endometritis and Chronic Salpingo-Oophoritis

[1] Azerbaijan Medical University, Department of Obstetrics-Gnecology I, Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan Republic
[2] Institute of Biophysics ANAS, Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to assess the effectiveness and clinical significance of the use of spectral analysis of molecular markers for an objective assessment of the clinical course of chronic endometritis and salpingo-oophoritis.

Materials and methods. The paper presents survey data of 100 women aged 18-47 years with a diagnosis of chronic endometritis and chronic salpingo-oophoritis. Laboratory methods of blood tests were carried out according to the generally accepted methods when patients were admitted for examination. The assessment of the hormonal status was carried out using standard kits from the company "Immunotec" (Czech Republic) on a radioisotope analyzer "Gamma-800" (Narcotest). All subjects underwent ultrasound of the pelvic organs using the Voluson E8 apparatus, using transabdominal transducers of 11 Hz and 18 Hz and a transvaginal transducer with a frequency of 20 Hz and 31 Hz. To study molecular markers, we used the method of molecular Raman spectroscopy. We used a standard two-beam infrared spectrometer "SPECORD-75 IR" in the frequency range of 4000-400 cm-1. Statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2000 and SPSS 10.0.5 software.

Results and discussion. The results of our research showed that the use of hormonal and echographic studies, although they are informative methods in the diagnosis of chronic endometritis and salpingo-oophoritis, are not specific enough. One of the important points of pathogenesis, both for acute and chronic inflammatory diseases of the genitals, is the development of endogenous intoxication. A manifestation of acute inflammation against the background of intoxication is a change in the biosynthesis of "acute phase proteins". Spectral analysis of molecular markers allows detecting chronic endometritis / salpingo-oophoritis with higher accuracy (98%), sensitivity (99%) and specificity (97%).

Stretching and bending vibrations of -CO and its derivatives are most intensely manifested. At the same time, depending on the pathological process, a shift in the position of the maxima in the absorption spectra was noted. The magnitude of the shift between the wave numbers obtained in patients with endometritis and salpingo-oophoritis was 1000/1500 cm-1, which is important for the identification and differentiation of components in the mixture.

Conclusion. For samples of the spectrum of blood plasma in patients with chronic endometritis, characteristic bands with maxima are located in the region of 1510 cm-1, 1520 cm-1, 1535 cm-1. The absorption spectrum corresponds to 0.13-0.18.

In patients with chronic salpingo-oophoritis, 1720cm-1 is characteristic for the 1600/1750cm-1 band, but 3420cm-1 for the 3300/3680cm-1 band. In this case, the absorption of waves during this process has significant differences – 0.16-0.25 for the first band and 0.06-0.20 for the second, on average 0.11.

Keywords: endometritis, salpingo-oophoritis, hormonal and echographic researches, infrared spectroscopy of molecular markers.

Introduction. In the structure of gynecological morbidity, the number of patients with infectious and inflammatory diseases of the genitals ranks first, accounting for 60.4–65.0%. The incidence rate of inflammatory diseases of the female genital organs (IDFGO) for the first decade of the 21st century increased in patients of 18-24 years by 1.4 times, and in 25-29-year-olds – by 1.8 times. At the same time, the costs of diagnostics and treatment have increased, reaching 50-60% of all costs for the provision of gynecological care to the population [1, 2, 3]. Every 4th patient who has had IDFGO subsequently has such complications as infertility, miscarriage, ectopic pregnancy, placental insufficiency and chronic pelvic pain syndrome [4, 5, 6].

Despite presence in the literature of information about the possibility of using the data of immunological, microbiological, hormonal and ultrasound research methods for differential diagnosis of inflammatory and non-inflammatory diseases of the pelvic organs, at the moment there is no "harmonious" algorithm for the diagnosis of IDFGO [7, 8].

The purpose of the study was to assess the effectiveness and clinical significance of the use of spectral analysis of molecular markers for an objective assessment of the clinical course of chronic endometritis and salpingo-oophoritis.

Materials and methods. The paper presents survey data of 100 women aged 18-47 years with a diagnosis of chronic endometritis (ChE) and chronic salpingo-oophoritis (CSO), who were divided into two groups with the inclusion criteria: patients with chronic nonspecific salpingo-oophoritis and chronic endometritis in remission, at least 6 months after exacerbation, the duration of the disease from 6 months up to 10 years, with a frequency of exacerbation up to 3-4 times a year.

Exclusion criteria from the study were acute inflammatory diseases of the female genital organs and urinary system, hormone-dependent diseases of the female genital area, use of hormonal or intrauterine contraception, a positive test for HIV, syphilis, gonorrhea, tuberculosis, organic pathology of the pelvic organs.

The control group consisted of 30 women without gynecological diseases, comparable in age, gynecological and somatic status with the patients of the study group.

Laboratory methods of blood tests were carried out according to the generally accepted methods when patients were admitted for examination.

The assessment of the hormonal status was carried out using standard kits from the company "Immunotec" (Czech Republic) on a radioisotope analyzer "Gamma-800" (Narcotest). All subjects underwent ultrasound examination of the pelvic organs using the Voluson E8 apparatus, using transabdominal transducers of 11 Hz and 18 Hz and a transvaginal transducer with a frequency of 20 Hz and 31 Hz.

To study molecular markers, we used the method of molecular Raman spectroscopy. We used a standard two-beam infrared spectrometer "SPECORD-75 IR" in the frequency range of 4000-400 cm-1. To record Raman spectra of plasma, the method of obtaining a thin film on the surface of an optical plate KRS-5 was used.

Ethical considerations. The study conforms to the Helsinki Declaration (1997), the Convention on Europe on Human Rights and Biomedicine (1997), the International Code of Medical Ethics (1983), ICHGSP (2002). Informed consent was obtained from the patient.

Statistical data processing was carried out using Microsoft Excel 2000 and SPSS 10.0.5 software. The determination of the significance of differences was carried out using two-sample t-tests. Differences between groups were considered significant at $p < 0.05$.

Results and discussion. The patients were comparable in age (the average age of the observed was 32.5 ± 1.3 years), the duration of the disease, and the clinical manifestations of the inflammatory process. In the study of the hormonal analysis of the blood of the women under study, a decrease in the content of estradiol in the main groups I and II was 13.78-14.90 ($p < 0.05$). The progesterone level in both groups was 3.55-3.04 nmol / L, which is significantly lower than the norm. The testosterone level among the patients was above the norm and amounted to 2.29-2.37 nmol / L ($p < 0.05$). The prolactin content in the main groups was significantly higher than the norm and amounted to 39.23-37.78 ng / ml. The level of FSH and LH in the main groups was significantly higher than normal and corresponded to 27.32 ± 0.28 mMe / ml 38.39 ± 0.64 mMe / ml ($p < 0.05$). The results obtained revealed insignificant hormonal fluctuations between indicators in the main group. At the same time, they sharply differ from the control group ($p < 0.05$), which is quite expected. These changes are detected with pronounced clinical symptoms of the disease itself, but they can also be detected with other gynecological disorders.

In ultrasound diagnostics of inflammatory changes in the uterus and appendages, the acoustic picture is characterized by significant polymorphism. Echographic signs in ChE of CHO are as follows: thickening of the endometrium (46.6-42.5%); increased echogenicity of the endometrium in the proliferative phases (53.3-35%); endometrial atrophy with a long-term current process (10-22.5%); uneven endometrial contour (23.3-42.5%); heterogeneous echo structure of the endometrium (31.6-20%); uneven expansion of the uterine cavity in the proliferative phase due to impaired vascular permeability (26.6-12.5%). In 57.5% of cases, the intimate connection of tubo-ovarian inflammatory formations with the uterus is determined, which often becomes almost invisible. The frequency of detection of inflammatory diseases of the uterine appendages is influenced by the severity of the inflammatory process. Analysis of Doppler data showed an increase in blood flow velocity, as well as an increase in vascular resistance indices in the vessels of the uterus and ovaries. Every of two patients has several of the listed signs.

One of the important points of pathogenesis, both for acute and chronic inflammatory diseases of the genitals, is the development of endogenous intoxication. The organs of natural detoxification and excretion, the immune defense system and the natural resistance of the body are involved in the development of endogenous intoxication. As a result, vascular disorders occur, leading to persistent metabolic and hypoxic disorders [9]. A manifestation of acute inflammation against the background of intoxication is a change in the biosynthesis of "acute phase proteins". This concept unites more than 25 blood plasma proteins involved in the reactions of the body's inflammatory response to damage. From the point of view of the body's defense reactions, acute phase proteins are precursors of immunoglobulins [10].

When studying the molecular markers of blood serum in patients with chronic endometritis and sal-

pingo-oophoritis, a wide range of stretching fluctuations in C-0 groups was revealed, due to the presence of fats, triglycerides, lipids, amino acids. However, the main changes were in the range of 1500/1720cm-1, which corresponds to a change in various forms of proteins. In addition, in some samples, there were no changes in the 1100/1300 cm-1 range. The wavenumber corresponding to 2900/3200cm-1 characterized the changes at the -CH, -CH3 level, which corresponds to phospholipids and cholesterol esters.

According to our data, for patients with a diagnosis of endometritis, the most indicative is the wave number at the level of 1950/2000 cm-1. At the same time, the absorption band is also quite variable 0.04-0.25. But even here there is an average numerical value equal to 0.12-0.16. It should be noted that for patients with a refined diagnosis of endometritis in all plasma samples, there are no wave numbers characteristic of -NH.

When studying blood plasma in patients with chronic salpingo-oophoritis, the spectrum peaks were located within 1600/1750 cm-1 (longitudinal vibration mode C = 0) and 2500/3680 cm-1 (longitudinal vibration mode - NH). The wavenumber for the first peak was within 1600/1750 cm-1, for almost all subjects it was in the 0.20-0.22 absorption band. We examined wavenumbers in the ratios 1600/1720cm-1 and 1732/1750cm-1, the spirals of which correspond to proteins, lipids, triglycerides, and cholesterol. The peak of the second wavenumber is located in wider spectra (2500/3680 cm-1). On average, the amplitude corresponded to 3250/5500 cm-1. The absorption band is also very variable from 0.12-0.25, on average 0.16-0.20. The obtained wave numbers of the second amplitude correspond to different ratios –NH.

Stretching and bending vibrations of -CO and its derivatives are most intensely manifested. At the same time, depending on the pathological process, a shift in the position of the maxima in the absorption spectra was noted. The magnitude of the shift between the wave numbers obtained in patients with endometritis and salpingo-oophoritis was 1000/1500 cm-1, which is important for the identification and differentiation of components in the mixture.

Conclusions

1. The results of our research showed that the use of hormonal and echographic studies, although they are informative methods in the diagnosis of chronic endometritis and salpingo-oophoritis, are not specific enough.
2. Spectral analysis of molecular markers allows detecting chronic endometritis / salpingo-oophoritis with higher accuracy (98%), sensitivity (99%) and specificity (97%).
3. For samples of the spectrum of blood plasma in patients with chronic endometritis, characteristic bands with maxima are located in the region of 1510 cm-1, 1520 cm-1, 1535 cm-1. The absorption spectrum corresponds to 0.13-0.18. In patients with chronic salpingo-oophoritis, 1720cm-1 is characteristic for the 1600/1750cm-1 band, but 3420cm-1 – for the 3300/3680cm-1 band. In this case, the absorption of waves during this process has significant differences 0.16-0.25 for the first band and 0.06-0.20 for the second, on average 0.11.

Perspectives of further research. In the future, it is planned to study the molecular pathways of chronic endometritis and chronic salpingo-oophoritis development.

References

1. 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines - Pelvic Inflammatory Disease (PID). Available from: https://www.cdc.gov/std/tg2015/pid.htm
2. Pelvic Inflammatory Disease (PID). Updated: January 1, 2015. Accessed: April 9, 2017. Available from: http://www.merckmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/vaginitis,-cervicitis,-and-pelvic-inflammatory-disease-pid/pelvic-inflammatory-disease-pid.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Pelvic inflammatory disease (PID): CDC fact sheet—detailed version. CDC Web site. Available from: http://www.cdc.gov/std/pid/stdfact-pid-detailed.htm.
4. Pelvic Inflammatory Disease (PID) Statistics. Updated: January 27, 2017. Available from: https://www.cdc.gov/std/pid/stats.htm.
5. Ross J, Chacko MR. Pelvic inflammatory disease: Clinical manifestations and diagnosis. In: Post TW, Ed. UpToDate. Waltham MA: UpToDate. Available from: http://www.uptodate.com/contents/pelvic-inflammatory-disease-clinical-manifestations-and-diagnosis?source=see_link
6. Jaiyeoba O, Soper DE. A Practical Approach to the Diagnosis of Pelvic Inflammatory Disease. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2011;2011:1-6. PMID: 21822367. PMCID :PMC3148590. doi: 10.1155/2011/753037
7. Pelvic Inflammatory Disease (PID). Available from: https://www.acog.org/patient-resources/faqs/gynecologic-problems/pelvic-inflammatory-disease.
8. Revzin MV, Moshiri M, Katz DS, Pellerito JS, Mankowski Gettle L, Menias CO. Imaging Evaluation of Fallopian Tubes and Related Disease: A Primer for Radiologists. *Radiographics.* 2020 Sep-Oct;40(5):1473-1501. PMID: 32822282. doi: 10.1148/rg.2020200051

9. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013 May;69(5):509-17. PMID: 23351011. doi: 10.1111/aji.12076
10. Aplin JD, Fazleabas AT, Glasser SR, Guidice LC. *The endometrium. Molecular, cellular, and clinical perspectives*. 2nd ed. Informa healthcare; 2010. 882 p.

УДК 618.11-002.2+618.12-022.2.2:577.171.6+616.12-073.97-71+543.42

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНИХ, ЕХОГРАФІЧНИХ ТА СПЕКТРАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ЕНДОМЕТРИТІ ТА ХРОНІЧНОМУ САЛЬПІНГООФОРИТІ

Камілова Н. М., Гасимов О. К., Алієва У. Г.

Резюме. *Мета.* У структурі гінекологічної захворюваності перше місце займає кількість хворих на інфекційно-запальні захворювання статевих органів, які становлять 60,4–65,0 %.

Матеріали та методи. У роботі наведено дані опитування 100 жінок віком 18-47 років з діагнозом ХЕ та ЦСО. Лабораторні методи дослідження крові проводились за загальноприйнятими методиками при надходженні пацієнтів на обстеження. Оцінку гормонального статусу проводили за допомогою стандартних наборів фірми «Immunotec» (Чехія) на радіоізотопному аналізаторі «Гамма-800» (Наркотест). Усім обстежуваним було проведено УЗД органів малого тазу на апараті Voluson E8 з використанням трансабдомінальних датчиків 11 Гц і 18 Гц та трансвагінального датчика з частотою 20 Гц і 31 Гц. Для дослідження молекулярних маркерів використовували метод молекулярної раманівської спектроскопії. Використовували стандартний двопроменевий інфрачервоний спектрометр «СПЕКОРД-75 ІК» в діапазоні частот 4000-400 см-1.

Результати. Результати досліджень показали, що використання гормональних та ехографічних досліджень хоча і є інформативними методами в діагностиці хронічного ендометриту та сальпінгоофориту, ал є недостатньо специфічними. Одним із важливих моментів патогенезу, як гострих, так і хронічних запальних захворювань статевих органів, є розвиток ендогенної інтоксикації. Проявом гострого запалення на тлі інтоксикації є зміна біосинтезу «білків гострої фази». Спектральний аналіз молекулярних маркерів дозволяє виявити хронічний ендометрит/сальпінгоофорит з більшою точністю (98%), чутливістю (99%) і специфічністю (97%).

Висновки. Для зразків спектру плазми крові у хворих на хронічний ендометрит характерні смуги з максимумами розташовані в області 1510 см-1, 1520 см-1, 1535 см-1. Спектр поглинання відповідає 0,13-0,18. У хворих на хронічний сальпінгоофорит 1720 см-1 характерний для діапазону 1600/1750 см-1, але 3420 см-1 для діапазону 3300/3680 см-1. При цьому поглинання хвиль під час цього процесу має суттєві відмінності 0,16-0,25 для першої смуги і 0,06-0,20 для другої, в середньому 0,11.

Ключові слова: ендометрит, сальпінгоофорит, гормональні та ехографічні дослідження, інфрачервона спектроскопія молекулярних маркерів.

ORCID and contributionship:
Nigar Mir-Nagi Kamilova : 0000-0002-7443-1503 A,B,C,D,E,F
Oktay Kazym Gasimov : 0000-0001-7916-0354 A,C,D,E,F
Ulker Huseyn Alieva : 0000-0003-2143-7378 A,B,D,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Nigar Mir-Nagi Kamilova
Azerbaijan Medical University
Obstetrics and Gynecology I Department
14, Anvar Gasimzada Str., Baku AZ1022, Azerbaijan Republic
tel: +994 12 597 43 23, e-mail: nigar65@mail.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.147
UDC 616.127-005.8+616.379-008.64]-078:577.12.083.3
Koteliukh M. Yu.

Relationship between Biomarkers of Carbohydrate, Energy and Adipokine Metabolism in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The purpose of the study was to examine the indicators of carbohydrate, energy and adipokine metabolism in acute myocardial infarction patients with or without type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. A total of 134 patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction in the presence or absence of type 2 diabetes mellitus aged 58.97 ± 7.92 years were examined in the Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and Kharkiv Railway Clinical Hospital No. 1 of the "Center of Healthcare" branch of Public Joint Stock Company "Ukrainian Railway". The main group (group 1) included 74 patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus. The comparison group (group 2) was represented by 60 patients with acute myocardial infarction without type 2 diabetes mellitus. The control group was composed of 20 otherwise healthy individuals. Serum concentrations of insulin, adropin, irisin, fatty acid binding protein 4 and C1q/TNF-related protein were measured by enzyme-linked immunosorbent assays.

Results and discussion. It was found that the levels of glucose, insulin, HOMA-IR index were increased in acute myocardial infarction patients with or without type 2 diabetes mellitus when compared with the control group ($p<0.05$). In acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus, the serum levels of adropin, irisin and C1q/TNF-related protein were significantly lower, while the fatty acid binding protein 4 levels were higher as compared to those in the control group ($p<0.05$). Acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus demonstrated significantly lower serum concentrations of adropin and C1q/TNF-related protein in comparison with acute myocardial infarction patients without type 2 diabetes mellitus ($p<0.05$). Negative correlations between blood glucose and adropin ($r = -0.499$, $p<0.001$), irisin ($r = -0.495$, $p<0.001$), fatty acid binding protein 4 ($r = -0.518$, $p<0.001$), between HOMA-IR and adropin ($r = -0.304$, $p<0.02$), fatty acid binding protein 4 ($r = -0.429$, $p = 0.001$), as well as positive correlations between blood glucose levels and C1q/TNF-related protein ($r = 0.435$, $p = 0.001$) were revealed in acute myocardial infarction patients. In acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus, negative correlations were found between blood glucose and adropin ($r = -0.504$, $p<0.001$), irisin ($r = -0.520$, $p = 0.03$), C1q/TNF-related protein ($r = -0.546$, $p<0.001$); between blood insulin and adropin ($r = -0.361$, $p = 0.017$), irisin ($r = -0.396$, $p = 0.01$), C1q/TNF-related protein ($r = -0.361$, $p = 0.018$); between adropin and HOMA-IR ($r = -0.508$, $p = 0.001$), C1q/TNF-related protein ($r = -0.436$, $p = 0.003$), as well as positive correlation between blood glucose and fatty acid binding protein 4 ($r = 0.508$, $p = 0.007$); between blood insulin and fatty acid binding protein 4 ($r = 0.501$, $p = 0.001$); between HOMA-IR and fatty acid binding protein 4 ($r = 0.516$, $p<0.001$).

Conclusion. Characteristics of adropin, irisin, fatty acid binding protein 4 and C1q/TNF-related protein serum levels are evidence of violated energy and adipokine metabolism in both diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. Relationships between adropin, irisin, fatty acid binding protein 4 and C1q/TNF-related protein could indicate involvement of these markers in carbohydrate metabolism.

Keywords: adipokine, carbohydrate metabolism, acute myocardial infarction, energy homeostasis, type 2 diabetes mellitus.

The relevance of the work to scientific programs, plans, topics. This paper is a part of the scientific-research works "Ischemic heart disease in polymorbidity: pathogenetic aspects of development, course, diagnostic and improvement of treatment" (No. 0118U000929), and "Prediction of the course, improvement of diagnosis and treatment of ischemic heart disease and arterial hypertension in patients with metabolic disorders" (No. 0120U102025).

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the most common diseases worldwide. Globally, an estimated 462 million individuals are affected by type 2 DM, corresponding to 6.28% of the world's population [1]. The prevalence of this disease has increased significantly worldwide in recent years and its increase of 9.9% is expected by 2045 [2]. Diabetes influences the functionality and quality of life resulting in significant morbidity and premature mortality [3]. Type 2 DM is associated with two-fold higher in-hospital and long-term mortality rates as well as with a higher risk of recurrent cardiovascular events, and also it is a common comorbidity in acute myocardial infarction

(AMI) [4]. According to the World Health Organization, the death rate from coronary heart disease (CHD) was 8.9 million cases around the world in 2019 [5].

Both diabetic and non-diabetic patients with elevated serum glucose levels were at increased risk for developing AMI complications [6, 7]. The mechanisms of early and late AMI complications development in diabetic patients are not well understood and still the subject of comprehensive discussion. Various pathophysiological pathways of AMI development and course are currently studied. One of these ways is the examination of energy and adipokine homeostasis.

Biomarkers of energy homeostasis (adropin and irisin) and adipokine system (fatty acid binding protein 4 (FABP4) and C1q/TNF-related protein (CTRP3)) are involved in the regulation of carbohydrate metabolism and associated with cardiovascular diseases [8-11]. The effect of energy and adipokine homeostasis markers on carbohydrate metabolism in diabetic patients with AMI needs to be studied in a separate patient cohort.

The purpose of the study was to examine the indicators of carbohydrate, energy and adipokine metabolism in AMI patients with or without type 2 DM.

Materials and methods. The study was conducted from September 1, 2018 to December 31, 2020. A total of 134 patients with ST-segment elevation AMI (STEMI) in the presence or absence of type 2 DM aged 58.97 ± 7.92 years hospitalized in the intensive care unit of Government Institution "L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and Kharkiv Railway Clinical Hospital No. 1 of the "Center of Healthcare" branch of Public Joint Stock Company "Ukrainian Railway" were enrolled in the study. The main group (group 1) included 74 patients with AMI and type 2 DM with a mean age of 59.42 ± 7.66 years. The comparison group (group 2) was represented by 60 patients with AMI without type 2 DM aged 58.42 ± 8.25 years. Control indicators of biochemical and enzyme-linked immunosorbent assays were obtained from 20 otherwise healthy individuals.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

STEMI was diagnosed based on clinical, instrumental and laboratory data, according to the criteria proposed by the Expert Consensus of the European Society of Cardiology [12]. Diagnosis and treatment of type 2 DM was performed according to the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes (2018, 2019) [13, 14].

The inclusion criteria were the presence or absence of type 2 DM in patients with STEMI.

The exclusion criteria were type 1 DM, non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), COVID-19, autoimmune diseases, pituitary and hypothalamic diseases, thyroid disease, symptomatic hypertension, valvular heart disease, chronic heart failure (CHF) FC IV to myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, severe liver and renal dysfunction, severe anemia, malignancy.

All diagnostic tests were carried out in the Biochemical Department of the Central Research Laboratory of Kharkiv National Medical University. Blood serum samples were collected from the patients on day 1 and stored at -80 ºC. Serum concentrations of insulin, adropin, irisin, FABP4, CTRP3 of patients were measured by enzyme-linked immunosorbent assay using an analyzer "Labline-90" (Austria) with commercial test reagents "Human insulin" (Monobind Inc., Lake Forest, USA), "Human adropin (AD)" (Elabscience, Houston, USA), "Human Fibronectin type III domain-contact protein 5 (FNDC5)" (Elabscience, USA), "Human Fatty Acid Binding Protein 4 (FABP4)" (Elabscience, USA), Human CTRP3 (Aviscera Bioscience Inc., Santa Clara, USA) following the manufacturers' instructions, respectively. Fasting capillary blood glucose level was determined by glucose oxidase method. Insulin resistance (IR) was calculated by the Homeostatic Model of Insulin Resistance Assessment (HOMA-IR).

The results obtained were processed using statistical techniques and the computer program IBM SPPS software, version 27.0, (IBM Inc., USA, L-CZAA-BKK-MKE license, 2020). The Shapiro-Wilks test was used to assess whether indicators of all patient groups were normally distributed. Data were presented in the conventional form (arithmetic mean (M) and standard deviation (SD)). Significant differences between the means of normally distributed numerical parameters were statistically compared using one-way analysis of variance (ANOVA) with Bonferroni correction for multiple comparisons. Correlations between parameters were analyzed by the Pearson correlation coefficient (r). A p value ≤0.05 was considered statistically significant.

Results and discussion. Based on the study analysis, it was found that the levels of glucose, insulin, HOMA index were significantly increased in AMI patients with or without type 2 DM when compared with the control group ($p<0.05$) (**Table 1**).

Table 1 – The state of carbohydrate, energy and adipokine metabolism in AMI patients with or without type 2 DM

Indicators	AMI patients with type 2 DM, n=74	AMI patients without type 2 DM, n=60	Control group, n=20	Significance, (p)		
	1	2	3			
Glucose on day 1, mmol/L	11.23±4.57	7.12±2.45	4.75±0.34		2	3
				1	<0.001	<0.001
				2	-	0.031
Insulin on day 1, μIU/mL	32.51±10.56	26.65±7.82	5.97±1.92		2	3
				1	0.001	<0.001
				2	-	<0.001
HOMA-IR on day 1	17.17±11.16	8.51±4.54	1.20±0.38		2	3
				1	<0.001	<0.001
				2	-	0.002
Adropin on day 1, pg/mL	13.65±5.12	16.92±6.12	23.58±2.56		2	3
				1	0.002	<0.001
				2	-	<0.001
Irisin on day 1, ng/mL	1.86±0.43	2.22±0.93	5.97±2.1		2	3
				1	0.107	<0.001
				2	-	<0.001
FABP4 on day 1, ng/mL	10.53±2.01	9.76±2.07	5.02±1.92		2	3
				1	0.095	<0.001
				2	-	<0.001
CTRP3 on day 1, ng/mL	226.06±52.11	272.31±22.32	325.97±42.22		2	3
				1	<0.001	<0.001
				2	-	<0.001

The adropin serum levels were by 19.33% and 42.11% lower in AMI diabetic patients on day 1 as compared to those in AMI non-diabetic patients and the control group (p<0.05), respectively. The irisin serum levels were significantly by 16.22% and 68.84% less in AMI patients with type 2 DM on day 1 in comparison to those in non-diabetic AMI patients and the control group (p<0.05), respectively. The measured adropin serum levels on day 1 in AMI patients without type 2 DM were found to be by 28.24% lower compared to those of the control group (p<0.05), and the irisin serum levels were significantly by 62.81% less as compared to those of the control individuals (p<0.05) (**Table 1**).

In diabetic AMI patients, the FABP4 serum levels on day 1 were significantly by 7.89% and 2.1 times higher compared with non-diabetic AMI patients and the control group (p<0.05), respectively, while the serum concentrations of CTRP3 on day 1 were significantly by 16.98% and 30.65% lower compared with AMI non-diabetic patients and the control group (p<0.05), respectively. The FABP4 serum levels were significantly by 1.94 times higher in AMI patients without type 2 DM as compared to those of the control group (p<0.05). The serum concentrations of CTRP3 in non-diabetic AMI patients were significantly by 16.46% less as compared to those of the control group (p<0.05) (**Table 1**).

Analyzing the results of energy and adipokine metabolism components, correlations between blood glucose and adropin (r = -0.499, p <0.001), irisin (r = -0.495, p <0.001), FABP4 (r = -0.518, p < 0.001), CTRP3 (r = 0.435, p = 0.001); between HOMA-IR and adropin (r = -0.304, p <0.02), FABP4 (r = -0.429, p = 0.001) were revealed in AMI patients.

In AMI patients with type 2 DM, correlations were found between blood glucose and adropin (r = -0.504, p <0.001), irisin (r = -0.520, p = 0.03), FABP4 (r = 0.508, p = 0.007), CTRP3 (r = -0.546, p <0.001); between blood insulin and adropin (r = -0.361, p = 0.017), irisin (r = -0.396, p = 0.01), FABP4 (r = 0.501, p = 0.001), CTRP3 (r = -0.361, p = 0.018); between adropin and HOMA-IR (r = -0.508, p = 0.001), FABP4 (r = 0.516, p <0.001), CTRP3 (r = -0.436, p = 0.003).

In a study of 116 patients with type 2 DM, adropin serum levels were reduced, particularly in overweight/obese diabetic individuals. Adropin serum levels were negatively correlated with fasting plasma glucose [15]. In a study of 392 participants, diabetic patients

had lower serum adropin levels and higher degrees of coronary atherosclerosis angiographic severity. In addition, low adropin levels were identified as an independent predictor of clinically significant coronary atherosclerosis in both diabetic and non-diabetic patients [16]. Low adropin serum levels were found in AMI patients compared to those in patients with stable angina [17].

Patients with type 2 DM were revealed with lower irisin serum levels compared to healthy individuals [18]. Scientists suggest that irisin plays an essential role in glucose utilization and lipid metabolism, and therefore irisin is a promising pharmacological target for the treatment of diabetes and its complications [19]. Lower irisin serum levels were reported in AMI implying that irisin production may depend on myocardial blood supply [20].

It was demonstrated that high circulating FABP 4 concentrations predicted the incidence of metabolic syndrome and type 2 DM, both of which are associated with increased risks of cardiovascular disease (CVD) and mortality [21]. Significantly elevated FABP4 levels were demonstrated at early hours after onset of AMI and were greatly increased in out-of-hospital cardiac arrest survivors, probably due to rapid lipolytic release of FABP4 from epicardial fat tissue by adrenergic overdrive, which is a characteristic of acute CVD [22].

Patients with obesity and type 2 DM had significantly lower plasma CTRP3 concentrations in comparison with healthy subjects, and plasma levels of CTRP3 were strongly associated with glucose metabolism, chronic inflammation, and insulin resistance. Correlation analysis revealed significant negative correlations between plasma CTRP3 concentrations and fasting plasma glucose, 2-h plasma glucose, fasting insulin, HOMA-IR [23]. CTRP3 is currently regarded as a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective adipokine, the expression of which is significantly suppressed after myocardial infarction [24].

Conclusions

1. Decreased serum concentrations of adropin, irisin, CTRP3 and increased levels of FABP4 in both diabetic and non-diabetic patients with AMI indicate a violation of energy and adipokine metabolism.
2. The significant correlations between carbohydrate, energy and adipokine metabolism in AMI patients with or without type 2 DM have been revealed.

Perspectives of further research. The planned direction is to study adropin, irisin, FABP4, CTRP3 serum levels in the dynamics among AMI patients with or without type 2 DM.

References

1. Khan M, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107-111. PMID: 32175717. PMCID: PMC7310804. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001
2. Cui J, Liu Y, Li Y, Xu F, Liu Y. Type 2 diabetes and myocardial infarction: recent clinical evidence and perspective. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:644189. PMID: 33718461. PMCID: PMC7943438. doi: 10.3389/fcvm.2021.644189
3. Ramtahal R, Khan C, Maharaj-Khan K, Nallamothu S, Hinds A, Dhanoo A, et al. Prevalence of self-reported sleep duration and sleep habits in type 2 diabetes patients in South Trinidad. *J Epidemiol Glob Health.* 2015;5:S35-S43. PMID: 26073574. PMCID: PMC4666733. doi: 10.1016/j.jegh.2015.05.003
4. Marenzi G, Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, De Metrio M, Rondinelli M, et al. Reduced cardio-renal function accounts for most of the in-hospital morbidity and mortality risk among patients with type 2 diabetes undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Diab Care.* 2019;42:1305-1311. PMID: 31048409. doi: 10.2337/dc19-0047
5. Newsletter Top 10 causes of death in the world. WHO. December 9, 2020. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
6. Tran HV, Gore JM, Darling CE, Ash AS, Kiefe CI, Goldberg RJ. Hyperglycemia and risk of ventricular tachycardia among patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):136. doi: 10.1186/s12933-018-0779-8
7. Jomaa W, El Mhamdi S, Ben Ali I, Azaiez MA, El Hraiech A, Ben Hamda K, et al. Prognostic value of hyperglycemia on-admission in diabetic versus non-diabetic patients presenting with ST-elevation myocardial infarction in Tunisia. *Indian Heart J*. 2018;70(6):772-776. doi: 10.1016/j.ihj.2018.01.005
8. Li L, Xie W, Zheng XL, Yin WD, Tang CK. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2016;453:107-113. PMID: 26683354. doi: 10.1016/j.cca.2015.12.010
9. Askin L, Uzel KE, Tanriverdi O, Turkmen S. Serum irisin: pathogenesis and clinical research in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Innov Appl.* 2020;4(3):195-200. doi: 10.15212/cvia.2019.0569
10. Furuhashi M, Saitoh S, Shimamoto K, Miura T. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4): Pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases. *Clin Med Insights Cardiol.* 2015;8(3):23-33. PMID: 25674026. PMCID: PMC4315049. doi: 10.4137/CMC.S17067

11. Yildirim A, Kucukosmanoglu M, Sumbul HE, Koc M. Reduced CTRP3 levels in patients with stable coronary artery disease and related with the presence of paroxysmal atrial fibrillation. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):52-58. PMID: 35195208. PMCID: PMC8959053. doi: 10.36660/abc.20200669
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. PMID: 28886621. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
13. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255-323. PMID: 31497854. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-2498. PMID: 30288571. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5
15. Zang H, Jiang F, Cheng X, Xu H, Hu X. Serum adropin levels are decreased in Chinese type 2 diabetic patients and negatively correlated with body mass index. *Endocr J.* 2018;65(7):685-691. PMID: 29669965. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0060
16. Wu L, Fang J, Chen L, Zhao Z, Luo Y, Lin C, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(5):751-758. PMID: 24323892. doi: 10.1515/cclm-2013-0844.
17. Yu HY, Zhao P, Wu MC, Liu J, Yin W. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction. *Regul Pept.* 2014;190-191:46-49. PMID: 24731968. doi: 10.1016/j.regpep.2014.04.001
18. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016;8(1):56-62. PMID: 25494632. doi: 10.1111/1753-0407.12256
19. Xin C, Liu J, Zhang J, Zhu D, Wang H, Xiong L, et al. Irisin improves fatty acid oxidation and glucose utilization in type 2 diabetes by regulating the AMPK signaling pathway. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(3):443-451. PMID: 26403433. doi: 10.1038/ijo.2015.199
20. Anastasilakis AD, Koulaxis D, Kefala N, Polyzos SA, Upadhyay J, Pagkalidou E, et al. Circulating irisin levels are lower in patients with either stable coronary artery disease (CAD) or myocardial infarction (MI) versus healthy controls, whereas follistatin and activin A levels are higher and can discriminate MI from CAD with similar to CK-MB accuracy. *Metabolism.* 2017;73:1-8. PMID: 28732565. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.002
21. Tso AW, Xu A, Sham PC, Wat NM, Wang Y, Fong CH, et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2667-2672. PMID: 17620449. doi: 10.2337/dc07-0413
22. Obokata M, Iso T, Ohyama Y, Sunaga H, Kawaguchi T, Matsui H, et al. Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):561-569. PMID: 30178960. doi: 10.1177/2048872616683635
23. Qu H, Deng M, Wang H, Wei H, Liu F, Wu J, et al. Plasma CTRP-3 concentrations in Chinese patients with obesity and type II diabetes negatively correlate with insulin resistance. *J Clin Lipidol.* 2015;9(3):289-294. PMID: 26073386. doi: 10.1016/j.jacl.2015.03.006
24. Yi W, Sun Y, Yuan Y, Lau WB, Zheng Q, Wang X, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart. Circulation. 2012;125(25):3159-3169. PMID: 22653084. PMCID: PMC3391311. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.099937

УДК 616.127-005.8+616.379-008.64]-078:577.12.083.3

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ БІОМАРКЕРАМИ ВУГЛЕВОДНОГО, ЕНЕРГЕТИЧНОГО ТА АДИПОКІНОВОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Котелюх М. Ю.

Резюме. *Метою* дослідження було дослідити показники вуглеводного, енергетичного й адипокінового обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда за умов наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу.

Матеріал та методи. Було обстежено 134 пацієнтів на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST за умов наявності та відсутністю цукрового діабету 2 типу віком 58,97±7,92 років у Державній установі «Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук

України» та Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Публічного акціонерного товариства «Українська залізниця». Першу групу склали 74 хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу. До другої групи (група порівняння) увійшло 60 пацієнтами на гострий інфаркт міокарда з відсутністю цукрового діабету 2 типу. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Визначення вмісту інсуліну, адропіну, ірісіну, білка, що зв'язує жирні кислоти 4 (FABP 4) та C1q/TNF-асоційованого білка (CTRP 3) у сироватці крові пацієнтів проведено імуноферментним методом.

Результати. Було встановлено, що рівні глюкози, інсуліну, індексу HOMA зростали у пацієнтів на гострий інфаркт міокарда за умов наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу при зіставленні із групою контролю (p<0,05). Встановлено вірогідне зниження адропіну, ірисину та CTRP 3 та зростання FABP 4 у крові хворих на гострий інфаркт міокарда на фоні цукрового діабету 2 типу в порівнянні з групою контролю (p<0,05). Визначено значне зменшення концентрації адропіну та CTRP 3 у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу порівняно із пацієнтами на гострий інфаркт міокарда із відсутністю цукрового діабету 2 типу (p<0,05). Визначено зворотній кореляційний зв'язок у хворих на гострий інфаркт міокарда між глюкозою крові та адропіном (r=-0,499, p<0,001), ірисином (r=-0,495, p<0,001), FABP 4 (r=-0,518, p<0,001); між HOMA та адропіном (r=-0,304, p<0,02), FABP 4 (r=-0,429, p=0,001) та прямий взаємозв'язок між глюкозою та CTRP 3 (r=0,435, p=0,001). У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявлено зворотній взаємозв'язок між глюкозою крові та адропіном (r=-0,504, p<0,001), ірисином (r=-0,520, p=0,03), CTRP 3 (r=-0,546, p<0,001); між інсуліном крові та адропіном (r=-0,361, p=0,017), ірисином (r=-0,396, p=0,01), CTRP 3 (r=-0,361, p=0,018); між адропіном та індексом HOMA (r=-0,508, p=0,001), CTRP 3 (r=-0,436, p=0,003); прямий кореляційний зв'язок між глюкозою крові та FABP 4 (r=0,508, p=0,007); між інсуліном крові та FABP 4 (r=0,501, p = 0,001); між індексом HOMA та FABP 4 (r=0,516, p<0,001).

Висновки. Особливості змін вмісту адропіну, ірисину, FABP 4 та CTRP 3 доводять про дисбаланс в енергетичному та адипокіновому гомеостазі при гострому інфаркті міокарда за наявності та відсутності цукрового діабету 2 типу. Взаємозв'язок між адропіном, ірисином, FABP 4 та CTRP 3 може стверджувати про вплив цих маркерів на вуглеводний обмін.

Ключові слова: адипокіни, вуглеводний обмін, гострий інфаркт міокарда, енергетичний гомеостаз, цукровий діабет 2 типу.

ORCID and contributionship:
Mariia Yu. Koteliukh : 0000-0002-3160-6369 [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Mariia Yu. Koteliukh
Kharkiv National Medical University,
Internal Medicine № 2, Clinical Immunology and Allergology named after ac. L. T. Malaya Department
4, Nauky Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380979430602, e-mail: koteliukh@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.153
УДК 616.72-002-053.81-056.257-018.4-078:57.083.3
Літвинова А. М., Пасієшвілі Л. М.

МЕХАНІЗМИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ОСТЕОАРТРИТОМ, ЩО ПРОТІКАЄ НА ФОНІ ОЖИРІННЯ

Харківський національний медичний університет, Україна

Метою дослідження було визначення вмісту остеопротегерину у сироватці крові хворих на остеоартрит з урахуванням стадії ожиріння та стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріали та методи. У дослідженні прийняло участь 75 хворих на остеоартроз, який протікав на фоні зміненого індексу маси тіла ІМТ. Група порівняння була представлена 50 пацієнтами з остеоартрозом та нормальною масою тіла. Вік хворих обох груп був порівнянний, також дотримувалася гендерна рівновага між групами.

Показник остеопротегерину (пг/мл) досліджували у сироватці крові натще імуноферментним аналізом (ІФА) при використанні реагентів FineTest EH0247, Китай.

Поширеність остеопоротичних станів оцінювалася під час проведення двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), апарат HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету Statistica 10.0 та Excel 2010. Кількісні та порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Манна-Уітні. Кореляційний зв'язок розраховували за допомогою рангових кореляцій Спірмена. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймали рівним або менше 0,05 (p <0,05).

Результати та обговорення. При вивченні вмісту остеопротегерину у обстежених хворих було встановлено, що як із при ізольованому перебігу остеоартрозу (92,29±1,68 пг/мл), так і при його поєднанні з ожирінням (124,03±3,2 пг/мл) було зареєстровано підвищення даного показника порівняно з результатами пацієнтів контрольної групи (65,64±0,64, p <0,05). У хворих основної групи з остеопенією вміст остеопротегерину у сироватці крові відповідало 108,43±0,48 пг/мл, у групі порівняння – 84,86±0,87 пг/мл. При розвитку остеопорозу дана величина перевищувала показники контролю, однак була дещо меншою, ніж при ВП: 99,94±1,1 і 73,57±1,66 пг/мл відповідно.

Висновки. Течія остеоартриту супроводжується збільшенням продукції остеопротегерину, що вказує на порушення ремоделювання кісткової тканини через посилення процесів її резорбції.

Ключові слова: ожиріння, остеоартрит, остеопротегерин, остеопороз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-генетичні, біохімічні та імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними і дисметаболічними артропатіями та шляхи їхньої медикаментозної корекції», № держ. реєстрації 0116U004987.

Вступ. Нормальний фізіологічний процес кісткового ремоделювання включає баланс між резорбцією кістки і кістковим формуванням. Тобто, кісткова тканина є системою, що динамічно змінюється, протягом усього життя людини. Вона представлена трьома складовими, такими як клітини, мінеральні речовини та органічний матрикс. Процеси ремоделювання носять основний характер у підтримці гомеостазу кісткової тканини і залежать від взаємодії основних клітин: остеобластів, остеокластів і остеоцитів. Остеокласти призводять до резорбції кісткової тканини її демінералізації. Остеобласти здійснюють процес становлення нової кісткової тканини [1].

Остеогенез здійснюється за рахунок остеобластів протягом усього зростання організму з 2-го місяця ембріогенезу та в середньому до 25 років життя. У процесі остеогенезу виділяють кілька стадій остеосинтезу, вони супроводжуються підтриманням рівня кальцію в сироватці крові. При порушенні надходжень кальцію аліментарним шляхом його стала концентрація підтримується за рахунок резорбції з кісткової тканини [2]. Кальційдефіцитні стани можуть виникати при ендокринних дисфункціях. Виділяють кілька маркерів, що у регуляції фосфорно-кальциевого обміну, у тому числі можна назвати остеопротегерин (ОПГ) і кальцитонин [1].

Остеопротегерин (ОПГ) був відкритий у 1997 році W. Simonet та співавт., причому спочатку у кістковій тканині, а потім у судинній стінці, серці, легенях, нирках та плаценті. ОПГ є представником суперродини рецепторів фактора некрозу пухлини-α; конкурує з активатором рецептора ядерного фактора транскрипції κB (receptor activator of nuclear factor kappa B - RANK) за зв'язування з його лігандом (RANKL), перешкоджаючи цим дії на клітини, інгібує активацію остеокластів, а також стимулює апоптоз остеокластів in vitro. Передбачається, що

стан кісткової тканини багато в чому визначається локальним співвідношенням RANKL/ОПГ [3, 4].

У 2001 р. в одному з перших проспективних досліджень було показано, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу відзначалося підвищення рівня ОПГ і цей показник запропоновано було використовувати для оцінки ролі маркера як індикатор ризику розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень.

У водночас роботах А.Ф. Вербового та співавт. [5] проведено вивчення активності ОПГ у хворих з ЦД 2-го типу та абдомінальним ожирінням. При цьому було виявлено підвищення рівня ОПГ та показано, що при ожирінні І ступеня вміст цього маркера прямо корелювало з рівнем холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [6].

У 2004 р. S. Kiechl та співавт. [7] у загальній популяції підтвердили зв'язок ОПГ з віком хворих, наявністю ЦД та куріння, а також біохімічними показниками крові (С-реактивний білок, гомоцистеїн, фібриноген), товщиною комплексу інтима-медіа сонних артерій, рівнями глюкози в крові натще та після їжі, глікованого гемоглобіну, що дозволило розглядати ОПГ як незалежний предиктор розвитку та прогресування атеросклеротичного процесу у загальній популяції.

Метою дослідження було визначення вмісту ОПГ у сироватці крові хворих на остеоартрит з урахуванням стадії ожиріння та стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Матеріал та методи дослідження. Під наглядом перебувало 75 хворих, у яких остеоартроз (ОА) протікав на фоні зміненого індексу маси тіла (ІМТ). Група порівняння була представлена 50 пацієнтами з ОА та нормальною масою тіла, згідно з показниками індексу Кетле. Вік хворих обох груп був порівнянний (30,92±0,55 років і 30,95±0,55 років відповідно), також дотримались гендерної рівноваги між групами (основна група - 48 (64%) чоловіків та 27 (36%) жінок) група порівняння 32 (64%) чоловіків та 18 (36%) жінок). Дослідження проводилося на базі ННМК «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету.

Залучення хворих до роботи здійснювалося після підписання добровільної згоди на участь у дослідженні відповідно до вимог етичних та морально-правових положень статуту Української асоціації біоетики та норм GCP (1992 р.), Гельсінської декларації (2000 рік) та директив Європейського товариства 86/609 про участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Критеріями виключення з дослідження були: супутня патологія органів травлення, захворювання серцево-судинної та дихальної систем, ендокринна патологія (цукровий діабет, захворювання щитовидної залози), системні захворювання сполучної тканини, захворювання нирок, онкозахворювання, розлади психічної сфери, вагітність.

Діагноз ОА встановлювали з урахуванням наказу МОЗ України від 12.10.2006 року «Про надання медичної допомоги хворим на остеоартроз», уніфікованих діагностичних критеріїв Асоціації ревматологів України (2004) та критеріїв Американської колегії ревматологів.

Наявність та тяжкість ожиріння (Ож) оцінювалися згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF, 2005) на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле: ІМТ = маса тіла (кг)/зростання м2.

Показник остеопротегерину (пг/мл) (глікопротеїну кісткової тканини) досліджували в сироватці крові натще імуноферментним аналізом (ІФА) при використанні реагентів FineTest EH0247, Китай.

Поширеність остеопоротичних станів оцінювалася під час проведення двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA), апарат HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету Statistica 10.0 та Excel 2010. Для кількісної оцінки ознак результати були надані у вигляді медіани (Me) з міжквартільним інтервалом [Q25%; Q75 %] з огляду на відсутність нормального розподілу. Кількісні та порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Манна-Уітні. Кореляційний зв'язок розраховували за допомогою рангових кореляцій Спірмена. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймали рівним або менше 0,05 ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. З урахуванням ІМТ усі хворі основної групи були розподілені на 3 підгрупи. Так, зміну маси тіла реєстрували у 75 пацієнтів із ОА (основна група). 1-ша стадія ожиріння була встановлена у 31 хворого (42%); 2-а – у 22 пацієнтів (29%) та надмірну масу тіла мали 22 пацієнти (29%) з ОА.

При вивченні вмісту ОПГ у обстежених хворих було встановлено, що як при ізольованому перебігу ОА (92,29±1,68 пг/мл), так і при його поєднанні з ожирінням (124,03±3,2 пг/мл) було зареєстровано підвищення даного показника порівняно з результатами пацієнтів контрольної групи (65,64±0,64, $p < 0,05$).

Одночасно проведено дослідження остеопротегерину у сироватці крові хворих на ОА з урахуванням стадії ожиріння (**табл. 1**).

З метою вивчення стану мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з ОА проводилося денситометричне дослідження за допомогою подвійної енергетичної рентгенівської абсорбціометрії – DEXA (апарат «Expert 1188», Lunar, США), що дозволило діагностувати остеопоротичні стани. Так, ознаки остеопенії (ОПе) були

Таблиця 1 – Вміст остепротегерину у сироватці крові хворих з урахуванням ІМТ

Групи хворих	ОПГ, пг/мл
Контрольна (n=37)	65,64±0,64’
Порівняння (n=50)	92,29±1,68*
З підвищеною МТ(n=22)	111,4±1,45*’
Ожиріння 1 ст. (n= 31)	110,58 ±2,41*’
Ожиріння 2ст. (n=22)	155,61 ±6,54*’^”

Примітки: p <0,001* - достовірно значуща ймовірність групи контролю; p <0,001 - достовірно значуща ймовірність по групі хворих на ОА с надмірною масою тіла; p <0,001” – достовірно значуща ймовірність по групі хворих на ОА та ожирінням 1 ст.; p <0,005’ - достовірно значуща ймовірність групи порівняння.

встановлені у 11 хворих (15%) основної та 8 осіб (16%) групи порівняння. Прояви остеопорозу (ОП) були виявлені у 18 (24%) та 5 осіб (10%) відповідно.

Проведено оцінку змісту ОПГ з урахуванням стану МЩКТ. Так, у хворих основної групи з ОПе вміст ОПГ у сироватці крові відповідало 108,43±0,48 пг/мл, у групі порівняння – 84,86±0,87 пг/мл. При розвитку ОП дана величина перевищувала показники контролю, однак була дещо меншою, ніж при ОПе: 99,94±1,1 і 73,57±1,66 пг/мл відповідно.

Рівень остеопротегерину в сироватці крові досліджували з урахуванням стадії ожиріння та МЩКТ (**табл. 2**).

Аналіз літератури показав, що дані стосовно остеопротегерину залишаються суперечливі. Так, в роботі Mirzaii-Dizgah et. al. було виявлено, що середній рівень ОПГ в сироватці крові хворих на ОА колінного суглоба був нижчий порівняно з контрольною групою [8]. Проте в більшій кількості досліджень відмічалось саме підвищення концентрації даного глікопротеїну кісткової тканини на початкових стадіях ОА різних суглобів [9, 10, 11]. Це дає підстави припустити, що ОПГ можна розглядати як ранній маркер виявлення ОА [9] та як цінний біологічний маркер для прогнозування важкості ОА колінного суглоба, за результатами роботи Min et. al. [10].

За думкою представників французької ревматологічної спільноти підвищення рівнів остеопротегерину може пояснити та передбачити появу як остеопоротичних переломів, так і серцево-судинних катастроф [12].

У дослідженні Krajewska-Włodarczyk виявлено, що при ревматоїдному артриті відмічається зниження мінеральної щільності кісток та посилення кальцифікації судин, що може бути пов’язано

Таблиця 2 – Показник остеопротегерину сироватки крові у хворих на остеоартрит з урахуванням стадії ожиріння та стану МЩКТ

Групи пацієнтів	Зміст ОПГ у сироватці крові, пг/мл		Достовірність різниці між групами	
	остеопенія	остеопороз		
Порівняння	84,86±0,87	73,57±1,66	*p1,2 <0,05* *p1,3 <0,05* *p1,4=0,07* *p1,5 <0,05* *p1,6 <0,05* *p2,3=0,1* *p2,4 <0,05* *p2,5 <0,05*	*p2,6 <0,05* *p3,4 <0,05* *p3,5 <0,05* *p3,6 <0,05* *p4,5 <0,05* *p4,6 <0,05* *p5,6 <0,05.*
З підвищеною масою тіла	109,06±0,52	102,88±0,8		
Ожиріння 1 ст.	107,68±0,78	98,6±1,5		
Ожиріння 2 ст.	-	101,3		

Примітки: p <0,05 – достовірно суттєва різниця. p1,2 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі ожиріння 1 ст та остеопенією та групою пацієнтів з остеоартритом на тлі ожиріння 1 ст та остеопорозом; p1,3 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на фоні ожиріння 1 ст та остеопенією та групою пацієнтів з остеоартритом на фоні підвищеної маси тіла та остеопорозом; p1,4 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на фоні ожиріння 1 ст та остеопенією та групою пацієнтів з остеоартритом на фоні підвищеної маси тіла та остеопенією; p1,5 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі ожиріння 1 ст та остеопенією та групою порівняння з остеопорозом; p1,6 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі ожиріння 1 ст та остеопенією та групою порівняння з остеопенією; p2,3 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на фоні ожиріння 1 ст та остеопорозом та групою пацієнтів з остеоартритом на фоні підвищеної маси тіла та остеопорозом; p2,4 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі ожиріння 1 ст та остеопорозом та групою пацієнтів з остеоартритом на тлі підвищеної маси тіла та остеопенією; p2,5 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на фоні ожиріння 1 ст та остеопорозом та групою порівняння з остеопорозом; p2,6 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі ожиріння 1 ст та остеопорозом та групою порівняння з остеопенією; p3,4 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на фоні підвищеної маси тіла та остеопорозом та групою пацієнтів з остеоартритом на фоні підвищеної маси тіла та остеопенією; p3,5 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі підвищеної маси тіла та остеопорозом та групою порівняння з остеопорозом; p3,6 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі підвищеної маси тіла та остеопорозом та групою порівняння з остеопенією; p4,5 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі підвищеної маси тіла та остеопенією та групою порівняння з остеопорозом; p4,6 – різниця між групою пацієнтів з остеоартритом на тлі підвищеної маси тіла та остеопенією та групою порівняння з остеопенією; p5,6 – різниця між групою порівняння з остеопорозом та групою порівняння з остеопенією.

з підвищенням в плазмі крові концентрації остеопротегерина [13].

Таким чином, дане дослідження показало, що перебіг остеоартриту супроводжується достовірним підвищенням вмісту остепротегерину сироватки крові, показники якого корелюють з мінеральною щільністю кісткової тканини і залежать від ІМТ – одного з основних факторів, що модифікуються, ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Крім того, порушення процесів ремоделювання кісткової тканини є основною ланкою патогенезу захворювань кісткової системи. При цьому достовірне збільшення продукції остеопротегерину порівняно з групою контролю доводить обтяження процесів резорбції кісткової тканини.

Таким чином, втрата кісткової маси може спричинити морфологічні та функціональні порушення у кістковій системі, а виявлена остеопатія асоціюється з прискоренням кісткового обміну, підвищенням клітинного регулятора резорбції ОПГ та вказує на порушення балансу між процесами формування та резорбції кістки при ОА.

Висновки. Течія остеоартриту супроводжується збільшенням продукції остеопротегерину, що вказує на порушення ремоделювання кісткової тканини через посилення процесів її резорбції.

Рівень остеопротегерину сироватки крові у хворих на остеоартрит має достовірне збільшення при підвищенні маси тіла і його максимальне значення відзначається у хворих з 2 ст. ожиріння.

У хворих з остеоартритом спостерігається формування остеопоротичних станів (остеопенії або остеопорозу), одним з маркерів яких можна розглядати збільшення вмісту глікопротеїну остеопротогерину – цитокіну, якому притаманне пригнічення виробництва остеокластів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначити клінічне та прогностичне значення остепротегерину у хворих на остеоартроз та ожиріння.

References

1. Nurullina GM, Akhmadullyna GM. Kostnoe remodelyrovanye v norme y pry pervychnom osteoporoze: znachenye markerov kostnogo remodelyrovanyya [Bone remodeling in normal conditions and in primary osteoporosis: the significance of bone remodeling markers]. *Arkhyv vnutrenney medytsyny*. 2018;2(40):100-110. [Russian]. doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-2-100-110
2. Kargyna YG. Kompleks osteoprotegeryn-kaltsytonyn v systeme osteogeneza pry rakhyte [Osteoprotegerin-calcitonin complex in the system of osteogenesis in rickets]. *Sovremennye problemy nauky i obrazovanyya.* 2019;5:103-103. [Russian]
3. Verbovoy AF, Tsanava YA, Mytroshyna EV, Sharonova LA. Osteoprotegeryn-novyi marker serdechno-sosudystykh zabolevaniy [Osteoprotegerin - a new marker of cardiovascular disease]. *Terapevtycheskyy arkhiv.* 2017;89(4):91-94. [Russian]. PMID: 28514407. doi: 10.17116/terarkh201789491-94
4. Ueland T, Odgren PR, Yndestad A, Godang K, Schreiner T, Marks Jr SC, et al. Growth hormone substitution increases gene expression of members of the IGF family in cortical bone from women with adult onset growth hormone deficiency-relationship with bone turn-over. *Bone*. 2003;33(4):638-645. doi: 10.1016/S8756-3282(03)00240-0
5. Verbovoy AF, Sharonova LA, Verbovaya NY, Akymova DV. Soderzhanye vytamyna D3 y Pokazately metabolyzma kostnoy tkany u muzhchyn s sakharnym dyabetom 2 typa. [Vitamin D 3 and Bone Metabolism in Men with Type 2 Diabetes] *Osteoporoz i osteopatyy*. 2014);1:8-10. [Russian]. doi: 10.14341/osteo201418-10
6. Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev S, Yordanov R, Chervenkov T. High osteoprotegerin serum levels in newly-diagnosed type 2 diabetic males without known coronary artery disease. *Scripta Scientifica Medica.* 2013;45(3):65-68. doi: 10.14748/ssm.v45i3.308
7. Kiechl S, Schett G, Wenning G, Redlich K, Oberhollenzer M, Mayr A, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*. 2004;109(18):2175-2180. PMID: 15117849. doi: 10.1161/01.CIR.0000127957.43874.BB
8. Mirzaii-Dizgah MR, Mirzaii-Dizgah MH, Mirzaii Dizgah I, Karami M, Forogh B. Osteoprotegerin changes in saliva and serum of patients with knee osteoarthritis. *Revista Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia.* 2022;66(1):T47–T51. doi: 10.1016/j.recot.2021.02.008
9. Naik S, Sahu S, Bandyopadhyay D, Tripathy S. Serum levels of osteoprotegerin, RANK-L & vitamin D in different stages of osteoarthritis of the knee. *Indian J Med Res*. 2021;154(3):491–496.
10. Min S, Wang C, Lu W, Xu Z, Shi D, Chen D, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF-α in knee osteoarthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2351–2358. PMID: 28676900. doi: 10.1007/s10067-017-3690-x
11. Gladkova EV, Gladkova YK, Ulyanov VY. (2021). Bone Tissue Metabolism in Dynamics of Experimental Knee Osteoarthrosis Induced by Dexamethasone and Talcum. *Bulletin Exp Biol Med.* 2021;170(6):734–736. PMID: 33893944. doi: 10.1007/s10517-021-05143-1

12. Laroche M, Pécourneau V, Blain H, Breuil V, Chapurlat R, Cortet B, et al. GRIO scientific committee. Osteoporosis and ischemic cardiovascular disease. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):427–432. PMID: 27838246. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.09.022
13. Krajewska-Włodarczyk M, Stompór T. Osteoporoza i kalcyfikacja naczyń w reumatoidalnym zapaleniu stawów – rola osteoprotegeryny i sklerostyny [Osteoporosis and vascular calcification in rheumatoid arthritis - the role of osteoprotegerin and sclerostin]. *Polski Merkuriusz Lekarski. Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. 2017;43(253):41–47. [Polish]

UDC 616.72-002-053.81-056.257-018.4-078:57.083.3

Mechanisms of Bone Tissue Remodeling in Young Persons with Osteoarthritis on the Background of Obesity

Litvynova A. M., Pasiieshvili L. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the content of osteoprotegerin in the blood serum of patients with osteoarthritis, based on the stage of obesity and the state of bone mineral density.

Materials and methods. Under surveillance there were 75 patients with osteoarthritis, which proceeded against the background of an altered body mass index. The comparison group consisted of 50 patients with osteoarthritis and normal body weight. The age of patients in both groups was comparable, and gender balance was observed between groups. The osteoprotegerin index (pg/ml) was studied in fasting blood serum by enzyme immunoassay (ELISA) using of the FineTest EH0247 reagents, China. The prevalence of osteoporotic conditions was assessed using dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA). Statistical analysis was performed using the software package Statistics 10.0 and Excel 2010. Cardinal and ordinal changes were compared using the Mann-Whitney test. Correlation was calculated using Spearman's rank correlations. In all statistical analysis procedures, the level of significance p was taken equal to or less than 0.05 ($p < 0.05$).

Based on body mass index, all patients in the main group were divided into 3 subgroups. Thus, changes in body weight were recorded in 75 patients with osteoarthritis (main group). 1st stage of obesity was found in 31 patients (42%); 2nd – 22 patients (29%) and 22 patients (29%) with osteoarthritis were overweight.

Results and discussion. When studying the content of osteoprotegerin in the examined patients, it was found that both in the isolated course of osteoarthritis (92.29±1.68 pg/ml) and in its combination with obesity (124.03±3.2 pg/ml), there was an increase in this indicator when compared with the results of patients in the control group (65.64±0.64, $p < 0.05$). In order to study the state of bone mineral density in patients with osteoarthritis, a densitometric study was performed using double energy X-ray absorptiometry – DEHA (device "Expert 1188", Lunar, USA), which allowed to diagnose osteoporotic conditions. Thus, signs of osteopenia were found in 11 patients (15%) of the main and 8 people (16%) of the comparison group. Manifestations of osteoporosis were found in 18 (24%) and 5 people (10%), respectively.

In patients of the main group with osteopenia, the content of osteoprotegerin in the blood serum corresponded to 108.43±0.48 pg/ml, in the comparison group – 84.86±0.87 pg/ml. With the development of osteoporosis, this value exceeded the control values, however, it was somewhat lower than with osteopenia: 99.94±1.1 and 73.57±1.66 pg/ml, respectively.

Conclusion. The course of osteoarthritis is accompanied by an increase in the production of osteoprotegerin, which indicates a violation of bone tissue remodeling through increased processes of its resorption.

The level of blood serum osteoprotegerin in patients with osteoarthritis has a significant increase with weight gain and its maximum value is observed in patients with 2nd stage of obesity.

In patients with osteoarthritis, the formation of osteoporotic conditions (osteopenia or osteoporosis) is observed, one of the markers of which can be considered an increase in the content of osteoprotogerin glycoprotein – cytokine, which is characterized by inhibition of osteoclast production.

Keywords: obesity, osteoarthritis, osteoprotegerin, osteoporosis.

ORCID and contributionship:
Anastasiia M. Litvynova : 0000-0002-4229-3871 [B,C,D]
Ludmila M. Pasiieshvili : 0000-0001-7527-782X [A,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Anastasiia M. Litvynova
Kharkiv National Medical University,
General Practice – Family Medicine Department
4, Nauky Ave., Kharkiv 61022, Ukraine
tel. +380956861076, e-mail: n.litvynova@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 21.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.159
UDC 618.14–006
Majidova N. B.[1], Gurbanova C. F.[1], Gurbanova F. A.[2]

Importance of Cytological Screening in the Diagnosis of Cervical Diseases

[1] Scientific-Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku, Azerbaijan Republic
[2] Public Health and Reform Center of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to compare the conventional Pap smear with liquid-based cytology in the early diagnosis of cervical diseases.

Materials and methods. The study included 150 women between the ages of 18 and 73 with cervical diseases. The comparison was held on the basis of the results of histology of liquid-based and conventional Pap smears taken from cervix. Bethesda classification was used to make the diagnosis. Diagnostic performance was calculated in terms of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value.

Results and discussion. During the sensitivity, specificity and prognostic assessment of liquid-based cytology with conventional Pap smears, the sensitivity of liquid-based cytology was higher than the conventional Pap test – 93.1%, and the conventional Pap test was 81.3%. The specificity of liquid-based cytology can be compared with a conventional Pap test (76.2% and 70.6%, respectively). The positive prognostic value was 84.4% in liquid-based cytology and 88.6% in the conventional Pap test. Negative prognostic value was significantly higher in liquid-based cytology than in conventional Pap tests (88.9% and 57.1%, respectively). The total diagnostic value was 86.0% in liquid-based cytology and 78.5% in the conventional Pap test.

As a result of the study it has become clear that liquid-based cytology is an appropriate method for the diagnosis of cervical diseases. There are screening programs for cervical, breast, colorectal and prostate cancer in the country, but due to some psycho-social factors, restrictions and barriers, patients only seek medical attention when there is an urgent need. As a result, more than half of all cancers are diagnosed at a late stage. Thus, the study concluded that liquid-based cytology is more convenient than conventional smear screening for cervical cancer screening. As single-layer smears are easier to examine, cells with atypia are not covered by other cells (inflammation, blood, etc.). In addition, the amount of unsatisfactory smears is minimal. In general, many studies have been conducted comparing liquid-based cytology with conventional Pap smears. The results were different in both the initial studies and the meta-analysis.

Conclusion. Thus, both screening methods predict the likelihood of disease in the same way, but with liquid-based cytology, the number of false-negative results is less, and the sample quality is improved by reducing the number of unsatisfactory smears. Also, women with liquid-based cytology are more likely to get a positive result than those with cervical disease. Liquid-based cytology is superior and more sensitive than conventional Pap tests in the detection of cervical neoplasms.

Keywords: cervical cancer screening, conventional Pap, liquid-based cytology, sensitivity, specificity, predictive value.

Introduction. Cervical cancer (CC) is one of the most common oncological diseases among women in the world. Thus, according to GLOBOCAN, in 2018, 570,000 new cases of the disease and 311,000 deaths due to CC were registered in the world. CC is found in most cases (74%) in developing countries, where it accounts for 15% of all cancers observed in women, and it is the second most common cause of death from cancer. In developed countries, this figure is 4.4% of new cases. In 2018, 4,960 women were diagnosed with cervical cancer for the first time in Azerbaijan, and 6.9% of these women have malignant neoplasms. Among malignant diseases of the female reproductive organs, cervical cancer is in the first place, uterine cancer is in the second, and ovarian cancer is in the third place [1].

The survival rate of CC patients depends on many factors, including the stage at which the disease is detected. Thus, when CC is detected at an early stage, the 5-year survival rate is 92%. The 5-year survival rate is 57% when CC metastasizes to surrounding tissues and regional nodes, and 17% when it infects other organs [2, 3, 4]. In this regard, early detection of the disease and future prognosis can be of great scientific and practical importance in improving the survival of patients, timely treatment and prevention of metastases [5].

Inefficient and irregular screening programs in developed countries are cited as one of the reasons for the increase in the incidence and mortality. Cytological screening is indicated as the main method in the diagnosis of cervical cancer. Following the invention of the Papanicolau (Pap) smear test in the 1950s, there was a significant reduction in the incidence of invasive cervical cancer due to cervical cytological

screening [6]. Pap smears are used to detect precancerous and malignant processes in the cervix. One of the main conditions for increasing the effectiveness of cytological screening is the quality of the material [7]. Therefore, numerous studies are being conducted to improve the screening of cervical diseases and the effectiveness of other alternative diagnostic methods is being studied [8]. According to a number of sources, it is advisable to use a liquid-based cytology method to overcome these problems [9]. This method, first proposed in the United States in 1998, aims to reduce the human factor in the examination and improve the quality of the smear [10]. Liquid-based cytology improves the quality of test specimens and reduces the likelihood of erroneous negative cytological results, thus facilitating the early detection of cervical cancer [11].

The purpose of the study was to compare conventional Pap smear with liquid-based cytology in the early diagnosis of cervical diseases.

Materials and methods. The clinical part of the research was performed in the outpatient department of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology. Laboratory methods of the research were performed in the laboratory of the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology. To solve the tasks set in the research work the department included clinical materials of 150 women from 1,369 patients who applied to the Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology for consultation in 2018-2019. The main group consisted of 130 women with background anamnesis and tumor changes, and the control group included 20 women with normal cytograms. The main group was divided into 3 subgroups. Subgroup I consisted of 50 patients of reproductive age, subgroup II – 39 patients of premenopausal age, subgroup III – postmenopausal women, 41 women. Women diagnosed with cervical cancer were excluded from the study.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the “Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation”, approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

According to the results obtained, the age of women in the main group fluctuated between 18 and 73 years, the average age was 44.8±1.2 years. The average age of women in the reproductive group (n = 50) ranged from 18 to 47 years, the mean was 30.9±0.8, and the average age of women in the premenopausal group (n = 39) ranged from 40 to 53 years, and the mean was 46, 4±0.5; the age of patients in the menopausal group (n = 41) ranged from 47 to 73 years, the mean was 60.1±1.0. The age of patients in the control group (n = 20) ranged from 25 to 39 years, and the mean was 31.6±1.0 years.

Detailed anamnesis was collected from all patients. Objective examination, gynecological examination, ultrasound, liquid-based cytology, conventional Pap smear, colposcopy, biopsy were performed.

All women included in the study underwent cytological examination. Liquid-based cytology was analyzed with a CellScan 100A. An endocervical brush with a removable cap was used on the gynecological table to obtain cytological material. After the mirror is inserted, the cervix is carefully wiped with a clean cotton swab. The examination material was taken from three areas: the ectocervix, the border of the cylindrical epithelium with the multilayered squamous epithelium and the lower 1/3 of the endocervix. The endocervical brush was inserted into the cervical canal through the outer hole of the cervix and rotated 180 degrees once. The brush was cut and thrown into a bottle with liquid inside. Samples were stored at room temperature after collection. The delay between sampling and laboratory processing was no more than 2 hours. The samples were then centrifuged and filtered through a membrane filter, which removed mucus, inflammatory elements and blood cells from the sample and spread the sample on glass.

A glass slide was prepared for each examined patient. The prepared wet smears were fixed in alcohol for 30 minutes and stained according to the Papanicolau staining protocol.

The Bethesda system terminology, created in 1988 and updated in 2001 and 2014, was used to interpret the results of cytological examination of the cervix.

Biopsy materials were taken with FOTEK EA 141M. After a passive electrode was placed under the patient’s haunch, the cervix was anesthetized with 10% lidocaine under aseptic conditions, and the material was removed from the area with pathological changes during colposcopy. The iodine negative field was dissected with an electrode petal with a power of 50-70 watts. The depth of dissection and the volume of tissue were selected individually depending on the form and nature of the pathological process.

Statistical analysis was performed by the methods of analysis of variance for quantitative indicators (ANOVA test), discriminant for qualitative indicators (Chi-square Pearson), then statistical accuracy of differences between groups and subgroups was specified with non-parametric U-Mann-Whitney and

H-Kruskal-Wallis methods. The calculations were performed in IBM Statistics SPSS-26.

Research results. The majority of women included in the research group are people living in the Republic of Azerbaijan, mostly in Baku. No significant difference was found in the study of their socio-economic situation. Patients had the status of housewives or workers, and working conditions were not associated with occupational injuries.

When assessing the cytological parameters, it should be noted that the Pap smear was taken from all the examined women by liquid-based cytology (**Table 1**). Dysplasia and malignancy were not reported in 7 (14.0%) women of reproductive age, 10 (25.6%) premenopausal women, and 17 (41.5%) menopausal women. However, 23 (46.0%) women of reproductive age had AS-CUS, 16 (32.0%) women had LSIL, and 4 (8.0%) women had HSIL. AS-CUS was in 13 (33.3%) premenopausal women, LSIL in 13 (33.3%) women, HSIL in 2 (5.1%) women, and AGUS in 1 (2.6%) woman. 11 (26.8%) menopausal women had AS-CUS, 7 (17.1%) women had LSIL, 2 (4.9%) women had HSIL, and 4 (9.8%) women had AGUS (P_H = 0.024).

Also, 20 (100.0%) of the women in the CG had a normal cytogram.

Table 1 – Results of Pap smear with liquid cytology

Pap smear	Control group (n=20)		Reproductive period (n=50)		Premenopausal period (n=39)		Menopausal period (n=41)		P_H =
	number	%	number	%	number	%	number	%	
Normal	20	100%	7	14.0%	10	25.6%	17	41.5%	0.024
AS-CUS	-	-	23	46.0%	13	33.3%	11	26.8%	
LSIL	-	-	16	32.0%	13	33.3%	7	17.1%	
HSIL	-	-	4	8.0%	2	5.1%	2	4.9%	
AGUS	-	-	-	-	1	2.6%	4	9.8%	

Table 2 shows the results of Pap smears taken by conventional, i.e. classical method. In comparison group, 7 women of reproductive age (23.3%) were normal, 12 women were AS-CUS (40.0%), and 6 women were LSIL (20.0%). %), blood elements were in 2 women (6.7%), inflammatory elements in 1 woman (3.3%), insufficient smear – in 2 (6.7%) women. 7 women (30.4%) of premenopausal age were normal, 6 women had AS-CUS (26.1%), 7 women (30.4%) had LSIL, 2 women (8.7%) had inflammatory elements, 1 woman (4.3%) had insufficient smear. 5 women (22.7%) of menopausal age are normal, AS-CUS was in 6 women (27.3%), LSIL – in 2 women (9.1%), HSIL – in 3 women (13.6%), AGUS – in 2 women (9.1%), 3 women (13.6%) had blood elements, 1 woman (4.5%) had inflammatory elements. In CG it was normal in 2 women (100.0%) (P_H = 0.095).

In general, in terms of quality, the traditional cytological analysis was found to be unsatisfactory in 5 cases in subgroup I, 3 women in subgroup II, and 4 women in subgroup III, and no cytological diagnosis was made. The reasons for the unsatisfactory smear were the lack of endocervical cells for analysis in the micropreparation, as the smear was mixed with inflammatory elements and blood cells. The biopsy was taken from acetowhite areas during abnormal colposcopic imaging. On the whole 87 women underwent histological examination. Analysis was taken from 48 women of reproductive age, 6 (12.0%) histological examination results were normal, 37 (74.0%) – CIN1,

Table 2 – Results of Pap smear taken in conventional way

Conventional Pap smear	Control group (n=20)		Reproductive period (n=50)		Premenopausal period (n=39)		Menopausal period (n=41)		P_H =
	number	%	number	%	number	%	number	%	
Normal	2	100%	7	23.3%	7	30.4%	5	22.7%	0.095
AS-CUS	-	-	12	40.0%	6	26.1%	6	27.3%	
LSİL	-	-	6	20.0%	7	30.4%	2	9.1%	
HSİL	-	-	-	-	-	-	3	13.6%	
AGUS	-	-	-	-	-	-	2	9.1%	
Blood			2	6.7%	-	-	3	13.6%	
Inflammatory			1	3.3%	2	8.7%	1	4.5%	
Atrophic cells			2	6.7%	1	4.3%	-	-	

7 (14.0%) – CIN2. Analysis was taken from 35 premenopausal women, 11 (31.4%) histological examination results were normal, 19 (54.3%) – CIN1, 5 (14.3%) – CIN2. Analysis was taken from 37 menopausal women, 16 (43.2%) histological examination results were normal, 16 (43.2%) – CIN1, 2 (5.4%) – CIN2, 1 (2.7%) – CIN3, 2 (5.4%) – condyloma was found (P_H = 0.001) (**Table 3**).

Table 3 – Biopsy results

Biopsy	Control group (n=20)		Reproductive period (n=50)		Premenopausal period (n=39)		Menopausal period (n=41)		P_H =
	number	%	number	%	number	%	number	%	
Normal	20	100%	6	12.0%	11	31.4%	16	43.2%	0.001
CIN 1	-	-	37	74.0%	19	54.3%	16	43.2%	
CIN 2	-	-	7	14.0%	5	14.3%	2	5.4%	
CIN 3	-	-	-	-	-	-	1	2.7%	
Condyloma	-	-	-	-	-	-	2	5.4%	

In the sensitivity, specificity and prognostic assessment of liquid-based cytology with conventional Pap smears, the sensitivity of liquid-based cytology was higher than the conventional Pap test – 93.1%, and the conventional Pap test was 81.3%. The specificity of liquid-based cytology can be compared with a conventional Pap test (76.2% and 70.6%, respectively). The positive prognostic value (pPV) was 84.4% in liquid-based cytology and 88.6% in the conventional Pap test. Negative prognostic value (nPV) was significantly higher in liquid-based cytology than in conventional Pap tests (88.9% and 57.1%, respectively). The total diagnostic value was 86.0% in liquid-based cytology and 78.5% in the conventional Pap test (**Table 4**).

Table 4 – Comparison of liquid-based cytology and conventional Pap smear results with the help of histology

Conventional Pap smear	Pathology			Liquid Based Cytology	Pathology		
	Positive	Negative	Histology		Positive	Negative	Histology
	48	**17**	**65**		87	63	150
+	39	5	44	+	81	15	96
-	9	12	21	-	6	48	54
Se	81.3	±	5.6	Se	93.1	±	2.7
Sp	70.6	±	11.1	Sp	76.2	±	5.4
pPV	88.6	±	4.8	pPV	84.4	±	3.7
nPV	57.1	±	10.8	nPV	88.9	±	4.3
LR+	2.76	Satisfactory		LR+	3.91	Satisfactory	
LR-	0.27	Satisfactory		LR-	0.09	Excellent	
TDV	78.5	±	5.1	TDV	86.0	±	2.8

Discussion. This article presents the results of a screening research for cervical cancer. In this research, the analysis of 150 women was analyzed. It has become clear that liquid-based cytology is an appropriate method for the diagnosis of cervical diseases. There are screening programs for cervical, breast, colorectal and prostate cancer in the country, but due to some psycho-social factors, restrictions and barriers, patients only seek medical attention when there is an urgent need. As a result, more than half of all cancers are diagnosed at a late stage. Thus, the study concluded that liquid-based cytology is more convenient than traditional smear screening for cervical cancer screening. As single-layer smears are easier to examine, cells with atypia are not covered by other cells (inflammation, blood, etc.). In addition, the amount of unsatisfactory smears is minimal. In general, many studies have been conducted comparing liquid-based cytology with conventional Pap smears. The results were different in both the initial studies and the meta-analysis.

FDA has conducted a number of large, independent meta-analyzes comparing the clinical performance of liquid-based cytology and conventional Pap smears. These analyses showed that liquid-based cytology increased the detection rate of LSIL and HSIL cytology by 47% (P <.0011) and 116% (P <.0002), respectively, compared to the Pap test [12].

In a study with colleagues Bernstein and Abulafia in order to evaluate the performance of the ThinPrep Pap test alone demonstrated a significant improvement in sample adequacy and detection rates of LSIL and HSIL cytologies in liquid-based cytology compared to conventional Pap tests [13]. Also using 1,000 split samples with co-authors in Singh V.B. evaluating the diagnostic accuracy of liquid-based cytology compared to conventional Pap smears, an unsatisfactory result of 1.7% was observed. The main reason for the unsatisfactory result was the lack of epithelial cells in the conventional Pap smear, i.e. its insufficiency and blood in the smear. Inflammatory organisms were detected almost equally in both methods, but were better seen in LBC samples. Liquid-based cytology may be equivalent to conventional Pap smears because of the significant reduction in unsatisfactory results, the correct distribution of the smear, less time for screening, and better management of hemorrhagic, inflammatory specimens and, finally, greater sensitivity and specificity of liquid-based cytology [14].

Nishio H. and co-authors studied 312 women in Japan between 2013 and 2014. Diagnostic performance was calculated in terms of sensitivity, specificity, positive prognostic value (pPV) and negative prognostic value (nPV) to detect CIN2. Liquid-based cytology and conventional Pap smear sensitivities were 100.0% and 98.8%, specificity – 17.2% and 23.8%, positive prognostic value – 56.1% and 57.9%, and negative prognostic value – 100.0% and 94.7%, respectively. Although liquid-based cytology is more sensitive to the detection of CIN2, they did not see a significant difference between the two methods, and therefore concluded that liquid-based cytology could be an alternative to Pap smears for cervical cancer screening [15].

Conclusion. Thus, both screening methods predict the likelihood of disease in the same way, but with liquid-based cytology, the number of false-negative and unsatisfactory results is small. Also, women with cervical disease are more likely to get a positive result with liquid-based cytology. As liquid-based cytology is more sensitive and specific, it is superior to conventional Pap tests in the detection of cervical neoplasms.

Perspectives of further research. Further development of tests in the detection of cervical neoplasms is planned. Liquid material with cervical samples can be used for molecular biological studies, including HPV typing.

References

1. Sultanova IF. Epidemiological situation and the problem of screening for uterine cancer in the world and in the Republic of Azerbaijan. Azerbaijan J Oncol. 2019;2:105-109.
2. Amiraslanov AT, Gaziyev AY. Oncology. Baku: Education; 2010. 912 p.
3. SGO 2018: New Evidences Recommend to revice Cervical Cancer-Based Screening Guidelines. Posted by ASCO; 03/29/2018.
4. Wiebea E, Dennyb L, Thomasa G. FIGO cancer report 2012,Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet. 2012;119:S100–S109. doi: 10.1016/S0020-7292(12)60023-X
5. Alvarez A, Marin J, Jover M, Fernandez R, Fradejas. M. Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum. 1995 May;38(5):535-42. doi: 10.1007/BF02148856 PMID: 7537651
6. Khryanin AA, Reshetnikov OV, Lobzev NV. Human papillomavirus: local therapy of anogenital lesions. Clin Dermatol Venereol. 2016;6:102-110. doi: 10.17116/klinderma2016156102-110
7. Safarova RI. Monitoring of cervical papillomavirus infection in women of reproductive age. Modern Achievements of Azerbaijani Medicine. 2017;1:173-175.
8. Jafarova KA, Javadzadeh VN. Modern diagnostic methods of derivatives as a result of different types of human papilloma virus. Azerbaijan J Oncol. 2020;2:43-45.
9. The State Statistical Committee of the Republic of Azerbaijan. Official edition. Health, social protection and housing conditions in Azerbaijan. Statistical summary. Baku; 2020. 260 p.
10. Safarova IA. Importance of immunoglobulins and cytokines in the early diagnosis of cervical cancer. Azerbaijan J Oncol. 2018;1:58.
11. Gaziyev AY, Safarova IA. Changes in the concentration of cytokines in different histological types of cervical cancer. Materials of the scientific-practical conference dedicated to the birthday of the national leader HA Aliyev. Baku; 2018. 2018. p. 71
12. Abulafia O, Pezzullo JC, Sherer DM. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. Gynecol Oncol. 2003;90:137–144. doi: 10.1016/S0090-8258(03)00176-8
13. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. Am J Obstet Gynecol. 2001;185:308–317. PMID: 11518884. doi: 10.1067/mob.2001.116736

14. Vikrant BS, Nalini G, Raje N, Radhika S, Vanita S, Arvind R. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: experience from the first 1000 split samples. Indian J Pathol Microbiol. 2015 Jan-Mar;58(1):17-21. PMID: 25673585. doi: 10.4103/0377-4929.151157
15. Hiroshi N, Takashi I, Hidetaka N, Tohru M, Nobuhiro T, Hirokuni T, et al. Liquid-based cytology versus conventional cytology for detection of uterine cervical lesions: a prospective observational study. Jpn J Clin Oncol. 2018 Jun 1;48(6):522-528. PMID: 29668969. doi: 10.1093/jjco/hyy050

УДК 618.14–006

РОЛЬ ЦИТОЛОГІЧНОГО СКРИНІНГУ В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ

Меджидова Н. Б., Гурбанова К. Ф., Гурбанова Ф. А.

Резюме. Мета. Порівняння традиційного мазка Папаніколау з рідинною цитологією у ранній діагностиці захворювань шийки матки.

Методи. У дослідженні взяли участь 150 жінок віком від 18 до 73 років із захворюваннями шийки матки. Порівняння проводилося на підставі результатів гістології мазків на рідкій основі та традиційних мазків Папаніколау, взятих із шийки матки. Для встановлення діагнозу використовувалася класифікація Bethesda. Діагностичні показники розраховувалися з погляду чутливості, специфічності, позитивної прогностичної цінності (PPV) та негативної прогностичної цінності (NPV).

Результати. Під час оцінки чутливості, специфічності та прогностичної оцінки рідинної цитології з використанням традиційних мазків Папаніколау чутливість рідинної цитології була вищою, ніж у традиційного Папаніколау-тесту, 93,1%, а традиційний Папаніколау-тест склав 81,3%. Специфічність рідинної цитології можна порівняти з традиційним Папаніколау-тестом (76,2% та 70,6% відповідно). Позитивне прогностичне значення (pPV) склало 84,4% при рідинній цитології та 88,6% при традиційному Папаніколау-тесті. Негативна прогностична цінність (nPV) була значно вищою за рідинної цитології, ніж при традиційних Папаніколау-тестах (88.9% та 57,1% відповідно). Загальна діагностична цінність склала 86,0% при рідинній цитології та 78,5% при традиційному Папаніколау-тесті.

Висновки. Обидва методи скринінгу передбачають ймовірність захворювання однаково, але при цитології на основі рідини кількість помилково-негативних результатів менша, а якість зразка покращується за рахунок зменшення кількості незадовільних мазків. Жінки, яким робили рідинну цитологію, з більшою ймовірністю отримають позитивний результат, ніж жінки із захворюванням шийки матки. Рідина цитологія більш якісна і чутлива, ніж традиційні Папаніколау-тести, у виявленні новоутворень шийки матки.

Ключові слова: скринінг раку шийки матки, традиційний Папаніколау тест, рідинна цитологія, чутливість, специфічність, прогностична цінність.

ORCID and contributionship:
Nigar B. kizi Majidova: 0000-0002-7198-6669 [A,B,C,D,]
Camila F. kizi Gurbanova : [E,F]
Farah A. kizi Gurbanova : [E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Nigar B. kizi Majidova
Scientific and Research Institute of Obstetrics and Gynecology,
Obstetrics and Gynecology Department
118, Kazim Kazimzade, Yasamal Avenue, Baku AZ1065, Azerbaijan, Baku
tel: (99451)- 892-81-44. e-mail: statya2021@yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.165
UDC 641.561+613.96
Mehdiyeva A. F., Jafarova A. H., Naghiyeva R. G.

Susceptibility of Women of Reproductive Age to Overweight and Obesity and Their Causes

Azerbaijan Medical University, Department of Public Health and Health Organization, Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the work was to study the predisposition of women of reproductive age to overweight and obesity, as well as the reasons that contribute to the formation of these conditions.

Materials and methods. With the help of the Women's Health Questionnaire, a survey was conducted among women in Baku. The questionnaire included a block of questions reflecting the state of women's predisposition to overweight and obesity and contributing to their causes, as well as women's needs for relevant information. 4,000 questionnaires were distributed, 2,838 questionnaires were collected (71.0%), of which 1,748 questionnaires contained answers to all questions (61.6%), the analysis of which was carried out in this study. The age of women ranged from 16 to 47 years, all respondents were of Azerbaijani nationality.

Results and discussion. Overweight was found in 15.6 ± 0.9% of women, various degrees of obesity – in 25.5 ± 1.0% (P<0.001). Women in the questionnaires noted 13 main reasons for the formation of overweight and obesity, for 1 woman with normal body weight there were an average of 2.06 ± 0.21 reasons, for overweight women – 4.19 ± 0.23 reasons (P<0.001), for obese women – 5.42 ± 0.22 reasons (P<0.001). The first group of women expressed the need for an average of 2.51 ± 0.28 forms of information on the control and correction of overweight and obesity, the second group – 5.43 ± 0.35 forms, respectively (P<0.001), the third group – 8.01 ± 0.32 forms. It was also found that the possible reasons of formation of overweight and obesity are common to all groups of women surveyed, however, there are differences in their frequencies: a number of indicators of frequency of causes of overweight women significantly exceed a similar number of indicators of women with normal weight, and a number of indicators of women with obesity – a number of indicators of overweight women, respectively. Low physical activity is recognized as the main cause of weight gain. It is no coincidence that the surveyed women were primarily interested in information about the body's daily need for physical activity. Taking into account the modern rhythm of life of urban women (work, household, raising children), which creates difficulties in special physical activities, they were very interested in information about the possibility of covering the body's daily needs by moderate walking.

Conclusion. The prevalence of overweight and obesity among women can be limited through available outreach work on an ongoing basis and appropriate information support. For this purpose, it is necessary to activate the assistance bodies for the control and correction of overweight and obesity among women.

Keywords: women, overweight, obesity, information, correction.

Introduction. Currently, overweight and obesity are one of the important medical problems. The prevalence of these conditions in the world is steadily increasing, acquiring the character of a pandemic. Overweight and obesity are acquiring the status of leading risk factors for noncommunicable diseases and mortality. In 2014, 10% of men and 14% of women aged 18 years and older suffered from obesity, overweight was observed in almost 40% of the world's population [1, 2, 3]. Obesity is a risk factor for the development of various obstetric complications (arterial hypertension, gestational diabetes mellitus, premature rupture of birth membranes, fetal hypoxia, etc.) and is associated with an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality (high frequency of preterm birth, lower Apgar score of newborns, need for treatment of newborns in intensive care, hypoglycemia and macrosomia of newborns) [4, 5, 6]. In general, overweight and obesity seriously complicate the reproductive function of women [7].

However, in the problem of overweight and obesity, a number of issues require special study. This applies both to the assessment of the reliability of methods for calculating overweight and obesity [8, 9], and their actual role in burdening women's reproductive health [10, 11].

For the purpose of rational prevention among the population, including women, it is important to identify the reasons leading to an increase in body weight, and these reasons may have a regional and ethnic nature [12, 13]. In this regard, the purpose of this research was to study the predisposition of women of reproductive age to overweight and obesity and their reasons.

The purpose of the work was to study the predisposition of women of reproductive age to overweight and obesity and their reasons.

Materials and methods. A free anonymous sociological prospective study was conducted among reproductive women in Baku. Based on the international standardized WHQ questionnaire proposed by M. Hunter [14], an Azerbaijani version of the questionnaire adapted to local conditions was developed. The questionnaire

consists of 9 blocks of questions (98 questions in total), 3 of which reflected the age, height and weight of women, the state of their levels of education and medical awareness.

Questionnaires in Azerbaijani and Russian were distributed to parents (women) in preschool institutions, schools and children's clinics in Sabail, Yasamal, Sabunchi and Azizbek districts of Baku. Heads, educators, teachers and medical workers of these institutions took an active part in the distribution of questionnaires and their return collection, and they themselves also filled out questionnaires and involved relatives and neighbors in questioning. In total, 4,000 questionnaires were distributed, 2,838 questionnaires were collected back (71.0 ± 0.7%), of which 1,748 questionnaires fully contained answers to the questions asked (61.6 ± 0.9%). The age of the women ranged from 16 to 47 years old and they were all of Azerbaijani nationality.

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

Overweight was calculated using the Quetelet index [16]. Statistical processing of the results was carried out using the Student's test [17].

Results and discussion. Normal body weight, according to the Quetelet index, should not exceed 25.0 kg/m^2. The number of women with normal body weight according to the results of the questionnaire analysis was 59.1 ± 1.2%, with overweight (25.0–29.9 kg/m^2) there were 15.5 ± 0.9% of women (t=29.0; P<0.001), with obesity of I degree (30.0–34.9 kg/m^2) – respectively 12.8 ± 0.8% of women (t=2.17; P<0.05), with obesity of II degree (35.0–39.9 kg/m^2) – 10.4 ± 0.7% of women (t=2.26; P<0.05) and with obesity of III degree (≥40.0 kg/m^2) – 2.1 ± 0.3% of women (t=10.92; P<0.001). In general, 25.5 ± 1.0% of women turned out to have various degrees of obesity. As can be seen, overweight and obesity are quite common among the local population of women.

Women in the questionnaires and during individual contacts noted a large number of subjective and objective reasons that contribute to the formation of overweight and obesity in them. Similar reasons, which in the future may form similar conditions in them, were noted even by women with normal body weight. We have selected 13 reasons that can play both a primary and a secondary role in the formation of overweight and obesity. The list and frequency of detection of these reasons are summarized in **Table 1**.

Table 1 – List and frequency of causes noted by women as possible risk factors for the formation of overweight and obesity

List of reasons	Total reasons		Frequency of causes among women of different body weight					
			Norm		Overweight		Obesity	
			<25.0 kg/m^2		25.0-29.9 kg/m^2		≥30 kg/m^2	
	n=1748		n=1033		n=273		n=442	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Heredity	347	19.9 ± 1,0	121	11.7 ± 1.0	70	25.6 ± 2.6	156	35.2 ± 2.3
Predisposition	252	14.4 ± 0.8	96	9.3 ± 0.9	38	13.9 ± 2.1	118	26.7 ± 2.1
Insufficient physical activity	631	36.1 ± 1.1	227	22.0 ± 1.3	136	49.8 ± 3.0	268	60.6 ± 2.3
Irrational nutrition	653	37.4 ± 1.1	242	23.4 ± 1.3	144	52.7 ± 3.0	267	60.4 ± 2.3
Taste habits	567	32.4 ± 1.1	266	25.7 ± 1.4	105	38.5 ± 3.0	196	44.3 ± 2.4
Harm of weight loss for health	209	12.0 ± 0.8	63	6.1 ± 0.7	45	16.5 ± 2.3	101	22.9 ± 2.0
Difficulty following a diet	631	36.1 ± 1.1	262	25.4 ± 1.4	116	42.5 ± 3.0	253	57.2 ± 2.4
Lack of awareness	332	19.0 ± 1.0	148	14.3 ± 1.1	58	21.2 ± 2.5	126	28.5 ± 2.1
Ignorance of overweight correction measures	253	14.5 ± 0.8	71	6.9 ± 0.8	51	18.7 ± 2.4	131	29.6 ± 2.2
Frequent pregnancy	395	22.6 ± 1.0	143	13.8 ± 1.11	84	30.8 ± 2.8	168	38.0 ± 2.3
Big family	348	19.9 ± 1.0	132	12.8 ± 1.01	68	24.9 ± 2.6	148	33.4 ± 2.2
Indifference to appearance	430	24.6 ± 1.0	120	10.6 ± 1.0	110	40.3 ± 3.0	210	47.5 ± 2.4
Concomitant morbidity	624	35.7 ± 1.0	252	24.4 ± 1.3	118	43.2 ± 3.0	254	57.5 ± 2.4
Sum of reasons	5672		2133		1143		2396	
On average per 1 woman	3.24 ± 0.19		2.06 ± 0.21		4.19 ± 0.23		5.42 ± 0.22	

The whole group of women surveyed is characterized by the most frequent mention of such possible risk factors for the formation of overweight and obesity as insufficient physical activity, irrational nutrition, taste habits, difficulty dieting and concomitant morbidity. The frequency of their mentions varies from 32.4 ± 1.1 to 37.4 ± 1.5% (t=3.21; P<0.01). Heredity, lack of medical awareness, large family size and indifference to one's appearance are mentioned less frequently – from 19.0 ± 1.0 to 24.6 ± 1.0% (t=3.97; P<0.001). Even less often, women mention predisposition to overweight and obesity, harm of weight loss for health and ignorance of measures to correct overweight and obesity – from 12.0 ± 0.8 to 14.4 ± 0.8% (t=2.12; P<0.05).

The noted possible reasons for the formation of overweight and obesity are common to all groups of women surveyed, however, there are significant differences in their frequencies. For example, a number of indicators of the frequency of reasons of women with overweight significantly exceeds a similar number of indicators of women with normal body weight, and a number of indicators of women with obesity – a number of indicators of women with overweight, respectively. It is no coincidence that there are 5.42 ± 0.22 reasons on average per 1 woman with obesity, while there are only 4.19 ± 0.23 reasons per 1 woman with overweight (t=3.84; P<0.001), and their minimum number falls on women with normal body weight – 2.06 ± 0.21 reasons (t=6.87; P<0.001), i.e. by eliminating the root causes, weight loss can be achieved in women who want to get a similar result.

Contacts with women show that many of them want to normalize their body weight, but in the conditions of absence of active explanatory work on measures to correct body weight, information scarcity and poor preparedness of polyclinic doctors on this issue, they did not achieve the desired result. In particular, 96 of 442 women with obesity (21.7 ± 2.0%) and 32 of 273 women with overweight (11.7 ± 1.9%; t=3.62; P<0.001) kept to diet at different times, did morning exercises, even visited fitness clubs, but did not bring them to the end. Therefore, all women expressed a wide range of needs for relevant information (**Table 2**).

Low physical activity is recognized as the main reason of weight gain. It is no coincidence that the surveyed women were primarily interested in information about the body's daily need for physical activity – 44.7 ± 1.2% of mentions. Taking into account the modern rhythm of life of urban women (work, household, raising children), which creates difficulties in special physical activities, they were very interested in information about the possi-

Table 2 – Women's need for information on the control and correction of overweight and obesity

List of information needs	Frequency of information needs in different groups of women							
	Norm		Overweight		Obesity		Total	
	n=1033		n=273		n=442		n=1748	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Overweight calculation method	173	16.7 ± 1.2	126	46.2 ± 3.0	286	64.7 ± 2.3	585	33.5 ± 1.1
Significance of overweight for health	266	25.8 ± 1.4	112	41.0 ± 3.0	267	60.4 ± 2.3	645	36.9 ± 1.2
Overweight risk factors	203	19.7 ± 1.2	139	50.9 ± 3.0	291	65.8 ± 2.3	633	36.2 ± 1.1
Measures to correct overweight risk factors	125	12.1 ± 1.0	64	23.4 ± 2.7	183	41.4 ± 2.3	372	21.3 ± 1.0
Energy value of food	149	14.4 ± 1.1	76	27.8 ± 2.7	201	45.4 ± 2.3	426	24.4 ± 1.0
Standards of energy value of daily food	116	11.2 ± 1.0	133	48.7 ± 3.0	315	71.3 ± 2.2	564	32.3 ± 1.1
Method of calculating the energy value of food	91	8.8 ± 0.9	129	47.3 ± 3.0	302	68.3 ± 2.2	522	29.9 ± 1.1
Body's need for physical activity	239	26.0 ± 1.4	182	66.7 ± 2.9	360	81.4 ± 1.9	781	44.7 ± 1.2
Role of walking in replacing physical load	356	34.5 ± 1.5	164	60.1 ± 3.0	377	85.3 ± 1.7	897	51.3 ± 1.2
Means of weight loss	147	14.2 ± 1.1	107	39.2 ± 3.0	311	70.4 ± 2.2	565	32.3 ± 1.1
Specialization of doctors on the problem of overweight and obesity	183	17.7 ± 1.2	78	28.6 ± 2.7	170	38.5 ± 2.3	431	24.7 ± 1.0
Increasing of the role of the media in the fight against overweight	296	28.7 ± 1.4	51	18.7 ± 2.4	175	39.6 ± 2.3	522	29.9 ± 1.1
Information booklets on overweight correction measures	253	24.5 ± 1.4	121	44.3 ± 3.0	304	68.8 ± 2.2	678	38.8 ± 1.2
Sum of demand units	5672		2133		1143		2396	
Average number of demand units per 1 woman	2.51 ± 0.28		5.43 ± 0.35		8.01 ± 0.32		4.36 ± 0.24	

bility of covering the daily needs of the body by moderate walking – 51.3 ± 1.2% of mentions (t=3.88; P<0.001). Quite often women expressed the need for information about the method for calculating overweight and obesity, their significance for health, risk factors and measures to correct them, energy value of food, method for calculating the energy value of food and its daily standards, means for losing weight, increasing the role of the media in the fight against overweight and obesity, publication of booklets on the control and correction of overweight and obesity, and specialization of doctors on this issue – from 21.3 ± 1.0 to 38.8 ± 1.2% of mentions (t=11.22; P<0.001). Particularly high need for information on this issue was expressed by women with obesity, each of whom noted an average of 8.01 ± 0.32 forms of information. Among women with overweight, their number decreases to 5.93 ± 0.35 forms (t=5.38; P<0.001), and among women with normal body weight – to 2.51 ± 0.28 forms, respectively (t=6.49; P<0.001). The results of our study coincide with the data of a number of authors, who in their works also emphasize the need to inform people with overweight or with a tendency to overweight [8, 17]. It should be noted that, despite numerous evidences of the adverse effects of obesity stigmatization, only a few works have studied strategies to reduce stereotypes and prejudices regarding obesity [18], so the issue of informing the population on this problem is still relevant.

Conclusion. The further spread of overweight and obesity among women can be prevented through available outreach work on an ongoing basis which takes into account the reasons that women believe contribute to overweight and obesity, as well as providing them with relevant information on measures to control and correct these conditions. Such work should become a priority in the activities of obstetric bodies.

Perspectives of further research. In the future, it is planned to study the molecular pathways of overweight in women of reproductive age.

References

1. Rautela YS, Reddy BV, Singh AK, Gupta A. The prevalence of obesity among adult population and its association with food outlet density in a hilly area of Uttarakhand. *J Family Med Prim Care*. 2018;7(4):809-814. PMID: 30234058. PMCID: PMC6132005. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_161_17
2. Hu L, Huang X, You C, Li J, Hong K, Li P, et al. Prevalence of overweight, obesity, abdominal obesity and obesity-related risk factors in southern China. *PLoS One.* 2017;12:e0183934. PMID: 28910301. PMCID: PMC5598943. doi: 10.1371/journal.pone.0183934
3. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S102-38. PMID: 24222017. PMCID: PMC5819889. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
4. Ozekinci M, Seven A, Olgan S, Sakinci M, Keskin U, Akar ME, et al. Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes? *BMC Women's Health*. 2015 Aug 19;15:61. PMID: 26285703. PMCID: PMC4543460. doi: 10.1186/s12905-015-0223-0
5. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged ≤38 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):270-276. PMID: 22694077. doi:10.1111/j.1479-828X.2012.01453.x
6. Avcı ME, Şanlıkan F, Çelik M, Avcı A, Kocaer M, Göçmen A. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(17):2080-2083. PMID: 25327177. doi: 10.3109/14767058.2014.978279
7. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(6):455-460. PMID: 25254319. doi: 10.1097/GCO.0000000000000113
8. de Macêdo Cesário T, de Almeida-Neto PF, de Matos DG, Wells J, Aidar FJ, da Costa RF, et al. Body adiposity index to analyze the percentage of fat in young men aged between 7 and 17 years. *Am J Hum Biol*. 2022;34(2):e23599. PMID: 33763955. doi: 10.1002/ajhb.23599
9. Oliveros E, Somers VK, Sochor O, Goel K, Lopez-Jimenez F. The concept of normal weight obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):426-433. PMID: 24438734. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.003
10. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects), Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, Woodward M, Rimm EB, Danaei G. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet.* 2014;383(9921):970-983. PMID: 24269108. PMCID: PMC3959199. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61836-X
11. Zheng W, Mc Lerran DF, Rolland B, Zhang X, Inoue M, Matsuo K, et al. Association between body-mass index and risk of the death in more than 1 million Asians. *N Engl J Med*. 2011;364:719-29. PMID: 21345101. PMCID: PMC4008249. doi: 10.1056/NEJMoa1010679

12. Wang MC, Freaney PM, Perak AM, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Grobman WA, et al. Trends in Prepregnancy Obesity and Association With Adverse Pregnancy Outcomes in the United States, 2013 to 2018. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(17):e020717. PMID: 34431359. PMCID: PMC8649260. doi: 10.1161/JAHA.120.020717
13. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. *NCHS Data Brief*. 2020 Feb;(360):1-8. PMID: 32487284
14. Hunter MS. The Women's Health Questionnaire a measure of women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol Health.*1992;45(7):45-54. doi: 10.1080/08870449208404294
15. WHO. *Obesity; preventing and managing the global epidemy report of a WHO consultation*. Geneva: World Health Organization; 2000.
16. Katnic I, Orlandic M. Fundamentals of Biomedical Statistics. *Stud Health Technol Inform.* 2020 Sep 25;274:111-121. PMID: 32990669. doi: 10.3233/SHTI200671
17. Wu Y, Zhang Y. The Impact of Perspective Taking on Obesity Stereotypes: The Dual Mediating Effects of Self-Other Overlap and Empathy. *Front Psychol.* 2021;12:643708. PMID: 34456781. PMCID: PMC8387714. doi: 10.3389/fpsyg.2021.643708
18. Gloor JL, Puhl RM. Empathy and perspective-taking: examination and comparison of strategies to reduce weight stigma. *Stigma Health*. 2016;1:269-279. doi: 10.1037/sah0000030

УДК 641.561+613.96

СХИЛЬНІСТЬ ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ДО НАДЛИШКОВОЇ МАСИ ТІЛА І ОЖИРІННЯ ТА ЇХ ПРИЧИНИ

Мехтієва А. Ф., Джафарова А. Г., Нагієва Р. Г.

Резюме. *Мета роботи.* Вивчення схильності жінок репродуктивного віку до надлишкової маси тіла та ожиріння, а також причин, що сприяють формуванню цих станів.

Матеріали та методи. За допомогою опитувальника Women's Health Questionnaire провели анкетування серед жінок Баку. В анкети був включений блок питань, що відображає стан схильності жінок до надлишкової маси тіла та ожиріння і сприяють їх причинам, а також потреб жінок у відповідній інформації. Було роздано 4000 анкет, назад зібрано 2838 анкети, (71,0%), з них 1748 анкет повністю містили відповіді на всі запитання (61,6%), аналіз яких було проведено у цьому дослідженні. Вік жінок варіював від 16 до 47 років, усі респонденти були азербайджанської національності.

Результати. Надлишкова маса тіла виявлена у 15,6±0,9% жінок, різні ступені ожиріння - у 25,5±1,0% (P<0,001). Жінки в анкетах відзначили 13 основних причин формування надлишкової маси тіла та ожиріння, на 1 жінку з нормальною масою тіла довелося в середньому 2,06±0,21 причин, на жінок з надлишковою масою тіла – 4,19±0,23 причин (P<0,001), на жінок з ожирінням –5,42±0,22 причин (P<0,001). Перша група жінок висловила потребу в середньому у 2,51±0,28 формах інформації з контролю та корекції надлишкової маси тіла та ожиріння, друга група відповідно у 5,43±0,35 формах (P<0,001), третя група – у 8,01±0,32 форм. Також встановлено, що можливі причини формування надмірної маси тіла та ожиріння притаманні всім групам анкетованих жінок, однак у їх частотах є виражені відмінності: ряд показників частот причин жінок з надмірною масою тіла достовірно перевищує аналогічний ряд показників жінок з нормальною масою тіла, а ряд показників жінок з ожирінням відповідно ряд показників жінок із надлишковою масою тіла. Низька фізична активність визнається основною причиною підвищення маси тіла. Не випадково, в анкетованих жінок насамперед цікавила інформація про добову потребу організму у фізичній активності. Враховуючи сучасний ритм життя міських жінок (робота, домашнє господарство, виховання дітей), що створює труднощі у спеціальних фізичних заняттях, їх дуже цікавила інформація про можливість покриття добової потреби організму шляхом помірної ходьби.

Висновки. Шляхом доступної роз'яснювальної роботи на постійній основі та відповідному інформаційному забезпеченні можна обмежити поширеність надлишкової маси тіла та ожиріння серед жінок. З цією метою необхідна активізація органів допомоги з контролю та корекції надлишкової маси тіла та ожиріння серед жінок.

Ключові слова: жінки, надлишкова маса тіла, ожиріння, інформація, корекція.

ORCID and contributionship:
Arzu Fahraddin Mekhtiyeva : 0000-0002-4919-9204 A,B,C,D,E,F
Aynura Hasan Jafarova : 0000-0002-1847-5106 A,B,C,D,E,F
Rana Galandar Naghiyeva : 0000-0001-6946-9729 A,B,C,D,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Arzu Fahraddin Mekhtiyeva
Azerbaijan Medical University
Public health and health organization Department
14, Anvar Gasimzadeh Str., Baku Az 1022, Azerbaijan
tel.: +994552477734, e-mail: arzu.mehdiyeva.81@bk.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 08.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.171
UDC 616.62-003.7: 616.65-002-007.61
Mirzayev I. M.

Frequency of Occurrence and Clinical Picture of Urolithiasis on the Background of Benign Prostatic Hyperplasia

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku, Azerbaijan Republic

The purpose of the study was to identify the frequency of occurrence of urolithiasis against the background of benign prostatic hyperplasia, to find out whether the presence of benign prostatic hyperplasia in a patient affects the frequency of occurrence of urolithiasis, to study the clinical picture to understand whether there is some general or specific clinical picture or some feature inherent in the clinic when occurrence of urolithiasis and benign prostatic hyperplasia are accompanying each other**.**

Materials and methods. The clinical data of 152 patients aged over 45 years who underwent examination and treatment in 2005-2015 at the A. Aliyev Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training and at the Shirvan Medical Diagnostic Center in 2008-2015 were analyzed.

Against the background of benign prostatic hyperplasia, 85 (55.92%) patients had upper urinary tract stones. Of these, 52 (34.21%) had kidney stones, and 33 (21.71%) had ureteral stones. Bilateral nephrolithiasis was detected in 16 (10.5%) patients, unilateral – in 36 (23.68%), bilateral ureterolithiasis – in 2 (1.32%), unilateral – in 31 (20.39%) patients. Of 152 patients, bladder stones were detected in 112 (73.4%) patients. The bulk of the examined patients were patients who had bladder stones on the background of benign prostatic hyperplasia. Of these 112 patients, 25 (16.45%) had kidney stones along with cystolithiasis, one (0.89%) had left-sided ureterolithiasis, and one (0.89%) had bilateral nephrolithiasis and left-sided ureterolithiasis.

To characterize the clinical signs of infravesical obstruction in benign prostatic hyperplasia, the Guyon classification was applied. Most of the patients – 102 (67.12%) patients according to this classification were at the II stage of benign prostatic hyperplasia. The number of patients at stage I was 29 (19.08%), and at stage III – 21 (13.82%).

Results and discussion. In this study in patients over 45 years, nephrolithiasis on the background of benign prostatic hyperplasia was detected in 34.21% of cases, ureterolithiasis on the background of benign prostatic hyperplasia – in 21.71% of cases, cystoliasis on the background of benign prostatic hyperplasia – in 73.4% of cases, and cystolithiasis and upper urinary stones on the background of benign prostatic hyperplasia – in 17.8% of cases. As can be seen from the data presented, the bulk of the examined patients were patients who had bladder stones on the background of benign prostatic hyperplasia.

Conclusion. The presence of bladder outlet obstruction and the aggravation of the stage of benign prostatic hyperplasia increase the incidence of cystolithiasis and aggravate the clinical picture of urolithiasis, leading to its complications. At the same time, the presence of concomitant urolithiasis aggravates the clinical picture of benign prostatic hyperplasia, that is, there is a syndrome of mutual weighing of clinical symptoms. There is no general and specific clinical picture in the clinic. There are the same signs and complications that are inherent in both pathologies. Therefore, there is a need for a deeper study of such patients for the correct diagnosis and choice of a rational method of treatment.

Keywords: urolithiasis, benign prostatic hyperplasia, infravesical obstruction, dysuria, renal colic, lower urinary tract symptom.

Introduction. Urolithiasis (URL) is a metabolic disease that occurs under the influence of endogenous and exogenous factors, characterized by the formation of stones in the urinary tract. URL is the 3rd most common urological disease after urinary tract infections and prostate diseases and occurs in 3–4 percent of the world's population [1-4]. In Azerbaijan, this indicator in terms of prevalence among the population is 1.4% and in certain areas (Ganja, Sheki, Lankaran) is endemic [5, 6]. 30–45% of patients in urological departments are patients with urolithiasis [7]. URL is progressing every year. According to scientists' forecasts, unfavorable environmental and social factors, changes in the nature of nutrition, overweight and in the future will provoke an increase in this disease. For example, in Germany, the percentage of this disease increased from 4.0% to 4.7% from 1979 to 2001 [8, 9]. Among the world's population, urolithiasis occurs three times more often in men than in women, but in Azerbaijan this disease is more common among women [5, 9]. Recently, there has been a tendency for the growth of this disease among elderly and senile patients. Therefore, elderly and senile people are also at risk of URL [8-11]. According to the classification of the World Health Organization (WHO), the age of 60–74 years is considered elderly, 75–89 years – senile, 90 and above – centenarians. Due to the smallest number of publications in the literature on URL

among age-related patients, it is necessary to study this pathology in this age group.

Among the diseases of the genitourinary system in elderly and senile men, benign prostatic hyperplasia (BPH) is most common [12]. The increase in life expectancy, the aging of the human population as a whole has caused an increase in the number of patients with BPH and the annual incidence rate. The number of patients and the annual incidence rate are linearly related to the age of the patient [4]. For example, in men over the age of 50, BPH is detected in 50% of cases, and in men under 90 – 88% of cases [12]. Patients with BPH with clinically significant symptoms requiring treatment in men aged 50–59 years occur in 17% of cases, at the age of 60–69 years – 27% of cases, and at the age of 70–79 years – 35% of cases [12].

According to different authors, the frequency of simultaneous occurrence of URL and BPH in urological patients is 3–47% [3, 13, 14]. According to some authors, the frequency of simultaneous occurrence of BPH with nephrolithiasis is 1.3–4%, with ureterolithiasis – 0.5–4.5%, and with cystolithiasis – 5.5–72.2% [3, 4, 12-15].

With URL, depending on its duration, the time of treatment with a urologist, the size, structure, quantity and location of the stone, the presence of concomitant pyelonephritis, the degree of its manifestation and the degree of urodynamic disorders, a wide variety of clinical signs are observed [16]. URL is understood as: nephrolithiasis, ureterolithiasis, cystolithiasis and urethralithiasis. The most common form of URL is nephrolithiasis [4, 16].

The main clinical signs of urolithiasis of the upper urinary tract are pain, hematuria, dysuria, free discharge of stones and salt crystals. But in addition to the last indicated sign, the other above-mentioned clinical signs are not pathognomic for urolithiasis and may occur in other urological diseases [8, 16]. One of the permanent signs of URL is renal colic. It is characterized by pain in the lumbar region radiating into the hypochondrium, along the ureter to the scrotum and penis [3, 8, 16]. Renal colic in the early stages of urolithiasis, accompanied from time to time by an increase in body temperature with chills, is a consequence of the addition of pyelonephritis, which occurs against the background of increased intracranial pressure due to blockage of the urinary tract with a stone and the occurrence of pelvic-renal reflux [8, 16].

BPH is clinically characterized by lower urinary tract symptoms (LUTS). The SNMP includes irritative and obstructive signs. The irritative signs include frequent, painful urination, nocturia, imperative urge to urinate, urination in small portions and urinary incontinence with urge. Obstructive signs are sluggish urine stream, difficulty urinating, feeling of incomplete emptying of the bladder, paradoxical ischuria. Irritative and obstructive signs can be observed both together and separately [17].

A review of the scientific literature shows that information on the frequency of occurrence of URL against the background of BPH, the presence of a pathogenetic relationship between these pathologies, a description of the clinical picture of infravesical obstruction and urolithiasis when these pathologies are associated with each other is very scarce.

The purpose of the study was to identify the frequency of occurrence of URL against the background of BPH, to find out whether the presence of BPH in a patient affects the frequency of occurrence of URL, to study the clinical picture to understand whether there is some general or specific clinical picture or some feature inherent in the clinic when URL and BPH accompany each other.

Materials and methods. The clinical data of 152 patients aged over 45 years who underwent examination and treatment in 2005–2015 at the A. Aliyev Azerbaijan State Institute of Advanced Medical Training and at the Shirvan Medical Diagnostic Center in 2008–2015 were analyzed.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention “On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)” dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008). Each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

The average age index was 66.26 years (age between 45–87 years). The distribution of patients by age category is shown in **Table 1**.

Table 1 – Number of patients by age group

Age groups	45–59 years	60–74 years	75–80 years	81–87 years
Number of patients	33	86	27	6
%	21.71%	56.58%	17.76%	3.94%

As can be seen from **Table 1**, most of the subjects – 86 (56.58%) of the total number were patients aged 60–74 years. The minimum number of patients was in the age group of 81–87 years – 6 (3.94%) and such a small number of subjects in this age group is explained by the fact that in Azerbaijan fewer men live up to this age.

Examination of 152 patients with BPH revealed stones of the upper urinary tract in 85 (55.92%) patients. Of these, 52 (34.21%) had kidney stones, and 33 (21.71%) had ureteral stones. Bilateral nephrolithiasis was detected in 16 (10.5%) patients, unilateral –

in 36 (23.68%), bilateral ureterolithiasis – in 2 (1.32%), unilateral – in 31 (20.39%) patients. Of 152 patients, bladder stones were detected in 112 (73.4%). As can be seen from the data presented, the bulk of the examined patients were patients who had bladder stones on the background of BPH. Of these 112 patients, 25 (16.45%) had kidney stones along with cystolithiasis, one (0.89%) had left-sided ureterolithiasis, and one (0.89%) had bilateral nephrolithiasis and left-sided ureterolithiasis.

To characterize the clinical signs of infravesical obstruction in BPH, we applied the Guyon classification. Most of the patients – 102 (67.12%) patients according to this classification were at the II stage of BPH. The number of patients at stage I was 29 (19.08%), and at stage III – 21 (13.82%) (**Table 2**).

Statistical research. In the course of the study, the numerical indicators obtained were subjected to statistical processing. Statistical analysis was carried out by discriminant correlation methods.

Results and discussion. When conducting this study, we took into account many data including rectal examination data, ultrasound, CT, MRI, overview, excretory urography, blood PSA indicators, IPPS, Qmax and general urinalysis indicators, but at the same time analyzed the anamnesis data in detail to understand whether there is any general or specific clinical picture or some feature inherent in the clinic when URL and BPH accompany each other (**Table 3**).

In their anamnesis, 35 (23.03%) patients noted renal colic. Of these, 21 (13.82%) patients after renal colic observed free discharge of the stone. Free discharge of stones is one of the pathognomic symptoms of URL. It was also observed in this cases. However, the elimination of stones in patients with BPH due to infravesical obstruction is difficult in most cases. Of 35 patients with renal colic, 14 (9.2%) had bladder stones in the subsequent period. The reason for this, as already noted above, is the infravesical obstruction observed in patients with BPH. Infravesical obstruction creates an obstacle to free discharge of stones from the bladder. In such patients, stones migrating into the bladder from the upper urinary tract with severe obstruction settle here and can increase to large sizes. The reason for the increase in the size of such secondary stones in the bladder is the occurrence of secondary pseudodiverticles here, which become foci of chronic infection, which supports sluggish chronic cystitis here [2, 13, 16]. Pain in the bladder area was detected in 6 (3.95%) patients.

With exacerbation of chronic pyelonephritis: an increase in body temperature in the anamnesis was noted by 8 (5.26%) patients, pain in the lumbar region – by 98 (64.47%) patients, and macrohematuria – 12 (7.89%). BPH is clinically characterized by SNMP (**Table 4**). Irritative and obstructive signs belong to SNMP [17].

Table 2 – Distribution of patients taking into account the stages of BPH, location and size of stones

Location of the stone	Stages of BPH			The size of the stones
	I	II	III	
Kidney stones	6	2	1	3–51 mm
Ureteral stones	11	3		5–14 mm
Bladder Stones		68	17	6–70 mm
Kidney stone, Bladder stone		22	3	Kidney stone: 2–13 mm; Bladder stone: 5–35 mm
Kidney stone, Ureter stone	12	5		Kidney stone: 3–22 mm; Ureter stone: 5–19 mm
Ureter stone, Bladder stone		1		Ureter stone: 9 mm; Bladder stone: 16–18 mm
Kidney stone, Ureter stone, Bladder stone		1		Kidney stone: 8–16 mm; Ureter stone: 10–13 mm; Bladder stone: 5–10 mm
Number of patients	29 (11.25%)	102 (63.75%)	21 (25%)	
	IN TOTAL: 152			

Table 3 – Clinical symptoms of urolithiasis in patients with BPH

Symptoms	Number of patients	Percentage indicator, %
Free passage of the stone (in the anamnesis)	21	13.82
Renal colic (in the anamnesis)	35	23.03
Increased body temperature (in the anamnesis)	8	5.26
Acute urinary retention (history)	31	20.39
Difficulty urinating (history)	49	32.24
Dysuric signs	89	58.55
Feeling of incomplete emptying of the bladder	5	3.29
Lower back pain	98	64.47
Pain in the bladder area	6	3.95
Macrohematuria (in anamnesis)	12	7.89

Table 4 – Distribution of patients with SNMP

Symptoms	Number of patients (%)
Only irritative	29 (19.08%)
Only obstructive	21 (13.82%)
Irritative + Obstructive (aggregate)	102 (67.11%)
Total :	152 (100%)

In this study, only irritative symptoms were observed in 29 (19.08%) patients, only obstructive – in 21 (13.82%), and in total – in 102 (67.11%) patients. Together, these symptoms were observed in 102 (67.11%) patients with cystolithiasis and BPH in stage II. Based on the data obtained, we came to the conclusion that the weighing of the BPH stage increases the number of patients with cystolithiasis and at the same time the presence of concomitant cystolithiasis makes the clinical picture of BPH heavier. Therefore, we believe that dysuric symptoms in patients with BPH and cystolithiasis are caused not only by SNMP, but also by irritation of the bladder neck with a stone or stones, as well as due to the presence of concomitant chronic cystitis, which always accompanies cystolithiasis.

It is well known that in BPH due to infravesical obstruction and intravesical growth of adenomatous nodes (intratrigonial growth) due to mechanical compression of the ureteral mouths, urodynamics of the upper urinary tract is impaired [7, 14]. And the presence of the accompanying urolithiasis also makes this process more difficult. Because due to the presence of nephrolithiasis or ureterolithiasis in all these patients, the urodynamics of the upper urinary tract is more or less impaired [7]. The addition of inflammatory complications to these processes can further aggravate the general condition, and with this situation in clinical symptoms, the signs inherent in the inflammatory process come out in the first place. Many inflammatory complications, especially cystitis and pyelonephritis, occur against the background of the development of urodynamic disorders and very often turn into a chronic form. Increasing dilatation of the upper urinary tract and chronic infection can lead to chronic renal failure (CRF), up to uremia [3].

In this study, signs of CRF were detected in 2 (1.32%) patients. In patients over 45 years, nephrolithiasis on the background of BPH was detected in 34.21% of cases, ureterolithiasis on the background of BPH – in 21.71% of cases, cystoliasis on the background of BPH – in 73.4% of cases, and cystolithiasis and upper urinary stones on the background of BPH – in 17.8% of cases. The above information is reflected in **Table 2**. As can be seen from the data presented, the bulk of the examined patients were patients who had bladder stones against the background of BPH. According to the data obtained, we came to the conclusion that infravesical obstruction in BPH is one of the causes of primary bladder stones, and also by preventing the elimination of secondary stones contributes to the subsidence and increase of these stones in the bladder.

In patients with URL on the background of BPH in the clinical picture, pain in the lumbar region was detected in 64.47% of cases, pain in the bladder – in 3.95% of cases, macrohematuria – in 7.89% of cases, fever – in 5.26% of cases, obstructive symptoms – in 13.82% of cases, irritative symptoms – in 19.08% of cases, both obstructive and irritative symptoms – in 67.11% of cases. The above information is reflected in **Tables 3** and **4**.

In most cases, clinical symptoms manifested themselves as complications of urolithiasis and infravesical obstruction. For example, in 63 (41.4%) patients, dull pain in the lumbar region in most cases was associated with the degree of urodynamic disorders of the upper urinary tract, chronic pyelonephritis and stones of the upper urinary tract. The study and analysis of clinical symptoms in patients with URL on the background of BPH showed that when these pathologies co-exist with each other, there is no general and specific clinical picture. The clinical picture of URL in such patients also depends on the time of the onset of the disease, on the size and location of the stone and on the presence or absence of complications. There are the same signs and complications that are inherent in both pathologies. In the clinical picture of such patients, the symptoms of the pathology that has a more pronounced severity of the stage of the disease and its complications prevail.

Conclusion. The presence of infravesical obstruction and the aggravation of the stage of BPH increases the incidence of cystolithiasis and aggravates the clinical picture of urolithiasis, leading to its complications. At the same time, the presence of concomitant urolithiasis aggravates the clinical picture of BPH, that is, there is a syndrome of mutual weighing of clinical symptoms. There is no general and specific clinical picture in the clinic. There are the same signs and complications that are inherent in both pathologies. Therefore, there is a need for a deeper study of such patients for the correct diagnosis and choice of a rational method of treatment.

Perspectives of further research. There is a need for a more in-depth study of patients with ICD against the background of BPH for proper diagnosis and selection of a rational treatment method.

References

1. Javadzadeh ShM, Huseynov XS. Dyshormogenetic prostate hyperplasia (DPH), clinical characteristics and modern treatment methods. *Akad M Javad Mir Javad – Collection of works dedicated to the 80th anniversary of Javadzadeh. Baku; 2007.* 2007. p. 20-26.
2. Goloshchapov ET, Al'-Shukri SKh, Emanuel' VL. Sovremennye predstavleniya o patogeneze mochevogo kamneobrazovaniya [Modern ideas about the pathogenesis of urinary stone formation] *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(1):95-96. [Russian]. doi: 10.17816/uroved5195-96
3. Agenosov MP, Kagan OF, Kheyfets VKh. Osobennosty klynycheskogo techenyya mochekamennoy bolezny u lyts pozhylogo y starcheskogo vozrasta [Features of the clinical course of urolithiasis in elderly and senile people] *Urologycheskye vedomosty*. 2017;7(4):53–59. [Russian]. doi: 10.17816/uroved7453-59
4. Al'-Shukri SKh, Slesarevskaya MN, Kuz'min IV. Litoliticheskaya terapiya uratnoho nefrolitiaza [Litolytic therapy of urate nephrolothiasis]. *Urologiia.* 2016;(2):23-27. [Russian]
5. Dzhavadzade SM. *Mochekamennaya bolezn v endemycheskom regyone* [Urolithiasis in an endemic region]. Baku: Voennoe yzdatelstvo; 1996. 126 s. [Russian]
6. Mammadov C, Fiqarov İ, Javad-Zadeh S, İsmayılov İ, Aliyev R, Orucova L. *The clinical diaqnosis and treatment of kidney stone disease protokol*. Baku: Mega polygraph; 2010. p. 7-27.
7. Gomberg VG. Urologicheskaya pomoshch' lyudyam pozhilogo i starcheskogo vozrasta s razlichnoi patologiei mocheispuskaniya [Urological care for elderly and senile people with various pathologies of urination]. *Urologicheskie vedomosti*. 2015;5(1):79-80. [Russian]. doi: 10.17816/uroved5179-80
8. Strotskyy AV, Nechyporenko NA, Zhebentyaev AA. *Urologyya* [Urology]. Ucheb. Pod red AV Strotskyy. M: Novoe znanye; 2016. 228 s. [Russian]
9. Ymamverdyev SB , Guseyn-zade RT . Faktory ryska mochekamennoy bolezny po dannym Gusarskogo y Khachmazskogo rayonov Azerbaydzhanskoy respublyky [Risk factors of urolithiasis according to the Gusar and Khachmaz districts of the Republic of Azerbaijan]. *Kazanskyy medytsynskyy zhurna*l. 2014;95(1):100-103. [Russian]. doi: 10.17816/KMJ1466
10. Dutov VV. Sovremennye aspekty dyagnostyky y lechenyya mochekamennoy bolezny u patsyentov pozhylogo y starcheskogo vozrasta [Modern aspects of the diagnosis and treatment of urolithiasis in elderly and senile patients]. *RMZh.* 2014;29:21. [Russian]
11. Kaurov BA, Matyukhyna EB. Gendernye osobennosty polymorbydnosty u lyudey pozhylogo vozrasta y dolgozhyteley [Gender features of polymorbidity in elderly people and centenarians]. *Klynycheskaya gerontologyya*. 2013;19(9-10):52. [Russian]
12. Mitchel L. *Benign prostatic hyperplasia: Clinical Urology.* Hayle Medical; 2020. 199 p.
13. Sigurjonsdottir VK, Runolfsdottir HL, Idridason OS, Palsson R, Edvardsson VO. Impact of nephrolithiasis on kindey function. *BMC Nephrol.* 2015 Aug 28;16:149. PMID: 26316205. PMCID: PMC4551564. doi: 10.1186/s12882-015-0126-1
14. Dragutsa IM, Zabrodina NB. Nekotorye osobennosti klinicheskikh proyavleniy, dinamiki zabolevaniya u bolnykh urolitiazom razlichnykh vozrastnykh grupp [Some features of clinical manifestations, dynamics of the disease in patients with urolithiasis of different age groups]. *Meditsinskii vestnik MVD*. 2012;(4):51-56. [Russian]
15. Alyaev YuG, Saenko VS, Sorokyn NY. *Mochekamennaya bolezn. Sovremennye metody dyagnostyky y lechenyya* [Urolithiasis. Modern methods of diagnosis and treatment]. Pod red YuG Alyaev. M: GEOTAR- Medya; 2010. 224 p. [Russian]
16. Lopatkyn NA. *Urologyya. Natsyonalnoe rukovodstvo* [Urology. National leadership] Kratkoe izdanye. Pod red NA Lopatkyna. M: GEOTAR- Medya; 2013. 608 p. [Russian]
17. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol*. 2013;20(2): 208-213. PMID: 23020870. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x

UDC 616.62-003.7: 616.65-002-007.61

ЧАСТОТА ЗУСТРІЧАЄМОСТІ І КЛІНІЧНА КАРТИНА МОЧЕКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ НА ФОНІ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мірзоєв І. М.

Резюме. *Мета* - виявити частоту зустрічаємості сечокам'яної хвороби на тлі доброякісної гіперплазії передміхурової залози; з'ясувати, чи впливає її наявність на частоту зустрічаємості сечокам'яної хвороби; виявити симптоми загальної або специфічної клінічної картини у випадку поєднаної сечокам'яної хвороби з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

Матеріал та методи. Проаналізовані клінічні дані 152 хворих віком 45-87 років, які проходили обстеження та лікування з приводу сечокам'яної хвороби в 2005-2015 роках в Азербайджанському

Державному Інституті Удосконалення лікарів імені А. Алієва, та в Ширванському Лікувально-Діагностичному Центрі в 2008-2015 роках.

Результати. Виявлено, що у хворих старше 45 років нефролітіаз на фоні доброякісної гіперплазії був діагностований в 34,21% випадках; уретеролітіаз на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози – у 21,71% випадках, цистолітіаз на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози – у 73,4% випадках, цистолітіаз та каміння верхніх сечових шляхів на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози – в 17,8% випадків. Основну масу обстежуваних склали хворі, у яких на фоні доброякісної гіперплазії передміхурової залози були камені сечового міхура.

Висновки. Наявність *інфравезикальної обструкції та обтяження* стадії доброякісної гіперплазії передміхурової залози збільшує частоту зустрічаємості цистолітіаза та посилює клінічну картину уролітіазу, що сприяє виникненню його ускладнень. Наявність супутнього уролітіазу посилює клінічну картину доброякісної гіперплазії передміхурової залози, тобто діагностується взаємне обтяження клінічної симптоматики. Загальної або специфічної клінічної картини не виявлено, відмічаються ознаки та ускладення, які притаманні обом патологіям.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, інфравезикальна обструкція, дизурія, ниркова коліка, симптом нижніх сечових шляхів.

ORCID and contributionship:
İlgar M. oglu Mirzayev : A-F

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

CORRESPONDING AUTHOR
İlgar M. oglu Mirzayev
Shirvan Treatment and diagnostic center
433F, Mokhammad Amin Rasulzade, Shirvan 1800, Azerbaijan
Tel: +994557621780, e-mail: statya2021@ yandex.ru

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.177
УДК 616.351-006.6-089.843
Савенков Д. Ю.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ: ОБСЯГ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ І ПРОЯВІВ НЕСПРОМОЖНОСТІ ШВІВ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ (РЕТРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Метою дослідження був ретроспективний аналіз та оцінка ефективності хірургічного лікування раку прямої кишки з урахуванням техніки оперативного втручання, об'єму лімфодисекції та післяопераційної частоти неспроможності швів колоректальних анастомозів.

Матеріал та методи. До чинного ретроспективного аналізу залучені результати комплексного обстеження та лікування 102 пацієнтів, розподілених на 2 групи в залежності від техніки виконаного оперативного втручання: 53 особи (52%) – лапароскопічна передня резекція прямої кишки з формуванням апаратного коло-ректального анастомозу по типу «кінець в кінець» та 49 (48%) – аналогічна операція із застосуванням технології флуоресцентної ангіографії (ICG-технології).

Результати. Згідно узагальненим результатам ретроспективного аналізу даних обстеження та комплексного лікування 102 пацієнтів з приводу раку прямої кишки, групи дослідження були сформовані однорідними і за показниками віку, статі, індексу маси тіла, характеру та поширеності пухлинного росту, локалізації та стадії неопластичного процесу статистично значимих відмінностей не мали. При цьому виявлено наявність статистично значимого кореляційного зв'язку ректосигмальної локалізації непластичного процесу, а також виразності пухлинної відповіді на передопераційну хіміо-/променеву терапію і кількістю метастатичного уражених (МТС) реґіонарних лімфовузлів.

Висновки. Продемонстровано суттєві переваги техніки лапароскопічної резекції прямої кишки із застосуванням флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим, про що свідчить статистично значиме зменшення об'єму лімфаденектомії – кількості інтраопераційно видалених лімфатичних вузлів, скорочення тривалості операції, зменшення кількості проведених ліжко-днів та відсутність неспроможності швів анастомозу в ранньому післяопераційному періоді порівняно з групою пацієнтів, радикально оперованих без використання ICG-технології.

Ключові слова: операція, рак прямої кишки, ICG – технологія, лімфодисекція, анастомоз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт кафедри хірургії №1 Дніпровського державного медичного університету «Розробка уніфікованих протоколів організації надання допомоги, діагностики та лікування захворювань органів черевної порожнини і позаочеревинного простору, що потребують хірургічного лікування та визначення ефективності сучасних методів інтраопераційної візуалізації кровообігу в тканинах оперованого органу», № держ. реєстрації 0117U004786.

Вступ. Останні два десятиліття ознаменувалися бурхливим розвитком лапароскопічної техніки, яка знайшла широке застосування і в колоректальній хірургії. Використання лапароскопічного доступу при операціях на прямій кишці знижує травматичність втручання, скорочує строки перебування хворого в стаціонарі, зменшує потребу в знеболюванні та частоту проявів ранніх післяопераційних ускладнень, не впливаючи при цьому на рівень онкологічної безпеки [1, 2, 3].

Проте наразі продовжує залишатися дискутабельним об'єм лімфодисекції при раку прямої кишки. Виконання розширеної аорто-клубово-тазової лімфаденектомії вважається виграшним при клінічній III стадії та пухлинах, локалізованих проксимальніше 5 см від анального каналу, тоді як в інших випадках тотальна мезоректумектомія без латеральної лімфодисекції є достатньою для досягнення належного контролю та збереження функції автономних нервів при раку прямої кишки (РПК) [4, 5].

Крім того, і дотепер остаточно не усунено проблеми високої післяопераційної частоти неспроможності колоректальних анастомозів, що обумовлено різним ступенем оснащеності установ, які займаються хірургічним лікуванням РПК, технікою виконання операцій, способом формування анастомозів, веденням післяопераційного періоду тощо [6].

Метою дослідження був ретроспективний аналіз та оцінка ефективності хірургічного лікування РПК з урахуванням техніки оперативного втручання, об'єму лімфодисекції та післяопераційн-

ної частоти неспроможності швів колоректальних анастомозів.

Матеріал та методи дослідження. До чинного ретроспективного аналізу залучені результати комплексного обстеження та лікування 102 пацієнтів, які знаходились на лікуванні в Дніпропетровському клінічному онкологічному диспансері (м. Дніпро) в 2017-2021 рр. Середній вік 102 спостережуваних пацієнтів (55 – жіночої і 47 – чоловічої статі) складав 64 (36-81) роки (**табл. 1**).

Таблиця 1 — Характеристика груп спостережень пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК, за віком

Вік, років	Кількість хворих, n (%)	
	без застосування ICG-технології	із застосуванням ICG-технології
До 40	0	1 (2%)
41 – 50	5 (9%)	4 (8%)
51 – 60	10 (19%)	8 (16%)
61 – 70	24 (45%)	22 (45%)
71 – 80	13 (25%)	13 (27%)
81 і старше	1 (2%)	1 (2%)
Всього	53 (100%)	49 (100%)

Пацієнти були розподілені на 2 групи в залежності від техніки виконаного оперативного втручання: 53 особи (52%) – лапароскопічна передня резекція прямої кишки з формуванням апаратного коло-ректального анастомозу по типу «кінець в кінець» та 49 (48%) – аналогічна операція із застосуванням технології флуоресцентної ангіографії (ICG-технології).

Флуоресцентну ангіографію з індоціаніном зеленим проводили інтраопераційно перед формуванням апаратного колоректального анастомозу. Для цього спочатку хірургом на основі суб'єктивної оцінки життєздатності проксимальної анастомозованої ділянки кишки намічався рівень її перетину. В подальшому внутрішньовенно вводилося 5 мг індоціаніну зеленого, розведеного 1 мл фізіологічного розчину. Протягом 3-4 хвилин препарат розподілявся по кровотоку, після чого проводилася оцінка перфузії ділянок, що анастомозуються, за інтенсивністю флюоресценції (світіння) шляхом лапароскопічної візуалізації в ближній інфрачервоній області спектру. Як джерело активуючого інфрачервоного випромінювання і реєстратора відповідної флуоресценції використовувалася система флуоресцентної візуалізації IC-Flow™ Imaging System компанії Diagnostic Green (Німеччина). У випадку адекватної флюоресценції кишка перетиналася на наміченому рівні, у її просвіт встановлювали головку зшивального апарату та формували анастомоз. У разі неадекватного світіння індоціаніну зеленого на наміченому рівні, за результатами флуоресцентної ангіографії, рівень перетину кишки змінювали в більш проксимальному напрямку [7, 9].

Надалі в обох групах дослідження проводилася оцінка безпосередніх результатів обстеження і лікування на підставі аналізу характеру та поширеності пухлинного росту, локалізації та стадії неопластичного процесу, тривалості операції, структури та частоти ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень, термінів перебування у стаціонарі, результатів патоморфологічного дослідження видалених препаратів.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та модулю непараметрична статистика STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [8, 9]. Оцінку однорідності груп за віком було виконано після перевірки гіпотези про нормальність розподілу відповідних даних у кожній групі за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Відповідно до результатів цієї перевірки, значення показників віку були розподілені нормально в обох групах, тому для їх порівняння застосований критерій Стьюдента при рівні значимості 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно представленим даним, найбільшу частку в обох групах спостережень склали пацієнти віком понад 60 років.

Згідно узагальненим результатам ретроспективного аналізу даних передопераційного обстеження, наведеним у **табл. 2**, непластичний процес локалізувався в ректосигмальній зоні у 21 (20,6%), нижньоампулярному – у 15 (15,7%), середньоампулярному – у 31 (30,4%) та верхньоампулярному відділах прямої кишки – у 32 (31,4%) випадків спостереження. При цьому, як свідчать результати трепанобіопсії, пухлина мала характер високо-диференційованої аденокарциноми (АК) у 20 (19,6%), помірно-диференційованої – у 76 (74,5%), низько-диференційованої – у 5 (4,9%) та недиференційованої – у 1 (1,0%) пацієнтів.

Таблиця 2 - Аналіз функціональних та інструментальних передопераційних досліджень у пацієнтів з РПК

Показники передопераційного дослідження		Кількість хворих, n (%)		Статистичні показники
		без застосування ICG-технології	із застосуванням ICG-технології	
Локалізація пухлини	Ректосигма	8 (15,1%)	13 (26,5%)	χ^2 = 5,708; p = 0,2221
	Нижньоампулярний РПК	11 (20,8%)	5 (10,2%)	
	Середньоампулярний РПК	17 (32,1%)	14 (28,6%)	
	Верхньоампулярний РПК	15 (28,3%)	17 (34,7%)	
Характер процесу	Високодиференційована АК	10 (18,9%)	10 (20,4%)	χ^2 = 1,256; p = 0,7397
	Помірнодиференційована АК	40 (75,5%)	36 (73,5%)	
	Низькодиференційована АК	2 (3,8%)	3 (6,1%)	
	Недиференційована АК	1 (1,9%)	0	
Стадія захворювання	I	4 (7,5%)	3 (6,1%)	χ^2 = 6,631; p = 0,5769
	II	21 (39,6%)	22 (44,9%)	
	III	26 (49,1%)	23 (46,9%)	
	IV	2 (3,8%)	1 (2,0%)	
Передопераційна ХПТ	НДГТ, НДПТ, ПТ	29 (54,7%)	22 (44,9%)	χ^2 = 1,226; p = 0,7468
	НХПТ	22 (41,5%)	24 (49,0%)	
	ПХТ	1 (1,9%)	2 (4,1%)	
Всього		53 (100%)	49 (100%)	

Стадія онкологічного захворювання за UICC відповідала I (T1-2 N0M0) – у 7 (6,9%), II (T3-4 N0M0) – у 43 (42,2%), III (T1-4 N1-3M0) – у 49 (48,0%) та IV (T1-4 N0-3M1) – у 3 (2,9%) пацієнтів. Передопераційну хіміо-/променеву терапію (НДГТ, ПХТ, ПТ) було проведено 100 (98%) пацієнтам (**табл. 2**).

Для оцінки однорідності груп за досліджуваними параметрами застосований критерій χ-квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність. Як свідчать отримані із застосуванням названого критерію результати, порівнювані групи за локалізацією та стадією неопластичного процесу, ступенем диференціювання аденокарциноми, а також характером передопераційної хіміо-/променевої терапії статистично значимих відмінностей не мали (**табл. 2**).

Згідно узагальненим результатам ретроспективного аналізу даних патоморфологічного дослідження, проростання пухлиною всіх шарів стінки кишки було виявлено у 93 (91,2%) пацієнтів, а поширення непластичного процесу на жирову клітковину – у 37 (36,3%), брижу – у 13 (12,7%) чи параректальну клітковину – у 18 (17,6%) випадків спостереження. Повний лікувальний патоморфоз (за Ryan) реєструвався у 12 (11,8%), майже повний – у 6 (5,9%), частковий – у 78 (76,5%) та незначний – у 6 (5,9%) пацієнтів. Медіана післяопераційного ліжко-дня в обох групах загалом склала 7 (5-8) діб (**табл. 3**).

Ознаки метастатичного ураження (МТС) виявлені в 32 (31,4%) випадків спостереження. Безпосередній підрахунок кількості метастатичних лімфовузлів, а також аналіз співвідношення числа видалених до метастатичних лімфовузлів може дозволити не тільки детальніше оцінити ступінь реґіонарної поширеності метастатичного процесу, а й адекватність обсягу лімфаденектомії. Оскільки розподіл кількості метастатичних лімфовузлів у досліджуваній популяції не був нормальним (критерій Шапіро-Уїлка, p<0,001), опис найбільш характерних проводився з використанням непараметричної статистики (медіана; нижній квартиль (LQ) і верхній квартиль (HQ)).

Продемонстровано, що у досліджуваній популяції 102 пацієнтів з реґіонарним метастатичним поширенням медіана кількості уражених лімфовузлів становила 2,0, а нижній і верхній квартиль відповідали 1 і 3 метастатичним лімфовузлам. При цьому з аналізу навмисно були виключені зразки N0 з метою забезпечити адекватність результатів саме за наявності метастатичного ураження, оскільки саме в цьому випадку важливо оцінити адекватність обсягу лімфаденектомії.

Показано, що медіана кількості видалених лімфовузлів складала 10, нижній квартиль відповідав 8, а верхній – 12 видаленим лімфовузлам. При цьому медіана відсотку метастатичних лімфовузлів становила 16,2, LQ та HQ 11,1 та 26,1 відповідно. У **таблиці 4** представлені зведені дані щодо статистики кількості метастатичних лімфовузлів, видалених лімфовузлів і частки метастатичних лімфовузлів.

Слід зазначити, що ні в кого зі 102 пацієнтів не виявлено жодного випадку розвитку післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. Проте за

Таблиця 3 – Аналіз інтра- та післяопераційних досліджень у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК

Показники дослідження		Абсолютне значення/ (%)		Статистичні показники
		без застосування ICG-технології	із застосуванням ICG-технології	
Тривалість операції, хвилин, Me (min-max)		210 (175-310)	190 (125-310)	0,003* (U)
Тривалість післяопераційного ліжко-дня, діб, Me (min-max)		7 (6-8)	6 (5-8)	0,019* (U)
Патоморфологічні дослідження				
Проростання пухлиною всієї товщі стінки кишки		48 (90,6%)	45 (91,8%)	χ^2 = 1,219; p = 0,2696
Гіперплазія лімфоїдної тканини		16 (30,2%)	19 (38,8%)	χ^2 = 0,833; p = 0,3614
Лікувальний патоморфоз	Повний	7 (13,2%)	5 (10,2%)	χ^2 = 0,228; p = 0,9729
	Майже повний	3 (5,7%)	3 (6,1%)	
	Частковий	40 (75,5%)	38 (77,6%)	
	Незначний	3 (5,7%)	3 (6,1%)	
Поширеність процесу	Жирова клітковина	16 (30,2%)	21 (42,9%)	χ^2 = 2,116; p = 0,7153
	Брижа	7 (13,2%)	6 (12,2%)	
	Параректальна клітковина	11 (20,8%)	7 (14,3%)	

Примітка: * – відмінності статистично достовірні.

Таблиця 4 – Аналіз результатів гістопатологічних досліджень лімфовузлів у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК

Показники дослідження	Me (LQ - HQ)		Статистичні показники
	без застосування ICG-технології	із застосуванням ICG-технології	
Кількість видалених лімфовузлів	11,0 (8,0 – 13,0)	9,0 (7,0 – 11,0)	0,050* (U)
Кількість лімфовузлів (МТС)	2,0 (1,0 – 4,0)	1,0 (1,0 – 3,0)	0,065 (U)
Частка МТС, %	22,2 (12,5 – 33,3)	12,5 (11,1 – 23,1)	0,185 (U)

Примітка: * – відмінності статистично достовірні.

результатами післяопераційного пальцевого дослідження, підтвердженого даними проктографії чи комп'ютерної томографії, у 9 із 53 пацієнтів (17,0%) І групи в ранньому післяопераційному періоді реєструвався розвиток неспроможності швів анастомозу, тоді як подібного ускладнення не виявлялося у 100% пацієнтів ІІ групи, оперованих із застосуванням технології інтраопераційної флуоресцентної ангіографії [6, 7, 9].

Продемонстровано, що 101 із 102 пацієнтів (99%) виконана лапароскопічна передня резекція прямої кишки та формування апаратного колоректального анастомозу по типу «кінець в кінець», а 1 (1%) – лапаротомія з радикальною низькою передньою резекцією прямої кишки та апаратним анастомозом. При цьому в І групі оперованих, яка включала 52 пацієнтів, життєздатність кишечника та адекватність кровопостачання оцінювалися хірургом шляхом візуального огляду – за кольором стінки кишки, пульсацією крайової артерії та активністю крововиливу з краю перетнутої кишки, які традиційно вважаються клінічними показниками адекватної васкуляризації. В ІІ групі (49 осіб) з метою оптимізації оцінки життєздатності ділянок кишок, що анастомозуються, після мобілізації кишки, перетину та перев'язки судин її брижі і вибору хірургом оптимального місця для формування колоректального анастомозу, перед перетином кишки всім пацієнтам проведено інтраопераційну флуоресцентну ангіографію з індоціаніном зеленим. Тривалість флуоресцентної ангіографії становила 2-4 хвилини.

За результатами флуоресцентної ангіографії, у 3 із 49 пацієнтів (6,1%) ІІ групи проведено переміщення межі резекції у проксимальному напрямку до зони адекватного кровопостачання з подальшим формуванням коло-ректального апаратного анастомозу. При цьому у 53 пацієнтів І групи зміну місця накладання співустя з урахуванням результатів традиційного візуального контролю не проводилось взагалі. Превентивна стома,

необхідність накладення якої визначалася хірургом, була сформована всім 102 (100%) пацієнтам. Також у всіх 102 оперованих виконана лімфаденектомія. Медіана тривалості операції в обох групах загалом склала 200,5 (125-310) хвилин.

Аналіз інтра- та післяопераційних досліджень у пацієнтів, радикально оперованих з приводу РПК показав, що медіана кількості видалених лімфовузлів складала 10, нижній квартиль відповідав 8, а верхній – 12 видаленим лімфовузлам. При цьому медіана відсотку метастатичних лімфовузлів становила 16,2, LQ та HQ 11,1 та 26,1 відповідно. У **таблиці 4** представлені зведені дані щодо статистики кількості метастатичних лімфовузлів, видалених лімфовузлів і частки метастатичних лімфовузлів.

Висновки

1. Згідно узагальненим результатам ретроспективного аналізу даних обстеження та комплексного лікування 102 пацієнтів з приводу раку прямої кишки, групи дослідження були сформовані однорідними і за показниками віку, статі, індексу маси тіла, характеру та поширеності пухлинного росту, локалізації та стадії неопластичного процесу статистично значимих відмінностей не мали. При цьому виявлено наявність статистично значимого кореляційного зв'язку ректосигмальної локалізації непластичного процесу, а також виразності пухлинної відповіді на передопераційну хіміо-/променеву терапію і кількістю метастатичного уражених (МТС) реґіонарних лімфовузлів.
2. Продемонстровано суттєві переваги техніки лапароскопічної резекції прямої кишки із застосуванням флуоресцентної ангіографії з індоціаніном зеленим, про що свідчить статистично значиме зменшення об'єму лімфаденектомії – кількості інтраопераційно видалених лімфатичних вузлів, скорочення тривалості операції, зменшення кількості проведених ліжко-днів та відсутність неспроможності швів анастомозу в ранньому післяопераційному періоді порівняно з групою пацієнтів, радикально оперованих без використання ICG-технології.

Перспективи подальших досліджень. Впровадження ICG-технології в клінічну практику сприяє обґрунтуванню вибору обсягу лімфодисекції під час оперативного лікування хворих з РПК.

References

1. Olejnikova NA, Mal'kov PG, Danilova NV. Novoe v klassifikacii zlokachestvennyh epitelial'nyh opuholej tolstoj kishki [New in the classification of malignant epithelial tumors of the colon] *Arh patologii.* 2020;82(3):38-46. [Russian]. PMID: 32593265. doi: 10.17116/patol20208203138
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91. PMID: 26818619. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
3. Garcia-Larsen V, Morton V, Norat T, Moreira A, Potts JF, Reeves T, et al. Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(3):366-86. PMID: 30050075. doi: 10.1038/s41430-018-0234-7
4. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982;69(10):613-6. PMID: 6751457. doi: 10.1002/bjs.1800691019
5. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*. 1998;133(8):894-9. PMID: 9711965. doi: 10.1001/archsurg.133.8.894
6. Dacenko BM, Tamm TI, Dacenko AB, Kirillov AV, Sedak VV, Posohov SN. Kompleksnaya profilaktika posleoperacionnyh oslozhnenij v kolorektal'noj hirurgii [Comprehensive prevention of postoperative complications in colorectal surgery]. *Klinichna khirurhiia*. 2019;86(6):8-13. [Russian]. doi: 10.26779/2522-1396.2019.06.08
7. Pang HY, Chen XL, Song XH, Galiullin D, Zhao LY, Liu K, et al. Indocyanine green fluorescence angiography prevents anastomotic leakage in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406(2):261-271. PMID: 33409585. doi: 10.1007/s00423-020-02077-6
8. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147(3):339-51. PMID: 20004450. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.012
9. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskih issledovaniyah s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. K: Morion; 2001. 408 p. [Russian]

UDC 616.351-006.6-089.843

Surgical Treatment of Rectal Cancer: Amount of Lymph Dissection and Manifestations of the Colorectal Anastomotic Sutures Failure (Retrospective Study)

Savenkov D. Yu.

Abstract. *The purpose of the study* was a retrospective analysis and evaluation of the effectiveness of surgical treatment of colorectal cancer, taking into account the technique of surgery, the volume of lymph dissection and postoperative incidence of colorectal anastomotic sutures failure.

Materials and methods. The current retrospective analysis includes the results of a comprehensive examination and treatment of 102 patients divided into 2 groups depending on the technique of surgery: 53 people (52%) – laparoscopic anterior resection of the rectum with the formation of hardware «end-to-end» type and 49 (48%) – a similar operation using fluorescent angiography (ICG-technology).

Results and discussion. According to the generalized results of retrospective analysis of examination and comprehensive treatment of 102 patients with colorectal cancer, the study groups were formed homogeneously and by statistically significant differences in age, sex, body mass index, nature and spread of tumor growth, location and stage of neoplastic process. The presence of a statistically significant correlation between rectosigmal localization of the nonplastic process, as well as the severity of the tumor response to preoperative chemotherapy / radiation therapy and the number of metastatic affected regional lymph nodes.

It was demonstrated that in the study population of 102 patients with regional metastatic spread, the median number of affected lymph nodes was 2.0, and the lower and upper quartiles corresponded to 1 and 3 metastatic lymph nodes. At the same time, N0 samples were intentionally excluded from the analysis in order to ensure the adequacy of the results in the presence of metastatic lesions, because in this case it is important to assess the adequacy of the volume of lymphadenectomy.

According to the results of fluorescent angiography, in 3 of 49 patients (6.1%) of group 2, the resection border was moved in the proximal direction to the area of adequate blood supply with subsequent formation of colorectal hardware anastomosis. At the same time, in 53 patients of group 1, the change of the place of application of the conjunctiva, taking into account the results of traditional visual inspection, was not performed at all. Preventive stoma, the need for which was determined by the surgeon, was formed in all 102 (100%) patients. Also in all 102 operated lymphadenectomy was performed. The median duration of surgery in both groups was 200.5 (125–310) minutes.

Conclusion. Significant advantages of laparoscopic rectal resection using fluorescent angiography with green indocyanine have been demonstrated, as evidenced by a statistically significant reduction in lymphadenectomy volume – the number of intraoperatively removed lymph nodes, reduction in surgery duration and postoperative period compared with a group of patients who underwent radical surgery without the use of ICG-technology

Keywords: surgery, rectal cancer, ICG-technology, lymph dissection, anastomosis.

ORCID and contributionship:

Dmytro Yu. Savenkov : 0000-0001-6111-0156 [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Dmytro Yu. Savenko

Dnipro State Medical University,
Surgery No. 1 Department
9, V. Vernadskogo St., apt. 99, Dnipro 49000, Ukraine
tel: +380975084687, e-mail: savenkov.od@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 20.04.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.183
УДК 616.127-005.8+616.379-008.64]-08-078:577.125.088.6
Фельдман Д. А.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОБРАНОЇ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Мета. Проаналізувати динаміку показників ліпідного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарду з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження.

Матеріал та методи. Дизайн дослідження склали 120 пацієнтів: 1 група - хворі на гострий інфаркт міокарду з цукровим діабетом 2 типу (n=70), 2 група – хворі на гострий інфаркт міокарда (n=50). До складу контрольної групи ввійшло 20 практично здорових осіб.

В ході дослідження були сформовані 4 підгрупи в залежності від тактики лікування (коронаровентрикулографія зі стентуванням коронарних артерій/стандартна антикоагулянтна терапія з подвійною антитромбоцитарною терапією) та наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу.

Діагноз «гострий інфаркт міокарда» та «цукровий діабет 2 типу» були встановлені згідно з чинними наказами Міністерства охорони здоров'я України.

Усім хворим проводили лабораторні та інструментальні обстеження на першу добу гострого інфаркту міокарду та через 6 місяців після нього. Проведення дослідження проходило з чітким дотриманням основних етичних положень.

Результати. Середні показники ліпідного профілю на першу добу госпіталізації в обстежуваних групах були наступні: ЗХ у хворих 1-ої групи дорівнював – 7,1±1,05 ммоль/л; 2-ої -5,45±0,65 ммоль/л; контрольної – 2,47±0,42 ммоль/л; ХС ЛПНЩ – 4,63±1,07 ммоль/л; 3,04±0,65 ммоль/л; 0,29±0,32 ммоль/л, відповідно; ХС ЛПДНЩ – 0,64±0,1 ммоль/л; 0,47±0,08 ммоль/л; 0,24±0,08 ммоль/л, відповідно; ХС ЛПВЩ – 1,05±0,21 ммоль/л; 1,41±0,18 ммоль/л; 1,63±0,16 ммоль/л, відповідно; ТГ - 3,14±0,48 ммоль/л; 2,09±0,57 ммоль/л; 1,14±0,39, відповідно; КА – 6,29±2,92 ммоль/л; 2,98±0,86 ммоль/л; 0,52±0,21 ммоль/л, відповідно (p<0,00001). Дані показники були оцінені окремо для кожної з чотирьох підгруп.

Через 6 місяців після перенесеного гострого інфаркту міокарду була відмічена позитивна динаміка показників ліпідного профілю, але зберігалася тенденція щодо гірших показників при наявності цукрового діабету 2 типу. Пацієнти, яким у ході лікування була проведена коронаровентрикулографія зі стентуванням коронарних артерій в порівнянні з хворими, які отримали стандартну антикоагулянтну терапію з антитромбоцитарними препаратами, мали більш швидшу позитивну динаміку показників ліпідного профілю.

Висновки. При наявності у хворих коморбідної патології у вигляді гострого інфаркту міокарда з цукровим діабетом 2 типу, спостерігаються високі показники атерогенних фракцій ліпідів, високе значення коефіцієнту атерогенності на тлі низького значення антиатерогенних фракцій ліпідів, що має прогностичне значення в перебігу хвороби щодо прогресування атеросклеротичного ураження судин. Після проведення коронаровентрикулографії відзначалася більш швидка позитивна динаміка вищезазначених показників, що свідчить про перевагу реперфузійних методів лікування над стандартними медикаментозними.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, ліпідний профіль крові.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № державної реєстрації 0120U102025.

Вступ. На сьогоднішній день, серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед смертності населення в Україні. Так, за січень 2022 году від хвороб системи кровообігу (I00–I99) померло 36724 осіб, з них від ішемічної хвороби серця (ІХС) – 25618 [1].

Гемодинамічно значущий стеноз коронарних артерій, виявлений за допомогою коронаровентрикулографії (КВГ), в першу чергу, має місце при найнебезпечнішому прояві ІХС – гострому інфаркті міокарда (ГІМ) [2].

ГІМ викликаний гострою оклюзією коронарної артерії асоціюється з 30% смертністю, приблизно половина з якої відбувається в догоспітальному періоді. На сьогодні, широке використання

знайшла реперфузійна терапія - лікування, направлене на відновлення кровотоку через закупорену артерію, що включає медикаментозне та хірургічне втручання [3].

Відомо, що стресова гіперглікемія у пацієнтів з ГІМ відіграє значну роль щодо короткострокового та довгострокового прогнозу, являючись транзиторним динамічним розладом різного ступеня вираженості, який виникає під час гострої події, маючи за собою подальші негативні наслідки. Особливо, вищезазначене можна прослідити при наявності у хворого супутнього розладу вуглеводного обміну. Вищий рівень глікемії при госпіталізації та більш високий коефіцієнт стресової гіперглікемії пов'язані з вищою 28-денною смертністю у пацієнтів з ГІМ з супутнім цукровим діабетом (ЦД) та без нього. При наявності у хворого ізольованого ГІМ дані показники є значно нижчими. Високий рівень глікемії та коефіцієнт стресової гіперглікемії у пацієнтів з наявною коморбідною патологією у вигляді ГІМ та ЦД 2 типу асоціюється з високим ризиком 5-річної летальності [4].

Mamadjanov T. et al. у своєму дослідженні довели, що вищий рівень глікемії при госпіталізації був пов'язаний зі серйозними кардіальними ускладненнями та 28-денним випадком летальності у групі пацієнтів до 75 років [5].

Вченими доведено, що розмір інфаркту міокарда, виявленого на серцево-судинній магнітно-резонансній томографії (МРТ), корелює з гіперглікемією при надходженні у пацієнтів з ГІМ. Статистично значущу різницю в мікросудинній обструкції виявлено між пацієнтами з гіперглікемією та без неї ($r = 0.79$, 95% CI: 0.11, 1.47, $p < 0,00001$). Різниця в пізньому підвищенні рівня гадолінію на МРТ між пацієнтами з гіперглікемією та без неї також була значною ($r = 0.57$, 95% CI: -0.04, 1.18, $p < 0,00001$) [6].

Таким чином, висока гіперглікемія, що, у першу чергу пов'язана з супутнім ЦД в анамнезі, асоціюється з несприятливим перебігом серцево-судинної патології. Доведено, що ЦД 2 типу виступає у ролі незалежного чиннику ризику розвитку кардіоваскулярної патології: ІХС, ГІМ, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостатності, а його значна поширеність, у свою чергу, обумовлює зростання частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ) в популяції у цілому [7, 8].

Основна причина летальних випадків у пацієнтів з ЦД 2 типу пов'язана з кардіальною патологією [7, 9], що є в 2-4 рази вищою в порівнянні з хворими без супутнього порушення вуглеводного обміну [10].

Понад 65% летальних випадків внаслідок ССЗ пов'язані з ЦД 2 типу [7, 11].

Згідно з чинним клінічним протоколом з надання медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» при наявності показань та відповідних умов пацієнтам повинно проводитися перкутарне коронарне втручання (ПКВ) [12].

На сьогодні, ПКВ є основним методом лікування пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (STEMI). Однак у пацієнтів з гіперглікемією після виконання ПКВ частота смерті все ще є значною. Гіперглікемічні тромби мають більший розмір, більше активних форм кисню та прозапальних/прокоагуляційних маркерів [13].

На сьогоднішній день, згідно з чинним наказом Міністерства охорони здоров'я України, до переліку обов'язкових лабораторних обстежень хворих на ГІМ входять наступні: визначення КФК, МВ-КФК чи тропоніну Т або І при необхідності в динаміці 2 рази, АЛТ, АСТ, рівнів калію, натрію, білірубіну, креатиніну, холестерину загального, тригліцеридів, глюкози крові, загальні аналізи крові та сечі [12].

Доведено, що атеросклероз розглядають як мультифакторне захворювання, що розвивається у вигляді хронічного системного чи гострого запалення в місцях ураження артерій (дестабілізація бляшки), що протикає на тлі характерних змін метаболізму ліпідів [14].

Підвищений рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у сироватці крові та тригліцеридів (ТГ) є факторами ризику ССЗ. Підвищений рівень тригліцеридів часто є компонентом атерогенної дисліпідемії, пов'язаним зі зниженим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і підвищенням рівня малих щільних частинок ХС ЛПНЩ, які є високоатерогенними. Можливі механізми цієї асоціації включають надмірне вивільнення вільної жирної кислоти, вироблення прозапальних цитокінів, факторів згортання крові та порушення фібринолізу [15].

ЦД 2 типу характеризується хронічним запальним статусом. При цьому захворюванні зазвичай виявляються змінені маркери, у тому числі і концентрація ліпідів. Вченими були описані підвищені маркери запалення, такі як цитокіни (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа та інтерлейкін-8) та їх зв'язок із підвищенням коефіцієнту атерогенності (КА), що становлять високий ризик тяжких ускладнень та смертності.

При наявності ожиріння та надмірної маси тіла виявляється порушення показників імунної системи і як наслідок – порушення вуглеводного обміну (підвищення рівня інсуліну та індексу HOMA). Встановлено порушення показників ліпідного обміну в сироватці крові людей з ожирінням та надмірною масою тіла (статистично значуще збільшення вмісту ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїдів дуже

низької щільності (ЛПДНЩ), КА та зниження рівня ХС ЛПВЩ) [16].

Мета дослідження. Проаналізувати динаміку показників ліпідного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу протягом 6 місяців спостереження.

Матеріал та методи дослідження. Дизайн дослідження склали 120 пацієнтів, які увійшли до складу двох груп: 1 група - хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 група – хворі на ГІМ (n=50) без супутнього ЦД 2 типу (60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%)). Середній вік обстежуваних - 66,35±0,91 років (p<0,05). До складу контрольної групи ввійшло 20 практично здорових осіб.

В залежності від тактики лікування були сформовані 4 підгрупи: 1 підгрупа – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена коронаровентрикулографія (КВГ) зі стентування коронарних артерій; 2 підгрупа – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією без КВГ; 3 підгрупа – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ зі стентування коронарних артерій; 4 підгрупа – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу, які отримали стандартну антикоагулянтну терапію в комбінації з подвійною антитромбоцитарною терапією без КВГ.

Хворі були обстежені на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради (кардіологічне відділення для хворих на гострий інфаркт міокарда) та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» (1-е кардіологічне відділення).

Діагноз «ГІМ» було встановлено згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»» та №1957 від 15.09.2021 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації ST»».

Діагноз «ЦД 2 типу» було встановлено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я №1118 від 21.12.2012 року "Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим із цукровим діабетом 2-го типу".

Усім хворим проводили лабораторні та інструментальні обстеження на першу добу ГІМ та через 6 місяців після нього. До складу лабораторних методів обстеження ввійшли: клінічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення показників ендотеліальної дисфункції (ендотеліального моноцитактивуючого пептиду - II та асиметричного диметиларгініну), тропоніну I; інсуліну сироватки крові; глюкози натщесерце, глікозильованого гемоглобіну, ліпідного профілю крові (загальний холестерин (ЗХ), ТГ, ХСЛДНЩ, ХСЛНЩ, ХСЛПВЩ, КА), креатиніну.

Проведення дослідження проходило з чітким дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. а). У ході роботи був підписаний документ про згоду щодо участі в ньому від всіх учасників цього дослідження. Була забезпечена повна анонімність кожному пацієнту.

Статистична обробка результатів даного дослідження була проведена за допомогою програмного пакету StatSoft Inc США - «Statistica 6,0».

Результати дослідження та їх обговорення. Середні показники ліпідного профілю на першу добу госпіталізації в обстежуваних групах були наступні: ЗХ у хворих 1-ої групи дорівнював – 7,1±1,05 ммоль/л; 2-ої -5,45±0,65 ммоль/л; контрольної – 2,47±0,42 ммоль/л (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001); ХС ЛПНЩ – 4,63±1,07 ммоль/л; 3,04±0,65 ммоль/л; 0,29±0,32 ммоль/л, відповідно (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001); ХС ЛПДНЩ – 0,64±0,1 ммоль/л; 0,47±0,08 ммоль/л; 0,24±0,08 ммоль/л, відповідно (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001); ХС ЛПВЩ – 1,05±0,21 ммоль/л; 1,41±0,18 ммоль/л; 1,63±0,16 ммоль/л, відповідно (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001); ТГ - 3,14±0,48 ммоль/л; 2,09±0,57 ммоль/л; 1,14±0,39, відповідно (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001); КА – 6,29±2,92; 2,98±0,86; 0,52±0,21, відповідно (p_{1-2}<0,00001, p_{1-3}<0,00001, p_{2-3}<0,00001).

Показники ліпідного профілю в обстежуваних групах на першу добу ГІМ продемонстровані у **таблиці 1** та на **рис. 1**.

Вищезазначені показники були оцінені в залежності від тактики лікуванні.

У хворих 1 підгрупи був виявлений середній рівень ЗХ 7,84±1,56 ммоль/л; 2-ої - 6,8±0,54 ммоль/л; 3-ої - 5,58±0,53 ммоль/л; 4-ої - 5,26±0,77 ммоль/л (p<0,00001); середній рівень ХС ЛПНЩ - 5,37±1,62 ммоль/л; 4,33±0,52 ммоль/л; 3,13±0,53 ммоль/л; 2,91±0,77 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень ХС ЛПДНЩ - 0,7±0,09 ммоль/л; 0,62±0,09 ммоль/л; 0,48±0,08 ммоль/л; 0,45±0,08 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень

Таблиця 1 – Середній рівень показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього на першу добу коронарної події та в контрольній групі (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, n=70	Хворі на ГІМ міокарда без ЦД 2 типу, n=50	Контрольна група, n=20	P
	1	2	3	
ЗХ, ммоль/л	7,1 ± 1,05	5,45 ± 0,65	2,47 ± 0,42	$p_{1,2}$ <0,00001 $p_{1,3}$ <0,00001 $p_{2,3}$ <0,00001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,63 ± 1,07	3,04 ± 0,65	0,29 ± 0,22	$p_{1,2}$ <0,00001 $p_{1,3}$ <0,00001 $p_{2,3}$ <0,00001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,64 ± 0,1	0,47 ± 0,08	0,24 ± 0,08	$p_{1,2}$ <0,00001 $p_{1,3}$ <0,00001 $p_{2,3}$ <0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05 ± 0,21	1,41 ± 0,18	1,63 ± 0,16	$p_{1,2}$ <0,00001 $p_{1,3}$ <0,00001 $p_{2,3}$ <0,00001
ТГ, ммоль/л	3,14 ± 0,48	2,09 ± 0,57	1,14± 0,39	$p_{1,2}$ <0,00001 $p_{1,3}$ <0,00001 $p_{2,3}$ <0,00001
КА	6,29 ±2,92	2,98±0,86	0,52±0,21	$p_{1,2}$ <0,00001 $p_{1,3}$ <0,00001 $p_{2,3}$ <0,000001

Примітки: p_{1-2}– достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної групи; p_{2-3} – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної групи; p_{1-3} – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої групи.

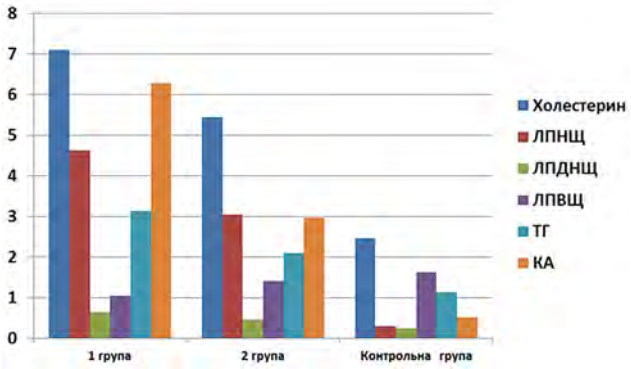

Рис. 1 – Середній рівень показників ліпідного профілю у хворих на першу добу ГІМ в обстежуваних групах (M±m)

ХС ЛПВЩ - 0,93±0,25 ммоль/л; 1,1±0,17 ммоль/л; 1,4±0,19 ммоль/л; 1,43±0,18 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень ТГ - 3,4±0,46 ммоль/л; 3,03±0,45 ммоль/л; 2,32±0,4 ммоль/л; 1,98±0,55 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень КА - 8,46±4,31; 5,43±1,47; 3,09±0,87; 2,81±0,85 ммоль/л, відповідно (p<0,00001).

Хворим повторно були виконані всі обстеження через 6 місяців після перенесеного ГІМ.

Середні показники ліпідного профілю через 6 місяців після перенесеного ГІМ були наступні: ЗХ у хворих 1-ої групи дорівнював – 4,7±0,43 ммоль/л; 2-ої - 3,33±0,25 ммоль/л (p<0,00001); ХС ЛПНЩ – 2,3±0,39 ммоль/л; 1,12±0,24 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); ХС ЛПДНЩ – 0,42±0,04 ммоль/л; 0,28±0,03 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); ХС ЛПВЩ – 1,47±0,007 ммоль/л; 1,6±0,06 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); ТГ - 2,04±0,2 ммоль/л; 1,36±0,14 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); КА – 2,22±0,41; 1,09±0,22, відповідно (p<0,00001).

Вищезазначені дані зображені у **таблиці 2** та на **рис. 2**.

Вищезазначені показники були оцінені в залежності від тактики лікування хворих згідно з чотирма підгрупами через 6 місяців після коронарної події.

При повторному обстеженні у хворих 1 підгрупи був виявлений середній рівень ЗХ 4,16±0,08 ммоль/л; 2-ої - 4,96±0,24 ммоль/л; 3-ої - 3,14±0,1 ммоль/л; 4-ої - 3,62±0,18 ммоль/л (p<0,00001); середній рівень ХС ЛПНЩ - 1,82±0,08 ммоль/л; 2,54±0,23 ммоль/л; 0,96±0,14 ммоль/л; 1,38±0,08 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень ХС ЛПДНЩ - 0,37±0,01 ммоль/л; 0,44±0,03 ммоль/л; 0,26±0,01 ммоль/л; 0,31±0,01 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень ХС ЛПВЩ - 1,53±0,07 ммоль/л; 1,44±0,06 ммоль/л; 1,63±0,05 ммоль/л; 1,55±0,03 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень ТГ - 1,64±0,02 ммоль/л; 2,15±0,15 ммоль/л; 1,25±0,03 ммоль/л; 1,51±0,05 ммоль/л, відповідно (p<0,00001); середній рівень КА - 1,75±0,07; 2,45±0,29; 0,93±0,09; 1,34±0,08, відповідно (p<0,00001).

Таблиця 2 – Середній рівень показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу та без нього через 6 місяців після коронарної події (M±m)

Показник	Хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, n=70	Хворі на ГІМ міокарда без ЦД 2 типу, n=50	P
	1	2	
ЗХ, ммоль/л	4,7 ± 0,43	3,33 ± 0,25	p<0,00001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,3 ± 0,39	1,12 ± 0,24	p<0,00001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,42 ± 0,04	0,28 ± 0,03	p<0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,47 ± 0,07	1,6 ± 0,06	p<0,00001
ТГ, ммоль/л	2,04 ± 0,2	1,36 ± 0,14	p<0,00001
КА	2,22 ±0,41	1,09±0,22	p<0,00001

Примітки: p_{1-2} – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та контрольної групи; p_{2-3} – достовірність відмінностей між показниками 2-ої та контрольної групи; p_{1-3} – достовірність відмінностей між показниками 1-ої та 2-ої групи.

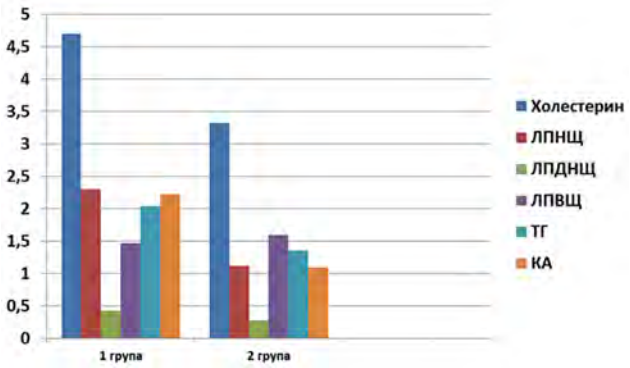

Рис. 2 – Середній рівень показників ліпідного профілю у хворих через 6 місяців після ГІМ в обстежуваних групах (M±m)

Динаміка показників ліпідного профілю в залежності від тактики лікування продемонстрована на **таблиці 3.**

Згідно з настановою Американської асоціації серця/Американського коледжу кардіології (AHA/ACC) 2018 року дуже високий ризик атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (ASCVD) визначається як ≥ 2 серйозних подій ASCVD або 1 серйозної події ASCVD та кількох станів високого ризику. Muntner P. et al. у своєму дослідженні проаналізували історії хвороби 20668 пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром (ГКС) у вигляді ГІМ чи нестабільної стенокардії протягом минулого року (n = 3626), ГІМ у давністю більше 1 року тому (n = 7572), ішемічний інсульт (n = 3551), симптоматичне захворювання периферичних артерій (n = 5919). В ході дослідження було виявлено, що з 16344 пацієнтів (94,0%) з серйозними подіями ASCVD в анамнезі відповідали визначенню рекомендацій щодо рівня холестерину AHA/ACC 2018 року для дуже високого ризику, включаючи 92,9%, 96,5%, 93,1% і 96,2% з нещодавно перенесеним ГКС, ГІМ давністю більше 1 року, ішемічним інсультом та симптоматичним захворюванням периферичних, відповідно [17].

Багатьма дослідниками була доведена прогностична цінність коронарографії зі стентуванням в порівнянні з подвійною антитромбоцитарною терапією з антикоагулянтами. Доведено, що реваскуляризація покращує якість життя, зменшує тяжкі серцеві ускладнення, підвищує працездатність пацієнтів у післяопераційному періоді та у віддаленій перспективі [18].

Висновки

1. Встановлено, що середні показники ліпідного профілю у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу були достовірно вищими ніж середні показники ліпідного профілю пацієнтів, які мали ізольований гострий інфаркт міокарда та осіб, які входили до складу контрольної групи.
2. При повторному визначенні показників ліпідного профілю відзначалася позитивна динаміка, що свідчить про наявність адекватної терапії та повне проходження хворими заходів реабілітації.
3. Пацієнти, яким у ході лікування була проведена коронаровентрикулографія зі стентуванням коронарних артерій в порівнянні з хворими, які отримали стандартну антикоагулянтну терапію з антитромбоцитарними препаратами, мали більш швидшу позитивну динаміку показників ліпідного профілю, що свідчить про перевагу реперфузійних методів лікування над стандартними медикаментозними, що було особливо виражено при наявності у обстежуваних осіб цукрового діабету 2 типу.
4. Зберігається негативна тенденція щодо середніх показників ліпідного профілю у хворих при наявності цукрового діабету 2 типу на відміну від даних показників у хворих, які не мали в анамнезі коморбідної патології.
5. Таким чином, при наявності у хворих коморбідної патології у вигляді гострого інфаркту міокарда з цукровим діабетом 2 типу, спостерігаються високі показники атерогенних фракцій ліпідів (ЗХ, ХС

Таблиця 3 – Динаміка показників ліпідного профілю в залежності від обраної тактики лікування

Показники	Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу, n=70				Хворі на ГІМ, n=50				p
	КВГ зі стентуванням, n= 20		без КВГ, n= 50		КВГ зі стентуванням, n= 29		без КВГ, n= 21		
	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	
	1	2	3	4	5	6	7	8	
ЗХС, ммоль/л	7,84± ±1,56	4,16± ±0,08	6,8± ±0,54	4,96± ±0,24	5,58± ±0,53	3,14± ±0,1	5,26± ±0,77	3,62± ±0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,05 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,37± ±1,62	1,82± ±0,08	4,33± ±0,52	2,54± ±0,23	3,13± ±0,53	0,96± ±0,14	2,91± ±0,77	1,38± ±0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,7± ±0,09	0,37± ±0,01	0,62± ±0,09	0,44± ±0,03	0,48± ±0,08	0,26± ±0,01	0,45± ±0,08	0,31± ±0,01	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,93± ±0,25	1,53± ±0,07	1,1± ±0,17	1,44± ±0,06	1,4± ±0,19	1,63± ±0,05	1,43± ±0,18	1,55± ±0,03	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
ТГ, ммоль/л	3,4± ±0,46	1,64± ±0,02	3,03± ±0,45	2,15± ±0,15	2,32± ±0,4	1,25± ±0,03	1,98± ±0,55	1,51± ±0,05	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,0000 1 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001
КА	8,46± ±4,31	1,75± ±0,07	5,43± ±1,47	2,45± ±0,29	3,09± ±0,87	0,93± ±0,09	2,81± ±0,85	1,34± ±0,08	$p_{1,2}$<0,00001 $p_{3,4}$<0,00001 $p_{1,3}$<0,00001 $p_{2,4}$<0,00001 $p_{5,6}$<0,00001 $p_{7,8}$<0,00001 $p_{5,7}$<0,00001 $p_{6,8}$<0,00001

ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ТГ), високе значення коефіцієнту атерогенності на тлі низького значення антиатерогенних фракцій ліпідів (ЛПВЩ), що має прогностичне значення в перебігу хвороби та обранні тактики лікування щодо прогресування атеросклеротичного ураження судин.

Перспективи подальших досліджень. Згідно з вищезазначеним, на сьогоднішній день, актуальним для терапевтів, кардіологів, ендокринологів та лікарів інших спеціальностей залишається питання динаміки рівня показників ліпідного профіля при обранні тактики лікуванні хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу, як маркерів ризику прогресування атеросклерозу.

References

1. Kil'kist' pomerlih za prichinami smerti u sichni 2022 roku [The number of deaths in January 2022]. 2022. [Ukrainian]. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua
2. Lin A, Kolossváry M, Cadet S, McElhinney P, Goeller M, Han D, et al. Radiomics-Based Precision Phenotyping Identifies Unstable Coronary Plaques From Computed Tomography Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 May;15(5):859-871. PMID: 35512957. PMCID: PMC9072980. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.11.016
3. Moise N, Friedman A. A mathematical model of immunomodulatory treatment in myocardial infarction. *J Theor Biol*. 2022;544:111122. PMID: 35427645. doi: 10.1016/j.jtbi.2022.111122
4. Schmitz T, Freuer D, Harmel E, Heier M, Peters A, Linseisen J, et al. Prognostic value of stress hyperglycemia ratio on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction. *Acta Diabetol*. 2022 May 9. PMID: 35532812. doi: 10.1007/s00592-022-01893-0.
5. Mamadjanov T, Volaklis K, Heier M, Freuer D, Amann U, Peters A, et al. Admission glucose level and short-term mortality in older patients with acute myocardial infarction: results from the KORA Myocardial Infarction Registry. *BMJ Open*. 2021;11(6):e046641. PMID: 34083341. PMCID: PMC8183232. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046641
6. Pak S, Yatsynovich Y, Markovic JP. A meta-analysis on the correlation between admission hyperglycemia and myocardial infarct size on CMRI. *Hellenic J Cardiol*. 2018;59(3):174-178. PMID: 29024757. doi: 10.1016/j.hjc.2017.09.009
7. Gorb YG, Strona VI, Tkachenko OV. Rol' gemodinamichnih i metabolichnih chinnikiv u rozvitku ta progresuvanni hronichnoї sercevoї nedostatnosti u hvorih z ishemichnoyu hvoroboyu sercya ta cukrovim diabetom 2 tipu [The role of hemodynamic and metabolic factors in the development and progression of chronic heart failure in patients with ischemic disease 2]. *Ukr J Med Biol Sports*. 2020;4(26):26-35. [Ukrainian]. doi: 10.26693/JMBS05.04.026
8. Zheng Y, Ley S, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98. PMID: 29219149. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
9. Shkala LV, Myshanich GI, Shkala OV, Cherpak OV, Karapetyan OA, Volkovska TG. Patogenetychni mekhanizmy ta oznaky sertsevo-sudynnykh urazhen pry tsukrovomu diabeti 2-go typu [Pathogenetic mechanisms and signs of cardiovascular lesions in type 2 diabetes mellitus]. *Mizhnarodn endokryn zhurn*. 2018;14(3):235-9. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136418
10. Zolotukhina YO. Fibrynolitychna aktyvnist krovi u patsiyentiv z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya ta suputnim tsukrovym diabetom 2-go typu [Fibrinolytic activity of blood in patients with coronary heart disease and concomitant type 2 diabetes]. *Ukr med chasopys*. 2018;6(2):40-2. [Ukrainian]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.128.134557
11. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A, Miftaraj M. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1407-18. PMID: 28402770. doi: 10.1056/NEJMoa160866
12. Ministerstvo ohoroni zdorov'ya Ukraïni, Nakaz № 455. *Unifikovanij klinichnij protokol ekstrenoї, pervinnoї, vtorinnoї (specializovanoї) ta tretinnoї (visokospecializovanoї) medichnoї dopomogi ta medichnoї reabilitacії «Gostrij koronarnij sindrom z elevacieyu segmenta ST»* [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation «Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment»]. K: Ministry of Health of Ukraine; 2014 July 2. p. 92. [Ukrainian]
13. D'Onofrio N, Sardu C, Paolisso P, Minicucci F, Gragnano F, Ferraraccio F, et al. MicroRNA-33 and SIRT1 influence the coronary thrombus burden in hyperglycemic STEMI patients. *J Cell Physiol*. 2020;235(2):1438-1452. PMID: 31294459. doi: 10.1002/jcp.29064
14. Kuryata AV, Bardachenko NI. Vliyanie srednih doz simvastatina na lipidnyj spektr krovi, uroven' sistemnogo vospaleniya v usloviyah vtorichnoj profilaktiki ishemicheskoj bolezni serdca [The effect of medium doses of simvastatin on the blood lipid spectrum, the level of systemic inflammation in conditions of secondary prevention of coronary heart disease]. *Medicines of Ukraine*. 2013;9-10(175-176):76-81. [Russian]
15. Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(7):401-411. PMID: 28300080. doi: 10.1038/nrcardio.2017.31

16. Grabovska OI, Tatarchuk OM, Zavgorodnya N.Yu. Osoblivosti funkcional'noї aktivnosti imunnoї sistemi, vuglevodnij i lipidnij obmin u ditej iz biliarnoyu dysfunkcieyu na tli nadmirnoї masi tila ta ozhirinnya. [Features of functional activity of the immune system, carbohydrate and lipid metabolism in children with biliary dysfunction on the background of overweight and obesity]. *Modern gastroenterology*. 2021;5-6. [Ukrainian]. doi: 10.30978/MG-2021-5-37
17. Muntner P, Orroth KK, Mues KE, Exter J, Shannon ED, Zaha R, et al. Evaluating a Simple Approach to Identify Adults Meeting the 2018 AHA/ACC Cholesterol Guideline Definition of Very High Risk for Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(3):475-481. PMID: 33661432 PMCID: PMC8720507. doi: 10.1007/s10557-021-07167-1
18. Chang Z, Chen Y, Zhao Y, Fu L, Liu Y, Tang S, et al. Association of sunshine duration with acute myocardial infarction hospital admissions in Beijing, China: A time-series analysis within-summer. *Sci Total Environ*. 2022; 828:154528. PMID: 35292318. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.154528

UDC 616.127-005.8+616.379-008.64]-08-078:577.125.088.6

Dynamics of Blood Lipid Profile Indicators in Patients with Acute Myocardial Infarction with Concomitant Type 2 Diabetes Mellitus Depending on the Chosen Treatment Tactics

Feldman D. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze the dynamics of lipid profile in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus for 6 months of follow-up.

Materials and methods. 120 patients took part in the study: group 1 – patients with acute myocardial infarction with type 2 diabetes mellitus (n = 70), group 2 – patients with acute myocardial infarction (n = 50). The control group included 20 healthy individuals.

Depending on the tactics of treatment, 4 subgroups were formed depending on the tactics of treatment (coronary ventriculography with coronary artery stenting / standard anticoagulant therapy with dual antiplatelet therapy) and the presence or absence of type 2 diabetes mellitus.

The diagnosis of "acute myocardial infarction" and "type 2 diabetes mellitus" was established in accordance with current orders of the Ministry of Health of Ukraine.

All patients underwent laboratory and instrumental examinations on the first day of acute myocardial infarction and 6 months after it. The study was conducted in strict compliance with basic ethical principles.

Statistical processing of the results of this study was performed using the software package StatSoft Inc. USA – "Statistica 6.0".

Results and discussion. The average lipid profile on the first day of hospitalization in the examined groups was as follows: total cholesterol in patients of the 1st group was equal to 7.1 ± 1.05 mmol/L; 2nd – 5.45 ± 0.65 mmol/L; control – 2.47 ± 0.42 mmol/L; low-density lipoprotein cholesterol – 4.63 ± 1.07 mmol/L; 3.04 ± 0.65 mmol/L; 0.29 ± 0.32 mmol/L, respectively; low-density lipoprotein cholesterol – 0.64 ± 0.1 mmol/L; 0.47 ± 0.08 mmol/L; 0.24 ± 0.08 mmol/L, respectively; high-density lipoprotein cholesterol – 1.05 ± 0.21 mmol/L; 1.41 ± 0.18 mmol/L; 1.63 ± 0.16 mmol/L, respectively; triglyceride – 3.14 ± 0.48 mmol/L; 2.09 ± 0.57 mmol/L; 1.14 ± 0.39, respectively; atherogenic factor – 6.29 ± 2.92 mmol/L; 2.98 ± 0.86 mmol/L; 0.52 ± 0.21 mmol/L, respectively ($p<0.00001$). These indicators were assessed separately for each of the four subgroups.

In 6 months after bearing acute myocardial infarction the positive dynamics of indicators of a lipid profile was noted, but the tendency concerning worse indicators in the presence of type 2 diabetes mellitus remained. Patients who underwent coronary artery stenting during treatment compared with patients who received standard anticoagulant therapy with antiplatelet drugs, had a faster positive dynamics of lipid profile**.**

Conclusion. Thus, in patients with comorbid pathology in the form of acute myocardial infarction with type 2 diabetes mellitus, there are high rates of atherogenic lipid fractions, high values of atherogenic factor against the background of low values of antiatherogenic lipid fractions, which has prognostic value in the course of the disease in relation to the progression of atherosclerotic vascular lesions. After coronary ventriculography, a faster positive dynamics of the above indicators was noted, which indicates the superiority of reperfusion methods of treatment over standard drugs.

Keywords: acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, lipid profile indicators.

ORCID and contributionship:
Diana A. Feldman : 0000-0001-8050-824X [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Diana A. Feldman
Kharkiv National Medical University,
Internal Medicine №2, Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya Department
4, Nauky Ave., Kharkiv 61001, Ukraine
tel: +380675892987, e-mail: f.d.a.diana@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.05.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.192
УДК 616.12-005.4:616.155.194]036-08:546.172.6
Ханюков О. О.[1], Заяць І. О.[2]

ВПЛИВ ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ З СУПУТНЬОЮ АНЕМІЄЮ

[1]Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
[2]Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

Метою роботи було оцінити вплив L-аргініну на загальний стан пацієнтів з ішемічною хворобою серця та анемією, на динаміку лабораторних показників обміну заліза, глюкози, вч-СРБ, ліпідного обміну та функціонального стану нирок у цієї категорії хворих.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брали участь 53 хворих на ішемічну хворобу серця і анемію, віком від 56 до 85 років. Хворих було рандомізовано на дві групи. До контрольної групи увійшло 24 пацієнти, які отримували стандартну терапію ішемічної хвороби серця і анемії. До основної групи було включено 29 пацієнтів, які окрім стандартної терапії, отримували Л-аргінін внутрішньовенно та перорально за схемою.

Результати дослідження. За результатами лікування показники червоної крові та обміну заліза нормалізувалися в основній та контрольній групах. Порівняльний аналіз показників обміну заліза на тлі лікування показав, що у пацієнтів, які отримували Л-аргінін, відбувся більш активний обмін та накопичення заліза в організмі. Відновлення рівня гемоглобіну у пацієнтів, які страждали на ішемічну хворобу серця і анемію, сприяло поліпшенню загального стану та самопочуття в обох групах. Але загальна слабкість ($p < 0{,}001$) і серцебиття ($p < 0{,}05$) після лікування були менш виражені в основній групі. Спостереження показали динаміку вч-СРБ, показників ліпідного обміну та функціонального стану нирок в основній та контрольній групах. Відзначено вірогідне зменшення показників ліпідограми після лікування як у хворих контрольної, так і основної групи; але, завдяки додаванню L-аргініну зміни показників загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності та індексу атерогенності в основній групі порівняно з контрольною групою були більш вираженими (від $p < 0{,}01$ до $p < 0{,}001$). Включення до стандартної терапії статинів, сприяло вірогідному зменшенню рівнів вч-СРБ у хворих в основній групі - 17,8% ($p<0{,}001$) і 11,4% ($p<0{,}05$) у контрольній.

Висновки. За результатами проведеного дослідження з'ясовано, що донатори оксиду азоту сприятливо діють на обмін заліза, ліпідний профіль, рівень вч-СРБ, функціональний стан нирок та, ймовірно, на ступінь серцевої недостатності. Встановлено, що на тлі лікування Л-аргініном підвищується біодоступність заліза, що надходить перорально; суттєво збільшується запас заліза в організмі; відзначено тенденцію до нормалізації показників ліпідного профілю та функціонального стану нирок з достовірними змінами рівнів креатиніну і ШКФ; зменшення ознак серцевої недостатності (загальна слабкість, серцебиття).

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, анемія, коморбідні стани, кардіоваскулярний ризик, донатори оксиду азоту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини 3 Дніпровського державного медичного університету «Клініко-функціональні та морфологічні зміни серцево-судинної системи у хворих на гостру та хронічну ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію та серцеву недостатність у поєднанні із супутньою патологією», № державної реєстрації 0120U102731.

Вступ. По статистиці Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серцево-судинні захворювання (ССЗ) займають перше місце серед причин смертності, забираючи приблизно 17,9 мільйонів життів щорічно, і є причиною приблизно 32% летальних випадків у світі. 85% всіх смертей від ССЗ припадає на ускладнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульти [1-3].

Водночас проблема коморбідності є не менш актуальною. Адже чим старший вік, тим коморбідні пацієнти зустрічаються все частіше. Ризик госпіталізацій та кардіоваскулярних подій також може збільшуватися зі зростанням кількості хронічних патологічних станів у пацієнта [4-15].

В кардіології найпоширенішими коморбідними станами у пацієнтів з ІХС є артеріальна гіпертензія (АГ), фібриляція передсердь (ФП), цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), хронічні хвороби нирок (ХХН), анемія [16-25].

Частота зустрічальності анемії у коморбідніх пацієнтів (включаючи хворих з ССЗ, ЦД, ХХН) за різними джерелами літератури становить 15- 60% [26-29].

За даними ВООЗ до факторів, що впливають на загальну смертність, належать: рівень артеріального тиску, надмірна вага і ожиріння, фізична активність, рівень глюкози у крові, дисліпідемія, паління, вживання алкоголю, передчасна менопауза, екологічні та соціальні фактори [30].

Водночас більшість з них є саме факторами ризику ССЗ та ускладнень. Останнім часом до додаткових факторів ризику стали відносити ЦД, ХХН, хронічні запальні захворювання, анемію, підвищений рівень високочутливого С-реактивного білку (вч-СРБ) тощо [31-36].

Багато досліджень присвячено застосуванню донаторів оксиду азоту (NO) у складі комплексної терапії кардіологічних хворих для профілактики розвитку серцево-судинних хвороб та їх ускладнень [37-44]. Зокрема, амінокислота L-аргінін, перетворюючись на NO, бере участь у регуляції тонусу судин, активності тромбоцитів, синтезу та секреції гормонів, має ангіопротекторні, фібринолітичні, протизапальні і антиоксидантні властивості [45].

Мета дослідження. Оцінити вплив L-аргініну на загальний стан пацієнтів з ІХС та анемією, на динаміку лабораторних показників обміну заліза, глюкози, вч-СРБ, ліпідного обміну та функціонального стану нирок у цієї категорії хворих.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні брали участь 53 хворих на ІХС і анемію, віком від 56 до 85 років (середній вік – 73,1±1,2 років), які перебували на стаціонарному лікуванні в відділеннях кардіологічного і терапевтичного профілю в м. Дніпро. Серед них було 18 (34,0%) пацієнтів чоловічої статі і 35 (66,0%) – жіночої статі. У кожного хворого була підписана інформаційна згода, зібрано анамнез, а також проведено клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнтів було рандомізовано на дві групи. До першої групи (контрольна) увійшло 24 хворих, які отримували стандартну терапію (аспірин, інгібітори АПФ або сартани, бета-адреноблокатори, статини; за потребою блокатори кальцієвих каналів, діуретики, антиаритміки; препарати заліза перорально для корекції анемії). До другої групи (основна) було включено 29 пацієнтів, які окрім стандартної терапії, отримували L-аргінін внутрішньовенно 7-10 діб (100 мл/добу), з наступним пероральним прийомом за схемою 5 мл 3 рази на день, 3 курси по 30 днів. Обидві групи були статистично зіставними (р >0,05) за основними демографічними і клініко-лабораторними показниками (**табл. 1**). Період спостереження склав 6 місяців.

У всіх пацієнтів збирали анамнез, оцінювали клінічну картину захворювання, вимірювали артеріальний тиск, досліджували показники клінічного і біохімічного аналізів крові, обчислювали ШКФ, ІМТ.

Ефект від лікування препаратами заліза оцінювали за динамікою параметрів обміну заліза (еритроцити, гемоглобін, сироваткове залізо, залізозв'язувальна здатність крові (ЗЗЗЗ), еритроцитарні індекси – середній об'єм еритроцитів

Таблиця 1 - Загальна характеристика обстежених пацієнтів на початку дослідження

Показник		Контрольна група (n=24)	Основна група (n=29)	Різниця між групами (р)
Стать, абс. /%	чоловіча	9/ 37,5	9/ 31,0	0,62*
	жіноча	15/ 62,5	20/ 69,0	
Вік, роки, M±m		74,0±1,6	72,4±1,7	0,53
СН, стадія, абс. /%	1	13/ 54,2	11/ 37,9	0,50*
	2А	8/ 33,3	13/ 44,8	
	2Б	3/ 12,5	5/17,3	
ФК, клас, абс. /%	II	13/ 54,2	11/ 37,9	0,24*
	III	11/ 45,8	18/ 62,1	
Гострий інфаркт в анамнезі, абс./ %		15/ 62,5	17/ 58,6	0,77*
Порушення ритму, абс./ %		13/ 54,2	14/ 48,3	0,67*
Цукровий діабет, абс./ %		3/ 12,5	4/ 13,8	0,89*
ІМТ, кг/м^2, M±m		28,7±0,6	28,3±0,6	0,64
Еритроцити, х10^{12}/л, M±m		3,75±0,05	3,76±0,05	0,91
Гемоглобін, г/л, M±m		114,8±1,4	112,3±2,1	0,33

Примітка: р – рівень значущості відмінностей між групами за критерієм χ^2 (*) або t-критерієм Стьюдента для незв'язаних вибірок.

(MCV), середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH) і середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), трансферин, коефіцієнт насичення трансферину, феритин).

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909E415822FA). Для опису і порівняння кількісних даних в різних клінічних групах використовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку (m) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), критерії Стьюдента для незв'язаних (t) і зв'язаних (T) вибірок; для відносних величин – абсолютне і % значення показника, критерій Пірсона χ^2 без поправки Йетса. Відмінності між групами вважали статистично значимими при p ≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами лікування показники червоної крові та обміну заліза нормалізувалися в основній та контрольній групах (**табл. 2**). В обох групах у всіх пацієнтів на тлі лікування відновлено рівень гемоглобіну, еритроцитів та їх співвідношень (MCH, MCHC). Середній показник ЗЗЗЗ (достовірно (p <0,001) зменшився на 39,9% і не виходив за межі норми у всіх (100%) пацієнтів основної групи, в той час як в групі контролю підвищений рівень ЗЗЗЗ залишився у 3 (12,5%) пацієнтів (p=0,05 за χ^2).

Найбільші зміни в обох групах відзначено за показниками сироваткового заліза (приріст середнього показника на 139,3% і 191,1%, відповідно в контрольній і основній групах), феритину (приріст на 158,8% і 287,1%) та коефіцієнту насичення трансферином (на 203,2% і 375,6%).

У пацієнтів, які отримували додатково L-аргінін, відновлення рівня Трансферину до нормальних показників спостерігалося у 96,6% випадків порівняно з контрольною групою – 58,3% (p <0,001). А рівень коефіцієнта насичення трансферину в основній групі відновився у 100% випадків, на відміну від контрольної групи – 87,5% (p=0,05).

Порівняльний аналіз показників обміну заліза на тлі лікування показав, що у пацієнтів, які отримували L-аргінін, відбувся більш активний обмін та накопичення заліза в організмі (**рис. 1**).

Відновлення рівня гемоглобіну у пацієнтів, які страждали на ішемічну хворобу серця і анемію, сприяло поліпшенню загального стану (відзначалися нормалізація АТ, ЧСС, ЧД, зменшилися або були усунені набряки) та самопочуття (зменшилися частота та інтенсивність скарг на загальну слабкість, серцебиття, задишку) (**табл. 3**). Проте, збереження скарг на задишку, біль у ділянці серця, загальну слабкість у хворих на ІХС з анемією обох груп, незважаючи на стандартну терапію, можна пояснити наявністю інших коморбідних захворювань (ЦД, ХОЗЛ, ХНН) та тяжкістю стану, включаючи недостатність кровообігу (СНІ, СНІІА, СНІІБ стадії). Як відомо, серцева недостатність (СН), ХХН та анемія можуть супроводжуватися набряковим синдромом. А поєднання цих патологічних станів можуть посилювати його вираженість.

Таблиця 2 – Динаміка показників обміну заліза у групах дослідження

Показник	Контрольна група (n=24)		Основна група (n=29)	
	M±m	**Δ, %***	**M±m**	**Δ, %***
Еритроцити, x10^{12}/л	3,75±0,05 / 4,08±0,04	+8,8%	3,76±0,05 / 4,43±0,05	+17,8%
Гемоглобін, г/л	114,8±1,4 / 131,9±1,1	+14,9%	112,3±2,1 / 140,0±1,3	+24,7%
MCV, фл	76,3±0,7 / 84,2±0,4	+10,4%	77,1±0,4 / 88,3±0,6	+14,5%
MCH, пг	23,9±0,4 / 26,7±0,1	+11,7%	23,8±0,3 / 27,7±0,2	+16,4%
MCHC, г/л	293,2±2,4 / 319,5±1,3	+9,0%	300,0±2,4 / 329,6±1,4	+9,9%
RDW, %	17,35±0,13 / 14,89±0,07	-14,2%	17,09±0,15 / 14,17±0,12	-17,1%
Сироваткове залізо, мкмоль/л	7,78±0,61 / 18,62±0,64	+139,3%	7,65±0,65 / 22,27±0,55	+191,1%
ЗЗЗЗ, мкмоль/л	85,5±2,4 / 67,4±1,5	-21,2%	87,0±2,4 / 52,3±1,0	-39,9%
Феритин, нг/мл	10,4±0,52 / 26,92±1,20	+158,8%	10,9±0,37 / 42,19±1,43	+287,1%
Трансферин, мкмоль/л	57,7±1,1 / 46,8±1,1	-18,9%	57,4±1,1 / 37,2±0,7	-35,2%
Коефіцієнт насичення трансферину, %	9,3±0,8 / 28,2±1,4	+203,2%	9,0±0,8 / 42,8±1,2	+375,6%

Примітки: / – в чисельнику наведені вихідні дані, в знаменнику – дані після лікування; Δ – зміни (приріст) середнього значення показника після лікування у %; * – в усіх випадках різниця між середніми значеннями показника до і після лікування достовірна з p <0,001 за Т-критерієм Стьюдента.

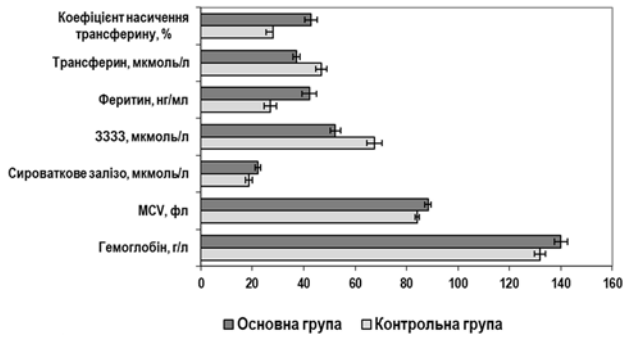

Рис. 1 – Порівняння середніх показників (M, 95% ДІ) обміну заліза у контрольній і основній групах після лікування: при усіх порівняннях показників між групами p <0,001 (за t-критерієм Стьюдента)

На тлі лікування L-аргініном пацієнти також достовірно менше скаржилися на серцебиття – 10,3% пацієнтів в основній груп проти 33,3% у контрольній (p <0,05) та загальну слабкість – 55,2% проти 95,8% відповідно (p <0,001) порівняно з хворими, які отримували базову терапію для лікування ІХС та анемії.

Спостереження показали динаміку вч-СРБ, показників ліпідного обміну та функціонального стану нирок в основній та контрольній групах (**табл. 4**). Відзначено вірогідне зменшення показників ліпідограми після лікування як у хворих контрольної, так і основної групи; але, завдяки додаванню аргініну зміни показників загального холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та індексу атерогенності в основній групі порівняно з контрольною групою були більш вираженими (від p <0,01 до p <0,001).

Включення до стандартної терапії статинів, які мають протизапальний ефект, сприяло вірогідному зменшенню рівнів вч-СРБ у хворих обох груп. Водночас, на тлі аргініну зміни показників були більш вираженими – зниження рівня вч-СРБ в основній групі склало 17,8% (p<0,001), в контрольній – 11,4% (p<0,05), без достовірних розбіжностей між групами дослідження (p>0,05).

Тенденція до нормалізації функціонального стану нирок також відзначалася в основній групі на відміну від контрольної (**табл. 4**). Це свідчить про

Таблиця 3 - Динаміка частоти основних скарг хворих на ІХС та анемію у групах дослідження на тлі лікування, абс. / %

Скарги	До лікування		Після лікування		
	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	різниця між групами (p)
Загальна слабкість, втома	24/ 100	29/ 100	23/ 95,8	16/ 55,2 ###	**<0,001**
Задишка	23/ 95,8	24/ 82,8	19/79,2	16/55,2#	0,07
Набряки	9/ 37,5	14/ 48,3	6/ 25,0	5/ 17,2 #	0,49
Серцебиття	10/ 41,7	13/ 44,8	8/33,3	3/ 10,3 ##	**0,04**
Біль у ділянці серця	19/ 79,2	21/ 72,4	16/ 66,7	13/ 44,8 #	0,11
Запаморочення	6/ 25,0	10/ 34,5	3/ 12,5	2/ 6,9 ##	0,49

Примітки: Достовірні розбіжності порівняно з показником до лікування у групі: # - p <0,05; ## - p <0,01; ### - p <0,001; 2. p – рівень значущості відмінностей між групами (критерій χ^2).

Таблиця 4 – Динаміка лабораторних показників ліпідного та вуглеводного обміну, вч-СРБ та функціонального стану нирок у пацієнтів груп дослідження на тлі лікування, M±m

Показник	До лікування		Після лікування		
	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	контрольна група (n=24)	основна група (n=29)	різниця між групами (p)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,84±0,18	5,78±0,15	4,93±0,14 ##	4,30±0,10 ##	**0,001**
ЛПНЩ, ммоль/л	4,41±0,16	4,38±0,17	2,61±0,10 ##	2,47±0,08 ##	0,26
ЛПВЩ, ммоль/л	0,84±0,02	0,87±0,04	1,03±0,05 ##	1,38±0,10 ##	**0,004**
ТГ, ммоль/л	2,54±0,10	2,49±0,09	2,26±0,12 #	2,08±0,06 ##	0,16
Індекс атерогенності, ум. од.	6,05±0,28	5,90±0,29	4,02±0,27 ##	2,63±0,30 ##	**0,001**
Глюкоза, ммоль/л	4,65±0,20	4,58±0,19	4,63±0,15	4,53±0,10	0,58
вч-СРБ, мг/л	5,09±0,15	5,12±0,25	4,51±0,20 #	4,21±0,14 ##	0,20
Креатинін, мкмоль/л	98,4±4,3	96,1±2,5	97,9±4,3	87,3±2,3 ##	**0,04**
ШКФ, мл/хв./1,73м^2	57,0±2,9	56,7±1,9	57,2±2,8	63,8±1,9 ##	0,06

Примітки: Достовірні розбіжності порівняно з показником до лікування у групі: # - p <0,05; ## - p <0,001 (Т-критерій Стьюдента); p – рівень значущості відмінностей між групами (t-критерій Стьюдента).

сприятливий вплив L-аргініну на функціональний стан нирок, що неодноразово зазначалося в інших дослідженнях та літературі [46-51].

За результатами нашого дослідження не було зазначено достовірних відмінностей у динаміці рівня глюкози між основною та контрольною групами (p >0,05).

Переносимість лікування була відмінна у 29 хворих (100%) в основній групі і у 23 (95,8%) в контрольній групі. У 1 хворого (4,2%) в контрольній групі спостерігався набряк кісточок (на фоні прийому антагоністів кальцію), що вимагало заміни препарату.

Висновки. Додавання донаторів оксиду азоту до базисної терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця та анемією сприяло:

– підвищенню біодоступності заліза (що застосовувалося перорально). Про це свідчить зменшення синтезу трансферину у крові пацієнтів основної групи в 1,3 рази з відповідним збільшенням в 1,5 рази коефіцієнта насичення трансферину порівняно з контрольною групою (p <0,001). Адже синтез транферину в печінці підвищується при зниженні концентрації заліза в сироватці, і навпаки, зниження синтезу та рівня трансферину в крові на тлі терапії говорить про ефективність лікування;
– суттєвому збільшенню запасу заліза в організмі, адже рівень феритину у крові на тлі застосування L-аргініну був у 1,6 разу вищим за показник контрольної групи (p <0,001);
– більш суттєвому покращенню показників ліпідного профілю (загальний холестерин, ЛПВЩ), що призвело до зменшення індексу атерогенності до норми у 82,8% пацієнтів порівняно з 50,0% пацієнтів у контрольній групі (p <0,05);
– нормалізації показників функціонального стану нирок з достовірними змінами рівнів креатиніну (зменшення середнього показника на 9,2%) і ШКФ (збільшення на 12,5%) порівняно з початковими значеннями (p <0,001);
– більш вираженому зменшенню симптомів СН (загальна слабкість, серцебиття, запаморочення) в основній групі в порівнянні з контрольною.

Перспективи подальших досліджень присвячені продовженню аналізу впливу донаторів оксиду азоту на клінічний перебіг ІХС з супутньою анемією та на динаміку результатів інструментальних методів дослідження (ехокардіографія, добовий моніторинг ЕКГ) у цієї категорії хворих.

References

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. Available from: https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019
2. WHO. World health statistics 2021: a visual summary. Available from: https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics
3. WHO/Health topics/Cardiovascular diseases. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
4. Tanaka N, Inoue K, Okada M, Sakata Y, Akao M, Yamashita T, et al; J-ELD AF investigators. Impact of anemia on the clinical outcomes in elderly patients with atrial fibrillation receiving apixaban: J-ELD AF registry subanalysis. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2022 Mar 21;40:100994. PMID: 35342786. PMCID: PMC8943397. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.100994
5. Spazzafumo L, Olivieri F, Sabbatinelli J, Galeazzi R, Recchioni R, Marcheselli F, et al. Prognostic relevance of normocytic anemia in elderly patients affected by cardiovascular disease. *J Geriatr Cardiol*. 2021 Aug 28;18(8):654-662. PMID: 34527031. PMCID: PMC8390933. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.08.008
6. Ambrosy AP, Gurwitz JH, Tabada GH, Artz A, Schrier S, Rao SV, et al; RBC HEART Investigators. Incident anaemia in older adults with heart failure: rate, aetiology, and association with outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019 Oct 1;5(4):361-369. PMID: 30847487. PMCID: PMC6775859. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz010
7. Stahl-Gugger A, de Godoi Rezende Costa Molino C, Wieczorek M, Chocano-Bedoya PO, Abderhalden LA, et al; DO-HEALTH Research Group. Prevalence and incidence of iron deficiency in European community-dwelling older adults: an observational analysis of the DO-HEALTH trial. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Mar 18. PMID: 35304704. doi: 10.1007/s40520-022-02093-0
8. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov;22(11):2112-2119. PMID: 32500539. doi: 10.1002/ejhf.1926
9. Krittayaphong R, Pumprueg S, Thongsri T, Wiwatworapan W, Choochunklin T, Kaewkumdee P, et al; COOL-AF Investigators. Impact of anemia on clinical outcomes of patients with atrial fibrillation: The COOL-AF registry. *Clin Cardiol*. 2021 Mar;44(3):415-423. PMID: 33538035. PMCID: PMC7943899. doi: 10.1002/clc.23559
10. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):19. PMID: 31035613. PMCID: PMC6616540. doi: 10.3390/jcdd6020019

11. Martín-Ontiyuelo C, Rodó-Pin A, Sancho-Muñoz A, Martinez-Llorens JM, Admetlló M, Molina L, et al. Is iron deficiency modulating physical activity in COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Jan 11;14:211-214. PMID: 30666101. PMCID: PMC6333152. doi: 10.2147/COPD.S182700
12. van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, Milligan G, Moon R. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. *BMC Nephrol.* 2020 Mar 7;21(1):88. PMID: 32143582. PMCID: PMC7060645. doi: 10.1186/s12882-020-01746-4
13. Mathias SD, Blum SI, Sikirica V, Johansen KL, Colwell HH, Okoro T. Symptoms and impacts in anemia of chronic kidney disease. *J Patient Rep Outcomes*. 2020 Jul 29;4(1):64. PMID: 32728779. PMCID: PMC7391458. doi: 10.1186/s41687-020-00215-8
14. Dinatolo E, Dasseni N, Metra M, Lombardi C, von Haehling S. Iron deficiency in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018 Dec;19(12):706-716. PMID: 30222663. doi: 10.2459/JCM.0000000000000686
15. Salman B, Hussain M, Shafique K, Imtiaz S, Dhrolia MF. Risk factors of hospitalization among chronic kidney disease patients in tertiary care hospitals - A single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Sep-Oct;29(5):1150-1158. PMID: 30381512. doi: 10.4103/1319-2442.243973
16. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. PMID: 32860505. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612
17. Hanyukov AA, Pesockaya LA, Sapozhnichenko LV, Pampuha AA. Rasprostranennost i patogenez anemii u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnostyu [Prevalence and pathogenesis of anemia in patients with chronic heart failure]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2021;7(2):219-228. [Russian]
18. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis Part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Dec;27(2_suppl):27-34. PMID: 33238738. PMCID: PMC7691628. doi: 10.1177/2047487320960288
19. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, Maekawa E, et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail*. 2021 Feb;8(1):625-633. PMID: 33295134. PMCID: PMC7835564. doi: 10.1002/ehf2.13140
20. Pizzini A, Aichner M, Sonnweber T, Tancevski I, Weiss G, Löffler-Ragg J. The Significance of iron deficiency and anemia in a real-life COPD cohort. *Int J Med Sci*. 2020 Aug 19;17(14):2232-2239. PMID: 32922186. PMCID: PMC7484656. doi: 10.7150/ijms.46163
21. Goh VJ, Tromp J, Teng TK, Tay WT, Van Der Meer P, Ling LH, et al; ASIAN-HF investigators. Prevalence, clinical correlates, and outcomes of anaemia in multi-ethnic Asian patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018 Aug;5(4):570-578. PMID: 29604185. PMCID: PMC6073031. doi: 10.1002/ehf2.12279
22. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. C*irculation*. 2018 Jul 3;138(1):80-98. PMID: 29967232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099
23. Kiani FZ, Ahmadi A. Prevalence of different comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease among Shahrekord PERSIAN cohort study in southwest Iran. *Sci Rep*. 2021 Jan 15;11(1):1548. PMID: 33452286; PMCID: PMC7810834. doi: 10.1038/s41598-020-79707-y
24. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Mar;31(3):456-468. PMID: 32041774. PMCID: PMC7062209. doi: 10.1681/ASN.2019020213
25. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C, Holt T, et al. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med.* 2019 Jul 25;17(1):145. PMID: 31345214; PMCID: PMC6659216. doi: 10.1186/s12916-019-1373-y
26. Alemu B, Techane T, Dinegde NG, Tsige Y. Prevalence of Anemia and Its Associated Factors Among Chronic Kidney Disease Patients Attending Selected Public Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: Institutional-Based Cross-Sectional Study. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2021 Mar 5;14:67-75. PMID: 33707966. PMCID: PMC7943544. doi: 10.2147/IJNRD.S296995
27. Sathyan S, George S, Vijayan P. Prevalence of anemia and cardiovascular diseases in chronic kidney disease patients: a single tertiary care centre study. *Int J Adv Med*. 2017;4(1):247-251. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20170120
28. Zakharova NO, Bulgakova SV, Treneva EV, Guseva VM. [Specificity of anemic syndrome in geriatric patients with chronic kidney disease.]. *Klin Lab Diagn.* 2020;65(5):275-280. [Russian]. PMID: 32298542. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-275-280
29. Stucchi M, Cantoni S, Piccinelli E, Savonitto S, Morici N. Anemia and acute coronary syndrome: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 May 30;14:109-118. PMID: 29881284. PMCID: PMC5985790. doi: 10.2147/VHRM.S140951

30. WHO /Home/Newsroom/Fact sheets/Detail/Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)
31. Schrage B, Rübsamen N, Ojeda FM, Thorand B, Peters A, Koenig W, et al. Association of iron deficiency with incident cardiovascular diseases and mortality in the general population. *ESC Heart Fail.* 2021 Dec;8(6):4584-4592. PMID: 34610649. PMCID: PMC8712835. doi: 10.1002/ehf2.13589
32. Lanser L, Fuchs D, Scharnagl H, Grammer T, Kleber ME, März W, et al. Anemia of Chronic Disease in Patients With Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Aug 12;8:666638. PMID: 34458328. PMCID: PMC8387678. doi: 10.3389/fcvm.2021.666638
33. Al-Shamsi S, Al-Bluwi GSM, Al Shamsi M, Al Kaabi N, Al Khemeiri S, Baniyas N. Prognostic impact of anemia on the mortality of United Arab Emirates nationals with cardiovascular disease. *Qatar Med J*. 2022 Mar 12;2022(1):3. PMID: 35321122. PMCID: PMC8928605. doi: 10.5339/qmj.2022.3
34. Kaiafa G, Kanellos I, Savopoulos C, Kakaletsis N, Giannakoulas G, Hatzitolios AI. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol*. 2015;186:117-24. PMID: 25814357. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.159
35. Ge Z, Baber U, Claessen BE, Farhan S, Chandrasekhar J, Li SX, et al. The prevalence, predictors and outcomes of guideline-directed medical therapy in patients with acute myocardial infarction undergoing PCI, an analysis from the PROMETHEUS registry. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019 Feb 15;93(3):E112-E119. PMID: 30351514. doi: 10.1002/ccd.27860
36. Mahendiran T, Nanchen D, Gencer B, Meier D, Klingenberg R, Räber L, et al. Prognosis of Patients with Chronic and Hospital-Acquired Anaemia After Acute Coronary Syndromes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020 Aug;13(4):618-628. PMID: 31768948. doi: 10.1007/s12265-019-09934-w
37. Li X, Lin Y, Zhang R. Associations between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Jan;26(2):160-170. PMID: 30789045. doi: 10.1177/2047487318780748
38. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, et al. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 3;19(9):2605. PMID: 30177600. PMCID: PMC6164974. doi: 10.3390/ijms19092605.
39. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018 May;15(5):292-316. PMID: 29388567. doi: 10.1038/nrcardio.2017.224
40. Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev*. 2019 Jan 1;99(1):311-379. PMID: 30379623. PMCID: PMC6442925. doi: 10.1152/physrev.00036.2017
41. Kuhn V, Diederich L, Keller TCS 4th, Kramer CM, Lückstädt W, Panknin C, et al. Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*. 2017 May 1;26(13):718-742. PMID: 27889956. PMCID: PMC5421513. doi: 10.1089/ars.2016.6954
42. Münzel T, Daiber A. Inorganic nitrite and nitrate in cardiovascular therapy: A better alternative to organic nitrates as nitric oxide donors? *Vascul Pharmacol*. 2018 Mar;102:1-10. PMID: 29174923. doi: 10.1016/j.vph.2017.11.003
43. Rashid J, Kumar SS, Job KM, Liu X, Fike CD, Sherwin CMT. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. *Paediatr Drugs*. 2020 Jun;22(3):279-293. PMID: 32140997. PMCID: PMC7274894. doi: 10.1007/s40272-020-00384-5
44. Radzyshevsky N. Violation of homeostasis and oxidative carbohydrate metabolism and their effects on the heart and blood vessels in patients with comorbid diseases. *Ther Ukrainian J*. 2016;1:30–35.
45. Stepanov YuM, Kononov YN, Zhurbyna AY, Fylyppova AYu. Arginin v medytsynskoy praktyke [Arginine in medical practice]. *Zhurn AMN Ukrayiny*. 2004;10(1):340–352. [Russian]
46. Martynyuk LP, Vons LZ, Ruzhytska OO. The effect of L-arginine on oxidative stress and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Int J Med Medical Res.* 2017;3(1):22–25. doi: 10.11603/ijmmr.2413-6077.2017.1.7867
47. Loboda OM, Krasyuk IV, Alexeeva VV, Korol LV, Driyanska VY, Dudar IO. The relationship of lipid peroxidation and chronic inflammation of atherosclerotic changes in vessels and poeaznykamy endothelial dysfunction in patients with CKD stages II–IV. *Ukr J Nephrolog Dialysis*. 2015;1(45):13–20. doi: 10.31450/ukrjnd.1(45).2015.03
48. Senbel AM, Omar AG, Abdel-Moneim LM, Mohamed HF, Daabees TT. Evaluation of l-arginine on kidney function and vascular reactivity following ischemic injury in rats: protective effects and potential interactions. *Pharmacol Rep*. 2014 Dec;66(6):976-83. PMID: 25443724. doi: 10.1016/j.pharep.2014.06.013
49. Mengal V, Silva PH, Tiradentes RV, Santuzzi CH, de Almeida SA, Sena GC, et al. Aliskiren and l-arginine treatments restore depressed baroreflex sensitivity and decrease oxidative stress in renovascular hypertension rats. *Hypertens Res*. 2016 Nov;39(11):769-776. PMID: 27383506. doi: 10.1038/hr.2016.61
50. Santuzzi CH, Tiradentes RV, Mengal V, Claudio ER, Mauad H, Gouvea SA, et al. Combined aliskiren and L-arginine treatment has antihypertensive effects and prevents vascular endothelial dysfunction in a model of renovascular hypertension. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Jan;48(1):65-76. PMID: 25493385. PMCID: PMC4288495. doi: 10.1590/1414-431x20144191

51. Dudar I, Loboda O, Korol L, Alieksieieva V. Progression of chronic kidney disease and the role of oxidative stress in different stages of CKD. *Ukr J Nephrolog Dialysis*. 2012;2(34):18–24.

UDC 616.12-005.4:616.155.194]036-08:546.172.6

Influence of Nitric Oxide Donors on the Clinical Course of Coronary Heart Disease with Concomitant Anemia

Khanyukov O. O., Zayats I. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate the effect of L-arginine on the general condition of patients with coronary artery disease and anemia, on the dynamics of laboratory parameters of iron metabolism, glucose, high-sensitivity C-reactive protein, lipid metabolism and the functional state of the kidneys in particular category of patients.

Materials and methods. The study involved 53 patients with coronary heart disease and anemia, aged from 56 to 85 years. The patients were randomized into two groups. The control group included 24 patients who received standard therapy for coronary heart disease and anemia. The main group included 29 patients who, in addition to standard therapy, received L-arginine intravenously and orally according to the scheme.

Results and discussion. As a result of treatment, red blood counts and iron metabolism in the main and control groups normalized. A comparative analysis of iron metabolism indicators showed that during treatment, patients who received L-arginine had a more active metabolism and accumulation of iron in the body. Restoration of hemoglobin levels in patients with coronary heart disease and anemia contributed to the improvement of the general condition and well-being in both groups. But general weakness ($p<0.001$) and palpitations ($p<0.05$) after treatment were less pronounced in the main group. Observations showed the dynamics of high-sensitivity C-reactive protein, indicators of lipid metabolism and the functional state of the kidneys in the main and control groups. A significant decrease in lipidogram parameters after treatment was noted both in patients of the control and the main group; but due to the addition of L-arginine, changes in total cholesterol, high density lipoprotein and atherogenic index in the main group compared with the control group were more pronounced (from $p<0.01$ to $p<0.001$). The inclusion of statins in the standard therapy contributed to a significant decrease in the levels of high-sensitivity C-reactive protein in patients in the main group – 17.8% ($p<0.001$) and 11.4% ($p<0.05$) in the control group.

Conclusion. According to the results of the study, it was found that nitric oxide donors have a beneficial effect on iron metabolism, lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein level, the functional state of the kidneys, and, probably, on the degree of heart failure. It has been established that against the background of treatment with L-arginine, the bioavailability of orally incoming iron increases; the supply of iron in the body increases significantly; there was a trend towards normalization of lipid profile and functional state of the kidneys with significant changes in creatinine and glomerular filtration rate levels; decrease in signs of heart failure (general weakness, palpitations).

Keywords: coronary heart disease, anemia, comorbid conditions, cardiovascular risk, nitric oxide donors.

ORCID and contributionship:
Oleksii O. Khaniukov : 0000-0003-4146-0110 [E,F]
Irina O. Zaiats : 0000-0001-8225-5901 [A,B,C,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksii O. Khaniukov
Dnipro, Dnipro State Medical University
Internal Medicine 3 Department
9, Vernadsky Str., office 51, Dnipro 49044, Ukraine
tel: +380503208261, e-mail: khanyukov.al@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 13.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.200
УДК 616.155.194-06

Циганенко І. В., Овчаренко Л. К., Заяць Ю. Б.

АНЕМІЯ, ЯК ФАКТОР СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ НА ПРИКЛАДІ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Мета – дослідити клінічне та прогностичне значення анемії, в тому числі залізодефіцитної, на прикладі пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

Матеріал та методи. Проведено ретроспективне когортне дослідження серед 46 пацієнтів Комунального підприємства «Полтавський обласний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради», які протягом 2021 року знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні з діагнозом хронічна серцева недостатність різних функціональних класів. Збір інформації проводився шляхом аналізу даних лабораторних обстежень пацієнтів протягом життя, які були зафіксовані в їх медичній документації.

Результати. Встановлено, що ступінь прогресування анемії має пряму залежність зі ступенем прогресування хронічної серцевої недостатності. Більш ніж у половини пацієнтів анемія була предиктором виникнення серцево-судинних захворювань. У пацієнтів з первинним ураженням нирок, анемія розвивається практично у всіх випадках і сприяє виникненню післяопераційних ускладнень. Ступінь патогенетичного, клінічного, діагностичного та терапевтичного взаємозв'язку між вказаними патологічним станами демонструє, що анемія є маркером субклінічної хронічної ниркової недостатності у пацієнтів із серцевою недостатністю.

Встановлено взаємозв'язок між контрастіндукованою нефропатією у пацієнтів з гострим інфарктом міокарду та супутньою анемією. Серед пацієнтів з II ФК серцевої недостатності анемія та гострий інфаркт міокарда поєднувалися у 65,2% (n = 15) пацієнтів, серед них у 20% (n = 3) виникла контрастіндукована нефропатія після проведеної коронароангіографії. У пацієнтів з III-IV функціональним класом серцевої недостатності анемія та гострий інфаркт міокарда поєднувалися у 80% (n = 8) ($p<0,05$), серед них у 62,5% (n = 8) виникла контрастіндукована нефропатія після проведеної коронароангіографії.

У 60% (n = 18) пацієнтів незалежно від функціонального класу серцевої недостатності анемія розвивалася після первинного ураження нирок, яке поєднувалося з цукровим діабетом 2 типу.

Висновок. Анемія є не лише безпосереднім фактором серцево-судинного ризику, а й причиною несприятливого прогнозу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, анемія, серцево-судинний ризик, функціональний клас, гемоглобін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Роль запалення в патогенезі коронарних та некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії», № державної реєстрації 0107U004808.

Вступ. Серцева недостатність (СН) залишається основною причиною захворюваності та смертності не лише в структурі серцево-судинних захворювань, а й в загальній смертності населення. Поширеність СН – це зростаюча проблема системи охорони здоров'я, яка призводить до інвалідизації та подальших летальних наслідків [1].

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – комплексний клінічний синдром, який відображає ступінь структурних чи функціональних змін в організмі людини, при яких порушуються основні функції серцево-судинної системи: транспортна та трофічна.

З метою кращого діагностичного та терапевтичного пошуку використовують чотири функціональні класи (ФК) серцевої недостатності NYHA, які включають [2]:

- I функціональний клас за NYHA: відсутнє обмеження фізичної активності; звичайна щоденна активність не викликає симптомів ХСН;
- II функціональний клас за NYHA: помірне обмеження фізичної активності; в стані спокою у пацієнтів скарги відсутні, але звичайна щоденна активність призводить до симптомів СН;
- III функціональний клас за NYHA: обмеження фізичної активності стає більш вираженим; симптоми СН проявляються в стані спокою;
- IV функціональний клас за NYHA: будь-яка фізична активність, незалежно від ступеня навантаження, викликає симптоми СН, або симптоми СН виникають в стані спокою.

Згідно з класифікацією Фонду американської колегії кардіологів/Американської асоціації серця

(ФАКК/ААС), виділяють чотири стадії ХСН, які корелюють із функціональним класами і включають:

- ***Стадія А***: передбачає високий ризик виникнення ХСН, але без структурного захворювання серця чи симптомів ХСН. Дана стадія не пов'язана з функціональною класифікацією NYHA.
- ***Стадія В***: передбачає наявність структурного захворювання серця, але без ознак чи симптомів ХСН. Відповідає І функціональному класу згідно класифікації NYHA
- ***Стадія С****:* наявність структурного захворювання серця, але без попередніх чи поточних симптомів ХСН. Залежно від симптомів проводять кореляцію з будь-яким з чотирьох функціональних класифікацій NYHA.
- ***Стадія D****:* рефрактерна ХСН, що вимагає комплексного втручання і відповідає IV функціональному класу за класифікацією NYHA.

У пацієнтів з СН виокремлюють комплекс патофізіологічних змін, які відбуваються на всіх клітинних рівнях організму людини, прояви яких залежать від компенсаторних можливостей організму та ступеню ураження тих чи інших органів та систем [3]. Останнім часом все частіше говорять про анемію та дефіцит заліза, які безпосередньо пов'язані із серцевою недостатністю, та займають одні з провідних патогенетичних механізмів серцевої недостатності. Однак анемія у пацієнтів із серцевою недостатністю на даний час залишається недостатньо вивченою. Особливу увагу у вивченні потрібно приділити як механізмам розвитку, так і можливостям раціонального терапевтичного підходу.

Анемія – це стан, при якому ступінь насичення крові гемоглобіну (Hb) та/або вмістом еритроцитів нижчі за норму, що є недостатнім для задоволення фізіологічних потреб людини [4]. Цей стан діагностовано у близько однієї третини населення світу [5]. Граничний показник гемоглобіну визначений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) для анемії залежать від статі, віку та вагітності для жінок [4]. Виокремлюють три ступені тяжкості анемії залежно від показників гемоглобіну (Hb). Для жінок норма гемоглобіну >120г/л, чоловіків – >130г/л. При анемії легкого ступеню Hb крові становить 110-90г/л, середнього ступеню – 90-71г/л, тяжкого - <70г/л.

Доведено, що дефіцит заліза значно знижує рівень якості життя, фізичну активність як за умов наявності анемії, так і за її відсутності. До факторів ризику дефіциту заліза можна віднести жіночу стать, прогресуючу хронічну серцеву недостатність, а також лабораторні маркери, серед яких більш високий рівень N-кінцевого натрійуретичного пептиду про-В-типу та С-реактивного білка. Виокремлюють два типи дефіциту заліза: абсолютний та функціональний дефіцит. Абсолютний дефіцит заліза інтерпретують як значне зниження або відсутністю запасів заліза в кістковому мозку, печінці та селезінці. Відповідно функціональний дефіцит заліза виникає як при нормальним, так і при підвищених загальних запасам заліза в організмі, але які недоступні для процесів для еритропоезу [6]. До причин абсолютного дефіцит заліза при СН можна віднести наявність в організмі людини вогнищ хронічного запалення, зниження кількості надходження заліза (через незбалансоване харчування та втрата апетиту), зниження його всмоктування в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), або ж втрата у зв'язку із гострою або хронічною крововтратою (часто, як наслідок прийому антитромбоцитарних та антикоагулянтних препаратів) [7]. Функціональний дефіцит заліза, який безпосередньо пов'язаний з еритропоезом, є формою анемії хронічного запалення, який через гепсидин пригнічує всмоктування заліза в кишечнику та вивільнення заліза з циркулюючих макрофагів [8].

Останні рекомендації Європейського товариства кардіологів із серцевої недостатності рекомендують усіх пацієнтів із серцевою недостатністю дообстежувати, акцентуючи увагу на наявність або відсутність анемії та дефіциту заліза, через визначення сироваткового феритину та трансферину [9, 10, 11].

Останнім часом все частіше звучить синдром кардіоренальної анемії, який базується на взаємонегативному впливі хронічної серцевої та ниркової недостатностей, при яких анемія є обтяжуючим фактором. Можна стверджувати, що формування серцево-ниркової недостатності веде за собою низку змін у загальноприйнятому терапевтичному підході [12, 13, 14]. Цікавим є факт, що фактори ризику, які призводять до ниркової недостатності практично ті ж, що сприяють розвитку як серцевої недостатності, так і ішемічної хвороби серця (ІХС). Ступінь патогенетичного, клінічного, діагностичного та терапевтичного взаємозв'язку між цими трьома патологічним станами демонструє, що анемія є маркером субклінічної хронічної ниркової недостатності у пацієнтів із СН. Однак досі залишаються сумніви щодо того, чи анемія є маркером більш важкого перебігу хронічної серцевої та хронічної ниркової недостатностей, або вона є безпосереднім фактором серцево-судинного ризику.

Мета дослідження. Дослідити клінічне та прогностичне значення анемії, в тому числі залізодефіцитної, на прикладі пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

Матеріал та методи дослідження. Проведено ретроспективне когортне дослідження серед 46 пацієнтів (28 жінок, 18 чоловіків) Комунального підприємства «Полтавський обласний кардіоваскулярний центр Полтавської обласної ради»,

які протягом 2021 року знаходилися на амбулаторному та стаціонарному лікуванні з діагнозом хронічна серцева недостатність різних функціональних класів. Віковий діапазон учасників дослідження становив від 48 років до 73-х років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Збір інформації проводився шляхом аналізу даних лабораторних обстежень пацієнтів протягом життя, які були зафіксовані в їх медичній документації. *Критеріями включення* у дослідження були клінічно підтверджена ХСН II-IV ФК за NYHA, вік від 18 до 89 років, наявні попередні результати лабораторних обстежень, серед яких загальний аналіз крові, феритин та креатинін сироватки крові за наявності. Функціональний клас визначався за допомогою 6-хвилинної проби, або клінічно, залежно від загального стану пацієнта, його функціонального потенціалу та ступеню проявів клінічних симптомів. *Критерії виключення:* гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність I ФК за NYHA, відсутність медичної документації з попередніми результами лабораторних обстежень.

Хронічну серцеву недостатність верифікували згідно останніх рекомендацій Європейського товариства кардіологів із серцевої недостатності [10, 11, 15].

Статистичну обробку результатів досліджень виконували за допомогою комп'ютерних програм «Statistica 6.0» та Excel 5.0". Якісні змінні відображені через абсолютні та відносні величини.

Результати дослідження та їх обговорення. Проаналізувавши медичну документацію пацієнтів було встановлено, що у 65,2% (n = 30) учасників був II ФК за NYHA, підтверджений за допомогою 6-хвилинної проби, у 34,8 % (n = 16) – III-IV ФК за NYHA, який був встановлений за допомогою як 6-хвилинної проби, так і клінічно. Серед пацієнтів з діагнозом хронічна серцева недостатність II ФК 33,3% (n = 10) становили чоловіки, 66,7% (n = 20), жінки. В той же час частка чоловіків серед пацієнтів з діагнозом хронічна серцева недостатність III-IV ФК склала 37,5% (n = 6), жінок – 62,5% (n = 10) (**табл. 1**), що свідчить про більшу поширеність ХСН серед жіночої статі незалежно від функціонального класу.

В ході аналізу медичної документації пацієнтів було виокремлено найбільш часту супутню патологію, яка об'єднувала всіх пацієнтів (**табл. 2**).

Таблиця 1 – Гендерний розподіл у пацієнтів з ХСН залежно від ФК

Хронічна серцева недостатність II ФК (n = 30)		Хронічна серцева недостатність III-IV ФК (n = 16)	
Чоловіки (n =10)	Жінки (n = 20)	Чоловіки (n = 6)	Жінки (n = 10)
33,3%	66,7%	37,5%	62,5%

Таблиця 2 – Розподіл супутньої патології у пацієнтів з ХСН

Супутня патологія	Хронічна серцева недостатність II ФК (n = 30)	Хронічна серцева недостатність III-IV ФК (n = 16)
Інфаркт міокарда (в анамнезі)	76,6% (n = 23)	62,5% (n = 10)
Гіпертонічна хвороба	100% (n = 30)	100% (n = 16)
Хронічна хвороба нирок	56,7% (n = 17)	56,25 % (n = 9)
Цукровий діабет	36,7% (n = 11)	62,5% (n = 10)
Анемія	66,7% (n = 20)	62,5% (n = 10)

Дані наукових джерел різняться, в одних – СН супроводжується анемією у близько 9,9% випадків, в інших цей показник сягає 50% [16, 17].

Діагноз гіпертонічна хвороба був встановлений в усіх учасників дослідження, на другому місці за поширеністю знаходиться гострий інфаркт міокарда та анемія.

В ході дослідження виявлено, що у 61% (n = 28) випадків анемія була виявлена ще до встановлення діагнозу хронічна серцева недостатність. У 64,3% (n = 18) пацієнтів було проведено дослідження сироваткового феритину, серед них у 61,% (n = 11) показник був нижчим регламентованої норми, відповідно, був встановлений діагноз залізодефіцитна анемія. Всі пацієнти з дефіцитом феритину є коморбідними за патологіями, які вказані в **табл. 2**.

Визначено, що існує пряма залежність між ступенем тяжкості анемії та стадією хронічної серцевої недостатності. У пацієнтів з II ФК серцевої недостатності переважав легкий ступінь тяжкості анемії, відповідно у пацієнтів з III та IV ФК діагностовано було середній (60% (n=6)) та тяжкий ступінь анемії (40% (n=4)). Також важливо відмітити, що у всіх пацієнтів із виявленим залізодефіцитом був встановлений діагноз хронічна серцева недостатність III та IV ФК, у порівнянні з ХСН II ФК ($p<0,05$).

Доказано, що дефіцит заліза збільшує ризик госпіталізації пацієнтів із ХСН практично вдвічі [18, 19], а наявність супутньої хронічної ниркової

недостатності значно погіршує прогноз та призводить до більш частих негативних (летальних) наслідків.

Встановлено, що у 88,2% пацієнтів з II ФК серцевої недостатності в поєднанні з хронічною хворобою нирок, та у 66,7% пацієнтів з III-IV ФК серцевої недостатності в поєднанні з хронічною хворобою нирок до даних патологій приєднувалася лабораторно підтверджена анемія, у порівнянні з пацієнтами без ХСН (p<0,05). Хронічна хвороба нирок широко розповсюджена у пацієнтів зі серцевою недостатністю [18]. З'ясовано, що у всіх пацієнтів з III-IV ФК серцевої недостатності прогресування анемії було поступовим. Відповідно можна зробити припущення, що є прямий зв'язок між тривалістю непролікованої анемії та ступенем прогресування хронічної серцевої недостатності.

Досліджено наявність взаємозв'язку між контрастіндукованою нефропатією у пацієнтів, яким було проведено коронароангіографію (КАГ) внаслідок гострого інфаркту міокарда та супутньою анемією. Серед пацієнтів з II ФК серцевої недостатності анемія та гострий інфаркт міокарда поєднувалися у 65,2% (n = 15) пацієнтів, серед них у 20% (n = 3) виникла контрастіндукована нефропатія (КІН) після проведеної КАГ. В той же час, серед пацієнтів з III-IV ФК серцевої недостатності анемія та гострий інфаркт міокарда поєднувалися у 80% (n = 8) (p<0,05), серед них у 62,5% (n = 8) виникла контрастіндукована нефропатія (КІН) після проведеної КАГ. Таким чином можна зробити висновок, що анемія та III-IV ФК серцевої недостатності є фактором ризику виникнення ускладнень в післяопераційному періоді.

У 60% (n = 18) пацієнтів незалежно від функціонального класу серцевої недостатності анемія розвивалася після первинного ураження нирок, яке поєднувалося з цукровим діабетом 2 типу.

Висновки. Анемію можна виокремити як один з факторів ризику виникнення серцево-судинної патології, та чинників її прогресування. Існує пряма залежність між ФК серцевої недостатності та ступенем тяжкості анемії. У всіх пацієнтів з виявленим залізодефіцитом був встановлений III-IV ФК серцевої недостатності. Вже при виявленні первинних гематологічних змін, які вказують на наявність та розвиток анемії слід проводити комплексне дообстеження пацієнта та розпочинати відповідну терапію в залежності від генезу анемії, що сприятиме зниженню серцево-судинного ризику в майбутньому.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити взаємозв'язок між ефективністю патогенетичного лікування анемії у пацієнтів із серцево-судинною патологією, залізодефіцитної в тому числі, та ступенем відповіді хронічної серцевої недостатності на проведений курс терапії.

References

1. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017 Apr;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2
2. WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA CHF Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240-327. PMID: 23741058. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
3. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615-24. PMID: 24297872. PMCID: PMC3907750. doi: 10.1182/blood-2013-06-508325
5. Correale M, Paolillo S, Mercurio V, Limongelli G, Barillà F, Ruocco G, et al. Comorbidities in chronic heart failure: an update from Italian Society of Cardiology (SIC) working group on heart failure. *Eur J Intern Med*. 2020 Jan;71:23-31. PMID: 31708358. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.008
6. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016 Jan;91(1):31-8. PMID: 26408108. doi: 10.1002/ajh.24201
7. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J.* 2013 Mar;34(11):816-829. PMID: 23100285. PMCID: PMC3596759. doi: 10.1093/eurheartj/ehs224
8. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004 Dec;306(5704):2090-3. PMID: 15514116. doi: 10.1126/science.1104742
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution

of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891-975. PMID: 27207191. doi: 10.1002/ejhf.592
10. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, et al. 2019 ACC expert consensus decision pathway on risk assessment, management, and clinical trajectory of patients hospitalized with heart failure: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:1966-2011. PMID: 31526538. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001
11. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1169-1186. PMID: 31129923. doi: 10.1002/ejhf.1531
12. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A. The cardio-renal-anemia sydrome. Correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol*. 2003;60 Suppl 1S:93-102. PMID: 12940539
13. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairement worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(7):455-69. PMID: 24164864. doi: 10.1093/eurheartj/eht386
14. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904. PMID: 33197395. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4
15. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1657-1665. PMID: 17950147. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029
16. Haehling S, Gremmler U, Krumm M, Mibach F, Schön N, Taggeselle J, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:106436-43. PMID: 28229219. PMCID: PMC5442200. doi: 10.1007/s00392-016-1073-y
17. Grote Beverborg N, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia in Heart Failure: Still Relevant? *JACC Heart Fail*. 2018;6(3):201-208. PMID: 29128254. doi: 10.1016/j.jchf.2017.08.023
18. Caramelo C, Gil P. Insuficiencia combinada cardiorrenal: una clave evolutiva y terapéutica en el fallo cardíaco [Combined cardio-renal failure: a key factor in heart failure progression and therapy]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):87-90. [Spanish]. PMID: 16540027. doi: 10.1157/13084633
19. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure. *Circulation*. 2018;138:80-98. PMID: 29967232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.030099

UDC 616.155.194-06

Anemia as a Cardiovascular Risk Factor in Patients with Chronic Heart Failure

Tsyganenko I. V., Ovcharenko L. K., Zaiats Yu. B.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the clinical and prognostic significance of anemia, including iron deficiency, in patients with chronic heart failure.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted among 46 patients of the Poltava Regional Cardiovascular Center of the Poltava Regional Council, who in 2021 were on out-patient and in-patient treatment diagnosed with chronic heart failure of various functional classes. The information was collected by analyzing the data of laboratory examinations of patients during life, which were recorded in their medical records.

Results and discussion. Cardiovascular disease is identified as the leading cause of death in people regardless of age and sex worldwide. About half of all hospitalizations each year is the result of cardiovascular disease, including acute myocardial infarction, chronic heart failure, cardiomyopathy, and life-threatening cardiac arrhythmias. Increasing attention is being paid to finding the causes of cardiovascular risk, which also significantly affect the degree of manifestations and progression of certain pathogenetic changes in the human body. Recently, anemia has been increasingly singled out as one of these factors. It is proved that iron deficiency significantly reduces the quality of life, physical activity both in the presence of anemia and in its absence. Recent recommendations from the European Society of Cardiology for Heart Failure recommend that all patients with heart failure be screened for serum ferritin and transferrin, with or without anemia and iron deficiency. However, the question remains – cardiovascular risk factor.

It was found that the degree of progression of anemia is directly related to the degree of progression of chronic heart failure. In more than half of the patients, anemia was a predictor of cardiovascular disease. In patients with primary kidney disease, anemia develops in almost all cases and contributes to postoperative

complications. The degree of pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic relationship between these pathological conditions demonstrates that anemia is a marker of subclinical chronic renal failure in patients with heart failure. Thus, anemia is not only a direct factor in cardiovascular risk but also a cause of unfavorable prognosis.

Conclusion. Anemia can be identified as one of the risk factors for cardiovascular disease and factors for its progression. There is a direct relationship between functional classification of heart failure and the severity of anemia. All patients with iron deficiency were diagnosed with III-IV functional classification of heart failure. Already at the detection of primary hematological changes that indicate the presence and development of anemia, a comprehensive examination of the patient should be conducted and an appropriate therapy, depending on the genesis of anemia, which will reduce cardiovascular risk in the future, should be initiated.

Keywords: chronic heart failure, anemia, cardiovascular risk, functional class, hemoglobin.

ORCID and contributionship:
Iryna V. Tsyganenko : 0000-0003-3958-7980 [A,B,D]
Lyudmila K. Ovcharenko : 0000-0003-1089-2834 [E,F]
Yulia B. Zaiats : [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Iryna V. Tsyganenko
Poltava State Medical University,
Internal Medicine No. 2 Department
23, Shevchenko Str., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380675301401, e-mail: kmn.irina@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 05.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.206
УДК 618.19-006.03:618.145-007.61:577.6
Шаповал Ю. С.

ЕКСПРЕСІЯ ЕСТРОГЕНОВИХ І ПРОГЕСТЕРОНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У СТРОМІ ЕНДОМЕТРІЯ ЖІНОК З РІЗНИМИ ВИДАМИ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»
Запоріжжя, Україна

Мета. Визначити рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів в тканині ендометрія та з'ясувати їх взаємозв'язок з рівнем вітаміну D в крові у жінок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Матеріали та методи. Проведено обстеження жінок репродуктивного віку, у яких діагностували гіперпластичні процеси в ендометрії. Обстежених пацієнток розділили на дві групи: I група – група порівняння, в яку увійшли хворі з гіперплазією ендометрія без супутньої патології; II група – жінки, у яких, поряд з гіперплазією ендометрія, діагностували доброякісне захворювання молочних залоз у вигляді мастопатії. Для виявлення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії використовували імуногістохімічний метод із застосуванням системи візуалізації En Vision з діамінобензидином. Визначення вмісту 25-гідроксивітаміну D (25OHD) у плазмі крові проводили імуноензимним методом з використанням тест-набору 25-Hydroxy.

Результати. Встановлено, що рівень експресії ER збільшується при всіх видах гіперплазії ендометрія та посилюється при супутній мастопатії. Поряд із підвищенням рівня експресії ER в клітинах ендометрію знижується експресія PR. Встановлено, що кількість PR в основній групі знижується на 38,3 % – при гіперплазії ендометрія без атипії, на 46,3 % – при атиповій гіперплазії ендометрія та на 20,4 % – при поліпах ендометрію в порівнянні з показниками контрольної групи жінок.

Аналіз результатів показує зв'язок між формою гіперплазії та рецепторним фенотипом ендометрія. Встановлено, що найбільші зміни спостерігаються при атиповій гіперплазії ендометрія, які посилюються під час розвитку проліферативних процесів в молочних залозах.

Показаний взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з експресією естрогенових і прогестеронових рецепторів за умов гіперплазії ендометрія у жінок. Так, при зміні рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у ендометрії жінок з гіперплазією ендометрія та мастопатією, знижується концентрація вітаміну D в плазмі крові.

Висновок. Розвиток гіперпластичних процесів у ендометрії та молочних залозах відбувається на фоні підвищення експресії естрогенових рецепторів та зниження експресії прогестеронових рецепторів. При цьому у плазмі крові хворих виявлено зниження вітаміну D.

Ключові слова: естрогенові рецептори, прогестеронові рецептори, вітамін D, гіперплазія ендометрія, мастопатія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Пацієнт орієнтована тактика ведення жінок при дисгормональних порушеннях статевої сфери», № державної реєстрації 0122U000696.

Вступ. Гіперплазія ендометрія (ГЕ) являє собою спектр змін в ендометрії, які проявляються аномальним потовщенням у проліферативну фазу менструального циклу до нерегулярних гіперхроматичних уражень, схожих на ендометріоїдну аденокарциному [1]. Як правило, ГЕ викликається безперервним впливом естрогену без протидії прогестерону, синдрому полікістозних яєчників, дії тамоксифену або замісної гормональної терапії [2]. Оскільки ГЕ може прогресувати з поступовим розвитком карциноми ендометрія, то має значення пошук ранніх маркерів розвитку ГЕ з метою попередження утворення аденокарциноми. Пошук таких маркерів дозволить вчасно вибрати метод лікування ГЕ, особливо при різних її формах [3]. Сьогодні основним варіантом лікування ГЕ без атипії є циклічний прогестин, а при атиповій ГЕ – гістеректомія [4]. Однак клінічні випробування гормональної терапії і стандарти під час лікування цієї патології ще не встановлені. Крім того, терапевтичні варіанти для пацієнток репродуктивного віку з ГЕ, які бажають зберегти фертильність, є складними і вимагають нехірургічного лікування [4]. Тому, оптимальним підходом до лікування ГЕ є розробка нових терапевтичних засобів, дія яких була б спрямована на інгібування рецепторів естрогену.

Тканини молочних залоз, як і ендометрій, є гормонально-чутливими, тому естрогенові і

прогестеронові рецептори відіграють важливу роль у розвитку і циклічній регуляції їхнього розвитку в нормі. Оскільки естроген і прогестерон прямо чи опосередковано впливають на розвиток доброякісних пухлин молочних залоз, то можливий їхній проліферативний механізм дії на ці органи статевої системи [5]. У молочних залозах прогестерон діє разом з естрогеном, щоб стимулювати програми генів проліферації та виживання. В матці прогестерон, навпаки, пригнічує ріст ендометрію, викликаний естрогеном, і захищає яєчники від неопластичної трансформації [6].

Мета дослідження. Визначити рівень експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у тканині андометрія та з'ясувати їх взаємозв'язок з рівнем вітаміну D в крові жінок репродуктивного віку з гіперплазією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

Матеріал та методи дослідження. Проводити обстеження жінок репродуктивного віку – від 18 до 47 років на базі КНП «Пологовий будинок №3» ЗМЗ; КНП «10 міська лікарня» ЗМЗ, ТОВ «Вітацентр» (Запоріжжя), у яких діагностували гіперпластичні процеси в ендометрії.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Обстежених пацієнток поділили на дві групи: I група – група порівняння, в яку увійшли хворі з ГЕ без супутньої патології (n=30); II група – жінки, у яких, поряд з ГЕ, діагностували доброякісне захворювання молочних залоз у вигляді мастопатії (основна група) (n=30). До контрольної групи увійшло 30 здорових жінок.

Усіх пацієнток групи порівняння та основної групи розділили за типом ГЕ: ГЕ без атипії, атипова ГЕ, ендометріальні поліпи.

Діагноз ГЕ і мастопатії ставили після комплексного обстеження хворих, із застосуванням методів ультразвукового дослідження, мамографічного обстеження, гістероскопічного обстеження.

Для виявлення естрогенових і прогестеронових рецепторів в ендометрії використовували імуногістохімічний метод із застосуванням системи візуалізації En Vision з діамінобензидином. Гістологічні препарати тканини ендометрію фарбували гематоксиліном Майєра. Отримані результати імуногістохімічних реакцій оцінювали наступним чином: негативна «–», слабко позитивна «+», помірно позитивна «++», сильно позитивна «+++». Імуногістохімічну реакцію експресії ER і PR оцінювали з використанням подвійної класифікації напівкількісного підрахунку ядерної реакції позитивних клітин та виражали у відсотковому індексі (1 = 0–25%; 2 = 26–50%; 3 = 51–75%; 4= 76–100%) та індексі інтенсивності (1 – більшість клітин слабко забарвлені; 2 – більшість клітин помірно забарвлені; 3 – більшість клітин сильно забарвлені). Система підрахунку забарвлених клітин проводилася за інтенсивністю імуногістохімічного забарвлення. Підрахунок проводився в трьох відділах по 100 клітин в різних полях зору на мікроскопі з об'єктивом 40ˣ. Інтенсивність забарвлення оцінювали за такою шкалою:

0 – немає фарбування, 1 – слабке фарбування, 2 – помірне і 3 – сильне фарбування. Формула підрахунку:

$$\textbf{H score} = \Sigma\, Pi \times I,$$

де: Pi – відсоток клітин, забарвлених з різною інтенсивністю; I – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3.

Результати ступеня експресії рецепторів естрогену і прогестерону оцінювали за результатом H-score: 0-100 – низька, 101 і більше – висока. Сума відсоткового індексу та індексу інтенсивності коливається від 2 (найслабша реакція) до 7 (найсильніша реакція) [7].

Визначення вмісту 25-гідроксивітаміну D (25OHD) у плазмі крові проводили імуноензимним методом з використанням тест-набору 25-Hydroxy. Для конкурентного визначення 25OHD використовували поліклональні антитіла проти 25OHD і біотин-стрептавідин [8]. Концентрацію 25OHD виражали в нмоль/л плазми крові.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням програмних пакетів STATISTIKA (версія 7.0). Статистично достовірну різницю між показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента, $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Кількість функціонально повноцінних рецепторів до стероїдних гормонів – естрогенових рецепторів (ER) і прогестеронових рецепторів (PR) вказує на рецептивність ендометрія й у нормі має велике значення для успішного запліднення [9, 10]. Кількість і функціонування цих рецепторів знаходиться в тісному взаємозв'язку з гормональним фоном і його коливанням як під час нормального менструального циклу, так і за умов патології [7]. Порушення в системі рецепторів може призвести до недостатньої чутливості ендометрію під час екзогенної гормональної дії.

Аналіз результатів показав, що експресія як естрогенових, так і прогестеронових рецепторів у пацієнток з ГЕ залежала від морфологічних і функціональних властивостей залозистого епітелія і строми. Даними дослідженнями виявлено, що рівень рецепторів був нижче за умов наявності великої кількості кістозно-змінених залоз в ендометрії. Звертала на себе увагу мозаїчність експресії рецепторів до стероїдних гормонів у клітинах строми.

Результати дослідження експресії ER за показником H-score у жінок з морфологічно підтвердженою ГЕ показали, збільшення експресії ER при всіх видах ГЕ (**рис. 1**).

Так, при гіперплазії ендометрія без атипії показник H-score для ER становив 134±12,78, при атиповій ГЕ – 168±14,98, при поліпах ендометрію 126±10,33, що у 1,4 рази, у 1,8 рази та у 1,3 рази перевищувало показник контрольної групи жінок відповідно (p<0,05) (**рис. 1**).

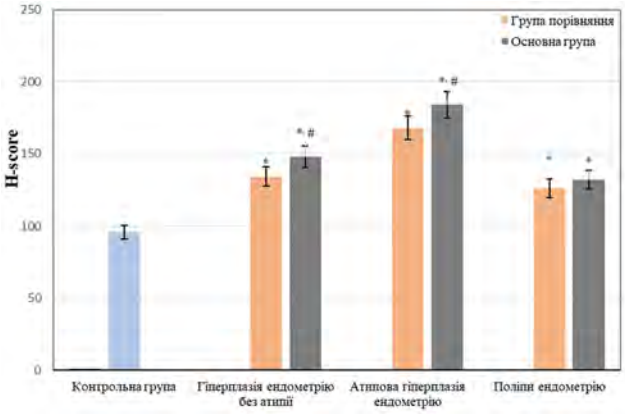

Рис. 1 – Експресія естрогенових рецепторів у стромі ендометрія жінок з різними видами гіперплазії ендометрія і мастопатії

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, p<0,05.

Імовірно, підвищення експресії ER в клітинах строми ендометрію обумовлює його проліферативну активність з формуванням ГЕ.

Експресія ER у стромі ендометрію посилювалася у пацієнток основної групи з перевищенням показника контролю у 1,5 рази, у 1,9 рази та у 1,4 рази при ГЕ без атипії, з атипією та ендометріозних поліпах відповідно (p<0,05) (**рис. 1**). Очевидно підвищення експресії ER в ядрах клітин строми ендометрію та одночасне підвищення рівня естрадіолу в крові стимулює проліферативні процеси в ендометрії [10].

Виділяють два типи ER – ER-α і ER-ß. За даними літератури показано, що варіант гена ER-α призводить до конститутивної активації транскрипції ER-α-залежних генів без гормону і, як наслідок, може призводити до трансформації клітин та пухлинної прогресії [11]. Цей же механізм може лежати в основі розвитку проліферативних процесів у тканинах молочних залоз.

Поряд із підвищенням рівня експресії ER в клітинах ендометрію знижувалася експресія PR (**рис. 2**). Встановлено, що кількість PR була меншою в групі порівняння в стромі на 28 % – при ГЕ без атипії, на 30 % – при атиповій ГЕ та на 11,7 % – при поліпах ендометрія в порівнянні з показниками контрольної групи жінок (p<0,05) (**рис. 2**).

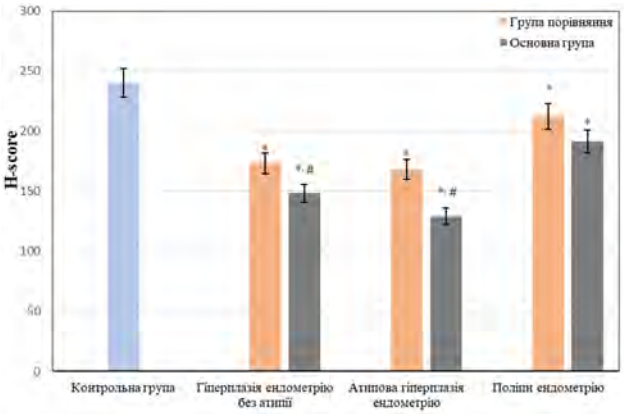

Рис. 2 – Експресія прогестеронових рецепторів у стромі ендометрію жінок з різними видами гіперпластичних процесів в ендометрії

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, p<0,05.

Дослідження експресії PR в клітинах строми ендометрію показало їх зниження в основній групі на 38,3 % – при ГЕ без атипії, на 46,3 % – при атиповій ГЕ та на 20,4 % – при поліпах ендометрію в порівнянні з показниками контрольної групи жінок (p<0,05) (**рис. 2**).

Як видно з результатів дослідження найвища експресія ER та найнижча експресія PR спостерігалася при атиповій гіперплазії ендометрію у пацієнток з поєднаною патологією ГЕ та мастопатією. Це, імовірно, пов'язано з цитоморфологічними особливостями клітин ендометрію при атиповій гіперплазії. Так, у більшості випадків атипова гіперплазія ендометрія відрізняється від інших видів за цитологічними порушеннями. На відміну від гладких, овальних ядер, що візуалізуються в ендометрії в нормі, атипові ядра кругліші та можуть мати нерівномірну мембрану. Хроматин часто масивний і нерівномірно розсіяний, що надає клітинам везикулярного вигляду, також відзначаються збільшені ядерця. Спостерігається істина стратифікація шарів клітин та втрата полярності по відношенню до базальної мембрани. При атиповій ГЕ поширеність гіперпластичного процесу виявляється у значній частині ендометрію, а не в ізольованих ділянках [12].

Поряд з цим, при гіперплазії ендометрію без атипії виявляється неправильна архітектура і невелика кількість строми. Можливий також розвиток базальної гіперплазії з потовщенням базального шару слизової оболонки за рахунок проліферації залоз, розташованих у компактному шарі ендометрію, і стромальної гіперплазії з появою великих, поліморфних ядер клітин строми. Цитологічно епітеліальні клітини характеризуються псевдостратифікацією (від одного до чотирьох шарів клітин), наявністю рівноовальних ядер з рівномірно розташованим хроматином, непомітними ядерцями і змінним числом мітозів. Деструкція клітин менш виражена ніж при атиповій ГЕ, що очевидно і пов'язано з менш вираженими змінами рецепторів стероїдних гормонів [12].

Зміни рівня досліджуваних рецепторів можуть вказувати на напрямок патологічного процесу. На інтенсивність проліферативних процесів може впливати і вітамін D, оскільки у жіночих репродуктивних органах наявні рецептори вітаміну D.

Встановлено, що при зміні рівня експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у організмі жінок, хворих ГЕ та мастопатію, змінюється і вітамін D-статус. Так, у всіх пацієнток з ГЕ знижувався рівень гідроксильованої форми вітаміну D – 25(OH)D. Зниження рівня 25(OH)D спостерігалося у плазмі крові у 2,8 рази – при ГЕ без атипії, у 3,8 рази – при атипових ГЕ та у 2,5 рази – при поліпах ендометрія порівняно з показниками здорових жінок (p<0,05) (**рис. 3**).

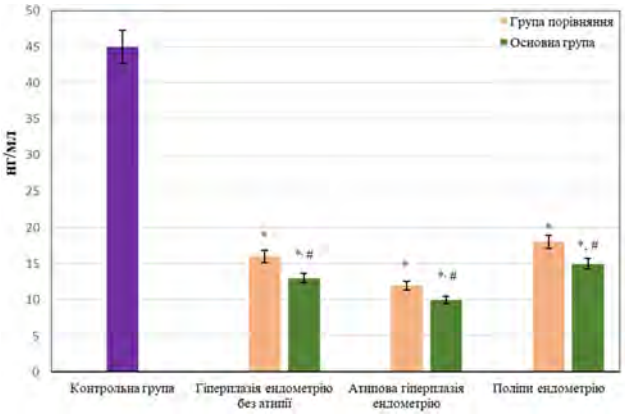

Рис. 3 – Рівень вітаміну D в плазмі крові жінок з різними видами гіперпластичних процесів у ендометрії

Примітки: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи; # – статистично достовірна різниця порівняно з показниками групи порівняння, p<0,05.

Подібна тенденція спостерігалася при поєднаних доброякісних проліферативних захворюваннях жіночої репродуктивної системи – ГЕ і мастопатії. Так, у пацієнток основної групи спостерігалося зниження рівня 25(OH)D у плазмі крові у 3,5 рази – при ГЕ без атипії, у 4,5 рази при атиповій ГЕ та у 3 рази – при поліпах ендометрія порівняно з показниками здорових жінок (p<0,05) (**рис. 3**). Як видно з результатів при поєднаних проліферативних процесах репродуктивних органів жінок суттєво знижувався рівень вітаміну D. На такому фоні в організмі можуть додатково посилюватися проліферативні процеси, оскільки вітамін D бере участь у регуляції проліферації і диференціації клітин усіх органів і тканин [13]. Тому, при його зниженні не реалізується його антипроліферативна і стимулююча диференціювання клітин активність, що буде посилювати патологічний процес.

Результати дослідження показали взаємозв'язок дефіциту вітаміну D з експресією естрогенових і прогестеронових рецепторів за умов ГЕ у жінок, які посилюються при поєднаній патології у вигляді мастопатії. Враховуючи плейотропні ефекти вітаміну D [14], можна стверджувати, що нормалізація вітамін D-статусу може покращити дисгормональні процеси репродуктивних органів. Імовірно, вітамін D впливає на репродуктивні органи як безпосередньо, через зв'язування зі своїм рецептором (рецептори вітаміну D у жінок виявляються в клітинах ендометрія, яєчника, фаллопієвих труб тощо), так і опосередковано – через стимуляцію синтезу стероїдних гормонів, які потрібні для нормального дозрівання ендометрія та фолікулів [14].

Аналіз результатів показує зв'язок між формою гіперплазії та рецепторним фенотипом ендометрія. Встановлено, що найбільші зміни спостерігалися при атиповій гіперплазії ендометрія, які посилювалися під час розвитку проліферативних процесів в молочних залозах. ER і PR виявляються як в епітеліальних, так і в стромальних клітинах ендометрію. ER і PR відносяться до суперродини ядерних рецепторів стероїдних гормонів, вони є ліганд-активованими транскрипційними факторами, що беруть участь у гормон-опосередкованій сигналізації та інгібуванні експресії генів, а також у клітинній проліферації та диференціації в різних органах-мішенях до відповідних гормонів [9, 10]. У відповідь на введення естрогенів та збільшення експресії ER може збільшуватися проліферація клітин ендометрію і молочних залоз, при цьому знижується протидія прогестерону, рівень якого знижений поряд із зниженням експресії PR в клітинах. Ці зміни в організмі жінки відбуваються на фоні дефіциту вітаміну D, що необхідно враховувати під час вибору схеми терапії.

Результати даних досліджень вказують на те, що для жінок з поєднаною доброякісною дисгормональною патологією репродуктивних органів змінюється рівень естрогенових і прогестеронових рецепторів на фоні зниження вітаміну D.

Висновки. Розвиток гіперпластичних процесів у ендометрії та молочних залозах відбувається на

фоні підвищення експресії естрогенових рецепторів та зниження експресії прогестеронових рецепторів. При цьому у плазмі крові хворих виявлено зниження вітаміну D. Виявлені зміни посилюються у пацієнток з атиповою гіперплазією ендометрія, що необхідно враховувати при розробці та впровадженні у практику діагностично-лікувальних алгоритмів, що сприятиме зниженню проліферативних процесів в ендометрії і молочних залозах.

Перспективи подальших досліджень. Майбутні дослідження повинні бути зосередженні на оцінці нової стратегії лікування, яка була б спрямована на інгібування шляхів патогенезу естрадіол-індукованої ГЕ та зниження неконтрольованої проліферації клітин молочних залоз, що покращить найближчі та віддалені наслідки лікування.

References

1. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy.* 2021;17(5):1077-1095. PMID: 32401642. PMCID: PMC8143243. doi: 10.1080/15548627.2020.1752548
2. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-03):129-143. PMID: 33032339. PMCID: PMC7932680. doi: 10.1055/s-0040-1716687
3. Jonusiene V, Sasnauskiene A. Notch and endometrial cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1287:47-57. PMID: 33034025. doi: 10.1007/978-3-030-55031-8_4
4. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1):e8. PMID: 26463434. PMCID: PMC4695458. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8
5. Sampayo R, Recouvreux S, Simian M. The hyperplastic phenotype in PR-A and PR-B transgenic mice: lessons on the role of estrogen and progesterone receptors in the mouse mammary gland and breast cancer. *Vitam Horm*. 2013;93:185-201. PMID: 23810007. doi: 10.1016/B978-0-12-416673-8.00012-5
6. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94 Suppl 161:8-16. PMID: 26358238. doi: 10.1111/aogs.12771
7. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-3. PMID: 17478359. doi: 10.1016/j.jmig.2006.10.022
8. Mazanova AO, Shymanskyy IO, Velyky M. Development and validation of immunoenzyme test-system for determination of 25-hydroxyvitamin D in blood serum. *Biotechnol ACTA.* 2016;9(2):28-36. doi: 10.15407/biotech9.02.028
9. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocr Rev*. 2013;34(1):130-62. PMID: 23303565. PMCID: PMC3565104. doi: 10.1210/er.2012-1043
10. Daniel AR, Gaviglio AL, Knutson TP, Ostrander JH, D'Assoro AB, Ravindranathan P, et al. Progesterone receptor-B enhances estrogen responsiveness of breast cancer cells via scaffolding PELP1- and estrogen receptor-containing transcription complexes. *Oncogene*. 2015;34(4):506-15. PMID: 24469035. PMCID: PMC4112172. doi: 10.1038/onc.2013.579
11. Arnal JF, Lenfant F, Metivier R, Flouriot G, Henrion D, Adlanmerini M, et al. Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: from tissue specificity to medical implications. *Physiol Rev*. 2017;97(3):1045-1087. PMID: 28539435. doi: 10.1152/physrev.00024.2016
12. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):232-254. PMID: 27920066. PMCID: PMC5850217. doi: 10.1093/humupd/dmw042
13. Shymanskyi IO, Ketsa OV, Marchenko MM, Veliky MM Liver cytochrome P450-hydroxylation system of tumor-bearing rats under the influence of ω-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D3. *Ukr Biochem J*. 2018;90(4):36-44. doi: 10.15407/ubj90.04.036
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408. PMID: 26681795. PMCID: PMC4839493. doi: 10.1152/physrev.00014.2015

UDC 618.19-006.03:618.145-007.61:577.6

Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in the Endometrial Stroma of Women with Different Types of Endometrial Hyperplasia and Benign Breast Tumors

Shapoval Yu. S.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the level of expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial tissue and to determine their relationship with the level of vitamin D in the blood of women of childbearing age with endometrial hyperplasia and benign breast tumors.

Materials and methods. Examination of women of reproductive age who were diagnosed with hyperplastic processes in the endometrium was carried out. The examined patients were divided into two groups: Group I – the comparison group, which included patients with endometrial hyperplasia without concomitant pathology; Group II – women who, along with endometrial hyperplasia, were diagnosed with benign breast disease in the form of mastopathy. An immunohistochemical method using the En Vision imaging system with diaminobenzidine was used to detect estrogen and progesterone receptors in the endometrium. Determination of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) content in blood plasma was performed by enzyme-linked immunosorbent assay using the 25-Hydroxy test kit.

Results and discussion. It was found that the level of estrogen receptors expression increases in all types of endometrial hyperplasia and is exacerbated in concomitant mastopathy. Along with the increase in the level of estrogen receptors expression in endometrial cells, the expression of progesterone receptors decreases. It was found that the amount of progesterone receptors in the main group decreased by 38.3% – in endometrial hyperplasia without atypia, by 46.3% – in atypical endometrial hyperplasia and by 20.4% – in endometrial polyps compared with the control group of women.

Analysis of the results shows an association between the form of hyperplasia and the receptor phenotype of the endometrium. It is established that the greatest changes are observed in atypical endometrial hyperplasia, which are exacerbated during the development of proliferative processes in the mammary glands.

The relationship between vitamin D deficiency and estrogen and progesterone receptor expression in women with endometrial hyperplasia has been shown. Thus, when the level of estrogen and progesterone receptors changes in the endometrium of women with endometrial hyperplasia and mastopathy, the concentration of vitamin D in blood plasma decreases.

Conclusion. The development of hyperplastic processes in the endometrium and mammary glands occurs against the background of increased expression of estrogen receptors and decreased expression of progesterone receptors. At the same time in the blood plasma of patients a decrease in vitamin D was revealed.

Keywords: estrogen receptors, progesterone receptors, vitamin D, endometrial hyperplasia, mastopathy.

ORCID and contributionship:
Julia Shapoval : 0000-0001-5552-9970 [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Julia Shapoval
Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine
Obstetrics and Gynecology Department
20, Vinter Boulevard, Zaporizhia 69041, Ukraine
tel: +380507519089, e-mail: katerinalavra@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.212
УДК 616.314–002.155–031.8–071
Горбань І. І., Микиєвич Н. І.,
Пасічник М. А., Яричківська Н. В.

ДОСЛІДЖЕННЯ АКТИВНОСТІ КАРІОЗНОГО ПРОЦЕСУ У ОСІБ РІЗНОГО ВІКУ, ЗА ДОПОМОГОЮ ІНДЕКСНОЇ ОЦІНКИ КПВ ТА ICDAS

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Метою дослідження було оцінити активність розвитку каріозного процесу у осіб різного віку, за допомогою індексної оцінки КПВ та ICDAS.

Матеріали і методи. У дослідженні брали участь 53 особи, які були розділені у групи: група 1 – 16 осіб віком від 18 до 25 років, 2 група – 20 осіб віком від 26 до 35 років та 3 група – 17 осіб віком від 36 до 45 років. Інтенсивність карієсу визначали за допомогою індексу КПВ. Для оцінки активності каріозного ураження використовували індекс ICDAS .

Результати. Показники індексу КПВ у групі осіб віком 18-25 років, вірогідно різнились ($p < 0,05$) від показників обстежених віком 26-45 років. У віковій групі 36-45 років показники були вищими ніж у групі 26-35 років, проте істотної різниці ($p > 0,05$) не виявлено.

У осіб 1-ї групи частка пломбованих зубів склала 61,5 %, зубів уражених карієсом виявлено у 29,4%, а видалених зубів – у 9,1%. У обстежених 2-ї групи показник пломбованих зубів був нижчим у порівнянні з 1-ю групою, частка каріозних зубів зросла і становила 35,0 %, а також збільшилась кількість видалених зубів – 16,4 %. У 3-й групі частка уражених карієсом зубів була нижчою ніж у 1-й та 2-й групах та склала 27,3 %, частка пломбованих зубів становила 46,2 %, що є нижчим ніж у інших групах, проте частка видалених зубів була найвищою з обстежених груп та дорівнювала 26,5 %.

Дослідження глибини поширення карієсу в емалі та дентині згідно системи ICDAS показало, що у пацієнтів вікової групи 18–25 років серед усіх уражених карієсом зубів у 71,4 % виявили карієс емалі, що становило середню кількість 1,81±0,2 зуба і у 28,6 % – ураження дентину, що становило середню кількість 0,68±0,2. У пацієнтів вікової групи 26–35 років під коди 1-3 підпадало 41,0 % уражених зубів (середній показник 2,05±0,1 зуба) і під код 4-6 підпадало 59,0 % уражених зубів (середній показник 2,95±0,2 зуба). У пацієнтів найстаршої вікової групи кількість уражених карієсом зубів з кодом 1-3 становила 27,9 % (середній показник 1,12±0,1 зуба) і з кодом 4-6 зафіксовано 72,1 % (середній показник 2,88±0,2 зуба).

Висновки. Із збільшенням віку пацієнтів знижується частка запломбованих зубів, проте зростає частка видалених зубів. Найвища відсоткова кількість уражених карієсом зубів виявлена у 3-й групі.

Із збільшенням віку пацієнтів, збільшується як середня кількість уражених зубів, так кількість каріозних зубів із зруйнованим дентином на кожного з обстежених.

Ключові слова: карієс, індексна оцінка, система ICDAS, інтенсивність карієсу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розпрацювання і застосування нових методів діагностики, профілактики і лікування захворювань ендодонта і пародонта», № держ. реєстрації 0120U002139.

Вступ. Карієс зубів та його ускладнення на сьогодні залишаються однією з найактуальніших проблем стоматології. Каріозний процес є поліетіологічним захворювання, в основі патогенезу якого лежить прогресуюча демінералізація емалі, а тверді тканини зуба у різний віковий період мають відмінну сприйнятливість до дії карієсогенних чинників [1, 2]. Невчасна діагностика та лікування даного захворювання може в подальшому може мати негативні наслідки для здоров'я пацієнтів, особливо молодого працездатного віку [3].

Найбільш поширений показник, який використовують для виявлення активності каріозного процесу є індекс КПВ, однак цей індикатор характеризує ситуацію враховуючи, зокрема, як наслідки нелікованого процесу так і результати лікування, але не описує глибини каріозного ураження у різних твердих тканинах [4]. Особливо це важливо при виявленні демінералізаційного процесу на ранньому етапі. Тому, розпрацьовані значення, які дають змогу вивчити активність каріозних уражень спираючись на клінічні і та гістологічні дані. До таких критеріїв відносять індекс ICDAS (International Caries Detection and Assessment System) [5, 6, 7]. Цей індекс окрім детальної клінічної картини дає змогу спостерігати за розвитком каріозного процесу та планувати адекватне лікування. Проте, для найбільш повного розуміння інтенсивності карієсу необхідно проводити розгорнуте дослідження та застосовувати критерії оцінки, як КПВ так і ICDAS [8].

Мета дослідження – оцінити активність розвитку каріозного процесу у осіб різного віку, за допомогою індексної оцінки КПВ та ICDAS.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні брали участь 53 особи у яких діагностовано карієс твердих тканин зубів. Усіх учасників було розділено у групи відповідно до віку, а саме: група I – 16 осіб віком від 18 до 25 років, II група – 20 осіб віком від 26 до 35 років та III група – 17 осіб віком від 36 до 45 років. Соматичні та інфекційні захворювання хворі заперечували. Усі пацієнти перебували на обстеженні у клініці кафедри терапевтичної стоматології та Стоматологічного медичного центру Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Інтенсивність карієсу визначали за допомогою індексу КПВ, який становив загальну суму каріозних (К), пломбованих (П) і видалених (В) зубів у одного обстеженого. Отримані результати описували наступним чином: 0,2-1,5 бала – дуже низький; 1,6-6,2 бала – низький; 6,3-12,7 бала середній; 12,8-16,2 бала високий; більший за 16,3 бала – дуже високий.

Для оцінки активності каріозного ураження використовували Міжнародну систему виявлення та оцінки карієсу зубів ICDAS. Виконання цього тесту є візуальне з допомогою зондування очищених та сухих поверхнях зубів. Отримані дані клінічних досліджень відповідали певним критеріям, які позначали відповідними кодами: 0 – тверді тканин зуба інтактні, 1 – початкові візуальні зміни емалі, 2 – виражені візуальні зміни емалі, 3 – локалізоване руйнування емалі, 4 – тінь дентину, який просвічує під емаллю, з можливим руйнуванням емалі, 5 – виражена порожнина з оголенням дентину, 6 – глибока порожнина з оголеним дентином.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою комп'ютерної програми для варіаційно-статистичного аналізу даних медико-біологічних досліджень «GraphPad Prism 5». Для визначення вірогідної різниці між середніми показниками варіант у порівнюваних групах використовували t-тест (парний та непарний). Достовірною вважали різницю між порівнюваними групами при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У **таблиці 1** представлені результати дослідження індексу КПВ та часток «К», «П» і «В» у пацієнтів різних вікових груп.

Таблиця 1 – Показники індексу КПВ та його часток у осіб усіх груп

Показник	1 група n=16	2 група n=20	3 група n=17	P
КПВ, бали	8,94 ± 0,34	14,30 ± 0,28	14,65 ± 0,26	P^1, P^2
частка «К»	2,63 ± 0,15	5,00 ± 0,23»	4,0 ± 0,15	P^1, P^2, P^3
частка «П»	5,50 ± 0,32	6,95 ± 0,34	6,77 ± 0,44	P^1, P^2
частка «В»	0,81 ± 0,23	2,35 ± 0,19	3,88 ± 0,37	P^1, P^2, P^3

Примітки: P^1 - вірогідна різниця ($p < 0,05$) між групами 1 і 2; P^2 - вірогідна різниця ($p < 0,05$) між групами 1 і 3; P^3- вірогідна різниця ($p < 0,05$) між групами 2 і 3.

Аналізуючи отримані результати індексу КПВ, бачимо, що показники у групі осіб віком 18-25 років, вірогідно різнились ($p < 0,05$) від показників обстежених віком 26-45 років. Дані дослідження засвідчили, що у віковій групі 36-45 років показники були вищими ніж у групі 26-35 років, проте істотної різниці ($p > 0,05$) не виявлено. Можна стверджувати про різке зростання індексу КПВ у пацієнтів основного працездатного віку, а саме осіб 2 та 3 груп порівняно з особами молодого працездатного віку 1 групи (**рисунок 1**).

У осіб 2-ї групи частка «К» була найбільшою і вірогідно ($p < 0,05$) перевищувала аналогічні показники у обстежених 1-ї та 3-ї груп. Так само компонент «П» у 2 групі був найвищим серед всіх

Рисунок 1 – Відсотковий вміст часток «К», «П» та «В» у структурі індексу КПВ у досліджуваних групах

обстежених, проте істотно (p <0,05) перевищував дані, отримані тільки у обстежених 1-ї групи. Результати дослідження засвідчили, що частка «В» була найбільшою у осіб 3-ї групи, ці показники вірогідно (p <0,05) перевищували результати у осіб 1-ї та 2-ї груп (**рисунок 1**).

У осіб 1-ї групи частка «П» склала 61,5 %, зубів уражених карієсом виявлено у 29,4%, а видалених зубів – у 9,1%. Натомість, у обстежених 2-ї групи показник пломбованих зубів був нижчим у порівнянні з 1-ю групою, частка каріозних зубів зросла і становила 35,0 %, а також збільшилась кількість видалених зубів – 16,4 %. У 3-й групі частка уражених карієсом зубів була нижчою ніж у 1-й та 2-й групах та склала 27,3 %, частка пломбованих зубів становила 46,2 %, що є нижчим ніж у інших групах, проте частка видалених зубів була найвищою з обстежених груп та дорівнювала 26,5 %. Отже, судячи із результатів проведених досліджень, бачимо, що із збільшенням віку обстежених знижується частка пломбованих зубів, натомість зростає частка видалених зубів. Крім цього, найвища відсоткова кількість уражених карієсом зубів виявлена у групі осіб віком 26-35 років (**рисунок 1**).

У **таблиці 2** показано результат дослідження глибини поширення карієсу в емалі та дентині згідно системи ICDAS. Згідно з отриманими даними у пацієнтів вікової групи 18–25 років серед усіх уражених карієсом зубів у 71,4 % виявили карієс емалі, що становило середню кількість 1,81±0,2 зуба (підпадали під коди 1-3) і у 28,6 % – ураження дентину, що становило середню кількість 0,68±0,2 (підпадали під коди 4-6). У пацієнтів вікової групи 26–35 років під коди 1-3 підпадало 41,0 % уражених зубів (середній показник 2,05±0,1 зуба) і під код 4-6 підпадало 59,0 % уражених зубів (середній показник 2,95±0,2 зуба). У пацієнтів найстаршої вікової групи кількість уражених карієсом зубів з кодом 1-3 становила 27,9 % (середній показник 1,12±0,1 зуба) і з кодом 4-6 зафіксовано 72,1 % (середній показник 2,88±0,2 зуба). Отримані результати свідчать про наростання глибини ураження твердих тканин зубів із збільшенням віку пацієнтів та збільшення середньої кількості уражених зубів з руйнуванням дентину на кожного з обстежених.

Таблиця 2 – Розподіл кодів ICDAS серед уражених зубів пацієнтів усіх груп

Коди	Група I n зубів/%	Група II n зубів/%	Група III n зубів/%
з 1–3 код	30 / 71,41,81	41 / 41,0	19 / 27,9
з 4–6 код	12 / 28,6	59 / 59,0	49 / 72,1
всього зубів	42 / 100	100/100	68/100

Отримані в роботі результати знайшли підтвердження й у дослідженнях Смоляр Н.І., Чухрай Н.Л. [8], Лучинського М.А. і співавт. [9], Клітинської О.В. [1], які вказують на значні збільшення розвитку карієсу зубів та його ускладнень. Однак, проведені нами дослідження описують інтенсивність ураження карієсом у осіб дорослого віку, що на сьогодні залишається однією з актуальних проблем стоматології.

Висновки. Встановлено, що із збільшенням віку обстежених пацієнтів знижується частка запломбованих зубів, проте зростає частка видалених зубів. Найвища відсоткова кількість уражених карієсом зубів виявлена у групі осіб віком 26-35 років.

Із збільшенням віку пацієнтів, збільшується як середня кількість уражених зубів, так кількість каріозних зубів із зруйнованим дентином на кожного з обстежених.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. У подальшому планується провести дослідження резистентності емалі зубів у осіб інших вікових груп (46-55 та 56-65 років), а також розпрацювати оптимальні методи лікування та профілактики уражень твердих тканин для кожної з вікових груп.

References

1. Klitinska OV, Zorivchak TI, Shetelya VV. Kariyesrezistentnist – kriteriy stomatolohichnoho statusu ditey ta pidlitkiv [Carriage resistance is a criterion for the dental status of children and adolescents]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2021;2(30):13-9. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.02.013
2. Duda KM, Lebid OI. Poshyrennya stomatolohichnykh zakhvoryuvan sered ditey vikom 6–9 rokiv [Prevalence of dental diseases among children aged 6-9 years]. *Klin Stomatol.* 2019;1:48-51. [Ukrainian]

3. Opanasiuk AS. Poshyrenist vtorynnoi adentii u naselennia riznykh raioniv m. Kyieva [The width of the secondary adentia among the population of different districts of Kiev]. *Visnyk stomatolohii*. 2019;21(32):46–9. [Ukrainian]. doi: 10.35220/2078-8916-2019-32-2-46-49
4. Khomenko LO, Bidenko NV Rannii kariies tymchasovykh zubiv: perspektyvy vyrishennia problemy [Early caries of thymus teeth: prospects for the solution of the problem]. *Klin Stomatol*. 2021;1-2:64–8. [Ukrainian]
5. Dikmen B. Icdas II criteria (international caries detection and assessment system. *J Istanb Univ Fac Dent*. 2015;49(3):63–72. PMID: 28955548. PMCID: PMC5573507. doi: 10.17096/jiufd.38691
6. Gudipaneni RK, Alkuwaykibi AS, Ganji KK, Bandela V, Karobari MI, Hsiao C-Y, et al. Assessment of caries diagnostic thresholds of DMFT, ICDAS II and CAST in the estimation of caries prevalence rate in first permanent molars in early permanent dentition - a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2022;22:133. PMID: 35443630. PMCID: PMC9022274. doi: 10.1186/s12903-022-02134-0
7. Melnyk VS, Horzov LF, Melnyk SV, Duhanchyk YaI. Otsinka karioznykh urazhen zubiv za kryteriiem indeksu ICDASII [Evaluation of carious lesions of teeth according to the criterion of the ICDASII index]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2021;21(1):76-80. [Ukrainian]
8. Smoliar NI, Chukhrai NL. Porivnialna otsinka urazhenosti kariiesom postiinykh zubiv u ditei iz vykorystanniam indeksiv NIK, ICDAS i yakosti yikhnoho stomatolohichnoho zdorovia za kryteriiamy EGOHID [Comparable assessment of caries incidence of permanent teeth in children according to HIK, ICDAS and the quality of their dental health according to EGOHID criteria]. *Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2016;1(2):84-9. [Ukrainian]
9. Luchynskyy MA. Vplyv nespryyatlyvykh ekologichnykh chynnykiv na stan stomatologichnogo zdorov'ya ditey (oglyad literatury) [Influx of unfriendly environmental officials on the camp of dental health of children (a review of the literature)]. *Ukrainskyy stomatologichnyy almanakh*. 2015;6:76-80.

UDC 616.314–002.155–031.8–071

Study of Activity of the Carious Process in People of Different Ages Using the Index Assessment of DMF and ICDAS

Horban I. I., Mykyyevych N. I., Pasichnyk M. A., Jarychkivska N. V.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the activity of the carious process in people of different ages using the assessment of the Decayed, Missing, and Filled Teeth and the International Caries Detection and Assessment System index.

Materials and methods. The study involved 53 people who were divided into groups: group 1 – 16 people aged 18 to 25 years, group 2 – 20 people aged 26 to 35 years and group 3 – 17 people aged 36 to 45 years. The intensity of caries was determined using the Decayed, Missing, and Filled Teeth index. The International Caries Detection and Assessment System index was used to assess the activity of carious lesions.

Results. The indicators of the Decayed, Missing, and Filled Teeth index in the group of people aged 18-25 years significantly differed ($p < 0.05$) from the indicators in the group of people aged 26-45 years. In the group of people aged 36-45 years the indicators were higher than in the group of people aged 26-45 years, but no significant difference ($p > 0.05$) was found.

In the group of people aged 18-25 years the share of filled teeth was 61.5%, teeth affected by caries were found in 29.4%, and removed teeth – in 9.1%. In the group of people aged 26-45 years, the rate of filled teeth was lower compared to people of the 1st group, the share of carious teeth increased up to 35.0%, and the number of removed teeth increased up to 16.4%. In the group of people aged 36-45 years the share of teeth affected by caries was lower than in the 1st and 2nd groups and was equal to 27.3%, the share of filled teeth was 46.2%, which is lower than in other groups, but the share of removed teeth was the highest of the groups which were examined and was 26.5%. The results indicate a rapid increase in the intensity of caries in patients of main working age, namely persons of the 2nd and 3rd groups compared with persons of young working age of the 1st group.

The study of the depth of caries in enamel and dentin according to the International Caries Detection and Assessment System showed that in patients aged 18-25 years, from all teeth which are affected by caries in 71.4% enamel caries was found, which averaged 1.81 ± 0.2 teeth and in 28.6% – dentin lesions, which was an average of 0.68 ± 0.2. In patients aged 26-35 years, codes 1-3 accounted for 41.0% of affected teeth (mean 2.05 ± 0.1 teeth) and code 4-6 accounted for 59.0% of affected teeth (average 2.95 ± 0.2 teeth). In patients of the oldest age group, the number of teeth affected by caries with a code of 1-3 was 27.9% (average of 1.12 ± 0.1 teeth) and with a code of 4-6 was 72.1% (average of 2.88 ± 0.2 teeth).

Conclusion. As the age of patients increases, the proportion of filled teeth decreases, but the proportion of removed teeth increases. The highest percentage of teeth affected by caries was found in the 3rd group.

As the age of patients increases, both the average number of carious teeth and the number of teeth with damage dentin increase.

Keywords: caries, index assessment, International Caries Detection and Assessment System, caries intensity.

ORCID and contributionship:
Ivanna Horban : 0000-0001-9406-5435 [A,B,C,D,F]
Nataliya Mykyyevych : 0000-0003-3285-7570 [E,F]
Maryana Pasichnyk : 0000-0003-3437-7554 [B,C]
Nataliya Yarichkivska : 0000-0002-5282-3637 [A,B.C,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Ivanna Horban
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Therapeutic Dentistry Department
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
tel. +380977002900, e-mail: ivanna.horban77@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.217
УДК 616.314.1-07]:611.711-001
Кулигіна В. М.[1], Пилипюк О. Ю.[2], Дорош І. О.[2], Гаджула Н. Г.[2], Повшенюк А. В.[2]

ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ ПСИХОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХВОРИХ НА ГЛОСОДИНІЮ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

[1] ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна
[2] Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

Мета. Вивчити ефективність впровадження розпрацьованого методу комплексного лікування хворих з глосодинію за показниками психологічного обстеження після лікування пацієнтів.

Матеріали та методи. Проведено дослідження психологічних особливостей (за показниками опитувальників СМОЛ, PEN, Ч.Д. Спілбергера) 49 хворих на глосодинію віком від 46 до 65 років через 1 рік після комплексного лікування, які згідно вікової класифікації А.А. Маркосян поділено на 2 групи: II періоду зрілого віку (14 осіб основної групи, 14 – порівняльної) і літнього (відповідно 11 і 10 осіб). Лікування основної групи хворих проводили за розробленим нами методом, порівнювальної – за традиційним.

Результати. Дослідження психологічного стану виявило його покращення у основній групі пацієнтів з глосодинією. На це вказувало достовірне підвищення контролю над емоціями (шкала К), менш вираженого психологічного дискомфорту (F) та драматизації проблем у зв'язку з захворюванням (F – K). Істотне зниження емоційної лабільності (на 33,3% в II періоді зрілого віку і на 38,7% – в літньому), імпульсивності (на 15,6 і 11,2%), конституціонально обумовленої тривожності (на 29,6 і 30,9%) та поєднання з статистично значимими підвищеннями шкал «сильного» регістру – 6-ої (на 32,9 і 30,3%) та 9-ої (на 36,9 і 23,9%) у профілі особистості СМОЛ свідчили про нормалізацію психоемоційної сфери, зменшення внутрішнього протиріччя та підвищення оптимістичного погляду щодо подолання проблем з хворобою. Вірогідне зниження рівня нейротизму за опитувальником Ганса та Сибілли Айзенк (відповідно на 25,3 і 42%, при $p<0,001$), підтверджували високу ефективність використання психотропного препарату персен у комбінуванні з габапентином або лірикою та енеріоном при лікуванні хворих на глосодинію.

Висновки. Після проведення лікування у хворих основної групи із застосуванням седативних, вітамінних та протисудомних препаратів в поліструктурі особистісного профілю встановлено нормалізацію психоемоційної сфери. Позитивна динаміка психологічного стану хворих вказувала на високу ефективність його корекції за допомогою запропонованого методу.

Ключові слова: глосодинія, лікування, психологічне тестування.

Зв'язок роботи з науковими програмами планами, темами. Дана стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ВНМУ ім. М. І. Пирогова на тему «Сучасні тенденції та новітні технології в діагностиці та лікуванні одонтопатології, захворювань тканин пародонту та слизової оболонки порожнини рота», № державної реєстрації 0118U005471.

Вступ. Глосодинія відноситься до хронічних стоматологічних захворювань і проявляється парестезіями в області язика та інших ділянках слизової оболонки порожнини рота і шкіри обличчя без видимих запальних та інших морфологічних змін [1, 2, 3]. Дане захворювання має багато синонімів як у вітчизняній, так і зарубіжній літературі: глосалгія, стомалгія, синдром печіння язика або порожнини рота, вегетоз язика, сенсорний невроз язика, больовий та парестетичний синдром тощо [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Серед українських вчених найбільшого розповсюдження набули терміни глосалгія і глосодинія. Діагноз глосалгія (glossalgia, від грец. glossa – язик, algos - біль) не відповідає клінічній симптоматиці глосодинії, оскільки супроводжується відчуттями печіння, пощипування, поколювання, оніміння, «ковзання мурашок», «язик посипаний перцем» або «ошпарений кип'ятком», що не переходять у біль. Виходячи з клінічного перебігу і даних окремих ланок патогенезу найбільш повно характеризує дану хворобу термін глосодинія. За міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду глосодинія віднесена до «Хвороб порожнини рота» (К 14.6).

Відомо, що глосодинія на етапі формування захворювання характеризується клінічною гетерогенністю із залученням психологічних та неврологічних розладів і соматичних патологій. З урахуванням зростання значимості психотравмуючих чинників, як однієї з причин розвитку даного захворювання, попередньо вивчені психологічні особливості хворих на глосодинію у порівнянні зі

здоровими особами за показниками тестування: клінічно орієнтованого Міні-мульт – СМОЛ, PEN Ганса та Сибілли Айзенк і Ч. Д. Спілбергера [11]. Також розроблений і впроваджений метод комплексного лікування цієї хвороби [12].

Мета дослідження. Вивчення ефективності розпрацьованого методу комплексного лікування хворих на глосодинію за показниками психологічного обстеження.

Матеріали та методи дослідження. Проведена оцінка особливостей психологічного стану 49 пацієнтів з глосодинією у процесі комплексного лікування, які поділено на 2 групи за класифікацією А.А. Маркосян [13]: II періоду зрілого віку (14 осіб основної групи, 14 – порівняльної) і літнього (відповідно 11 і 10 осіб). Дослідження проводились на базі кафедри терапевтичної стоматології Вінницького національно медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Лікування дослідної групи пацієнтів з глосодинією включало призначення препаратів: габапентин 0,3 мг (Фарма Старт, Україна) після прийому їжі за схемою виробника (перша доба – по 1 табл. 1 рази на день; друга доба – по 1 табл. 2 рази на день; третя доба – по 1 табл. 3 рази на день; з 4 по 14 добу – по 1 табл. 3 рази на день) протягом 14 днів. При неефективності призначали препарат Лірика (Пфайзер, Німеччина): по 75 мг 2 рази на день, за необхідністю – по 150 мг. З метою впливу на центральну та вегетативну нервову систему призначали препарати Персен (Сандос, Словенія – по 1 капс. 3 рази на день) курсом 4 тижні і Енеріон 0,2 (Серв'є Індастрі, Франція – по 1 табл. 2 рази на день після їди) протягом 4 тижнів. Для покращення кровообігу в мікроциркуляторному руслі призначали препарат Трентал 0,1 (Санофія – Авантіс, Індія – по 2 табл. 2 рази на день після прийому їжі), курсом 14 днів. При гіпосалівації рекомендували настій мати-й-мачухи по ½ склянки 3 рази на день протягом 14 днів.

Місцево: блокади язикового нерва (1 мл 2% розчину вітаміну B_1 з 2 мл 2% розчину лідокаїну з обох сторін почергово), 10 процедур щоденно; ультрафонофорез на область язика 1% розчину вітаміну PP (1 мл + 1 мл 80% водного розчину гліцерину) 5-7 процедур щоденно.

Для профілактики рецидиву захворювання проводили: диспансерне спостереження кожні півроку та призначення препаратів нейровітан (Аль – Хікма, Йорданія) і персен (Сандос, Словенія) та ультрафонофорез вітаміну PP на язик курсом 5 процедур.

Лікування порівнювальної групи було традиційним і включало: призначення препаратів нейровітан (Аль – Хікма, Йорданія), новопасит (Тева Чех Індастріз, Чехія), кавінтон, 0,005 (Гедеон Ріхтер, Угорщина) курсом 14 днів; аналогічні блокади язикового нерва; гальванічний комір за О. Ю. Щербаком; полоскання порожнини рота 1% розчином цитралю. Курс лікування – 14 днів.

Ефективність лікування визначали за показниками Міні-мульт (СМОЛ) – скороченого варіанту опитувальника MMPI, адаптованого В.П. Зайцевим і В.Н. Козюлей [14], а інтерпретацію – за Л.Н. Собчик [15]. Також застосовували адаптований варіант опитувальника PEN Ганса та Сибілли Айзенк [16] та шкалу рівня реактивної і особистісної тривожності Ч. Д. Спілбергера, адаптовану Ю. Л. Ханіним [14].

Достовірність виявлених відмінностей оцінювали за критерієм Стьюдента [17] у порівнянні з показниками до лікування хворих.

Результати дослідження. Через 1 рік після комплексного лікування пацієнтів основної групи «лінійний» профіль СМОЛ (гармонічності) встановлений у 78% хворих II періоду зрілого віку і 72,7% – літнього.

При аналізі відповідей пацієнтів основної групи II періоду зрілого віку за опитувальником СМОЛ (**табл. 1**) виявлена позитивна динаміка майже усіх показників шкал особистісного профілю. На відміну від основної у пацієнтів порівнювальної групи незначні зміни були недостовірні та свідчили про неефективність традиційних лікувальних заходів.

Відношення до тестування, відвертість відповідей хворих (шкала «L») мають велике значення в оцінці опитувальника. Слід відмітити, що за показниками даної шкали респонденти залишались відвертими протягом усього періоду спостереження. Підвищення шкали К на 8,6% (p_2<0,05) свідчило про зниження емоційної напруги, а суттєве зниження шкали F на 19,1%, (p_2<0,001) – про зменшення некомфортності. Натомість, зменшилось драматизування та підкреслення своїх проблем, викликаних хворобою (F–K= – 4).

При порівнянні базисних шкал особистісного профілю з такими до лікування виявлено вірогідне покращення адаптаційних можливостей до стресових ситуацій, проблем соціального та побутового характеру. При цьому спостерігали суттєве

Таблиця 1 – Динаміка показників опитувальника СМОЛ після лікування пацієнтів II періоду зрілого віку з глосодинією (бали)

Показники дослідження	Основна група n=14		Порівняльна група n=14	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
шкала (L)	44,57 ±2,68	39,07±2,27	45,21±2,85	43,42±2,5
p	p_1 >0,05	p_2 >0,05 p_4 >0,05		p_3>0,05
шкала (F)	57 ±2,23	46,14±1,55	57,42±1,61	55,14±1,59
p	p_1 >0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3>0,05
шкала (K)	45,57±0,86	49,85±1,45	46,28±0,88	44,79±0,89
p	p_1 >0,05	p_2 <0,05 p_4<0,05		p_3>0,05
шкала 1	45,64±2,35	40,42±1,91	44,28±1,54	43,35±1,43
p	p_1 >0,05	p_2 >0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 2	41,5±1,56	39,93±1,34	41,1±1,49	40,64±1,27
p	p_1 >0,05	p_2 >0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 3	69,23±1,85	46,15±1,89	68,21±1,69	64,64±1,33
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3>0,05
шкала 4	65,92±1,63	55,64±1,99	65,43±1,91	63,07±1,66
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3>0,05
шкала 6	38,14±1,72	56,86±2,46	38,9±1,57	42,58±1,47
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,05
шкала 7	70,28±1,65	49,5±1,98	69,78±1,62	64,57±1,74
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,05
шкала 8	40,43±1,35	43,35±1,29	39,71±2,03	41,21±1,85
p	p_3>0,05	p_3>0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 9	36,57±1,19	57,92±1,35	35,79±1,21	40,21±1,22
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до лікування; p_2 – достовірність різниці показників основної групи до та після лікування; p_3 – достовірність різниці показників порівняльної групи до та після лікування; p_4 – достовірність різниці показників основної та порівняльної групи після лікування

зниження 3-ої та 4-ої шкали (відповідно емоційної лабільності на 33,3% та імпульсивності і конфліктності на 15,6%, при p_2<0,001). Це свідчило про підвищення контролю над емоціями та демонстративністю своїх переживань, а також істотне зниження гіпертимності та акцентуації за істероїдним типом, що позитивно впливало на стан вегетативних реакцій.

Вірогідне підвищення середньостатистичних результатів 9-ої шкали на 36,9% (p_2<0,001) у профілі особистості пацієнтів основної групи II періоду зрілого віку вказували на більш оптимістичне відношення до стану особистого здоров'я і життєвих ситуацій та позитивну їх самооцінку, а також бажання спілкуватись.

Аналогічну динаміку результатів особистісного профілю за СМОЛ спостерігали в осіб літнього віку (**табл. 2**). У більшості випадків в психологічному паттерні основної групи даних пацієнтів встановлено: правдивість відповідей (шкала «L»), відвертість (шкала «F»), контроль над емоціями (шкала К), адекватна самооцінка (F–K). Про нормалізацію розладів психосоматичної сфери свідчили зниження показників 3-ої шкали (негативних емоцій) на 38,7%, 4-ої шкали (гіпертимності) на 11,5% та 7-ої шкали (тривожності) на 30,9% зі ступенем розбіжності різниці значень порівняно початкових 99,9%. На зниження соматичної дезадаптації, внутрішнього протиріччя та різних фіксованих фобій вказувало суттєве поліпшення поєднаних шкал (3–4, 4–7 та 7–3).

Висока ефективність запропонованої в даному дослідженні терапії глосодинії підтверджена достовірним зниженням показника нейротизму (на 25,3% в II період зрілого віку і 42% – в літньому, при p_2<0,001) за результатами тестування PEN (**табл. 3, 4**).

Слід відмітити, що респонденти основної та порівняльної групи у відповідях опитувальника Ганса та Сибілла Айзенк були відверті, що свідчило про високий рівень довіри до лікаря, якій призначав лікування та спостерігав за станом хворих.

Таблиця 2 – Динаміка показників опитувальника СМОЛ після лікування пацієнтів літнього віку з глосодинією (бали)

Показники дослідження	Основна група n=11		Порівняльна група n=10	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
шкала (L)	46,27 ±2,4	41,54±2,36	46,1±2,77	44,6±2,66
p	p_1 >0,05	p_2 >0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала (F)	56,36 ±2,69	43,73±1,75	56,2±1,99	53,1±2,04
p	p_1 >0,05	p_2<0,001 p_4>0,001		p_3>0,05
шкала (K)	45,63±0,85	47,81±0,84	44,5±1,69	42,9±1,57
p	p_1 >0,05	p_2>0,05 p_4>0,01		p_3>0,05
шкала 1	44,18±2,22	40,18±1,36	44,3±2,37	42,8±1,97
p	p_1 >0,05	p_2 >0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 2	40,81±1,57	39,09±1,36	40,1±1,64	39,7±1,63
p	p_1 >0,05	p_2 >0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 3	69,7±1,94	42,7±1,71	69,9±2,25	59,4±2,47
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,01
шкала 4	67,18±1,28	59,45±1,68	67,1±1,97	63,8±1,81
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 6	40,63±2,03	58,27±2,43	38,9±0,61	42,2±1,03
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,01
шкала 7	68,27±1,93	47,18±1,79	68,2±1,56	65,7±1,73
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,05
шкала 8	41,63±1,09	44,9±0,91	39,71±2,03	42,7±1,54
p	p_3>0,05	p_2<0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
шкала 9	38±1,21	49,27±1,21	38,1±1,44	40,1±1,48
p	p_3>0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до лікування; p_2 – достовірність різниці показників основної групи до та після лікування; p_3 – достовірність різниці показників порівняльної групи до та після лікування; p_4 – достовірність різниці показників основної та порівняльної групи після лікування

Таблиця 3 – Динаміка показників опитувальника PEN після лікування пацієнтів II періоду зрілого віку з глосодинією (бали)

Показники опитувальника за Айзенк	Основна група n=14		Порівняльна група n=14	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Психотизм	8,14 ±0,68	6,14±0,45	8,14±0,51	7,28±0,45
p	p_1 >0,05	p_2 <0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
Екстраверсія/ інтроверсія	13,35 ±0,58	14,86±0,49	13,14±0,5	13,92±0,5
p	p_1 >0,05	p_2<0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
Нейротизм	18,36±1,14	13,71±0,78	17,93±1,29	16,86±1,2
p	p_1 >0,05	p_2 <0,001 p_4<0,05		p_3>0,05
Відвертість	8,43±0,34	7,92±0,38	8,21±0,24	7,85±0,25
P	p_1>0,05	p_2>0,05 p_4>0,05		p_3>0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до лікування; p_2 – достовірність різниці показників основної групи до та піся лікування; p_3 – достовірність різниці показників порівняльної групи до та після лікування; p_4 – достовірність різниці показників основної та порівняльної групи після лікування.

Таблиця 4 – Динаміка показників опитувальника PEN після лікування пацієнтів літнього віку з глосодинією (бали)

Показники опитувальника Айзенк	Основна група n=11		Порівняльна група n=10	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Психотизм	7,81 ±1,18	4,9±0,56	7,9±0,76	6,8±0,63
p	p_1 >0,05	p_2 <0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
Екстраверсія/ інтроверсія	15 ±0,84	16,09±0,66	14,7±0,89	15,7±0,7
p	p_1 >0,05	p_2<0,05 p_4>0,05		p_3>0,05
Нейротизм	21±0,88	12,18±1,2	21,1±0,92	19,3±0,77
p	p_1 >0,05	p_2 <0,001 p_4<0,001		p_3>0,05
Відвертість	9,18±0,58	8,36±0,39	8,9±0,78	8,5±0,65
P	p_1>0,05	p_2>0,05 p_4>0,05		p_3>0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до лікування; p_2 – достовірність різниці показників основної групи до та після лікування; p_3 – достовірність різниці показників порівняльної групи до та після лікування; p_4 – достовірність різниці показників основної та порівняльної групи після лікування.

Істотному зниженню набули показники психотизму в основній групі пацієнтів (в 1,3 рази у II періоді зрілого віку і в 1,6 рази – у літньому, при p_2<0, 05), що свідчило про подолання психологічного дискомфорту. В той же час рівень екстраверсії / інтраверсії не змінився.

Аналогічний результат опитування за Ганс та Сибілла Айзенк отримали у хворих літнього віку, що вказувало на кращу ефективність запропонованої схеми лікування ніж традиційної.

Результати тестування основних груп хворих за Спілбергером свідчили про вірогідне зниження особистісної та реактивної тривожності (від 1,7 до 2 разів), в той самий час як у групах порівняння – майже не змінились (**табл. 5, 6**).

Таблиця 5 – Динаміка показників опитувальника за Чарльз Д. Спілбергером після лікування пацієнтів II періоду зрілого віку з глосодинією (бали)

Показники опитувальника за Спілбергером	Основна група n=14		Порівняльна група n=14	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ситуативна тривожність	68,35 ±1,26	33,28±1,59	69,85±0,74	63,21±2,75
p	p_1 >0,05	p_2 <0,001 p_4<0,001		p_3<0,05
Особистісна тривожність	59,28 ±0,95	34,07±1,4	60,57±0,74	57,07±1,06
P	p_1 >0,05	p_2<0,001 p_4<0,001		p_3<0,01

Примітки: p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до лікування; p_2 – достовірність різниці показників основної групи до та після лікування; p_3 – достовірність різниці показників порівняльної групи до та після лікування; p_4 – достовірність різниці показників основної та порівняльної групи після лікування.

Таблиця 6 – Динаміка показників опитувальника за Чарльз Д. Спілбергером після лікування пацієнтів літнього віку з глосодинією (бали)

Показники опитувальника за Спілбергером	Основна група n=11		Порівняльна група n=10	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ситуативна тривожність	68,63 ±1,6	40,54±2,47	68,8±0,9	63,9±1,26
p	p_1 >0,05	p_2 <0,001 p_4<0,001		p_3<0,01
Особистісна тривожність	59,1 ±1,15	35,18±1,21	60,57±0,74	57,9±0,99
p	p_1 >0,05	p_2 <0,001 p_4<0,001		p_3>0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці показників між основною та порівняльною групами до лікування; p_2 – достовірність різниці показників основної групи до та після лікування; p_3 – достовірність різниці показників порівняльної групи до та після лікування; p_4 – достовірність різниці показників основної та порівняльної групи після лікування.

Обговорення отриманих результатів. Проведені дослідження хворих на глосодинію до початку лікування підтвердили данні науковців [1, 18, 19, 20, 21] про важливе значення психологічної складової у формуванні захворювання поряд із соматичною патологією. Встановлені авторами [22, 23, 24, 25, 26] виражені астенічні порушення, дратівливість, схильність до високого рівня тривожності, різні фобії у хворих на глосодинію підтверджені в даному дослідженні при обстеженні зазначених пацієнтів. Встановлена в даному дослідженні психоемоційна напруга у пацієнтів з глосодинією до проведення комплексного лікування, за інтерпретацією Г.П. Левківської [16], Ю.Л. Ханіна [27] і Л.Н. Собчик [15], може сприяти розвитку захворювання в осіб з емоційно-нестабільним типом характеру, схильністю до підвищення особистісної та ситуативної тривожності і особливістю психологічної поліструктури особистості: наявністю різнонаправлених провідних шкал реагування "змішаного", "сильного" і "слабкого" регістру (3-тя, 4-та, 7-ма) та їх поєднання (3-4, 3-7, 4-7). Такі особливості психоемоційної сфери хворих на глосодинію були показами до включення в комплексне лікування седативних, вітамінних та протисудомних препаратів, які сприяють значному покращенню психологічного стану пацієнтів.

Тестування хворих на глосодинію за методикою Міні-мульт виявило позитивну динаміку показників психологічного стану основної групи хворих. За результатами базисних шкал, по інтерпретації М.Л. Собчик, відбувалась нормалізація психологічних розладів. Встановлено зниження негативних емоцій за показниками 3-ої шкали, гіпертимності – за 4-ою шкалою та тривожності – за 7-ою шкалою. Вважаємо, це пов'язано із застосуванням препаратів, які впливають на підкоркові структури лімбіко-ретикулярного комплексу та функції ромбовидної ямки довгастого мозку – головного «дерижора» найважливіших фізіологічних процесів. Вирогідне зменшення показників шкали тривожності в 1,4 рази (p_2<0,001) відносно вихідного рівня, а також поєднання зі зниженням 4-ої і підвищенням 6-ої шкал сильного «регістру» (відповідно в 1,2 і 1,5 разів, при p_2<0,001) свідчило про істотне зменшення внутрішнього конфлікту, а, відтак, і невростенічної симптоматики глосодинії. А сполучення з низьким показником 3-ої шкали відображало менш виражену боязнь, що пов'язана з хворобою.

Висновки. Після проведеної терапії у пацієнтів основної групи у особистісному профілі встановлено достовірне поліпшення шкали «К» (контроль над емоціями), шкали «F» (психологічного дискомфорту) та «F – K» (драматизації проблем у зв'язку з захворюванням).

У профілі особистості СМОЛ основної групи пацієнтів з глосодинією після лікування встановлено вірогідне зниження рівня емоційної лабільності (на 33,3% в II періоді зрілого віку і на 38,7% – в літньому), імпульсивності (відповідно на 15,6 і 11,2%), тривожності, що конституціонально обумовлена (на 29,6 і 30,9%) та їх поєднання з статистично значимими підвищеннями шкал «сильного» регістру – 6-ої (на 32,9 і 30,3%) та 9-ої (на 36,9 і 23,9%). Позитивна динаміка показників особливостей психологічного стану пацієнтів дослідної групи вказувала на ефективність їх корекції запропонованим методом.

Вірогідне зменшення показника нейротизму за опитувальником PEN (відповідно на 25,3 і 42%) підтверджували ефективність застосування препаратів, які впливають на сегментарні та надсегментарні відділи нервової системи (парасимпатична нервова система, лімбічна система та ретикулярна формація стовбура мозку) при лікуванні пацієнтів з глосодинією.

Відсутність статистично значимого покращення показників особливостей психологічного стану пацієнтів після традиційної терапії свідчила про те, що у хворих групи порівняння залишається хронічна соматична дезадаптація.

Перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності запропонованого метолу лікування хворих на глосодинію за показниками клінічного обстеження та стану вегетативної нервової системи.

References

1. Khubaev SZ. *Glossodynyya: sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya* [Glossodynia: modern aspects of diagnosis and treatment]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2014. 36 s. [Russian]
2. Bender SD. Burning Mouth Syndrome. *Dent Clin North Am*. 2018 Oct;62(4):585-596. PMID: 30189984. doi: 10.1016/j.cden.2018.05.006
3. Teruel A, Patel S. Burning mouth syndrome: a review of etiology, diagnosis, and management. *Gen Dent.* 2019 Mar-Apr;67(2):24-29. PMID: 30875303
4. Nykolaenko EV. *Psykhokorrektsyya v kompleksnom lechenyy bolnykh s syndromom zhzhenyya polosty rta* [Psychocorrection in the complex treatment of patients with burning mouth syndrome]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2009. 23 s. [Russian]
5. Dychko YeN. Samoylenko AV. Terminologiya bolovogo ta parestetychnogo syndromu slyzovoyi obolonky porozhnyny rota [Terminology of pain and paresthetic syndrome of the oral mucosa]. *Medychni perspektyvy*. 2013;1:11–14. [Ukrainian]

6. Dychko YeN, Verbytska AV, Karnaukh SO. Bolovyy ta parestetychnyy fenomen slyzovoyi obolonky porozhnyny rota [Pain and paresthetic phenomenon of the oral mucosa]. *Medychni perspektyvy*. 2013;1:51–53. [Ukrainian]
7. Iordanyshvyly AK, Lybykh DA, Ryzhak GA. Stomalgyya u lyudey pozhylogo y starcheskogo vozrasta: dyagnostyka, klassyfykatsyya y otsenka effektyvnosty lechenyya [Stomalgia in the elderly and senile: diagnosis, classification and evaluation of treatment effectiveness]. *Instytut stomatologii*. 2013;2:50–53. [Russian]
8. Abdulazymov MS. *Metody psykhoterapyy v lechenyy bolnykh s syndromom zhzhenyya polosty rta* [Methods of psychotherapy in the treatment of patients with burning syndrome of the oral cavity]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2014. 20 s. [Russian]
9. Dym H, Lin S, Thakkar J. Neuropathic Pain and Burning Mouth Syndrome: An Overview and Current Update. *Dent Clin North Am*. 2020 Apr;64(2):379-399. PMID: 32111276. doi: 10.1016/j.cden.2019.12.009
10. Klein B, Thoppay JR, De Rossi SS, Ciarrocca K. Burning Mouth Syndrome. *Dermatol Clin*. 2020 Oct;38(4):477-483. PMID: 32892856. doi: 10.1016/j.det.2020.05.008
11. Kulygina VM, Dorosh IO. Rezultaty doslidzhennya psykhologichnykh osoblyvostey khvorykh na glosodyniyu [The results of the study of psychological characteristics of patients with glossodynia]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2015;19(1/73):83–88. [Ukrainian]
12. Dorosh IO. *Porushennya gemodynamiky yazyka i vegeto-emotsiynogo stanu u khvorykh na glosodyniyu ta yikh korektsiya v kompleksnomu likuvanni* [Disorders of hemodynamics of the tongue and vegetative-emotional state in patients with glossodynia and their correction in complex treatment]. Abstr. PhDr. (Med.). Uzhgorod; 2016. 20 s. [Ukrainian]
13. Tyflynskyi SB, Khrushchev SV. *Detskaya sportyvnaya medytsyna* [Pediatric sports medicine]. Ruk-vo dlya vrachey. II izd, pererab i dop. M: Medytsyna; 1991. 28 s. [Russian]
14. Kudryashov AF. *Luchshye psykhologycheskye testy dlya professyonalnogo otbora y professyonalnoy oryentatsyy* [The best psychological tests for professional selection and career guidance]. Opisanie i rukovodstvo k ispolzovaniyu. Petrozavodsk: Izd-vo «Petrokon»; 1992. 318 s. [Russian]
15. Sobchyk LN. SMYL (MMPI): *Standartyzyrovannyy mnogofaktornyy metod yssledovanyya lychnosty* [SMPI (MMPI): A standardized multifactorial method of personality research]. SPb: Rech; 2009. 224 s. [Russian]
16. Levkivska GP. *Adaptatsiya pershokursnykiv v umovakh vyshchogo zakladu osvity* [Adaptation of freshmen in a higher education institution]. Navch posib. K; 2001. 128 s. [Ukrainian]
17. Rebrova OYu. *Statystycheskyy analyz medytsynskykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh programm STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. M: Medyasfera; 2002. 312 s. [Russian]
18. Jääskeläinen SK. Is burning mouth syndrome a neuropathic pain condition? *Pain*. 2018 Mar;159(3):610-613. PMID: 29257770. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001090
19. Galli F, Lodi G, Sardella A, Vegni E. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017 Mar;37(3):265-277. PMID: 27121358. doi: 10.1177/0333102416646769
20. Belyalov FI. *Psikhosomatika* [Psychosomatics]. M: GEOTAR-Media, 2018; 339 p. [Russian]
21. Orliaguet M, Misery L. Neuropathic and Psychogenic Components of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2021 Aug 18;11(8):1237. PMID: 34439903; PMCID: PMC8393188. doi: 10.3390/biom11081237
22. Khyts A. Glosalgiya abo syndrom pekuchosti porozhnyny rota: suchasni kontseptsiyi [Glosalgia or empty mouth pesky syndrome: current concepts]. Ukr Med Chasopys. 2021 May 24. [Ukrainian]. Available from: https://www.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/05/Glosalgia.pdf?upload=
23. Kim MJ, Kho HS. Understanding of Burning Mouth Syndrome Based on Psychological Aspects. *Chin J Dent Res*. 2018;21(1):9-19. PMID: 29507908. doi: 10.3290/j.cjdr.a39914
24. Lutskaya IK. *Zabolevanyya slyzystoy obolochky polosty rta* [Diseases of the oral mucosa]. M: Medytsynskaya Literatura; 2014. 224 s. [Russian]
25. Smulevich AB, Lvov AN, Iuzbashian PG, Tereshenko AV, Michenko AV, Bobko SI et al. Glossalgiya kak sindrom psikhodermatologicheskoi patologii [Glossalgiya kak sindrom psikhodermatologicheskoi patologii]. *Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2021;121(7):7-13. [Russian]. PMID: 34460151. doi: 10.17116/jnevro20211210717
26. Honda Y, Handa T, Fukuda KI, Koukita Y, Ichinohe T. Comparison of Risk Factors in Patients With Acute and Chronic Orofacial Pain. *Anesth Prog*. 2018;65(3):162-167. doi:10.2344/anpr-65-02-05
27. Aliev AR. K voprosu o trevozhno-fobycheskykh rasstroystvakh u bolnykh s parodontytom [To the question of anxiety-phobic disorders in patients with periodontitis]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2017;1(135):341-344. [Russian]

UDC 616.314.1-07]:611.711-001

Indicators of Studies of Psychological Peculiarities of Patients with Glossodynia after Complex Treatment

Kulygina V. M., Pylypyuk O. Yu., Dorosh I. O., Gadzhula N. G., Povsheniuk A. V.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the effectiveness of the implementation of the developed method of complex treatment of patients with glossodynia according to the indicators of psychological examination after treatment of patients.

Materials and methods. A study of psychological characteristics (according to the questionnaires MMPI, PEN, ChD Spielberger) of 49 patients with glossodynia aged from 46 to 65 years old after one year of comprehensive treatment, who according to the age classification by A. A. Markosyan, were divided into 2 groups: II period of adulthood (14 people of the main group, 14 – comparative) and elderly (11 and 10 people, respectively) was carried out. Treatment of the main group of patients was carried out according to the method developed by us, comparative – according to the traditional one. All research was conducted on the basis of the department of therapeutic dentistry of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya.

Results and discussion. A study of the psychological state revealed its improvement in the main group of patients with glossodynia. This was indicated by a significant increase in emotional control (K scale), less severe psychological discomfort (F) and dramatization of disease problems (F – K). Significant decrease in emotional lability (by 33.3% in the II period of adulthood and by 38.7% – in the elderly), impulsivity (by 15.6 and 11.2%), constitutionally conditioned anxiety (by 29.6 and 30, 9%) and a combination of statistically significant increases in the scales of the «strong» register – the 6th (by 32.9 and 30.3%) and the 9th (by 36.9 and 23.9%) in the personality profile showed normalization of the psycho-emotional sphere, reduction of internal contradictions and increase of optimistic view on overcoming problems with the disease. The probable decrease in the level of neuroticism in the Hans and Sibylla Eisenk questionnaire (by 25.3 and 42%, respectively, at $p < 0.001$) confirmed the high efficacy of the psychotropic drug Persen in combination with gabapentin or lyric and energy in the treatment of glossodynia patients.

Conclusion. After treatment in patients of the main group with the use of sedatives, vitamins and anticonvulsants in the polystructure of the personal profile established the normalization of the psycho-emotional sphere: normostenism, increased control over emotions, decreased emotional lability, impulsiveness, reduced internal contradictions and hysterical accentuation, increased level of zest for life and acceptable levels of constitutionally conditioned anxiety. The positive dynamics of the psychological state of patients indicated the high efficiency of its correction using the proposed method.

Keywords: glossodynia, treatment, psychological testing.

ORCID and contributionship:
Valentina N. Kulygina : 0000-0001-7846-441X [D,F]
Olha Yu. Pylypiuk : 0000-0002-8904-1639 [A]
Iryna O. Dorosh : [B]
Nataliia G Gadzhula : 0000-0003-0016-2264 [C]
Anastasiia V. Povsheniuk : 0000-0002-6799-9627 [E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Olha Yu. Pylypiuk
Vinnitsya, National Pirogov Memorial Medical University,
Therapeutic Dentistry Department
56, Pirogova Str., Vinnitsya 21018,Ukraine
tel: +380987500237, e-mail: olgapylypiuk87@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 24.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.225
УДК 616.314.17–008.6–06:(616.379–008.64+616.127)]–08–059–07
Шкребнюк Р. Ю., Дирик В. Т., Виноградова О. М.,
Шевчук М. М., Боднарук Н. І., Лесько Л. Г.

ДИНАМІКА ПАРАКЛІНІЧНИХ ІНДЕКСІВ У РЕЗУЛЬТАТІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ З КАРДІОМІОПАТІЄЮ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Метою дослідження стало простеження динаміки пародонтальних індексів після комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет І типу, ускладнений кардіоміопатією.

Матеріали та методи дослідження. Комплексні лікувально-профілактичні заходи були проведені 127 пацієнтам з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету І типу з кардіоміопатією. В основну групу, де лікування проводилось за допомогою розпрацьованої та запропонованої лікувально-профілактичної схеми, увійшло 82 особи: 25 хворих з генералізованим пародонтитом початкового − І ступеня (30,48 %); 27 пацієнтів з генералізованим пародонтитом ІІ ступеня (32,93 %) та 30 – з генералізованим пародонтитом ІІІ ступеня (36,59 %). Групу контролю, у якій лікування проводилось згідно протокольних методик, склали 45 хворих: 14 осіб з генералізованим пародонтитом початкового – І ступеня (30,71 %), 15 хворих з генералізованим пародонтитом ІІ ступеня (33,07 %) та 16 хворих з генералізованим пародонтитом ІІІ ступеня (36,22 %). Враховуючи соматичний статус обстежуваних хворих, обумовлений цукровим діабетом І типу з кардіоміопатією, клінічний візуальний огляд та визначення параклінічних індексів проводили на 30 добу після лікування. Розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів включав як місцеву терапію, так і загальні призначення. У контрольній групі лікування генералізованого пародонтиту проводили за загальноприйнятою методикою.

Результати досліджень. Згідно результатів досліджень, на 30 добу після лікування, у пацієнтів основної групи, яким був призначений розпрацьований лікувальний комплекс, при генералізованому пародонтиті початкового − І ступеня важкості, індекс РМА зменшувався від 19,00±2,25 % до лікування та становив 13,17±2,26 % після лікування, p >0,05. Дані пародонтального індексу у цієї групи обстежених, після лікування становили 0,42±0,14 бали проти 0,65±0,12 бали до лікування. У пацієнтів з генералізованим пародонтитом ІІ ступеня важкості основної групи, на 30 добу після лікування визначали зменшення даних індексу РМА стосовно даних до лікування (28,14±2,70 % проти 50,46±2,65 %, p<0,01) та пародонтального індексу (1,90±0,30 бали проти 2,83±0,44 бали, p<0,01). Значення гігієнічного індексу OHI−S, у даної групи обстежених становило, після лікування 2,15±0,71 бали проти 2,83±0,44 бали до лікування, p >0,05. У пацієнтів з генералізованим пародонтитом ІІ ступеня важкості контрольної групи, на 30 добу після лікування, досліджували зниження індексів РМА у 1,2 рази та PI − у 1,4 рази, p<0,05 при зменшенні гігієнічного індексу у 1,3 рази, p >0,05.

У хворих з ГП ІІІ ступеня важкості основної групи, на 30 добу після лікування, спостерігали зменшення індексу РМА від 64,42±2,80 % до лікування до 35,18±2,70 % після лікування, p<0,01. У досліджуваних пацієнтів визначали суттєве зниження пародонтального індексу ПІ після лікування − до 2,44±0,10 бали проти 3,49±0,09 бали до лікування, p<0,01. Зміни гігієнічного індексу OHI−S у хворих з генералізованим пародонтитом ІІІ ступеня важкості становили 2,15±0,71 бали після лікування проти 3,98±1,32 бали до лікування, p >0,05.

У хворих з генералізованим пародонтитом на тлі цукровим біабетом І типу основної групи, у середньому, дані індексу РМА були у 1,4 рази нижчими, а індексів ПІ та OHI−S у 1,3 рази меншими (p_1<0,05, p_1 >0,05, відповідно) стосовно середніх даних у пацієнтів контрольної групи. У пацієнтів основної групи ефективність лікування складала 42,88 % проти 18,09 % у контрольній групі за індексом РМА.

Висновки. У результаті проведених досліджень, можливо стверджувати, що у пацієнтів основної групи, де лікування проводилось із застосуванням розпрацьованої та запропонованої лікувально-профілактичної схеми, вдалося значно покращити стан тканин пародонта, що підтверджено даними клінічного спостереження та позитивною динамікою значень параклінічних індексів, стосовно даних у хворих з генералізованим пародонтитом контрольної групи, де традиційні лікувальні схеми виявились малоефективними.

Ключові слова: генералізований пародонтит, лікування, параклінічні індекси, цукровий діабет І типу, кардіоміопатія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана наукова праця є фрагментом комплексної науково-дослідної теми кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункція скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. Цукровий діабет є гострою медико-соціальною проблемою суспільства у зв'язку з високою розповсюдженістю і хронічним перебігом даного захворювання. Впродовж останніх десятиліть у багатьох країнах світу спостерігається неухильний ріст захворюваності на цукровий діабет, що дозволило іноземним авторам кваліфікувати ці процеси як нову епідемію неінфекційного характеру XXI століття. Згідно з оцінкою експертів Всесвітньої Федерації Діабету, якщо на сьогодні у світі налічується 160 млн. хворих на цукровий діабет, що складає 2−3 % населення планети, то до 2025 року їх кількість зросте до 330 млн. осіб [1]. До найважчих ускладнень цукрового діабету належить кардіоміопатія, патогенетичні аспекти якої всебічно вивчаються. За даними фахових джерел відомо, що розвиток діабетичної кардіоміопатії не залежить від віку пацієнта, наявності чи відсутності артеріальної гіпертензії, патології судин, зокрема атеросклерозу, а первинно є наслідком порушень метаболізму через дефіцит інсуліну чи резистентність до нього. Порушення метаболізму вуглеводів є провідним у порушенні не лише функції, але й структури міокарда [2].

Захворювання тканин пародонта є однією з актуальних проблем сучасної стоматології [3]. За даними ВООЗ, на запально-дистрофічні захворювання пародонта страждає 70−90 % дорослого населення земної кулі [4]. У хворих на цукровий діабет практично у 100 % випадків виявляється хронічний генералізований пародонтит різного ступеня важкості. Цукровий діабет впливає на швидке прогресування захворювань тканин пародонта, відзначається більш тяжкий характер захворювання із значним уповільненням регенеративних і репаративних процесів [5-8].

Важливе значення в етіології та перебігу захворювань пародонта відіграє гігієнічний стан порожнини рота, який об'єктивізують за індексом ОНІ – S (Green-Vermillion, 1964). Одними з основних індексів, які характеризують стан тканин пародонта, є пародонтальний індекс ПІ (Russel, 1956) та папілярно-маргінально-альвеолярний індекс РМА (Parma, 1960).

Широке розповсюдження захворювань пародонта та збільшення питомої ваги прогресуючих варіантів перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет, ускладнений кардіоміопатією, ставить проблему лікування даної патології у число найбільш актуальних [9].

Мета дослідження. Простежити динаміку параклінічних індексів після комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет І типу, ускладнений кардіоміопатією.

Матеріал та методи дослідження. Комплексні лікувально-профілактичні заходи були проведені 127 пацієнтам з генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету І типу з кардіоміопатією, які проходили лікування в КЗ ЛОР «Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний диспансер». В основну групу, де лікування проводилось за допомогою розробленої та запропонованої лікувально-профілактичної схеми, увійшло 82 особи: 25 хворих з ГП початкового − І ступеня (30,48 %); 27 пацієнтів з ГП ІІ ступеня (32,93 %) та 30 – з ГП ІІІ ступеня (36,59 %). Групу контролю, у якій лікування проводилось згідно протокольних методик, склали 45 хворих: 14 осіб з ГП початкового – І ступеня (30,71 %), 15 хворих з ГП ІІ ступеня (33,07 %) та 16 хворих з ГП ІІІ ступеня (36,22 %). Враховуючи соматичний статус обстежуваних хворих, обумовлений ЦД І типу з кардіоміопатією, клінічний візуальний огляд та визначення параклінічних індексів проводили на 30 добу після лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Розроблений алгоритм лікувально-профілактичних заходів включав як місцеву терапію, так і загальні призначення. Лікування ГП у хворих основної групи розпочинали з санації ротової порожнини. Місцеві заходи полягали у ліквідації факторів, що посилюють розвиток генералізованого пародонтиту: видаляли зубні відкладення, полірували поверхню зубів і коренів, заміщували дефекти твердих тканин, відновлювали контактні пункти зубів Для місцевого лікування генералізованого пародонтиту був використаний гель «Генгігель»

з протизапальним, протиінфекційним, протинабряковим ефектами та вираженою регенеруючою дією. Препарат «Гексорал», у кількості 10−15 мл нерозведеного розчину, рекомендували пацієнтам як засіб місцевої дії у вигляді полокань ротової порожнини, який за своїми властивостями є антимікробним, анальгезуючим, гемостатичним, протизапальним. Для чищення зубів, хворим основної групи пропонувалась зубна паста та ополіскувач «Фітодент», які зменшують проникність капілярів, нейтралізують дію вільних радикалів, активізують ферментну системи ротової порожнини, посилюють місцевий імунітет, підвищують еластичність слизової оболонки та сприяють регенерації тканин ротової порожнини. Після проведених консультацій з лікарями-ендокринологами, хворим основної групи був рекомендований препарат «Капікор», який запобігає тканинній гіпоксії, виснаженню запасів АТФ, накопиченню молочної кислоти та впливає на індукцію біосинтезу NO. До комплексу хірургічних заходів входив тільки закритий кюретаж, так як наявність ЦД у даного контингенту хворих є абсолютним протипоказом для обширних хірургічних втручань.

Для профілактики запально-дистрофічних явищ у тканинах пародонта для хворих основної групи рекомендували полокання ротової порожнини настоянками лікувальних трав (ромашка, календула, шалфей) після кожного прийому їжі; препарат «Аскорутин», що попереджує ламкість та проникність капілярів, укріплює судинну стінку, зменшує її набряк та запалення, сприяє регенерації тканин, бере участь у синтезі біологічно активних речовин; «Аевіт» – комплексний вітамінний препарат з антиоксидантними та імуностимулюючими властивостями, що стимулює розмноження епітеліальних клітин, покращує капілярний кровообіг та трофіку тканин.

У контрольній групі лікування генералізованого пародонтиту проводили за загальноприйнятою методикою, згідно «Протоколів надання медичної допомоги МОЗ України» за спеціальністю «Терапевтична стоматологія».

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакета статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000». Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (б), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t-критерієм [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Дані проведених клінічних спостережень були підтверджені визначенням параклінічних індексів на 30 добу після лікування (**табл. 1**). Встановлено, що на 30 добу після лікування, у пацієнтів основної групи, яким був призначений розпрацьований лікувальний комплекс, при ГП початкового − I ступеня важкості, індекс РМА зменшувався від 19,00±2,25 % до лікування та становив 13,17±2,26 % після лікування, p >0,05. Дані пародонтального індексу у цієї групи обстежених,

Таблиця 1 − Динаміка параклінічних індексів у пацієнтів з ГП на тлі ЦД I типу з кардіоміопатією на 30 добу після лікування

Групи дослідження		РМА, %		PI, бали		OHI−S, бали	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Основна група (n=82)	ГП поч. – I ступеня важкості (n=25)	19,00±2,25	13,17±2,26	0,65±0,12	0,42±0,14	1,85±0,21	1,15±0,05**
	ГП II ступ. важкості (n=27)	50,46±2,65	28,14±2,70*	3,06±0,10	2,15±0,12*	2,83±0,44	1,90±0,30
	ГП III ступеня важкості (n=30)	64,42±2,80	35,18±2,70*	3,49±0,09	2,44±0,10*	3,98±0,32	2,15±0,71
	Середнє значення	44,63±2,57	25,49±2,55*,°	2,40±0,10	1,67±0,12*,°	2,89±0,32	1,73±0,35**
Контрольна група (n=45)	ГП поч. – I ступеня важкості (n=14)	19,10±2,25	17,15±2,30	0,61±0,18	0,50±0,13	1,87±0,62	1,55±0,51
	ГП II ступеня важкості (n=15)	50,20±2,53	42,18±2,82**	3,04±0,09	2,68±0,14**	2,90±0,86	2,26±0,72
	ГП III ступеня важкості (n=16)	64,50±2,79	50,26±2,90	3,50±0,10	3,06±0,15	3,86±1,62	3,06±1,02
	Середнє значення	44,60±2,52	36,53±2,67**	2,38±0,12	2,15±0,13	2,88±1,03	2,29±0,75

Примітки: *p<0,01; **p<0,05 − достовірна різниця значень стосовно даних до лікування; °p_1<0,05 − достовірна різниця значень між основною та контрольною групою після лікування.

після лікування становили 0,42±0,14 бали проти 0,65±0,12 бали до лікування, p >0,05. У хворих з ГП початкового − I ступеня важкості значення гігієнічного індексу суттєво знижувались та дорівнювали 1,15±0,05 бали після лікування проти 1,85±0,27 бали до лікування, p<0,05. У пацієнтів з ГП початкового − I ступеня важкості контрольної групи, де для лікування застосовувалась традиційна фармакотерапія, досліджувалась аналогічна тенденція: визначали зменшення індексів PI і OHI−S у 1,2 рази та PMA у 1,1 рази, p >0,05.

У пацієнтів з ГП II ступеня важкості основної групи, на 30 добу після лікування визначали зменшення даних індексу PMA стосовно даних до лікування (28,14±2,70 % проти 50,46±2,65 %, p<0,01) та пародонтального індексу (1,90±0,30 бали проти 2,83±0,44 бали, p<0,01). Значення гігієнічного індексу OHI−S, у даної групи обстежених становило, після лікування 2,15±0,71 бали проти 2,83±0,44 бали до лікування, p >0,05. У пацієнтів з ГП II ступеня важкості контрольної групи, на 30 добу після лікування, досліджували зниження індексів PMA у 1,2 рази та PI − у 1,4 рази, p<0,05 при зменшенні гігієнічного індексу у 1,3 рази, p >0,05.

У хворих з ГП III ступеня важкості основної групи, на 30 добу після лікування, спостерігали зменшення індексу PMA від 64,42±2,80 % до лікування до 35,18±2,70 % після лікування, p<0,01. У досліджуваних пацієнтів визначали суттєве зниження пародонтального індексу після лікування − до 2,44±0,10 бали проти 3,49±0,09 бали до лікування, p<0,01. Зміни гігієнічного індексу OHI−S у хворих з ГП III ступеня важкості становили 2,15±0,71 бали після лікування проти 3,98±1,32 бали до лікування, p >0,05. У пацієнтів контрольної групи з ГП III ступеня важкості, на 30 добу після лікування, досліджували зменшення значень індексів PMA та OHI−S у 1,3 рази та PI − у 1,1 рази стосовно даних до лікування, p >0,05.

Звертало увагу, що у хворих з ГП на тлі ЦД I типу з кардіоміопатією основної групи, у середньому, дані індексу PMA були у 1,4 рази нижчими, а індексів ПІ та OHI−S - у 1,3 рази меншими (p_1<0,05, p_1 >0,05, відповідно) стосовно середніх даних у пацієнтів контрольної групи. Слід зауважити, що у пацієнтів основної групи ефективність лікування складала 42,88 % проти 18,09 % у контрольній групі за індексом PMA.

Результати даних досліджень узгоджуються з даними інших фахівців, які досліджували цю тему. Так, E. Mauri-Obradors та співавт. [11] провели рандомізоване клінічне 6-місячне дослідження у 90 пацієнтів із генералізованим пародонтитом на тлі цукрового діабету 2 типу, яких було розподілено на 2 групи. Консервативне лікування ГП у основній групі включало професійну гігієну порожнини рота та інструктаж щодо неї, ультразвуковий скейлінг та полірування поверхні кореня зуба за допомогою кюрет Грейсі. У контрольній групі обмежились професійною гігієною порожнини рота та ультразвуковим зняттям зубних відкладень. Через 3 та 6 місяців оцінювали дані пародонтальних індексів та визначали рівень глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові осіб груп спостереження. В результаті, лікування значно покращило пародонтологічні та метаболічні параметри у осіб основної групи, тоді як у контрольній групі покращення не спостерігалося. Автори дійшли до висновку, що нехірургічне лікування захворювань пародонта призвело до покращення глікемічного статусу пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та продемонструвало важливість стоматологічного здоров'я для загальносоматичного благополуччя [12].

Висновки. В результаті проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів основної групи, де лікування проводилось із застосуванням розпрацьованої та запропонованої лікувально-профілактичної схеми, вдалося значно покращити стан тканин пародонта, що підтверджено даними клінічного спостереження та позитивною динамікою значень параклінічних індексів, стосовно даних у хворих з генералізованим пародонтитом контрольної групи, де традиційні лікувальні схеми виявились малоефективними.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується динамічне спостереження за хворими обох лікувальних груп з метою оцінки клінічної ефективності комплексного лікування у віддалені терміни - через 12 та 24 місяці.

References

1. International Diabetes Federation. Oral Health for People with Diabetes. Available from: https://www.idf.org/e-library/guidelines/83-oral-health-for-people-with-diabetes
2. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):585-607. PMID: 32080423. PMCID: PMC7849055. doi: 10.1038/s41569-020-0339-2
3. Fischer RG, Lira Junior R, Retamal-Valdes B, Figueiredo LC, Malheiros Z, Stewart B, et al. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section V: Treatment of periodontitis. *Braz Oral Res.* 2020 Apr 9;34(supp1 1):e026. PMID: 32294679. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0026
4. World Health Organization (WHO): Available from: https://www.dw.com/uk/vooz/t-18877847

5. Stoicescu M, Calniceanu H, Țig I, Nemeth S, Tent A, Popa A, et al. Significant aspects and correlation between glycemic control and generalized chronic periodontitis in type 2 diabetes mellitus patients. *Exp Ther Med.* 2021 Jul;22(1):671. PMID: 33986836 . PMCID: PMC8112123. doi: 10.3892/etm.2021.10103
6. Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of Diabetes Mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Sep 1;22(5):e586-e594. PMID: 28809366. doi: 10.4317/medoral.21655
7. Zhou X, Zhang W, Liu X, Zhang W, Li Y. Interrelationship between diabetes and periodontitis: role of hyperlipidemia. *Arch Oral Biol.* 2015 Apr;60(4):667-74. PMID: 25443979. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.11.008
8. Anand P, Sukul S, Kamra P. Periodontal Diseases and Systemic Conditions: A Comprehensive Review. *J Adv Med Dental Sci Res.* 2018;6(7):73-75.
9. Munjal A, Jain Y, Kote S, Krishnan V, Fahim R, Metha SS, et al. A study on the change in HbA1c levels before and after non-surgical periodontal therapy in type-2 diabetes mellitus in generalized periodontitis. *J Family Med Prim Care.* 2019 Apr;8(4):1326-1329. PMID: 31143715. PMCID: PMC6510074. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_105_19
10. Vukolov EA. *Osnovy statystycheskoho analyza. Praktykum po statystycheskym metodam y yssledovanyiu operatsyi s yspolzovanyem paketov «Statistica», «Excel»* [Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and operations research using the packages “Statistics”, “Excel”]. M: Forum; 2008. 464 s. [Russian]
11. Mauri-Obradors E, Merlos A, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J, Viñas M. Benefits of non-surgical periodontal treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *J Clin Periodontol*. 2018 Mar;45(3):345-353. PMID: 29265454. doi: 10.1111/jcpe.12858

UDC 616.314.17–008.6–06:(616.379–008.64+616.127)]–08–059–07

Dynamics of Paraclinical Indices as a Result of Complex Treatment of Generalized Periodontitis in Patients with Type I Diabetes Mellitus with Cardiomyopathy

Shkrebnyuk R. Yu., Dyryk V. T., Vynogradova O. M., Shevchuk M. M., Bodnaruk N. I., Lesko L. G.

Abstract. *The purpose of the study* was to trace the dynamics of periodontal indices after comprehensive treatment of generalized periodontitis in patients with type I diabetes mellitus complicated by cardiomyopathy.

Materials and methods. Comprehensive treatment and prevention measures were performed in 127 patients with generalized periodontitis on the background of type I diabetes mellitus with cardiomyopathy. The main group, where treatment was carried out with the help of the treatment and prevention scheme developed by us, included 82 people: 25 patients with generalized periodontitis of primary stage – I degree (30.48%); 27 patients with generalized periodontitis of the II degree (32.93%) and 30 – with generalized periodontitis of the III degree (36.59%). The control group, in which the treatment was carried out according to protocol methods, consisted of 45 patients: 14 people with primary stage – generalized periodontitis of the I degree (30.71%), 15 patients with generalized periodontitis of the II degree (33.07%) and 16 patients with generalized periodontitis of the III degree (36.22%). Given the somatic status of the examined patients due to type I diabetes mellitus with cardiomyopathy, clinical visual examination and determination of paraclinical indices were performed 30 days after treatment. The developed algorithm of treatment and prophylactic measures included both local therapy and general appointments. In the control group, the treatment of generalized periodontitis was performed according to conventional methods.

Results and discussion. According to the results of the studies, on the 30th day after treatment, in patients of the main group, who were assigned to the developed treatment complex, with generalized periodontitis of the primary stage – I severity, PMA index decreased from 19.00±2.25% before treatment and was 13.17±2.26% after treatment, p >0.05. Periodontal index data in this group of subjects after treatment was 0.42±0.14 points against 0.65±0.12 points before treatment. In patients with generalized periodontitis of the II degree of severity of the main group, on the 30th day after treatment, a decrease in PMA index data was relative to pre-treatment data (28.14±2.70% versus 50.46±2.65%, p <0.01) and periodontal index (1.90±0.30 points versus 2.83±0.44 points, p <0.01). The value of the hygienic index OHI-S in this group of subjects was, after treatment, 2.15±0.71 points against 2.83±0.44 points before treatment, p >0.05. In patients with generalized periodontitis of the II degree of severity of the control group, on the 30th day after treatment, the decrease in PMA indices by 1.2 times and RI – by 1.4 times, p <0.05 with a decrease in the hygienic index by 1.3 times, p >0.05.

In patients with generalized periodontitis of the III degree of severity of the main group, on the 30th day after treatment, there was a decrease in the PMA index from 64.42±2.80% before treatment to 35.18±2.70% after treatment, p <0.01. In the studied patients there was a significant decrease in the periodontal index of PI after treatment – up to 2.44±0.10 points against 3.49±0.09 points before treatment, p <0.01. Changes in

the hygienic index OHI-S in patients with generalized periodontitis of the III degree of severity were 2.15±0.71 points after treatment against 3.98±1.32 points before treatment, p >0.05.

In patients with generalized periodontitis on the background of type I diabetes mellitus of the main group, on average, the PMA index data were by 1.4 times lower, and PI and OHI-S indices were by 1.3 times lower (p1 <0.05, p1 >0.05, respectively) in relation to the average data in patients of the control group. In patients of the main group, the effectiveness of treatment was 42.88% against 18.09% in the control group on the PMA index.

Conclusion. As a result of the studies, it can be argued that patients in the main group, where treatment was carried out using our treatment and prevention scheme, significantly improved the condition of periodontal tissues, as evidenced by clinical observations and positive dynamics of paraclinical indices in patients with generalized periodontitis of the control group, where traditional treatment regimens were ineffective.

Keywords: generalized periodontitis, treatment, paraclinical indices, type I diabetes mellitus, cardiomyopathy.

ORCID and contributionship:
Roksolana Yu. Shkrebnyuk : 0000-0002-3440-1836 [A,D,F]
Volodymyra T. Dyryk : 0000-0002-6383-8172 [D,E,F]
Olena M. Vynogradova : 0000-0002-8673-7382 [E,F]
Marianna M. Shevchuk : 0000-0003-0370-0101 [B,C]
Natalia I. Bodnaruk : 0000-0002-5222-7915 [B,D]
Liubov G. Lesko : [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Roksolana Yu. Shkrebnyuk
Lviv National Medical University,
Terapeutical Dentistry Department
69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine
tel: +380990911977, e-mail: shkrebnjuk.roksolana@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 27.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.231
УДК 616.831-005.6
Мустафіна Г. М., Филенко Б. М., Черняк В. В.,
Ройко Н. В., Старченко І. І.

ВИПАДОК НЕТРАВМАТИЧНОЇ СУБДУРАЛЬНОЇ ГЕМАТОМИ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Ризик розвитку підгострої або хронічної субдуральної гематоми асоціюється з широким використанням антикоагулянтної терапії як з профілактичною, так і з лікувальною метою. Тому, *метою* даного дослідження було провести клініко-морфологічний аналіз випадку хронічної субдуральної гематоми, пов'язаної із застосуванням антитромботичної терапії з обґрунтуванням патогенетичних ланок їх взаємозв'язку.

Випадок із практики. У квартирі за місцем проживання був виявлений труп жінки з ознаками тілесних ушкоджень. Під час автопсії по всій довжині спино-мозкового каналу виявлено зливний тонкошаровий субдуральний крововилив у вигляді нашарувань рідкої темно-червоної крові, що без напруження заповнює всі вільні простори між твердою та павутинною оболонами. Кістки склепіння, основи і лицьового скелета черепа цілі. Тверда мозкова оболона помірно напружена, сіруватого забарвлення, з кістками черепа щільно зрощена в усіх ділянках черепа. На конвекситальних та базальних поверхнях обох півкуль головного мозку з розповсюдженням між півкулями мозку, навколо мозочка та стовбура з проникненням у великий потиличний отвір, виявлено субдуральний крововилив у вигляді нашарувань густуватої темно-червоної крові. При судово-гістологічному дослідженні шматочків внутрішніх органів встановлено: крововиливи під твердою оболоною головного та спинного мозку з реактивними запальними змінами, відкладення гранул гемосидерину. При судово-токсикологічному дослідженні крові, сечі, вмісту шлунку і тонкого кишечника, печінки та жовчного міхура, нирок виявлено диклофенак та невідому речовину, що за характеристиками може бути антикоагулянтом, але ідентифікувати яку за затвердженими методиками неможливо у зв'язку з обмеженою кількістю зразків порівняння. При огляді місця виявлення трупа в квартирі виявлено блістери та ампули різних ліків в найбільшій кількості диклофенак, варфарин та вітамінні комплекси.

Аналізуючи отримані дані огляду місця події, анамнезу, записів в наявній медичній документації, морфологічних характеристик виявлених крововиливів, результатів судово-токсикологічного та судово-гістологічного досліджень, було зроблено висновок, що крововиливи могли утворитись внаслідок неконтрольованого вживання жінкою диклофенаку та варфарину.

Висновки. Субдуральні гематоми є актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення, що пов'язано зі значною кількістю їх виникнення та швидких темпів приросту захворюваності. На основі розгляду даного випадку з практики можна стверджувати, що розвиток хронічної субдуральної гематоми обумовлений комбінацією легкої травми та запальної реакції у пошкодженій твердій мозковій оболоні з потенціюванням формування гематоми за рахунок використання антитромботичних препаратів.

Ключові слова: хронічна субдуральна гематома, легка травма, запалення, антитромботичні препарати, патогенез.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено в рамках виконання ініціативно-пошукової НДР «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників». № держ. реєстрації 0118U004457.

Вступ. Субдуральна гематома (СДГ) – внутрішньочерепний крововилив, як правило, травматичного ґенезу, що локалізується під твердою мозковою оболоною. За часом виникнення СДГ поділяють на 2 категорії: гостра та підгостра або хронічна гематома. Гостра СДГ найчастіше розвивається внаслідок тяжкої травми і зазвичай має клінічні прояви вже впродовж 72 годин. Підгостра або хронічна СДГ (ХСДГ) в основному розвивається через тижні або місяці після відносно невеликої травми [1]. Проте, за нечисленними

дослідженнями підвищений ризик розвитку підгострої або хронічної СДГ асоціюється з широким використанням антикоагулянтної терапії як з профілактичною, так і з лікувальною метою [2, 3].

Захворюваність на ХСДГ коливається в межах 8,2–17,6 випадків на 100 тис. населення на рік, за іншими даними – 79,4 на 100 000 осіб на рік та зустрічається переважно у людей похилого віку [4, 5]. Останнім часом спостерігається ріст захворюваності, ймовірно внаслідок збільшення кількості населення, що старіє, а також наявності супутніх хвороб, які потребують гемодіалізу, антикоагулянтної та/або антитромбоцитарної терапії [6]. Однак, епідеміологічні дані щодо зв'язку застосування антикоагулянтних та антитромботичних препаратів із ризиком розвитку субдуральної гематоми поодинокі, а їх зв'язок ґрунтується лише на незначній кількості випадків із практики [7, 8]. Крім того, недостатньо вивчені патогенетичні механізми розвитку хронічної СДГ на фоні антикоагулянтної/антитромбоцитарної терапії.

Метою даного **дослідження** було провести клініко-морфологічний аналіз випадку хронічної субдуральної гематоми, пов'язаної із застосуванням антитромботичної терапії з обґрунтуванням патогенетичних ланок їх взаємозв'язку.

Дослідження проведене відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Випадок із практики. У квартирі за місцем проживання був виявлений труп жінки з ознаками тілесних ушкоджень, тому для встановлення причини смерті була призначена судово-медична експертиза.

Під час зовнішнього огляду виявлені ознаки гниття трупа та наступні пошкодження у вигляді розлитих внутрішньо-шкірних крововиливів без чітких контурів, темно-фіолетового кольору, що локалізувались на правому передпліччі, правій молочній залозі, в проекції білої лінії живота, в ділянці лобка, на зовнішній поверхні правого та лівого стегон, в проекції гребенів правої та лівої клубових кісток, в проекції обох лопаток з розповсюдженням до шиї, на боковій поверхні тулуба справа, в ділянці нижнього зовнішнього квадранта лівої сідниці. Будь-яких інших тілесних ушкоджень при зовнішньому дослідженні трупа не виявлено.

Під час автопсії при виконані додаткових розрізів для дослідження м'яких тканин виявлено, що частина вищеописаних внутрішньо-шкірних крововиливів розповсюджуються вглиб підшкірно-жирової тканини та м'язів за сполучнотканинними перетинками, при цьому не поширюючись у саму жирову клітковину та м'язи. При дослідженні кісток таза будь-яких ушкоджень не виявлено.

На розтині внутрішні органи з ознаками гниття та аутолізу без видимих патологічних змін, які могли бути причиною смерті, відповідали віковим змінам.

Проведено розпил хребта. По всій довжині спино-мозкового каналу виявлено зливний тонкошаровий субдуральний крововилив у вигляді нашарувань рідкої темно-червоної крові, що без напруження заповнює всі вільні простори між твердою та павутинною оболонами. Спинний мозок інтактний, без локальних змін, симптом сходинки не визначається.

М'які покрови голови з буруватими підшкірними крапковими крововиливами в потиличній ділянці, що переважно зливаються між собою з подальшим розповсюдженням на задню поверхню шиї та надлопаткову область. Кістки склепіння, основи і лицьового скелета черепа цілі. Тверда мозкова оболона помірно напружена, сіруватого забарвлення, з кістками черепа щільно зрощена в усіх ділянках черепа. На конвекситальних та базальних поверхнях обох півкуль головного мозку з розповсюдженням між півкулями мозку, навколо мозочка та стовбура з проникненням у великий потиличний отвір, виявлено субдуральний крововилив у вигляді нашарувань густуватої темно-червоної крові (**рис. 1**).

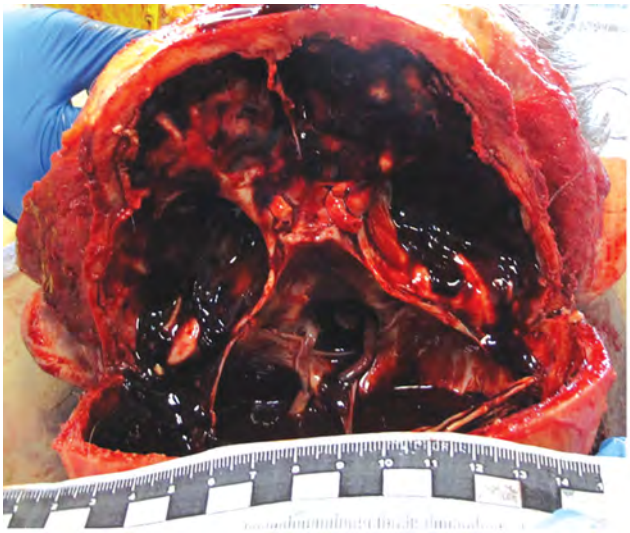

Рис. 1 – Субдуральна гематома з накопиченням крові в передніх, середніх та задніх черепних ямках основи черепа

М'яка та павутинна мозкові оболони без особливостей. Їх судини та судини основи мозку звивисті, нерівномірного кровонаповнення. Півкулі

мозку симетричні, звивини і борозни різко згладжені та сплощені. Тканина мозку і гіпофіз без видимих вогнищевих змін у всіх відділах.

При судово-гістологічному дослідженні шматочків внутрішніх органів встановлено: крововиливи під твердою оболоною головного та спинного мозку з реактивними запальними змінами, відкладення гранул гемосидерину, в інших органах – мікроскопічні ознаки вікових змін.

При судово-токсикологічному дослідженні крові, сечі, вмісту шлунку і тонкого кишечника, печінки та жовчного міхура, нирок виявлено диклофенак та невідому речовину, що за характеристиками може бути антикоагулянтом, але ідентифікувати яку за затвердженими методиками неможливо у зв'язку з обмеженою кількістю зразків порівняння.

На підставі проведеної судово-медичної експертизи трупа жінки та результатів додаткових методів дослідження встановлено, що, окрім внутрішньо-шкірних крововиливів інших тілесних ушкоджень не виявлено. Враховуючи характеристику патоморфологічних змін органів, виявлених при розтині трупа та вживання померлою речовин (препаратів), визначених при судово-токсикологічному дослідженні, внутрішньо-шкірні крововиливи на тілі утворились внаслідок удару чи натискання з незначною силою на ці ділянки і мають ознаки легких тілесних ушкоджень. Причиною смерті жінки став нетравматичний субдуральний спонтанний крововилив під оболони головного та спинного мозку, про що свідчить комплекс морфологічних ознак, властивий даному стану та результати судово-гістологічного дослідження.

При огляді місця виявлення трупа в квартирі виявлено блістери та ампули різних ліків в найбільшій кількості диклофенак, варфарин та вітамінні комплекси. В амбулаторній картці були записи лікаря, початі двома роками раніше щодо призначення таких ліків та періодичні результати коагулограми впродовж року. За останній рік будь-яких записів не виявлено. Зі слів сусідів, жінка останній рік проживала сама, кілька місяців постійно скаржилась на болі в суглобах, але за медичною допомогою не зверталась, лікувалася самостійно.

Аналізуючи отримані дані огляду місця події, анамнезу, записів в наявній медичній документації, морфологічних характеристик виявлених крововиливів, результатів судово-токсикологічного та судово-гістологічного досліджень, було зроблено висновок, що крововиливи могли утворитись внаслідок неконтрольованого вживання жінкою диклофенаку та варфарину.

Обговорення. Хронічна субдуральна гематома виникає частіше після незначної травми, але в половині випадків травма в анамнезі відсутня [7]. За час вивчення хронічної субдуральної гематоми було запропоновано різні теорії її розвитку [9]. Проте, на сьогодні розглядають патофізіологічний механізм утворення ХСДГ, що включає травматичні та запальні компоненти, які сприяють неоангіогенезу з підвищеною проникністю судин [10].

Відповідно до цієї теорії формуванню ХСДГ передує незначна травма, що призводить до розшарування клітин твердої мозкової оболони. Після цього ліквор або незначна кількість крові проникає у сформований простір. З пошкоджених клітин твердої мозкової оболони вивільняються цитокіни, залучаючи у дану ділянку запальні клітини, переважно нейтрофіли та еозинофіли. Простагландини та хемокіни, синтезовані фібробластами та клітинами запального інфільтрату, індукують експресію VEGF, що сприяє ендотеліальній проліферації. Сформовані незрілі капіляри без базальної мембрани слугують екстравазації судинного вмісту у сформовану порожнину з утворенням гематоми, в якій відбувається розпад фібрину, а тромбоцити втрачають здатність до агрегації. Це призводить до подальшого збільшення гематоми, постійного пошкодження клітин і, як наслідок, посиленню запальної інфільтрації та вироблення VEGF. Збільшення ХСДГ порушує метаболічні процеси у прилеглих структурах мозку, що сприяє розвитку клінічної симптоматики [10, 11].

Отже, даний випадок підтверджує запропоновану теорію розвитку ХСДГ, оскільки у померлої визначались легкі тілесні ушкодження, в тому числі і в ділянці голови та гістологічно було виявлено реактивні запальні зміни мозкових оболонок. Використання померлою варфарину та диклофенаку потенціювало розвиток гематоми. Останнє підтверджується дослідженнями Gaist D. та співавторів, які встановили, що використання варфарину асоціюється з високим ризиком розвитку ХСДГ гематоми, а застосування комбінації антитромботичних препаратів з антикоагулянтами пов'язано з більш значним ризиком. Крім того, загроза субдуральної гематоми у жінок на фоні застосування антитромботичних препаратів відносно вища, ніж у чоловіків [1]. Саме тому деякі дослідники вважають, що ХСДГ є наслідком основного захворювання, в лікуванні якого використовуються антикоагулянти та антитромботичні препарати, а не первинною подією у пацієнтів старшого віку [12].

Висновки. Субдуральні гематоми є актуальною медико-соціальною проблемою сьогодення, що пов'язано зі значною кількістю їх виникнення та швидких темпів приросту захворюваності. На основі розгляду даного випадку з практики можна стверджувати, що розвиток хронічної субдуральної гематоми обумовлений комбінацією легкої

травми та запальної реакції у пошкодженій твердій мозковій оболоні з потенціюванням формування гематоми за рахунок використання антитромботичних препаратів.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення епідеміологічних даних та патогенетичних особливостей розвитку субдуральних гематом на основі клініко-морфологічного аналізу.

References

1. Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA.* 2017;317(8):836-846. PMID: 28245322. doi: 10.1001/jama.2017.0639
2. Yadav YR, Parihar V, Namdev H, Bajaj J. Chronic subdural hematoma. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(4):330-342. PMID: 27695533. PMCID: PMC4974954. doi: 10.4103/1793-5482.145102
3. Golubenko AL, Kurtmambetova SE. Vliyanie antikoagulyantov na vozniknovenie khronicheskoy subduralnoy gematomy [The effect of anticoagulants on the occurrence of chronic subdural hematoma]. *Colloquium-journal*. 2019;11(35):61-63. [Russian]
4. Rauhala M, Luoto TM, Huhtala H, Iverson GL, Niskakangas T, Öhman, et al. The incidence of chronic subdural hematomas from 1990 to 2015 in a defined Finnish population. *J Neurosurg*. 2019;132(4):1147-57. PMID: 30901751. doi: 10.3171/2018.12.JNS183035
5. Welling LC, Welling MS, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Chronic subdural hematoma: so common and so neglected. *World Neurosurg*. 2018;111:393-4. PMID: 29366996. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.131
6. Yang W, Huang J, Chronic Subdural Hematoma: Epidemiology and Natural History. *Neurosurg Clin North Am*. 2017;28(2):205-210. PMID: 28325454. doi: 10.1016/j.nec.2016.11.002
7. De Bonis P, Trevisi G, De Waure C, Sferrazza A, Volpe M, Pompucci A, et al. Antiplatelet/anticoagulant agents and chronic subdural hematoma in the elderly. *PLoS One*. 2013;8(7):e68732. PMID: 23874740. PMCID: PMC3709887. doi: 10.1371/journal.pone.0068732
8. Mehta V, Harward SC, Sankey EW, Nayar G, Codd PJ. Evidence based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: A review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2018;50:7-15. PMID: 29428263. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.050
9. Blaauw J, Zundert JMV, den Hertog HM, van der Gaag NA, Jellema K, Dammers R, et al. Pathophysiology of transient neurological deficit in patients with chronic subdural hematoma: A systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2022 Jun;145(6):649-657. PMID: 35355247. doi: 10.1111/ane.13617
10. Feghali J, Yang W, Huang J. Updates in chronic subdural hematoma: epidemiology, etiology, pathogenesis, treatment, and outcome. *World Neurosurg*. 2020;141:339-345. PMID: 32593768. doi: 10.1016/j.wneu.2020.06.140
11. Holl DC, Volovici V, Dirven CMF, Peul WC, van Kooten F, Jellema K, et al. Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg*. 2018;116:402-411. PMID: 29772364. doi: 10.1016/j.wneu.2018.05.037
12. El Asri AC, Akhaddar A, Gazzaz M. Epidemiology and Predisposing Factors of Chronic Subdural Hematoma. In: Turgut M, Akhaddar A, Hall WA, Turgut AT, Eds. *Subdural Hematoma*. Cham: Springer; 2021; p. 95-103. doi: 10.1007/978-3-030-79371-5_8

UDC 616.831-005.6

The Case of Non-Traumatic Subdural Hematoma

Mustafina H. M., Fylenko B. M., Cherniak V. V., Royko N. V., Starchenko I. I.

Abstract. The risk for the development of subacute or chronic subdural hematoma is associated with the widespread use of anticoagulant therapy for both prophylactic and therapeutic purposes. Therefore, *the purpose of the study* was to carry out clinical and morphological analysis of the case of chronic subdural hematoma associated with the use of antithrombotic therapy to substantiate the pathogenetic links of their relationship.

Materials and methods. The case report. The body of a woman with signs of bodily injuries was found in the apartment at the place of residence. The autopsy along the entire length of the vertebral canal revealed a draining thin-layer subdural hemorrhage in the form of layers of liquid dark red blood, which effortlessly filled all the free spaces between the dura mater and arachnoid mater. The bones of the vault, the base and the frontal skeleton of the skull were intact. The dura mater was moderately tense, grayish in color, with the bones of the skull tightly fused in all parts of the skull. On the convex and basal surfaces of both hemispheres of the brain with spread between the hemispheres of the brain, around the cerebellum and trunk with penetration into the large occipital foramen, subdural hemorrhage in the form of layers of thick dark red blood was found. Forensic histological examination of pieces of internal organs revealed hemorrhage under the dura mater of

the brain and spinal cord with reactive inflammatory changes, deposition of hemosiderin granules. Forensic toxicological analysis of blood, urine, stomach and small intestine contents, liver and gallbladder and kidneys revealed diclofenac and an unknown substance that might be an anticoagulant; however, it could not be identified by the approved methods due to the limited number of comparison samples. Examination of the corpse in the apartment revealed blisters and ampoules of various drugs in the largest amount of diclofenac, warfarin.

Results and discussion. The analysis of the data obtained on the scene, as well as from the medical history, records in the available medical documentation, morphological characteristics of detected hemorrhages, results of forensic toxicological and forensic histological studies have established that hemorrhages might have occurred due to uncontrolled use of diclofenac and warfarin.

Conclusion. Subdural hematomas are currently the topical medical and social issue due to the significant growing rate of its incidence. Based on this case, it can be stated that the development of chronic subdural hematoma is caused by the combination of mild trauma and inflammatory response in the damaged dura mater with potentiation of hematoma formation through the use of antithrombotic drugs.

Keywords: chronic subdural hematoma, mild trauma, inflammation, antithrombotic drugs, pathogenesis.

ORCID and contributionship:
Haliia M. Mustafina : 0000-0002-1596-2486 [B,D]
Borys M. Fylenko : 0000-0002-8659-2267 [A,B,D]
Valentyna V. Cherniak : 0000-0003-4594-565X [B, F]
Nataliia V. Royko : 0000-0001-7478-0773 [E, F]
Ivan I. Starchenko : 0000-0002-6666-1448 [A, F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Borys M. Fylenko
Poltava State Medical University,
Pathological Anatomy with Autopsy Course Department
23, Shevchenka Str., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380532560893, e-mail: borysfylenko@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 29.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs07.03.236
УДК 615.8:614.253.8
Іваніків Н. М., Грибок Н. М.

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ УЧАСТІ КЛІЄНТІВ В РЕАБІЛІТАЦІЙНОМУ ПРОЦЕСІ З ПОЗИЦІЇ КАНАДСЬКОЇ МОДЕЛІ ВИКОНАННЯ ЗАНЯТЬ

Дрогобицький державний педагогічний університет імені Івана Франка, Дрогобич, Україна

Мета роботи полягала у визначенні аспектів участі пацієнта в процесі реабілітації та визначенні концептуалізації, що удосконалює участь пацієнта.

Матеріали та методи. Основним методом дослідження був метод аналізу, який був використаний для всебічного розгляду та оцінки участі клієнта у процесі реабілітації та загальної оцінки структури, яка могла б покращити участь клієнта.

Результати. Одна з цілей розвитку світової спільноти полягає у збереженні та зміцненні фізичного, соціального, психічного та духовного здоров'я людей. Проте людство зустрілося із проблемами глобального масштабу: екологічними, економічними, соціальними, моральними. Генетична обтяженість людства, екологічна криза, стихійні лиха та техногенні катастрофи, війни та локальні конфлікти, соціальна нестабільність – все це веде до зростання потреб реабілітації. Тому протягом останніх десятиліть змінилася роль як клієнта, так і родичів в процесі реабілітації з огляду на участь клієнта.

В даній роботі було розглянуто процес реабілітації з огляду на участь клієнта, адже варіант клієнто-орієнтованої структури, Canadian Occupational Performance Measure (COPM), оцінюється з точки зору перш за все – клієнтів, ерготерапевтів та членів реабілітаційної команди.

Основна мета – максимізувати участь пацієнтів у реабілітаційному процесі. Акцент ерготерапевта робиться на участі пацієнта у визначенні результатів та цілей. В процесі багаторічної практики і досвіду ерготерапевти розробили модель для клієнто-орієнтованої практики в ерготерапії, а саме: Канадську Модель Виконання Занять (CMOP). А результатом роботи використання цієї моделі стала розробка Канадської Оцінки Виконання Занять (COPM), яка стала хорошим інструментом для отримання результату на основі сприйняття клієнта.

Висновки. Реалізація підходу, орієнтованого на клієнта, полегшується, коли використовується структурований метод, але цього недостатньо. Потрібна участь і мотивація всіх членів команди, а також підтримка в період впровадження. Також підтримка з боку керівництва, знання основної теорії, час для дискусій та роздумів, а також можливості розробити техніку особистого інтерв'ю, де вказуються важливі фактори для успішного впровадження.

Ключові слова: ерготерапевт**,** заняттєва активність, оцінка виконання занять, участь клієнта, клієнтоцентрований підхід.

Вступ. Зміни соціальної культури та культури здоров'я підкреслюють необхідність активізації участі клієнтів у процесі реабілітації [1]. Протягом останніх десятиліть, в Європі, змінилася роль як клієнта, так і родичів, що має вплинути на відносини клієнт-ерготерапевт, а також на методи, які використовуються як при зборі даних, так і при оцінці втручання. Кодекс етики для ерготерапевтів дуже чітко говорить з цього питання; під час кожного втручання ерготерапевт повинен разом з пацієнтом розробляти індивідуальний план [2]. У ньому також зазначено, що участь пацієнта передбачає, що терапевт базує всі втручання на побажаннях і потребах пацієнта та інформує пацієнта про альтернативні методи лікування. Турбота повинна бути надана з повагою до рівної цінності кожної людини та її гідності [3], ґрунтуватися на повазі до автономії та цілісності особистості. Необхідно надавати індивідуально адаптовану інформацію про стан здоров'я людини, а також про методи дослідження, догляду та лікування. Догляд та лікування, наскільки це можливо, повинні бути розроблені та проведені у співпраці з пацієнтом. Відповідно до загальних питань охорони здоров'я та соціального забезпечення, усі професійні працівники несуть відповідальність за впровадження систем забезпечення якості. Метою систем забезпечення якості є гарантувати, що до пацієнта та родичів ставляться з увагою та повагою, що їхня чесність гарантується, що вони отримують інформацію, і щоб вони

отримали можливість стати активними учасниками. Таким чином, очевидно, що клієнти повинні бути активними учасниками процесу реабілітації.

А. Донабедіан представив визначення якості медичної допомоги та підходи до її оцінки, охоплюючи структуру, процес і результат [4]. Вейд Д.Т. і де Джонг Б.А. обговорюють ці терміни з точки зору реабілітації, дійшовши висновку, що реабілітація є складним і багатодисциплінарним процесом, який нещодавно перейшов від переважно медичного підходу до такого, в якому психологічні та соціально-культурні аспекти є однаково важливими [5]. Структура передбачає реабілітаційну послугу з багатопрофільною командою, яка працює разом для досягнення спільних цілей для кожної людини, а також залучає та навчає пацієнта та його сім'ю. Цей процес є активним, спрямованим на вирішення проблем, зосередженим на інвалідності і включає компоненти оцінювання, постановки цілей, втручання та оцінювання. Результат відноситься до цілей реабілітації: максимізувати участь індивіда в його або її соціальному середовищі, мінімізувати біль і страждання, які переживає індивід, і мінімізувати страждання і стрес для сім'ї [5]. Д. Вейд також стверджує, що найбільш специфічною характеристикою фахівців, які займаються реабілітацією, цілком можуть бути навички постановки цілей. Оцінка участі клієнта є одним із питань реабілітації, яке потребує вирішення [6]. Проте важко відокремити вплив конкретних втручань від інших факторів, а відсутність вимірювання участі все ще залишається проблемою [5].

Клієнтоцентрований підхід до практики може бути одним із методів активізації участі клієнта в процесі реабілітації. У Канаді ерготерапевти працювали з рекомендаціями щодо практики з 1980-х років, використовуючи структуру А. Донабедіана [7]. Ерготерапевти розробили модель для клієнто-орієнтованої практики в ерготерапії, Канадську Модель Виконання Занять (СМОР). Вони також розглянули проблему відсутності показників результатів, заснованих на практиці, орієнтованій на клієнта, і розробили Канадську Оцінку Виконання Занять (COPM), інструмент для отримання результату на основі сприйняття клієнта. Інші моделі в ерготерапії також стосуються заняттєвої активності, але СМОР є єдиною, яка повністю ґрунтується на клієнтоцентрованій практиці та виконанні занять.

Мета дослідження – визначити аспекти участі клієнта в процесі реабілітації та визначити концептуалізацію, що удосконалює участь клієнта.

Матеріал та методи дослідження. Основний метод дослідження - метод аналізу, який був використаний для всебічного розгляду та оцінки участі клієнта у процесі реабілітації та загальної оцінки структури, яка могла б покращити участь клієнта.

Результати дослідження та їх обговорення. Справжня участь включає спільні цілі та бажання між учасниками [8]. Учасники емоційно та мотиваційно взаємодіють один з одним. Щоб брати участь у плануванні, особу потрібно розглядати як гідного учасника та відчувати почуття впевненості. У моделі, яка акцентує увагу на участі клієнта, роль постачальника полягає в тому, щоб бути активним як партнер у процесі прийняття рішень під впливом бажань і здібностей клієнта, а також створювати варіанти на основі цих бажань, а також досвіду [9]. Така модель покращує контроль і статус клієнта, тоді як медична модель покращує контроль і статус постачальника. С. Джуелл вважав, що право пацієнта приймати рішення та брати участь у плануванні лікування є центральним для участі пацієнта [10]. Значення кожної окремої ситуації було принциповим. З точки зору медсестри участь пацієнта включає як формальну структуру медсестринського процесу, так і близькі стосунки між медсестрою та пацієнтом, а співпраця передбачає обмін інформацією або переговори між пацієнтом і медсестрою [10].

Участь клієнта та зосередженість на клієнті також є центральними функціями в останній версії класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я, МКФ [11]. У той час як версія 1980 року мала лінійну залежність між порушеннями, інвалідністю та вадами [12]. Остаточна версія МКФ систематично групує функціональні стани, пов'язані зі станом здоров'я, і підкреслює динамічність взаємодії між станом здоров'я та контекстуальними факторами. Акцент зміщено з наслідків хвороби на складові здоров'я. Перша частина класифікації – це функціонування та інвалідність, що включає два компоненти: функції та структури тіла, а також діяльність та участь. Діяльність – це виконання завдання чи дії особою, а участь – це залучення індивідів у життєві ситуації. Обмеження активності визначається як «труднощі, які людина може мати під час виконання діяльності», а обмеження участі як «проблеми, з якими людина може зіткнутися під час участі в життєвих ситуаціях» [11, с. 14]. Друга частина – контекстуальні фактори, що містять два компоненти: екологічні та особистісні фактори. Фактори довкілля поділяються на окремі фактори навколишнього середовища і послуги та системи. Вони можуть полегшувати або обмежувати діяльність. Тому вони кодуються з точки зору індивідів і ситуації. Особистісні фактори не класифікуються, але охоплюють конкретні передумови життя та спосіб життя людини, наприклад вік, стать, особистість, спосіб життя, звички, освіту та професію.

В МКФ акцент робиться на участі в повсякденній діяльності як важливій складовій здоров'я.

Це паралельно з фокусом ерготерапії, тобто використання осмисленої діяльності – заняття – розглядається як засіб втручання та цілі втручання. Ці аспекти значущого заняття та участі клієнтів також є важливою основою Канадської Оцінки Виконання Занять, COPM [13].

Акцент ерготерапевта на участі пацієнта у визначенні результатів, а також цілей є унікальним [14]. Терапію або реабілітацію можна розглядати як повторюваний цикл планування. Важливо визнавати результати, навіть якщо вони є лише невеликими частинами початкового набору цілей, і дати можливість людині віддати собі заслугу за досягнення. Результат повинен описувати не тільки те, що було досягнуто, але також коли і де. Пацієнт також повинен брати участь у встановленні терміну для оцінки. Мета – максимізувати участь пацієнтів.

Р. Кейн зазначає, що мало хто буде сумніватися у важливості включення сприйняття пацієнтів як центральної частини вимірювання результату, і що задоволеність пацієнтів є важливою складовою будь-якої таксономії областей результатів [15]. Необхідно пам'ятати про деякі проблеми. Наприклад, пацієнти можуть мати хибні спогади, або неприємні аспекти допомоги, які з часом можуть бути забуті, або пацієнт може не оцінити деякі аспекти реабілітації. Р. Кейн також наголошує, що головною метою реабілітації є досягнення автономії [15]. Пацієнти повинні відігравати центральну роль у прийнятті рішень щодо допомоги та її цілей. Для хороших рішень потрібна хороша інформація. Пацієнти повинні брати участь у визначенні значущості, що призначається для різних результатів. Значущість має бути заснована на важливості, що передбачає визнання переваг одного результату перед іншими. Немає жодної теоретичної причини, чому клієнти не можуть встановити власну значущість на основі своїх особистих уподобань [15].

Висновки. Для покращення активної участі клієнтів у формулюванні цілей потрібен структурований метод. Участь клієнтів у процесі реабілітації була розширена завдяки використанню COPM: було покращено процес формулювання цілі. В даному випадку COPM виступає як структура для забезпечення участі клієнта, та як показник результату, а також його корисність з точки зору клієнта, ерготерапевта та членів реабілітаційної команди. Клієнти отримали відгуки про покращення з часом, а інтерв'ю COPM було корисним у власних роздумах клієнтів. COPM сприяв комунікації в реабілітаційній команді, сприяв документації ерготерапевтів і заохочував терапевтів виконувати їх професійну роль.

Ерготерапевти сприймають оцінку COPM як корисну в процесі встановлення цілей та планування лікувальних заходів. Незважаючи на те, що проблеми виявлені, вони безпосередньо пов'язані з цілями і сформульовані як цілі. Клієнти отримують відгуки про покращення з часом. COPM забезпечує підхід, орієнтований на клієнта, полегшуючи спілкування в реабілітаційній команді та заохочуючи ерготерапевтів виконувати їх професійну роль.

Коли COPM використовується в командних умовах, вона надає команді більш широку інформацію про те, що є цілеспрямованим заняттям для клієнта. Основна увага приділяється виконанню занять, а не функції. За словами членів команди, використання COPM як командного інструменту збільшує участь клієнтів, і є хорошим показником результату, що веде до чітких цілей і зосереджується на цілях, які були значущими для клієнта.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному вивченні використання Канадської Оцінки Виконання Занять COPM, в якій варто розкрити питання клієнтоцентрованої практики. Відправною точкою для ерготерапевта має бути використання підходу, орієнтованого на клієнта. Адже використання COPM не забезпечує автоматично орієнтовану на клієнта практику.

References

1. American Association Occupational Therapy. Occupational therapy practice framework: Domain and process (4th ed.). *Am J Occup Ther*. 2020 Aug 1;74(Supplement_2):7412410010p1-7412410010p87. PMID: 34780625. doi: 10.5014/ajot.2020.74S2001
2. Brown M, Laughey W, Tiffin P, Finn GM. Forging a new identity: a qualitative study exploring the experiences of UK-based physician associate students. *BMJ Open*. 2020 Jan 19;10(1):e033450. PMID: 31959607. PMCID: PMC7044953. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033450
3. Davis-Cheshire R, Davis K, Drumm L, Neal S, Norris E, Parker M, et al. The Perceived Value and Utilization of Occupational Therapy Models in the United States. *J Occup Ther Educ*. 2019;3(2):Article 11. doi: 10.26681/jote.2019.030211
4. Donabedian A. *Explorations in quality assessmetn and monitoring*. Vol. 1: The definition of quality and approaches to its assessment. Ann Arbor, Mich: Health Administration Press; 1980.
5. Wade DT, deJong BA. Recent advances in rehabilitation. *Br Med J.* 2000;320:1385-1388. PMID: 10818031. PMCID: PMC1118051. doi: 10.1136/bmj.320.7246.1385
6. Wade DT. Evidence relating to goal planning in rehabilitation. *Clin Rehabil*. 1998 Aug;12(4):273-275. PMID: 9744662. doi: 10.1191/026921598678166365

7. CAOT. Occupational therapy guidelines for client-centred practice. Canadian Association of Occupational Therapists, Toronto ON; CAOT Publications; 1991.
8. Boyt Schell B, Gillen G. *Willard and Spackman's Occupational Therapy*. 13th ed. Philadelphia & Baltimore: Wolters Kluwer; 2019.
9. James A, Pitonyak J. Activities of Daily Livind and Instrumental Activities of Daily Living. In: Gillen GBS. *Willard's and Spanckmans Occupational Therapy*. 13th ed. Philadelphia & Baltimore: Wolters Kluwer; 2019. p. 714-752.
10. Jewell SE. Patient participation: what does it mean to nurses? *J Adv Nurs*. 1994;19:433-438. PMID: 8014302. doi: 10.1111/j.1365-2648.1994.tb01104.x
11. WHO. *International classification of functioning, disability and health*. Geneva; World Health Organization; 2001.
12. WHO. *International classification of impairments, disabilities, and handicaps. A manual of classification relating to the consequences of disease.* Geneva; World Health Organization; 1980.
13. Law M, Baptiste S, Carswell A, McColl MA, Polatajko H, Pollock N. *Canadian Occupational Performance Measure*. 3d ed. Toronto ON; CAOT Publications ACE; 1998.
14. Rodger S, Kennedy-Behr A. *Occupation-Centered Practice with Children. A Practical Guuide for Occupational Therapists*. 2nd ed. US: WILEY Blackwell; 2017.
15. Kane RL. Improving outcomes in rehabilitation. A call to Arms (and legs). *Med Care*. 1997;35(6):20-28. PMID: 9191711. doi: 10.1097/00005650-199706001-00004

UDC 615.8:614.253.8

Ensuring Clients' Participation in the Rehabilitation Process from the Position of the Canadian Model of Occupational Performance

Ivanikiv N. M., Hrybok N. M.

Abstract. *The purpose of the study* is to define aspects of the patient's participation in the rehabilitation process and to define a conceptualization that improves the participation of the client.

Materials and methods. The main research method is the method of analysis, which has been used to comprehensively review and evaluate the participation of the client in the rehabilitation process and an overall assessment of the structure that could improve the participation of the client.

Results and discussion. One of the goals of the world community development is to preserve and strengthen human physical, social, mental and spiritual health. However, humanity has faced global environmental, economic, social and moral problems. The genetic burden of mankind, the ecological crisis, natural disasters and man-made disasters, wars and local conflicts and social instability lead to an increase in the need for rehabilitation. Therefore, in recent decades, the role of both the client and relatives in the rehabilitation process has changed, taking into account the participation of the client.

In this paper, we consider the process of rehabilitation taking into account the participation of the client, as a variant of the client-oriented structure, the Canadian Occupational Performance Measure is evaluated primarily from the point of view of clients, occupational therapists and members of the rehabilitation team.

The main goal is to maximize the participation of patients in the rehabilitation process. The emphasis of the occupational therapist is on the participation of the patient in determining outcomes and goals. Through years of practice and experience, occupational therapists have developed a model for client-centered practice in occupational therapy, namely the Canadian Model of Occupational Performance. And the result of using this model is the development of the Canadian Occupational Performance Measure, which has become a good tool for obtaining a result based on the client's perception.

Conclusion. Implementing a customer-centric approach is easier when a structured approach is used, but this is not enough. Participation and motivation of all team members are required, as well as support during the implementation period. Management support, knowledge of the underlying theory, time for discussion and reflection, as well as the opportunity to develop a personal interview technique, which indicates important factors for successful implementation, are also required.

Keywords: occupational therapist, occupational performance, occupational performance measure, client participation, client-centered approach.

ORCID and contributionship:
Nataliia Ivanikiv : 0000-0002-1475-9507 [A,B,C,D,F]
Nina Hrybok : 0000-0002-8746-2800 [A,B,C,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Nataliia Ivanikiv
Drohobych Ivan Franko State Pedagogical University,
Physical Therapy, Occupational Therapy Department
24, Ivan Franko St., Drohobych 82100, Ukraine
tel: +380992349097, e-mail: ivnatalija@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs07.03.241
УДК 796.011.3

Одеров А. М., Романчук С. В., Климович В. Б., Матвейко О. В., Пилипчак І. В., Небожук О. Р., Панькевич Я. А.

АНАЛІЗ ЗМІСТУ ТЕСТІВ ПЕРЕВІРКИ ТА ОЦІНКИ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНОСТІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ІНОЗЕМНИХ ДЕРЖАВ

Національна академія сухопутних військ імені гетьмана Петра Сагайдачного, Львів, Україна

Мета роботи полягала у дослідженні структури та змісту тестів з фізичної підготовки збройних сил іноземних держав та в подальшому розробці тесту фізичної підготовленості військовослужбовців, перевірці його ефективності в системі військово-професійної діяльності.

Для вирішення мети було сформовано *завдання*: проаналізувати основні компоненти керівних документів з питань організації та перевірки фізичної підготовленості військовослужбовців, їх завдання та напрями реалізації; визначити основні принципи організації перевірки та оцінювання фізичної підготовленості у Збройних силах України та збройних силах іноземних держав.

Матеріал та методи дослідження. Основним матеріалом були наукові статті, архівні дані, керівні документи з організації, структури та змісту перевірки фізичної підготовленості військовослужбовців у збройних силах провідних держав НАТО. Досягнення мети забезпечувалося використанням комплексу адекватних загальнонаукових методів дослідження. Зокрема, було обрано розповідь, оскільки вона дозволяє більш різнобічно охарактеризувати відносно широке коло питань. Проте, для мінімізації суб'єктивних поглядів і суджень було використано різні джерела інформації, але передусім літературні та документальні. При цьому, використали критичний підхід до вибору наявних джерел інформації. Формування кола літературних джерел здійснювали після їхнього пошуку у базі даних Scopus, SPORT Discus, Web of Science. Враховували також часовий аспект появи інформації з певної тематики, насамперед іноземних провідних науковців. Аналогічно відбувалося безпосереднє вивчення друкованих літературних джерел, зокрема інформації статей журналів про списки використаної літератури. В цілому проаналізовано понад 50 джерел інформації, після цього проведено останній огляд та виокремлено 22 джерела літератури, з яких 7 іноземних авторів, матеріал яких було опрацьовано за допомогою загальнонаукових методів, зокрема аналізу і синтезу, систематизації, узагальнення.

Результати. В роботі визначено, що реформування Збройних сил України за відсутності достатнього фінансування, чітких орієнтирів та завдань, структури та функцій негативно позначається на стані військово-професійної діяльності усіх видів і родів військ, у тому числі й на стані фізичної підготовки. Відокремлено принципи за якими формується зміст перевірки та оцінки фізичної підготовленості військовослужбовців на різних етапах військової служби та різних її умовах. Головним напрямом усіх принципів є взаємозалежність фізичної готовності військовослужбовців та ефективності виконання бойових на навчальних завдань. За результатами проведеного літературного аналізу системи перевірки та оцінки фізичної підготовки збройних сил провідних країн зроблено висновок, що в системі перевірки фізичної підготовленості здійснено та проведена певна градація за видами збройних сил та за військовими спеціальностями.

Висновки. Доведено, що думка більшості вітчизняних та іноземних фахівців щодо формування тестів перевірки фізичної підготовленості у Збройних Силах України суттєво не відрізняються від деяких положень керівних документів з фізичної підготовки та перевірочних комплексів збройних сил іноземних держав.

Ключові слова: фізична підготовка, військовослужбовець, бойова готовність, військово-професійна діяльність, фізичні вправи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукову роботу виконано відповідно до Зведеного плану науково-дослідної роботи на 2017-2021 рр. Міністерства оборони України в межах теми «Обґрунтування норм та психоемоційного навантаження військовослужбовців під час ведення бойових дій», шифр – «ГАРМОНІЯ», № державної реєстрації 0118U001599С.

Вступ. Діяльність людини відбувається завдяки узгодженому, взаємопов'язаному та взаємообумовленому функціонуванню усіх систем організму людини, що в кінцевому результаті зводиться до м'язового руху. Сутність участі в діяльності тих чи інших систем організму залежить від змісту діяльності, її напруженості та умов протікання. Військово-професійна діяльність військовослужбовців збройних сил полягає у виконанні певних завдань, що характеризуються низкою факторів, які відносяться до числа екстремальних і визначають підвищені вимоги до усіх систем [1, 2].

Одним з найбільш важливих елементів військово-професійної готовності військовослужбовців є їх фізична готовність. Тобто, це конкретний фізичний стан, що дозволяє військовослужбовцю виконувати завдання за призначенням та відповідати вимогам сучасного бою [3].

Високий рівень фізичної підготовленості зменшує ступінь стомлення та віддаляє терміни його настання, дозволяє підвищити стійкість організму до конкретних несприятливих впливів, тому важливе місце у процесі удосконалення системи фізичної підготовки займає питання визначення показників контролю фізичної готовності військовослужбовців до навчально-бойової діяльності [4]. З метою формування якісного керівного документу з питань перевірки та оцінки рівня фізичної підготовленості військовослужбовців у Збройних Силах України необхідно провести детальний аналіз документів інших держав та здійснити пошук найбільш ефективних критеріїв перевірки та оцінки фізичної підготовленості військовослужбовців усіх військових спеціальностей ЗС України [5].

Мета роботи. Дослідження структури та змісту тестів з фізичної підготовки збройних сил іноземних держав та в подальшому розробці тесту фізичної підготовленості військовослужбовців, перевірці його ефективності в системі військово-професійної діяльності.

Матеріал та методи дослідження. Основним матеріалом були наукові статті, архівні дані, керівні документи з організації перевірки та оцінки фізичної підготовленості військовослужбовців збройних сил, структури та змісту перевірочних тестів та комплексів з фізичної підготовки у збройних силах провідних країн НАТО. Проаналізовано понад 50 джерел інформації, після цього проведено останній огляд та виокремлено 22 джерела літератури, з яких 7 іноземних авторів. Мінімізації суб'єктивних поглядів і суджень сприяло використання різних джерел інформації, але перевагу надавали літературним і документальним, застосовуючи критичний підхід до їхнього вибору. Коло літературних джерел формували після їхнього пошуку у базі даних Scopus, SPORT Discus, Web of Science тощо.

В результаті теоретичного аналізу та узагальнення науково-методичної літератури було одержано наукову інформацію за темою дослідження. Основна увага приділялася наступним питанням: аналіз та дослідження змісту тестів (комплексів) перевірки та оцінки фізичної підготовленості військовослужбовців іноземних держав; дослідження змісту, організації перевірки та оцінювання фізичної підготовленості у Збройних силах України та збройних силах іноземних держав; аналіз принципів фізичної підготовки та виявлення залежності змісту бойової та фізичної підготовки для військовослужбовців сухопутних військ збройних сил провідних іноземних держав.

Основні результати дослідження. Проведений аналіз наукових робіт видатних вчених показав, що реформування Збройних сил України без достатнього фінансування, чітких орієнтирів, структури та функцій негативно позначається на стані військово-професійної діяльності всіх видів і родів військ, у тому числі й на стані фізичної підготовки. Удосконалення бойової готовності військовослужбовців відбувається тоді, коли особовий склад систематично й з повним навантаженням, за умов, наближених до реального бою, займається бойовою підготовкою. А на даному етапі ведення бойових дій в державі це є невід'ємною частиною позитивного результату. Без парашутної практики не може бути підготовлених фахівців високомобільних військ та розвідників, без маршів на бойових машинах – класних танкістів, самохідників, без стрільби зі штатної зброї – класних піхотинців, навідників-операторів, артилеристів [6, 7].

Значення фізичної підготовки в системі військово-професійної готовності, її ефективність багато в чому визначається конкретністю поставлених перед нею завдань. Діючий підхід до рішення цього питання має низку недоліків, основний з яких – Настановою з фізичної підготовки у Збройних силах України не визначені спеціальні завдання для багатьох категорій військовослужбовців різних спеціальностей Сухопутних військ. Фізична підготовка впливає на всі компоненти боєздатності військовослужбовців. Об'єктивною основою цього є перенесення на боєздатність фізичних якостей, рухових навичок, біологічних властивостей організму, особливостей психіки та свідомості військовослужбовців, сформованих у процесі фізичної підготовки [3].

Доведено, що заняття фізичними вправами, як і будь-яка діяльність, виконана протягом певного часу має строго визначену мету і передбачає кінцевий результат. Засобом визначення результату є перевірка, а важливість результату обумовлюється відповідною оцінкою [5]. Настанова з фізичної підготовки Збройних сил України передбачає розподіл фізичних вправ на спеціальні для окремих видів військ, але система перевірки і оцінки заснована на вправах Військово-спортивного комплексу. Огляд спортивно-масової роботи, Державні іспити та інші контрольні заходи переважно включають біг на 100 м, підтягування на перекладині, біг на 3000 м., подолання смуги перешкод тощо. Актуальною залишається проблема обґрунтування системи перевірки і оцінки військовослужбовців різних спеціальностей, визначення конкретних спеціальних вправ та комплексів щодо спеціальної підготовленості, розвитку фізичних навичок, які б дозволяли підвищити рівень військово-професійної готовності військовослужбовців до виконання завдань відповідно до займаних посад та призначення, ведення бойових дій.

Проведений аналіз дозволяє стверджувати, що військово-професійна готовність військовослужбовців є конкретним біосоціальним станом, акумулює усі види людської активності та відображає конкретні вимоги військово-професійної діяльності до усіх моральних, військово-спеціальних, психічних і фізичних властивостей; що готовність до військово-професійної діяльності разом із готовністю до високопродуктивної праці та суспільно-корисного використання вільного часу є найважливішим напрямом загальної готовності військовослужбовців до цивілізованого способу життя. Важливим компонентом військово-професійної готовності є фізична готовність військовослужбовців, під якою розуміється конкретний фізичний стан, що відповідає вимогам сучасного бою і дозволяє успішно виконувати військово-професійні завдання відповідно до бойового призначення.

Оснащення та забезпечення Збройних сил України складними зразками зброї, розширення спектра тактичних прийомів ведення бойових дій у різних умовах зумовили необхідність широкого наукового пошуку шляхів вдосконалення процесу бойової, у тому числі й фізичної підготовки, яка завжди розглядалася в якості найважливішого чинника високої боєздатності військ. Із підвищенням складності зразків озброєння та військової техніки, збільшенням різноманітності та динамізму військових дій значно підвищуються вимоги до фізичних, психічних та інших якостей військовослужбовців, на вдосконалення яких має бути спрямований увесь процес фізичної підготовки.

За результатами проведеного літературного аналізу системи перевірки та оцінки фізичної підготовки збройних сил провідних країн зроблено висновок, що в системі перевірки фізичної підготовленості здійснено та проведена певна градація за видами збройних сил та за військовими спеціальностями.

Для Ракетних військ визначено наступні групи: курсанти навчальних частин та підрозділів, курсанти ВВНЗ; особовий склад підрозділів охорони та протидиверсійної боротьби; особовий склад спеціальних підрозділів; особовий склад тилу, льотчики транспортної авіації.

Для Сухопутних військ визначено групи: особовий склад мотострілкових підрозділів, підрозділів радіаційного, хімічного, біологічного захисту та курсанти ВНЗ; навчальні заклади, які готують офіцерів для даних підрозділів; особовий склад танкових, самохідних артилерійських, автомобільних, інженерних підрозділів та курсанти ВНЗ; навчальні заклади які готують офіцерів для даних підрозділів; особовий склад ракетних, зенітних артилерійських, зенітних-ракетних, артилерійських підрозділів, підрозділів зв'язку та курсанти ВНЗ, які готують офіцерів для даних підрозділів; особовий склад розвідувальних підрозділів спеціального призначення та курсанти ВНЗ, які готують офіцерів для даних підрозділів; особовий склад підрозділів радіоелектронної боротьби та протиповітряної оборони; особовий склад підрозділів матеріального, технічного, медичного забезпечення, топогеодезичних та гідрометеорологічних військ [8].

Для Військово-Повітряних сил визначено групи: льотний склад; нельотний склад. Для Військово-Морського Флоту визначено групи: перша категорія (підрозділи морської піхоти та спеціального призначення); друга категорія (особовий склад надводних суден); третя категорія (особовий склад підводних суден).

Для Повітрянодесантних військ визначено групи: особовий склад парашутно-десантних, десантно-штурмових підрозділів та курсанти ВНЗ, які готують офіцерів для даних підрозділів; особовий склад підрозділів тилу.

Важливо зазначити, що у системі перевірки та оцінки фізичної підготовки збройних сил у кожній групі визначено вправи, які відповідають напрямку військово-професійної діяльності та за якими проводиться оцінювання рівня фізичної підготовленості військовослужбовців [9, 10].

Проведені результати досліджень з виявлення вимог сучасного бою, що висуваються до фізичної підготовленості військовослужбовців, дозволили встановити, що найвищі вимоги висуваються до рівня розвитку загальної та швидкісно-силової витривалості, міри сформованості військово-прикладних рухових навичок. Вивчення характеру фізичних навантажень, що виконуються військовослужбовцями у процесі навчально-бойової діяльності показало, що в основному переважають фізичні вправи значного та помірного навантаження,

спрямовані на розвиток загальної витривалості, недостатня увага при цьому приділяється розвитку спеціальних фізичних якостей і формуванню військово-прикладних рухових навичок. Одним із ефективних шляхів вирішення цієї проблеми є застосування фізичних вправ і військово-прикладних видів спорту, що дозволяють створювати максимальні фізичні та психічні навантаження на людину. Проблема підвищення боєздатності військовослужбовців різних спеціальностей Сухопутних військ засобами фізичної підготовки є предметом пильної уваги багатьох досліджень. На необхідність і ефективність проведення спеціальної фізичної підготовки військовослужбовців різних спеціальностей Сухопутних військ із використанням фізичних вправ з програм військово-прикладних видів спорту вказує ряд авторів: А. Одеров, О. Петрачков, О. Ольховий, Ю. Назаров та ін. Вони розширюють діапазон функціональних резервів організму, у тому числі фізичних і спеціальних якостей військовослужбовців [3, 11].

Проте вивчення стану бойової готовності ряду військових частин і з'єднань показало невідповідність між вимогами сучасного бою, що висувалися, і фізичною готовністю військовослужбовців до виконання завдань за призначенням. Виходячи із зазначеного, вважаємо, що існуючі засоби і методи не повною мірою вирішують завдання підготовки військовослужбовців до ведення бойових дій в цих умовах.

Проведений аналіз досвіду застосування збройних сил у сучасних локальних конфліктах, миротворчих операціях, участі військовослужбовців в АТО (ООС) та в період збройної агресії з боку Російської Федерації, аналіз публікацій останнього часу дозволяє стверджувати, що в сучасних умовах реформування Збройних силах України, система перевірки та оцінки фізичної підготовленості також потребує адекватного вдосконалення. Тенденція до їх визначення на підставі даних реального стану фізичної підготовленості військовослужбовців та можливостей щодо забезпечення процесу їх фізичного вдосконалення нівелює саме поняття належного нормативу, який повинен визначатися саме вимогами професійної діяльності до фізичної підготовленості військовослужбовців конкретної військової спеціальності. Виходячи з реалій функціонування ЗС України слід активніше аналізувати складові підготовки військовослужбовців тих армій, які мають сучасний бойовий досвід, проводити моделювання можливих варіантів застосування ЗС України та розглядати вимоги, що висуваються сучасним боєм до фізичної підготовленості військовослужбовців. Тому можна стверджувати, що давно відомий лозунг: "Готувати солдатів до того, що потрібно під час бою!" – неодноразово використовується фахівцями підготовки військ армій найбільш розвинених країн світу. "Навчатися солдатам саме тому, як вони будуть воювати" – така нова філософія інноваційного формування фізичної готовності військовослужбовців, яка реалізується Управлінням навчання та доктрин (TRADOC) Сухопутних військ армії США [12]. Переглядається методика не тільки проведення фізичної підготовки військовослужбовців, але й методика контролю їх фізичних здібностей. Оцінювання фізичних здібностей американських військовослужбовців з 1980 року здійснювалось через фізичний фітнес-тест (APFT). Через 30 років фахівці вирішили модифікувати APFT, зробити його більш прикладним, адекватним завданням, які виконують солдати на полі бою. Аналіз наукових робіт показує, що поштовхом для розробки нового тесту були відгуки командирів підрозділів Сухопутних військ, морської піхоти, які брали участь у бойових діях останнього часу та спеціальні дослідження, за результатами яких була відмічена низька кореляція результатів APFT з ефективністю виконання спектра тих завдань військовослужбовців, які виникають перед ними у сучасному бою [13]. Одним із завдань при розробці нового армійського тесту фізичної готовності (APRT) було те, щоб він був інформативним, технологічним для виконання військовослужбовцями різних видів збройних сил та був нейтральним у гендерному та віковому відношенні. У новому тесті, представленому в **таблиці 1,** передбачається виконання п'яти вправ замість трьох, змінені умови виконання нахилів

Таблиця 1 – Зміст армійського тесту фізичної підготовленості (APFT)

Вправи	Компоненти, що оцінюються		
	сила	**витривалість**	**рухливість**
Прогресуючий човниковий біг на 60 ярдів (біля 54 м)	сила м'язів ніг та тулуба	анаеробна потужність	координація, швидкість, спритність
Амплітудне піднімання тулуба у сід з положення лежачи – 1 хв.	м'язова витривалість усього тіла		координація усього тіла
Стрибок у довжину з місця	сила м'язів ніг та тулуба		потужність м'язів ніг та тулуба
Згинання та розгинання рук в упорі лежачи – 1 хв.	м'язова витривалість плечового поясу		статична витримка тулуба
Біг 1,5 милі (біля 2413 м)	витривалість м'язів ніг та тулуба, аеробна здібність		швидкість, витримка

вперед із положення лежачи, збільшені темпи віджимань та замінена довга дистанція бігу короткою з більш швидким темпом її проходження.

Тест виконується у спортивному одягу та пропонується до контролю двічі на рік. На думку М.П. Хертлинга та інших, 16 членів групи, що розробляли APRT, новий зміст тесту більш інформативно характеризує аеробну та анаеробну витривалість солдат при одночасному зниженні ризику отримання травм. Тестування з бігу на 1,5 милі дозволяє з їх точки зору більш точно оцінити анаеробну потужність бійців, яка підштовхує процес форсованого приливу енергії, що обумовлено високою інтенсивністю сучасного бою [14, 15].

TRADOC також рекомендує приймати у солдатів армійській тест бойової готовності (APRT), який включає в себе вправи, що подібні за структурою рухів до характеру бойових завдань військовослужбовців і забезпечує більш точну оцінку програми фізичної готовності та індивідуальних можливостей солдата (**табл. 2**) [16].

APRT виконується у армійському форменому одягу зі зброєю, надітому бойовому шоломі. Перевірка готовності військовослужбовців за цим тестом передбачається безпосередньо перед розгортанням військовослужбовців. “Цей тест планується ввести обов’язковими для усіх солдатів та офіцерів, у тому числі військовослужбовців армійського резерву та національної гвардії”, – заявив Френк Палкоска, глава армійської фітнес-школи у Форт-Джексоні. Реалізація нових випробувань по визначенню нормативних показників тесту є кінцевим кроком в ініціативі підготовки солдатів-спортсменів, щоб краще підготувати їх до напруженої військово-професійної діяльності та вирішити проблему забезпечення готовності особового складу до повного спектру сучасних бойових операцій.

У армії Бундесверу для розгляду важливих фізичних якостей військовослужбовців, таких як витривалість, сила, швидкість і координація введений Базовий фітнес тест (BFT) (**табл. 3**) [17, 18].

Таблиця 2 – Зміст армійського тесту бойової готовності (APRT)

Вправи	Компоненти, що оцінюються		
	сила	витривалість	рухливість
Біг 400 м	м’язова витривалість м’язів ніг та тулуба, анаеробна потужність		координація, швидкість, стійкість
Оригінальна техніка руху (долання бар’єрів, переповзання)	м’язова витривалість усього тіла		спритність, баланс, координація, швидкість, стійкість, гнучкість
Перенесення пораненого (сані, вага – 180 фунтів)	м’язова сила та витривалість усього тіла		спритність, координація, швидкість, стійкість, потужність
Балансир. Човникове перенесення двох контейнерів боєприпасів по балці (вага – 30-35 фунтів)	м’язова витривалість усього тіла		спритність, баланс, координація, швидкість, стійкість
Прийняття позицій для прицілювання під час руху	м’язова витривалість усього тіла		спритність, баланс, координація, швидкість, стійкість, гнучкість
Човникове перенесення двох контейнерів боєприпасів на 100 ярдів	сила та витривалість м’язів усього тіла		спритність, баланс, координація, стійкість, потужність
Координаційний спринт	анаеробна потужність м’язів ніг та тулубу		швидкість, потужність під час руху

Таблиця 3 – Зміст базового фітнес тесту (BFT)

Назва	Зміст	Якості, що оцінюються
Спринт тест 11 х 10 м	Човниковий біг із прийманням положення лежачи на животі із заведенням прямих рук за спину. Граничний час – не менш ніж 60 с	Координація, спритність
Утримання положення вис із повністю зігнутими у ліктях руками	Утримання положення вису, підборіддя вище перекладини, ноги разом, руки повністю зігнути. Граничний час не менш ніж 5 с	Статична витривалість
Біг 1000 м	Максимально допустимий час – 390 с	Аеробна витривалість

BFT замінив фізичний фітнес тест (PFT) та повинен виконуватися кожним солдатом Бундесверу хоча б один раз на рік. Завдання повинні бути завершені в зазначеному порядку протягом 90 хв. При виборі вправ Базового фітнес-тесту розробники спирались на наукові дослідження та висновки спортивної медицини. Наприклад, німецькі фахівці відмовились від виконання нахилів вперед із положення лежачи (PFT) через негативний вплив вправи на стан хребта. Технологічно приймання PFT триває довше ніж BFT. Крім того, кожний рік німецькі солдати повинні проходити професійне тестування (GAF BMP) для отримання значку військової майстерності армії Німеччини бронзової, срібної або золотої класифікації. Невиконання вимог означає звільнення із армії через два роки. Випробування можуть тривати три дні та включають у себе: отримання характеристики командира; проходження курсу першої допомоги; виконання рухових тестів; плавання 200 м довільним способом; спринт 75 м (жінки) або 100 м або 400 м (чоловіки) або 1000 м; стрибок у висоту або у довжину; штовхання ядра (16 фунтів для чоловіків та 8,9 фунтів для жінок) або жим лежачи (вижимання штанги) або плавання 100 м; біг 3000 м або 5000 м (чоловіки) або 1000 м плавання; вправи для тестування визначаються віковою групою та виконуються у спортивному одязі; стрільба з пістолету по мішені на відстані 25 м із трьох різних позицій – лежачи, на колінах або стоячи протягом 15 с; дорожній марш (6-12 км) у військовій формі з рюкзаком (вага – не менше ніж 15 кг). Для особового складу Військово-Морських Сил – плавання 200 м або 300 м в обмундируванні [13, 19, 20].

Крім того, фахівці Бундесверу розглядають питання про можливості використання нового виду спорту – паркуру, сутність якого полягає у раціональному подоланні військовослужбовцями будь-яких перешкод (переважно переносних, спеціально виготовлених) із максимальною швидкістю під час занять зі спортивного вдосконалення.

Нового осмислення набули комплексні вправи на смугах перешкод. Разом з тим, наукове теоретичне обґрунтування змісту цих вправ не стало домінуючим фактором при практичному впровадженні таких комплексних та ефективних засобів фізичного вдосконалення і контролю фізичної підготовленості військовослужбовців. Завадою є відсутність належного матеріально-технічного та фінансового забезпечення фізичної підготовки.

Дискусія. В результаті дослідження визначено, що головна мета перевірки рівня фізичної підготовленості полягає в розвитку військовослужбовців, які фізично здатні та готові виконувати свої службові завдання або брати участь у бойових діях. Для досягнення цієї мети керівники використовують таку систему навчання фізичної підготовки, щоб насамперед прагнути розвитку сили, витривалості і мобільності [2, 8, 21].

Попередній проведений авторами емпіричний аналіз режимів енергозабезпечення військовослужбовців при виконанні комплексних тестів, їх біомеханічних та фізіологічних характеристик вказує на більш високу інформативність перевірочних тестів для характеристики комплексної підготовленості військовослужбовців. Вірогідно, що й у процесі фізичного вдосконалення військовослужбовців слід частіше використовувати саме комплексні вправи, характерною ознакою яких є швидке переключення від одного виду рухів до іншого [22].

Таке тренування, на нашу думку, дозволить швидше сформувати у особового складу попереджувальну адаптацію та готовність до професійної діяльності на етапі вдосконалення рухових навичок.

Висновки. У статті представлений матеріал, що відображає основні вимоги та принципи здійснення перевірки фізичної готовності військовослужбовців.

Система перевірки та оцінки фізичної підготовки військовослужбовців має відповідати вимогам реформування Збройних сил України та потребує адекватного вдосконалення. В арміях провідних країн світу відмічається тенденція до перегляду змісту тестів для визначення рівня фізичної підготовленості військовослужбовців, а саме: проводиться диференціація уніфікованих комплексів тестів для визначення загально-фізичної та військово-прикладної підготовленості військовослужбовців; підбір тестів визначається характером навантажень та структурою рухів, які притаманні військовослужбовцям під час сучасного бою; зміст та послідовність виконання тестів забезпечує контроль комплексної підготовленості військовослужбовців. Значна увага приділяється системі мотивації військовослужбовців за допомогою відзначення рівня їх підготовленості відповідними класифікаційними відзнаками.

Удосконалення бойової готовності військовослужбовців відбувається тоді, коли особовий склад систематично й з повним навантаженням, за умов, наближених до реального бою, займається бойовою підготовкою.

Перспективами подальших досліджень полягає у розробці та обґрунтуванні авторського тесту «придатності» з метою перевірки фізичної готовності військовослужбовців та визначення його відповідності готовності військовослужбовців до виконання завдань за призначенням за зразком Збройних Сил держав-членів НАТО.

References

1. Oderov A, Korchagin M, Romanchuk S. Correlation of Physical Fitness and Professional Military Training of Servicemen. *SportMont J.* 2020;18(2):79-82. doi: 10.26773/smj.200612
2. Oderov AM. Fizychna pidhotovka – yak odyn iz osnovnykh predmetiv profesiynoi pidhotovky viyskovosluzhbovtsiv Zbroynykh syl [Physical training - as one of the main subjects of professional training of servicemen of the Armed Forces]. *Materialy X Vseukrainskoi nauk-prakt konf LNU imeni Ivana Franka*. Lviv; 2016. s. 33-34. [Ukrainian]
3. Olkhovyi OM. Vplyv viyskovo-profesiynoi diyalnosti na fizychnu pidhotovlenist, rozvytok, fizychnyi ta funktsionalnyi stan viyskovosluzhbovtsiv-operatoriv [Influence of military-professional activity on physical fitness, development, physical and functional condition of servicemen-operators]. *Pedahohika, psykholohiya ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannya i sportu*. 2010;12:89-94. [Ukrainian]
4. Shlyamar IL. Doslidzhennya rivnya profesiynoi pidhotovlenosti mekhanizovanykh pidrozdiliv kontrolnoi ta eksperymentalnoi hrupy [Research of the level of professional training of mechanized units of the control and experimental group]. *Sportyvna nauka Ukrainy.* 2015;4(68):49-55. [Ukrainian]
5. Shlyamar IL. Perevirka y otsinka fizychnoi pidhotovlenosti kursantiv viyskovykh navchalnykh zakladiv Sukhoputnykh viysk [Verification and assessment of physical fitness of cadets of military educational institutions of the Land Forces]. *Zbirnyk nauk prats "Rol fizychnoi kultury i sportu u harmoniynomu rozvytku uchnivskoi ta studentskoi molodi" Ivano-Frankivsk; 2012*. s. 178-186. [Ukrainian]
6. Oderov A, Romanchuk S, Fedak S, Kuznetsov M, Petruk A, Dunets-Lesko A, et al. Innovative approaches for evaluating physical fitness of servicemen in the system of professional training. *J Physical Edu Sport*. 2017;17(3);23-27.
7. Groshev Y. Boevaya podgotovka v Sukhoputnykh voyskakh USA (Pryntsypy obuchenyya y formy organyzatsyy uchenogo protsessa) [Combat training in the US Army (Principles of training and forms of organization of the scientific process)]. *Zarubezh voen obozr*. 1988;10:19-23. [Russian]
8. Romanchuk S, Romanchuk V. Fizychna pidhotovka v sukhoputnykh viyskakh zbroynykh syl providnykh derzhav NATO [Physical training in the ground forces of the leading forces of NATO]. *Moloda sportyvna nauka Ukrainy.* 2010;14(2):302. [Ukrainian]
9. Oderov A, Shlyamar I, Baldetsky A. System of inspection and assessment of physical fitness of servicemen of the Armed Forces of foreign states. *Young sports science of Ukraine*. 2013;17(2):109-113.
10. Dorofeev VA, Nesterov AA. *Systema proverky y otsenky fyzycheskoy podgotovky vooruzhennykh syl stran NATO* [The system of verification and assessment of physical fitness of the armed forces of NATO countries]. L: VYFK; 1990. 54 p. [Russian]
11. Utenko VN, Shchegolev VA, Lutchenko NG. *Fyzycheskaya podgotovka v ynostrannykh armyyakh* [Physical training in foreign armies]. Ucheb posob. L: VDKYFK; 1997. 33 p. [Russian]
12. Anzherskyy S. Sukhoputnye voyska USA [US Army]. *Zarubezh voen obozr*. 1995;3:16-20. [Russian]
13. Borysenko VV, Samoylenko OM. *Organizatsiyna struktura Ministerstva oborony USA* [Organizational structure of the US Department of Defense]. Viyskova osvita. Kh: Osnova; 2000. p. 247-252. [Ukrainian]
14. U.S. Army. Available from: www.army.mil
15. The Army Physical Fitness Program. *Army Training and Leader Development.* 2017 Dec; AR 350-1:17-19.
16. *Army Training and Evaluation Program № 17 – 237 – 10 – MTP: Mission Training Plan for the Tank Platoon. Headquarters Department of Army 25.09.1996*. Washington DC; 1996. 401 p.
17. bundewehr.de. Available from: http://www.sportschule.bundewehr.de
18. *Army Command, Leadership, and Management: Theory and Practice*. Carlisle Barracks, PA: US Army War College; 1995. 465 p.
19. U.S. Army. Army career match. Available from: http://www.army.com/content/new-fitness-and-combat-read-in-ess-tests/
20. Schegolev VA, Ryabchuk VV. The experience of organizing sports work of the armed forces of leading NATO countries. *Actual problems of physical and special training of law enforcement agencie*s. 2009;4:156-161.
21. Romanchuk SV, Oderov AM, Tychyna IV, Klymovych VB, Homanyuk SV, Baldetskiy AA, et al. Pryntsypy fizychnoi pidhotovky viyskovosluzhbovtsiv sukhoputnykh viysk zbroynykh syl USA za nastanovoyu FM-7-22 [Physical Training Principles for US Land Military Service Personnel according to FM-7-22]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2022;1(35):324-330. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs07.01.324
22. Romanchuk S, Nebozhuk O, Oderov A, Kuznetsov M, Romanchuk V, Boiarchuk O, et al. Innovatsiyni doslidzhennya zmistu fizychnoi pidhotovky Zbroynykh Syl inozemnykh derzhav yak elementu pidhotovky viyskovoho profesionalu [Innovative research of the content of physical training of armed forces of foreign states as an element of training of military professional]. *Visnyk Kam'yanets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohiyenka. Fizychne vykhovannya, sport i zdorov'ya lyudyny.* 2021;23:46-51. [Ukrainian]. doi: 10.32626/2309-8082.2021-23.46-51

UDC 796.011.3

Analysis of the Content of Verification and Assessment Tests of Physical Preparedness of Foreign Servicemen

Oderov A. M., Romanchuk S. V., Klymovych V. B., Matveiko O. V., Pylypchak I. V., Nebozhuk O. R., Pankevych Ya. A.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the structure and content of tests of physical training of the armed forces of foreign countries and further development of the test of physical fitness of servicemen, testing its effectiveness in the system of military-professional activities. To solve the goal, the following tasks were formed: to analyze the main components of the guiding documents on the organization and verification of physical fitness of servicemen, their tasks and areas of implementation; to determine the basic principles of the organization of testing and assessment of physical fitness in the Armed Forces of Ukraine and the Armed Forces of foreign countries.

Materials and methods. The main material was scientific articles, archival data, guiding documents on the organization, structure and content of the test of physical fitness of servicemen in the armed forces of leading NATO countries. Achieving the goal was ensured by using a set of adequate general scientific research methods. In particular, the story was chosen because it allows a more diverse description of a relatively wide range of issues. However, various sources of information were used to minimize subjective views and judgments, but primarily literary and documentary. At the same time, we used a critical approach to the choice of available sources of information. The formation of a circle of literature sources was carried out after their search in the database Scopus, SPORT Discus, Web of Science. They also took into account the temporal aspect of the appearance of information on certain topics, especially foreign leading scholars. Similarly, there was a direct study of printed literature sources, including information from journal articles on lists of used literature. In total, more than 50 sources of information were analyzed, followed by a final review and 22 sources of literature, including 7 foreign authors, the material of which was processed using general scientific methods, including analysis and synthesis, systematization, generalization.

Results and discussion. It is determined that the reform of the Armed Forces of Ukraine in the absence of sufficient funding, clear guidelines and objectives, structure and functions negatively affects the state of military-professional activities of all types and kinds of troops, including the state of physical training. We have singled out the principles according to which the content of testing and assessing the physical fitness of servicemen at different stages of military service and its different conditions is formed. The main direction of all principles is the interdependence of physical fitness of servicemen and the effectiveness of combat training tasks. Based on the results of our literature analysis of the system of testing and assessment of physical training of the armed forces of leading countries, we concluded that in the system of testing physical fitness a certain gradation was carried out by type of armed forces and military specialties.

Conclusion. It is proved that the opinion of the majority of domestic and foreign experts on the formation of tests of physical fitness in the Armed Forces of Ukraine does not differ significantly from some provisions of the guidance documents on physical training and testing complexes of foreign armed forces.

Keywords: physical training, serviceman, combat readiness, military-professional activity, physical exercises.

ORCID and contributionship:
Artur Oderov : 0000-0002-7791-0825 [B, D]
Serhii Romanchuk : 0000-0002-2246-6587 [F, D]
Volodymyr Klymovych : 0000-0003-4678-5002 [A]
Oksana Matveiko : 0000-003-4140-3415 [E]
Ivan Pylypchak : 0000-0001-6979-066X [E]
Oleh Nebozhuk : 0000-0003-4360-9003 [B]
Yaroslav Pankevych : 0000-0003-2869-4115 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Artur Oderov
National Academy of the Army,
Physical Education, Special Physical Training and Sports Department
32, Heroes Maidana Str., Lviv 79026, Ukraine
tel: +3080930042437, e-mail: stroyova@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.250
УДК 796.894.015.2

Войчун О. В.[1], Молотильнікова В. С.[1], Ковальова Н. В.[1], Бичков О. Ю.[1], Твеліна А. О.[2], Біла А. А.[2], Довгань О. В.[2], Мустафаєв А. Р.[2]

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ КОМПОНЕНТНОГО СКЛАДУ МАСИ ТІЛА У БОДІБІЛДЕРІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРЕНУВАЛЬНИХ ПРОГРАМ

[1]Миколаївський національний університет ім. В. О. Сухомлинського, Україна
[2]Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Мета дослідження. Аналіз динаміки компонентного складу тіла спортсменів бодібілдерів на етапі спеціалізованої базової підготовці.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися з березня до кінця червня (4 місяці) 2021 року, брали участь 60 спортсменів віком 18 -19 років. Було сформовано три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній. Ці групи спортсменів, були розділені методом звичайної вибірки та за віковими, кваліфікаційними й антропометричними ознаками, не мали суттєвих відмінностей між собою. Різниця була тільки у запропонованих програмах тренувальних занять.

Результати дослідження. Результати компонентного складу маси тіла спортсменів за допомогою методики біоімпедансометрії було встановлено, що найбільш суттєве зростання показника безжировой маси тіла (на 8,2 %, $p < 0,05$), порівняно із вихідними даними, було зафіксовано у спортсменів другої основної групи. Найменші темпи зростання контрольного показника за період усього педагогічного дослідження (на 3,9 %, $p < 0,05$) отримано у спортсменів контрольної групи.

Порівняльний аналіз динаміки показників жирової маси тіла бодібілдерів протягом усього періоду досліджень показує значне зменшення контрольованого показника (на 9,2 %, $p < 0,05$), порівняно з вихідними даними у представників другої основної групи. При цьому було зафіксовано найменші зниження жирової маси тіла (на 2,8 %, $p < 0,05$) у спортсменів першої основної групи.

Висновок. Отримані результати свідчать про те, що застосування на етапі спеціалізованої базової підготовки спортсменів загальноприйнятої програми тренувальних занять у бодібілдингу є менш ефективним, ніж запропонована програма (особливо шляхом застосування методичного прийому «передчасна втома»).

Ключові слова: передчасна втома, бодібілдинг, тренувальні програми, компонентний склад тіла, базові вправи, формуючі вправи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано відповідно до плану наукової теми Миколаївського національного університету ім. В.О. Сухомлинського «Оптимізація тренувального процесу спортсменів з силового фітнесу на етапі попередньо-базової підготовки», № державної реєстрації 0121U109369.

Вступ. Тривалий час висококваліфіковані фахівці із силових видів спорту досліджували особливості підготовки в бодібілдингу з метою пошуку найбільш ефективного механізму вдосконалення тренувального процесу, що дозволить максимально наблизитись до найбільш ефективних параметрів не тільки показників тренувального навантаження, але й оптимізувати систему в цілому [1]. Залучення контрольних величин компонентного складу тіла за допомогою методики біопедансометрії, дає змогу більш детально дослідити вплив різновидів тренувальних програм на динаміку фізіологічних механізмів роботи спортсмена.

Показники жирової та без жирової маси тіла максимально точно дасть результат впливу на динаміку тренувального процесу спортсменів з використанням різновидів тренувальних програм [2, 3, 4].

Мета дослідження. Аналіз динаміки компонентного складу тіла спортсменів бодибілдерів на етапі спеціалізованої базової підготовці.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилися на спортивній базі Інституту фізичної культури та спорту Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського. В основному дослідженні брали участь 60 спортсменів віком від 18 до 19 років. Для досягнення поставленої мети було сформовано три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній із них:

1) *контрольна група* спортсменів використовувала протягом чотирьох мезоциклів занять загальноприйняту програму тренування: кожна м'язова група спочатку навантажувалася серією підходів вправи базового характеру, а потім серією підходів вправи формуючого характеру;
2) *перша основна група* спортсменів використовувала протягом чотирьох мезоциклів комбіновану програму тренувань. Протягом кожного мезоциклу у період перших двох мікроциклів кожна м'язова група спочатку навантажувалась вправою базового, а потім – формуючого характеру. Протягом наступних двох мікроциклів кожного мезоциклу тренувань черговість застосування вправ базового та формуючого характеру змінювалася навпаки із застосуванням методичного прийому «передчасна втома»;
3) *друга основна група* спортсменів використовувала під час занять нестандартну для етапу спеціалізованої базової підготовки програму тренувань, підґрунтям якої застосовувався методичний прийом «передчасна втома»: (кожна м'язова група спочатку навантажується серією вправ формуючого характеру, а потім – серією вправ базового характеру).

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Теоретичний аналіз науково-методичної літератури.

Метод біоімпедансометрії [5]. Даний неінвазивний, біофізичний метод, який ґрунтується на вимірі електричного опору біологічних тканин організму та комп'ютерній обробці отриманих результатів, що дозволяють оперативно та чітко встановити композиційний склад тіла, відповідність величини його показників та оцінити ефективність адаптації організму спортсмена до тренувальних навантажень у процесі занять бодібілдингом.

Даний метод дозволяє визначали наступні показники складу тіла:

– вміст жирової маси (сумарна маса жирових клітин в організмі);
– вміст безжирової маси (частка маси тіла, що містить у собі все, що не є жировою тканиною: м'язи, внутрішні органи, кістки, нервові клітини, всі рідини, що знаходяться в організмі).

Математичну обробку результатів досліджень проводилась за допомогою програмного забезпечення пакетів IBM SPSS Statistics 20 [6].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати тренувальних навантажень, що отримували спортсмени протягом чотирьох мезоциклів досліджень за контрольними показниками, свідчать про однотипну позитивну динаміку їх зростання (у середньому від 19,0 до 22,0 %, порівняно з вихідними даними) у спортсменів усіх груп незалежно від програм тренувальних занять, які вони використовують [7, 8, 9].

Отримані результати вказують на те, що за даних умов м'язової діяльності бодібілдерів, незалежно від поєднання і періодичності застосування вправ базового та формуючого характеру під час тренувальних занять, динаміка показників тренувального навантаження, змінюється залежно від темпів зростання м'язової маси спортсменів, їх підготовки та індивідуальних функціональних можливостей організму [10, 11].

Динаміка показників безжирової маси тіла бодібілдерів (БЖМ), що зафіксовано протягом чотирьох мезоциклів педагогічного експерименту (**рис. 1**).

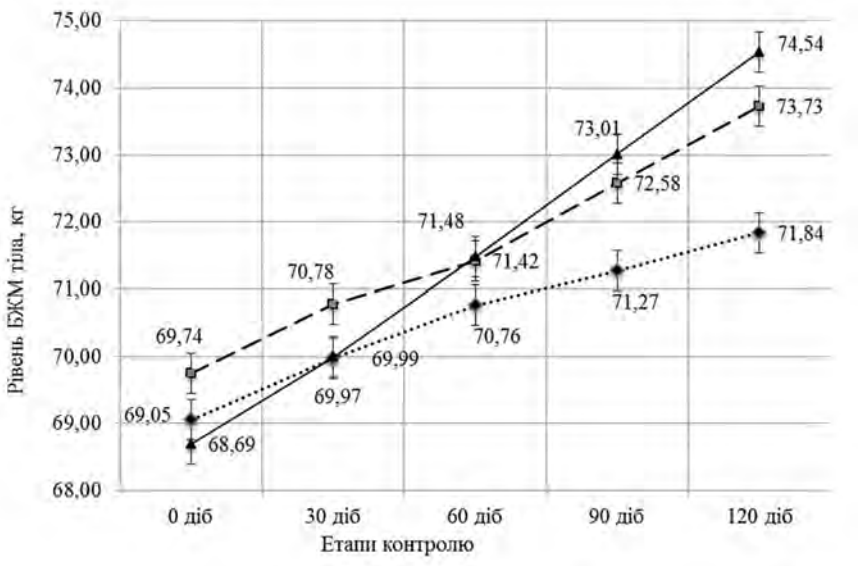

Рис. 1 – Зміна показників безжирової маси тіла бодібілдерів 3-х груп протягом усього періоду педагогічного дослідження, (n=60)

Примітки: ×××♦××× – контрольна група; ▬■ – перша основна група; ▬▲ – друга основна група.

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що порівняльним аналізом щомісячної тенденції щодо змін контрольного показника безжирової маси тіла було встановлено, що найбільш суттєве його зростання спостерігається у першому мезоциклу тренування у спортсменів усіх трьох груп. Однак із кожним наступним мезоциклом спостерігається позитивна тенденція зростання параметрів контрольного показника (p <0,05), але з дещо меншими темпами зростання. Водночас на основі аналізу результатів дослідження було встановлено, що найбільш суттєве зростання показника безжирової маси тіла (на 8,2 %, p <0,05), порівняно із вихідними даними зафіксовано у спортсменів другої основної групи. А найменші темпи зростання контрольного показника за період дослідження (на 3,9 %, p <0,05) отримано у спортсменів контрольної групи.

Величина показника жирової маси тіла результати контролю демонструють досить мінливу динаміку, характерну для всіх досліджуваних груп спортсменів (**рис. 2**).

Порівняльний аналіз щомісячної зміни контрольного показника жирової маси тіла показує найбільш суттєве його зменшення у спортсменів контрольної (на 2,3 %, p<0,05) та другої основної (на 4,0 %, p <0,05) групи спостерігається на 4-му етапі дослідження. Разом із цим, найбільш суттєве зменшення величини даного показника (на 2,9 %, p <0,05) зафіксовано у спортсменів першої основної групи на третьому етапі педагогічного дослідження.

Порівняльний аналіз результатів контролю динаміки показників жирової маси тіла бодібілдерів протягом усього періоду досліджень показує значне зменшення контрольованого показника (на 9,2 %, p<0,05), порівняно із вихідними даними у спортсменів другої основної групи. При цьому, було отримано найменше зниження жирової маси тіла (на 2,8 %, p<0,05) у спортсменів першої основної групи.

Висновки. Контрольні величини компонентного складу тіла за допомогою методики біопедансометрії свідчать про суттєве зростання безжирової маси тіла у спортсменів другої основної групи (на 8,2 %, p <0,05) порівняно із вихідними даними. Найменші темпи зростання цього показника за період педагогічного дослідження (на 3,9 %, p <0,05) отримано у спортсменів контрольної групи. У бодібілдерів другої основної групи також зменшилась жирова маса тіла за період дослідження (на 9,2 %, p <0,05) порівняно з вихідними даними, а найменші зрушення цього показника (на 2,8 %, p <0,05) отримано у спортсменів першої основної групи.

Застосування на етапі спеціалізованої базової підготовки загальноприйнятої програми тренувальних занять у бодібілдингу є менш ефективним, ніж запропонована програма тренувальних занять з використанням методичного прийому «передчасна втома».

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть присвячені вивченню інших показників складу тіла на динаміку застосованих тренувальних програм.

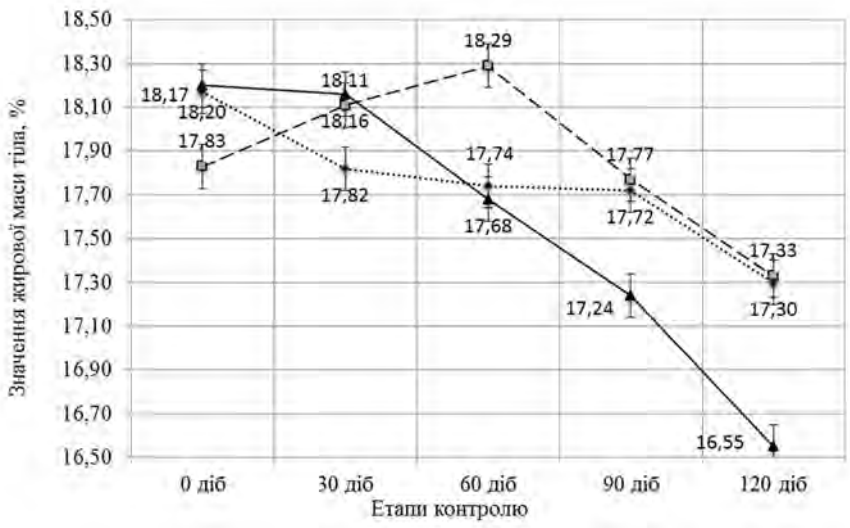

Рис. 2 – Динаміка жирової маси тіла болібілдерів досліджуваних груп протягом усього періоду педагогічного дослідження, (n=60)

Примітки: ×××♦××× – контрольна група; ▬■ – перша основна група; ▬▲ – друга основна група.

References

1. Platonov VN. *The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications*. K: Olympic Literature; 2015. 680 p.
2. Chernozub A. Dynamics of the condition of autonomic heart rhythm regulation in athletic trainings. *Eur Int J Sci Technol*. 2013 Jul;2(6):17–22.
3. Dvorkin LS. *Power single combats. Athleticism, bodybuilding, powerlifting, kettlebell lifting*. Rn/D: Phoenix; 2003. 383 p.
4. Oleshko VG. *Preparation of athletes in power sports*. K: “DIA”; 2011. 442 p.

5. Ivanov GG, Baluev EP, Petukhov AB, Nikolaev DV, Dvornikov VE, Kotlyarova LV, et al. Bioimpedance method for determining body composition. *Vestnik PFUR, seria Medicine*. 2000;3:66-73.
6. Knyazev NV. Influence of individual correction of the training load on morphometric and power indicators during recreational bodybuilding. *Physical culture: upbringing, education, training*. 2005;4:62–63.
7. Usychenko VV. Characteristics of anthropometric indicators of outstanding athletes specializing in bodybuilding. *Materials of the International Scientific Conference of Postgraduates. Ed by V Monolaki. Chisinau, Moldova; 2009.* 2009. s. 326-330.
8. Lapach SN, Babich PN, Chubenko AV. *Statistical methods in biomedical research using Exel*. K: MORION; 2001. 408 p.
9. Slavityak OS. Special features of the structure of trenuvalnyh take young bodybuilders at the stage of cob training. *Bulletin of the Chernigiv National Pedagogical University named after TG Shevchenko. Series "Pedagogical Sciences, Physical Education and Sport".* 2012;102(2):259-262.
10. Matveev LP. *Fundamentals of the general theory of sport and the system of training athletes*. K: Olympic Literature; 1999. 320 s.
11. Ahtiainen JP, Hakkinen K. Strength athletes are capable to produce greater muscle activation and neural fatigue during high-intensity resistance exercise than nonathletes. *J Strength Cond Res*. 2009;23(4):1129-1134. PMID: 19528869. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181aa1b72

UDC 796.894.015.2

Dynamics of Indicators of Component Composition of Body Weight in Bodybuilders Depending on Training Programs

Voichun O. V., Molotylnikova V. S., Kovaleva N. V., Bychkov O. Yu., Tvelina A. O., Bila A. A., Dovgan O. V., Mustafaiev A. R.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze the dynamics of the component composition of the body of athletes-bodybuilders at the stage of specialized basic training.

Materials and methods. The study included 60 athletes aged from 18 to 19 years old. Three research groups were formed, 20 athletes in each group. These groups of athletes, divided by the method of usual sampling and age, qualification and anthropometric characteristics, did not differ significantly. The only difference was in the proposed training programs.

Such methods were used: theoretical analysis of scientific and methodological literature and method of bioimpedancemetry. This is a non-invasive, biophysical method, which is based on measuring the electrical resistance of biological tissues of the body and computer processing of the results, which allow to determine the composition of the body, compliance with its values and assess the effectiveness of the athlete's adaptation to training loads quickly and accurately. This method allows to determine the following indicators of body composition: fat content (total mass of fat cells in the body); and content of lean mass (the proportion of body weight that contains everything that is not adipose tissue: muscles, internal organs, bones, nerve cells, all fluids in the body).

Results and discussion. Due to the results of the component composition of body weight of athletes using the method of bioimpedancemetry, it was found that the most significant increase in non-fat body weight (8.2%, $p < 0.05$), compared with baseline, was recorded in athletes of the second main group. And the lowest growth rates of the control indicator for the period of the whole pedagogical research (by 3.9%, $p < 0.05$) were obtained from the athletes of the control group.

A comparative analysis of the dynamics of body fat gain of bodybuilders throughout the study period shows a significant decrease in the controlled indicator (9.2%, $p < 0.05$), compared with baseline data from the second main group. At the same time, the smallest decreases in body fat (by 2.8%, $p < 0.05$) were recorded in athletes of the first main group.

Conclusion. Thus, the results show that the use of the generally accepted basic training program for athletes in the generally accepted program of training in bodybuilding is less effective than our proposed program (especially through the use of the method of «premature fatigue»).

Keywords: premature fatigue, bodybuilding, training programs, component body composition, basic exercises, formative exercises.

ORCID and contributionship:
Helena V. Voichun : 0000-0003-0949-509XC [A,D,E,F]
Vira S. Molotylnikova : 0000-0002-5941-8204 [A,B,C]
Natalia V. Kovaleva : 0000-0002-3246-9458 [D,E]
Alexander Yu. Bychkov: 0000-0003-1183-4062 [B,C]
Alisa O. Tvelina : 0000-0003-3307-5642 [C,D]
Antonina A. Bila : 0000-0002-7978-384X [B,C]
Oleksandra V. Dovgan : 0000-0003-3316-5939 [B,C]
Artur R. Mustafaiev : [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Helena V. Voichun
Mykolaiv VA Sukhomlinsky National University
Sport Department
24, Nikolska Str., Mykolaiv 54030, Ukraine
tel. +380971215661, e-mai: olegslavitjak88@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 17.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.255
УДК [796.83:796.01:159.9]
Ву Чуанжонг[1], Ярмак Олена[2]

ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНОЇ СФЕРИ КВАЛІФІКОВАНИХ ЖІНОК-БОКСЕРОК

[1]Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна
[2]Білоцерківський національний аграрний університет, Біла Церква, Україна

Мета дослідження **–** проаналізувати комплекс характеристик когнітивної сфери кваліфікованих жінок-боксерок у підготовчо-тренувальному періоді.

Матеріали та методи. Проведений комплексний контроль когнітивної сфери єдиноборок при підготовці до чемпіонату Європи у 2020 році. Достовірність та обґрунтованість результатів забезпечувалася використанням інформативних методів дослідження, що відповідають поставленій меті та завданням та застосуванням у процесі обробки сучасних методів математичної статистики.

Результати. Було визначено особливості прояву когнітивної організації у кваліфікованих жінок-боксерок в умовах психоемоційного навантаження. Виконання тестового завдання «Встановлення закономірностей» дало можливість визначити вербальний інтелект, а саме, показники продуктивності функції сприйняття, мислення та уваги. Так, низький рівень прояву вербального інтелекту мали 47,4% (n=9) спортсменок, 31,6% (n=6) осіб - середній рівень і 21,0% (n=4) високий рівень продуктивності. Наявність у боксерок високого та середнього рівня продуктивності свідчить про підвищений рівень вербального інтелекту у жінок-боксерок.

Для дослідження невербальних інтелектуальних здібностей було використано тест «Доміно». Низькі значення показнику продуктивності за тестом «Доміно» було виявлено у 42,1% (n=8) жінок-боксерок. Середній рівень виявлено у 26,4% (n=5) спортсменок, а у решти 31,6% (n=6) осіб спостерігався високий рівень прояву невербального інтелекту. У більшості групи боксерок мав прояв підвищений рівень невербального інтелекту, що визначає особливості сприйняття у процесі підготовки для досягнення успішності у спорті.

Висновки. В результаті досліджень встановлено, що 52,3% (n=10) жінок-боксерок мають вербальні інтелектуальні здібності, тобто корекцію дій вони узгоджують з підказками тренера, а 52,3% (n=10) спортсменок мають підвищений рівень невербального інтелекту, який пов'язаний з невербальними стимулами при супроводжені спортсменок в екстремальних умовах психоемоційних навантажень.

Ключові слова: жінки-боксерки, психоемоційне навантаження, вербальний і невербальний інтелект.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконується в межах плану **науково-дослідної роботи** НУФВСУ «Мобілізація особистісного ресурсу суб'єктів спортивної діяльності засобами психолого-педагогічного супроводу», № державної реєстрації 0121U108308.

Вступ. Досягнення високих спортивних результатів боксерами, які мають різні психофізичні дані залежить від індивідуального підходу в організації підготовки єдиноборців. В основі будь-якої спортивної діяльності, зокрема у боксі, лежить система взаємопов'язаних інтелектуальних здібностей [1, 2, 3].

Для успіху у спортивній діяльності потрібно володіти комплексом навичок, серед яких Коробейніков Г.В. зі співавт. виділив рухові, сенсомоторні і когнітивні [2].

Дослідження рівня розвитку окремих когнітивних функцій, які забезпечують на думку Александрова Ю.І. [4] ефективність у спортивній діяльності і мають важливе значення для підготовки спортсменів-єдиноборців. Індивідуальний рівень розвитку когнітивних функцій по суті являється проявом спеціальних здібностей до спортивної діяльності.

На думку багатьох провідних психофізіологів, одними із важливих компонентів індивідуальної структури спортсмена, які визначають його потенційні можливості - є система здібностей, розвиток яких залежить від вроджених морфо-функціональних і психофізіологічних властивостей індивіда [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Однією з важливих складових когнітивних функцій у боксі - є процес мислення, так як спортсмену в ході поєдинку для успішного ведення бою необхідно багато реагувати та аналізувати [3, 6]. Така розумова робота є складовою оперативного мислення, що відображає синтез попередньої аналітичної роботи і безпосереднього процесу мислення під час поєдинку. Для боксерів досить важливим є швидкість та ефективність оперативного мислення, від якого залежить результат поєдинку [6, 8, 9, 10].

Аналіз науково-методичної літературі за досліджуваною проблемою, щодо особливостей прояву когнітивної сфери у жіночому боксі свідчить про актуальність обраної теми, а виявлені рівні сприяють можливості реалізації техніко-тактичного потенціалу боксерок.

Мета дослідження – проаналізувати комплекс характеристик когнітивної сфери кваліфікованих жінок-боксерок у підготовчо-тренувальному періоді.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 19 кваліфікованих жінок-боксерів на базі спортивного центру підготовки спортсменів «Конча-Заспа». Під час проведення наукового дослідження були дотримані усі рекомендації до етичних комітетів із питань біомедичних досліджень. Всі учасниці підписали згоду на використання власних результатів з науковою метою.

Для ефективного вирішення поставленої мети наукового дослідження застосовувалися методи, які використовуються в теорії і методиці спортивного тренування: психофізіологічні методи дослідження; методи математичної статистики.

Для дослідження особливостей когнітивної сфери у підготовчому періоді жінок-боксерів використовувалася комп'ютерний комплекс «Мультипсихометр-05». Для оцінювання когнітивних функцій кваліфікованих боксерок застосовували методики «Встановлення закономірностей» на вирішення вербальних завдань, яка призначена для вивчення процесу мислення, зокрема: активності, кмітливості, гнучкості та оперативної пам'яті та «Доміно» для визначення невербальних інтелектуальних здібностей. Дана методика має абсолютно усі переваги невербальних тестів і проста у використанні, а також мало залежить від загальноосвітнього рівня підготовки. За кожну вірну відповідь досліджуваний отримує 1 бал, максимальна сума балів становить 44. Первинні оцінки переводяться стени або IQ – показники. Для оцінювання отриманих результатів сумарні показники згідно таблиць переводили у відсоток, якщо власні значення були на рівні 31-44 (91-100%) інтелект дуже високий; 25-30 (71-90%) високий; 17-24 (31-70%) середній; 6-16 (11-30%) нижче середнього; 0-5 (1-10%) низький. На виконання тестових завдань відводилось 12 хвилин.

Обробку статистичної інформації здійснювали з використанням комп'ютерного пакета прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США) та «Microsoft Excel». Для інтеграції отриманих даних використовували середнє арифметичне значення варіаційного ряду (x), стандартне відхилення (S), медіану (Me), коефіцієнт варіації (V, %). Для демонстрації розподілу даних використовувався інтерквартильний розмах, вказуючи першу та третю квартиль (25% та 75% персентиль).

Результати дослідження. Дослідження психічних процесів під час виконання тестового завдання «Встановлення закономірностей», який характеризується наявністю вербальних подразників дав можливість визначити у кваліфікованих боксерок продуктивність функції сприйняття та уваги, а також логічного мислення. Всі ці функції мають вплив на процес підготовки та успішність виступу на змаганнях. Чим більша величина об'єму уваги у боксерок, тим простіше і легше орієнтуватися у рингу та реагувати на зміни ситуації під час ведення бою [10, 11].

Отримані результати тестування представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Середньостатистичні показники тесту «Встановлення закономірностей» кваліфікованих жінок-боксерок, (n=19)

Досліджувані показники	$\bar{x}$	S	Me	25%	75%	V, %	Min	Max
Продуктивність ум.од.	16,4	4,36	17,0	13,0	20,0	26,6	9,0	23,0
Швидкість, у.о.	3,87	1,54	3,50	3,12	4,60	39,8	1,15	6,57
Точність, у.о.	0,72	0,18	0,76	0,62	0,87	25,1	0,32	0,96
Ефективність, у.о.	45,22	22,54	47,14	23,19	60,00	49,8	4,95	82,80

Було досліджено найбільш важливі властивості мислення: продуктивність, швидкість, точність та ефективність. Графічне відображення результатів за рівнями їх прояву на тренувально-підготовчому зборі представлено на **рис. 1-2**.

Отримані результати під час виконання тестового завдання «Встановлення закономірностей» мали значну варіативність у кваліфікованих боксерок за всіма досліджуваними параметрами, що свідчить про неоднорідність вибірки і вказують на необхідність індивідуального підходу до аналізу результатів.

Власні значення результатів продуктивності у жінок-боксерок розподілилися наступним чином: від 8,0 ум.од. до 15.0 ум.од. мали 47,4% (n=9) осіб, що вказує на низький рівень прояву, від 16,0 ум.од. до 18,0 ум.од. мали 31,6% (n=6) осіб, що свідчить про середній рівень і у решти жінок 21,0% (n=4) результати розподілилися між 20,0 ум.од. та 23,0 ум.од., що вказує на високий рівень. Наявність середнього і високого рівня продуктивності

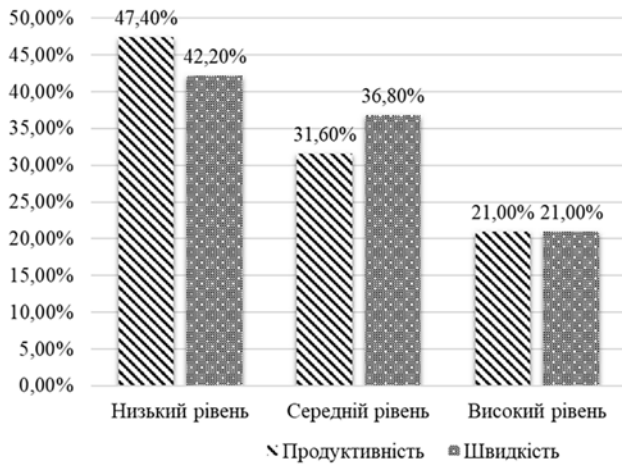

Рис. 1 – Показники продуктивності та швидкості сприйняття вербальних подразників за тестом «Встановлення закономірностей» кваліфікованих жінок-боксерок

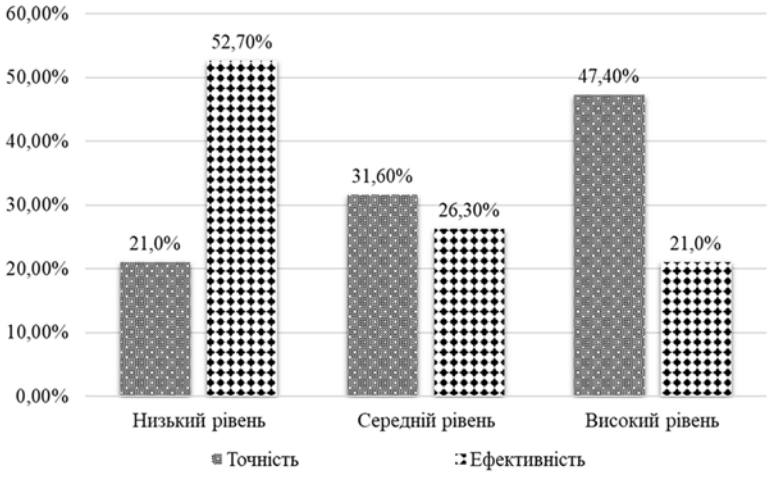

Рис. 2 – Результати показників точності та ефективності вербального мислення за тестом «Встановлення закономірностей» у жінок-боксерок у підготовчому періоді

у кваліфікованих боксерок свідчить про підвищений рівень прояву вербального інтелекту і вказує на ефективне сприйняття вербальних подразників під час підготовки та змагань.

Аналіз індивідуальних результатів показнику швидкості дав змогу виявити 21,1% (n=4) боксерок з високим рівнем, власні значення яких знаходились в діапазоні від 1,2 ум.од. до 2,5 ум.од., середній рівень мали 36,8% (n=7) осіб з власними результатами від 3,1 ум.од. до 3,7 ум.од., решта 42,1% (n=8) жінок мали низький рівень швидкості з результатами від 4,3 ум.од. до 6,7 ум.од.

При цьому аналіз індивідуальних результатів показнику точності за тестом «Встановлення закономірності» дав змогу виявити серед кваліфікованих боксерок 21,0% (n=4) жінок з низьким рівнем, результати яких розподілилися в діапазоні від 0,32 ум.од. до 0,58 ум.од., середній рівень точності мали 31,6% (n=6) осіб з власними результатами від 0,62 ум.од. до 0,76 ум.од., високий рівень точності виконання тестового завдання мали 47,4% (n=9) жінок з результатами від 0,80 ум.од. до 0,96 ум.од.

Високому рівню ефективності відповідало 21,0% (n=4) осіб у яких індивідуальні результати знаходились в діапазонах від 63,1 ум.од. до 82,8 ум.од., середньому рівню відповідало 26,3% (n=5) осіб з результатами від 47,1 ум.од. до 60,0 ум.од. у решти 52,7% (n=10) жінок було виявлено низький рівень ефективності виконання тестового завдання.

Отримані результати тестування дали змогу виявити серед кваліфікованих боксерок 47,4% (n=9) осіб з низьким рівнем продуктивності, 42,1% (n=8) з низьким рівнем швидкості, 21,0% (n=4) з низьким рівнем точності та 52,7% (n=10) з низьким рівнем ефективності.

Такі низькі власні значення у жінок-боксерів можуть вказувати на знижену здатність сприймати вербальну інформацію та продуктивно мислити, а також своєчасно реагувати на зміну тактичних дій в рингу та контролювати свою діяльність, тому що когнітивна функція мислення боксерів тісно пов'язана з сприйняттям та переробкою інформації. Разом з тим, низький рівень прояву когнітивних функцій може свідчити про наявність у кваліфікованих боксерок стресу або будь-якого негативного стану.

Серед боксерок високі результати продуктивності мали 21,0% (n=4) осіб, швидкості 21,0% (n=4) осіб, точності 47,4% (n=9) осіб та ефективності 21,0% (n=4) осіб. Ці показники виконання тестового завдання «Встановлення закономірностей» свідчать про високий ступінь сприйняття та переробки вербальної інформації випробовуваними.

Важливою складовою підвищення рівня спортивної майстерності боксерок, являється чітке переконання в необхідності становлення єдності інтелектуальної та рухової діяльності [10].

Дослідження показують, що тест «Доміно», на визначення особливостей прояву невербального інтелекту, високо насичений фактором G (генеральним фактором інтелекту) і вважається одним з найбільш «чистих» по відношенню до вимірювання цього чинника.

Отримані результати тестування невербальних інтелектуальних здібностей кваліфікованих боксерок за тестом «Доміно» представлені в **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Середньостатистичні результати за тестом «Доміно» у кваліфікованих жінок-боксерок, (n=19)

Досліджувані показники	$\bar{x}$	S	Me	25%	75%	V, %	Min	Max
Продуктивність, ум.од.	14,6	4,45	14,0	10,0	19,0	30,5	8,0	21,0
Швидкість, ум.од.	2,11	0,76	2,15	1,42	2,40	35,9	1,14	4,51
Точність, ум.од.	0,58	0,16	0,64	0,41	0,67	26,8	0,33	0,83

В якості показника продуктивності та точності невербальної інтелектуальної діяльності у жінок-боксерок розглядалося кількість вірних рішень за одиницю часу. Результати, які представлені в табл. 2 вказують на значну варіативність досліджуваних показників невербального інтелекту у кваліфікованих боксерок. Середньо груповий показник продуктивності, за тестом «Доміно» у кваліфікованих боксерок відповідає рівню нижче середнього.

Індивідуальні показники невербального інтелекту розподілилися наступним чином: нижче середнього рівня мають 52,6% (n=10) осіб, решта 47,4% (n=9) жінок-боксерок мають середній рівень (**рис. 3**). Серед досліджуваних були відсутні особи з високим та низьким рівнем прояву індивідуального показнику продуктивності невербального інтелекту за тестом «Доміно.

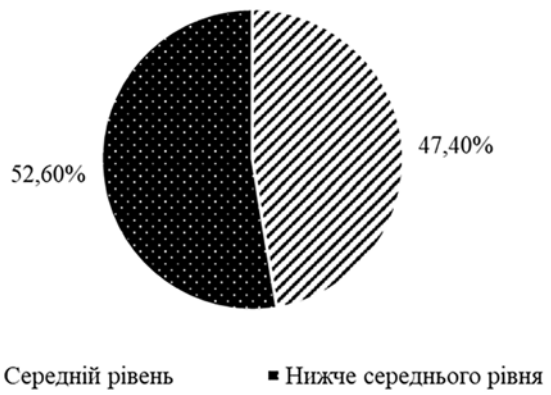

Рис. 3 – Результати тестування рівня прояву невербальних інтелектуальних здібностей (тест «Доміно») жінок-боксерок

Низькі індивідуальні рівні за показником точності у тесті «Доміно» було виявлено у 31,6% (n=6) жінок-боксерок, а високі власні значення мали 21% (n=4) особи. Решта спортсменок 47,4% (n=9) мали середній рівень прояву показнику точності.

Низькі індивідуальні значення показнику швидкості за тестом «Доміно» було виявлено у 42,1% (n=8) жінок-боксерок. Середній рівень виявлено у 26,4% (n=5) спортсменок, а у решти 31,6% (n=6) осіб спостерігався високий рівень прояву невербального інтелекту.

У більшості групи боксерок мав прояв підвищений рівень невербального інтелекту, що визначає особливості невербального сприйняття у процесі підготовки для досягнення успішності у спорті.

Отже, в ході наукового дослідження встановлено, що близько 53% (n=10) жінок-боксерок мають здібність оперувати реальними предметами, образами, уявою, сприймати та опрацьовувати інформацію різного рівня складності із диференціюванням подразників другої сигнальної системи.

Обговорення результатів дослідження. В теорії і методиці спортивної підготовки для визначення індивідуальних відмінностей в процесах переробки інформації в залежності від особливостей когнітивної організації та пізнавальних стратегій спортсменів, використовують поняття «когнітивний стиль» [1, 3].

Александров Ю.І. [4] наголошував, що єдиноборства вимагають від спортсменів розвинутої функції свідомості, яка пов'язана з необхідністю безперервного спостереження за суперником з метою передбачення його тактичного плану.

Аналіз наукових даних підтверджують положення Б.М. Теплова [2] про те, що типологічні властивості нервової системи являються підґрунтям для формування індивідуальних особливостей в період онтогенезу. Суттєвий вплив типологічних властивостей нервової системи, як вказує В.А. Таймазов [12], відбувається на емоційні процеси, рухові здібності та когнітивну сферу, зокрема: процеси сприйняття, пам'яті, уваги, мислення.

Процеси сприйняття інформації і мислення не можуть існувати відокремлено один від одного. А успішність засвоєння тактичного і технічного компонентів у боксі залежить від рівня та домінуючого виду сприйняття, уваги, мислення та переробки інформації, тому спортсменки з високим рівнем прояву показників вербального і невербального інтелекту більш ефективніші виконувати спортивні дії та раціонально використовувати функціональні можливості організму.

Відомо, що функція уваги у кваліфікованих боксерів має особливості прояву протягом усього поєдинку, а саме, визначено її зв'язок зі сприйняттям окремих елементів сутички, зокрема, на положенні і динаміці тіла суперника в рингу [6, 11]. Разом з тим, вирішення завдань технічної підготовки боксерок напряму пов'язано з проявом рівня сприйняття. До основних властивостей сприйняття відносяться цілісність, предметність, обдуманість, структурність, які задіяні під час оволодіння технікою рухів у боксі [5, 8].

Відомо, що рівень інтелектуальної діяльності визначається властивостями центральної нервової системи, її способу організації діяльності та розвитку і вдосконалення, а також від рівня прояву різних видів інтелекту залежить вибір ефективного вирішення складних завдань у діяльності [3, 9, 10].

Отже, індивідуальні особливості інтелектуальних здібностей формуються в процесі складних взаємодій генетичних та фенотипічних факторів, у процесі онтогенезу, і відповідають за ефективність процесів сприйняття, переробки інформації та прийнятті рішень.

Висновки

1. Отримані результати виконання вербального тестового завдання спортсменками, свідчать про високий ступінь вираженості процесів сприйняття та переробки вербальної інформації та підвищений рівень вірно вирішених завдань у 52,3% боксерок.
2. У ході наукового дослідження встановлено, що 52,3% (n=10) жінок-боксерок мають здібність оперувати реальними предметами, образами предметів, зображеннями, сприймати та опрацьовувати інформацію різного рівня складності завдяки достатньому прояву невербального інтелекту.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідження складових успіху кваліфікованих боксерок, як когнітивної сфери, так і інших індивідуально-типологічних особливостей.

References

1. Korobeynikov GV. Psychophysiological features of mental and psychomotor ability to work. *J Physiol*. 2002;48(2):122-3.
2. Korobeynikov G, Pristupa E, Korobeynikova L, Briskin U. *Otsinyuvannya psykho-fiziologichnykh staniv u sporti* [Evaluation of physiological conditions in sport]. Lviv: LDUFK; 2013. 311 p. [Ukrainian]
3. Korobeynikov LH. Research of cognitive strategies of perception and processing of information in elite athletes. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2014;4(113):344-8.
4. Alexandrov YU. *Psychophysiology.* SPb: Letter; 2003. 496 p.
5. Akopian AO, Kulahyna LA. Reaktsyy antitsipatsii v bokse [Antipsypathy reactions in boxing]. *Vestnyk sportyvnoi nauky*. 2016;6:3-7. [Russian]
6. Korobeynikov GV, Aksyutin VV, Smolyar II. The relationship between boxing styles and psycho-physiological characteristics. *Pedagogy, psychology and medical and biological problems of physical education and sports.* 2015;9:33-7. doi: 10.15561/18189172.2015.0905
7. Markov KK, Chechev IS. Development of spatial distinctive sensitivity in martial arts. *Modern science-intensive technologies*. 2016; 9(3): 535-9.
8. Aksiutin VV, Korobeinikov HV. Psihofiziolohichniy stan ta spetsialna pratsezdatnist u bokseriv iz riznymy styliamy vedennia poiedynku [Psychophysiological condition and special ability of boxers with different styles of fighting]. *Pedahohika, psykholohiia ta medyko-biolohichni problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*. 2014;12:3-6. [Ukrainian]. doi: 10.15561/18189172.2014.1201
9. Kotsan IY, Shvayko SE, Kozatchuk NO. *Systemna orhanizatsiya intehratyvnykh protsesiv pid chas piznaval'noyi diyal'nosti* [System organization of integrative processes during cognitive activity]. Lutsk: Volyn nats un-t im Lesia Ukrainka; 2009. 240 p. [Ukrainian]
10. Nazarenko LD, Kostyunini LI. The problem of intellectual training of athletes. *Pedagogical-psychological and medico-biological problems of physical culture and sports*. 2012;2(23): 53-9.
11. Mykhailiuk AB. Zhadan TS. Bondar VV. Deiaki psykholohichni osoblyvosti divchat-bokseriv riznoi kvalifikatsii [Some psychological features of girls boxers of different qualifications]. *Slobozhan nauk-sport visnyk*. 2011;1: 152-5.
12. Taimazov VA. *Individual'naya podgotovka bokserov po vidam sporta vysshikh dostizheniy* [Individual training of boxers in sports of the highest achievements]. Abstr. Dr. Sci. (Physical Ed&Sport.). SPb; 1997. 342 p. [Russian]

UDC [796.83:796.01:159.9]

Peculiarities of Cognitive Sphere of Qualified Women-Boxers

Chuanzhong W., Yarmak O.

Abstract. *The purpose of the study* is to analyze a set of characteristics of the cognitive sphere of qualified women-boxers in the preparatory and training period.

Materials and methods. The article presents the results of a pedagogical experiment that took place at the Koncha-Zaspa sports base with the participation of 19 qualified female boxers. According to the purpose of the study, a comprehensive analysis of the cognitive sphere of combatants in the preparatory period was carried out. The computer complex “Multipsychometer-05” was used to study the features of the cognitive sphere in

the preparatory period of women-boxers. To assess the cognitive functions of skilled boxers the techniques of “Regularity” was used to solve verbal problems, which is designed to study the thinking process, including: activity, intelligence, flexibility and RAM and the Domino test to determine nonverbal intellectual abilities. The reliability and validity of the results of scientific research was provided by modern methodological approaches widely used in the theory and methodology of sports training; the use of informative research methods that meet the goals and objectives; a sufficient sample size and the use of modern methods of mathematical statistics in the processing.

Results and discussion. The peculiarities of the manifestation of cognitive organization in skilled women-boxers in the conditions of psycho-emotional load were determined. Performing the test task “Establishing patterns” gave us the opportunity to determine verbal intelligence, namely, performance indicators of the function of perception, thinking and attention. Thus, 47.4% (n = 9) of athletes had a low level of verbal intelligence, 31.6% (n = 6) had a medium level and 21.0% (n = 4) had a high level of productivity. The presence of high and medium levels of performance in boxers indicates an increased level of verbal intelligence in women-boxers.

The Domino test was used to study nonverbal intellectual abilities. Low values of performance on the Domino test were found in 42.1% (n = 8) of female boxers. The average level was found in 26.4% (n = 5) of athletes, and the remaining 31.6% (n = 6) had a high level of nonverbal intelligence. In most groups boxers showed a high level of nonverbal intelligence, which determines the peculiarities of perception in the process of training to succeed in sports.

The remaining female boxers are characterized by nonverbal intellectual abilities. Their intellect is associated with the perception of external factors associated with the opponent’s action. They have the ability to quickly respond to situations that develop in a duel.

Conclusion. The results of the performance of the verbal test task by athletes, indicate a high degree of expression of the processes of perception and processing of verbal information and an increased level of correctly solved tasks in 52.3% of boxers. In the course of scientific research we found that 52.3% (n = 10) women-boxers have the ability to operate with real objects, images of objects, images, perceive and process information of varying complexity due to sufficient manifestation of nonverbal intelligence.

Keywords: women-boxers, psycho-emotional load, verbal and nonverbal intelligence.

ORCID and contributionship:
Wu Chuanzhong : 0000-0003-0436-9852 [A,B,C,D]
Olena Yarmak : 0000-0002-6580-6123 [D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Olena Yarmak
Bila Tserkva National Agrarian University,
Health and Physical Recreation Department
8/1, Cathedral Square, Bila Tserkva 09117, Kyiv region, Ukraine
tel: +380679824906, e-mail: yarmak_en@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 15.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.261
УДК 611.981.06-057.875(477.85):796
Каратєєва С. Ю. [1], Слободян О. М. [1], Лукашів Т. О. [2], Слободян К. В. [3], Музика Н. Я. [4]

ПОРІВНЯННЯ ДОВЖИН СТЕГНА У СТУДЕНТІВ ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ БУКОВИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ СПОРТУ

[1] Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, Чернівці, Україна
[2] Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, Навчально-науковий інститут фізико-технічних та комп'ютерних наук, кафедра математичних проблем управління і кібернетики, Чернівці, Україна
[3] Буковинський державний медичний університет, кафедра патологічної фізіології, Чернівці, Україна
[4] Буковинський державний медичний університет, кафедра фармації, Чернівці, Україна

Мета дослідження – визначення довжини стегна студентів вищих навчальних закладів Буковини залежно від виду спорту з наступною побудовою моделі прогнозування.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на юнаках та дівчатах вищих навчальних закладів Буковини віком від 16 до 21 року. З них 83 (64,4 %) юнаків та 46 (35,6%) дівчат. Усі досліджувані розподілені на дві групи: основну групу становлять – 89 (69 %) та контрольну – 40 (31 %) студентів. Студенти основної групи займались такими видами спорту: футбол – 40 (44,9 %) студентів, волейбол – 18 (20,3 %), теніс – 10 (11,2 %), фітнес – 9 (10,1 %), баскетбол – 7 (7,9 %), вільна боротьба – 5 (5,6 %). Усім студентам було проведено антропометричне дослідження, за методикою В.В. Бунака у модифікації П.П. Шапаренка. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою ліцензованої програми RStudio.

Результати. Отримані дані свідчать, що різниця довжини правого стегна юнаків і дівчат основної групи в середньому є не надто помітною. Проведений t-тест Уелча показує, що різниця є значимою: t (36,724) = - 2,120, p =0,041 <0,05. У контрольній групі є в середньому значима різниця довжини правого стегна юнаків і дівчат. Про це також свідчить проведений t-тест Уелча: t (36,501) = - 2,183, p = 0,036<0,05. Результат розподілу довжини лівого стегна респондентів основної групи за гендером показує, що можлива в середньому значима різниця довжини лівого стегна юнаків і дівчат. Проведений t-тест Уелча показує значимість різниці: t (35,822) = - 2,146, p = 0,039<0,05. При розподілі довжини лівого стегна респондентів у контрольній групі за гендером виглядає, що в середньому є значима різниця довжини лівого стегна юнаків і дівчат. Про це також свідчить проведений t-тест Уелча: t (27,596) = - 2,141, p = 0,041<0,05.

Висновки. За порівнянням довжини стегна досліджуваних студентів основної групи, залежно від виду спорту показує, що студенти, які займаються волейболом мають найбільшу довжину стегна: правого – 55,00±2,0 см, лівого – 55,53±2,0 см; та футболом – праве стегно має 53,97±2,0 см, ліве – 53,92±2,0 см), дещо меншу довжину стегна ті, які займаються боротьбою: правого – 53,40±2,0 см, лівого – 53,47±2,0 см та тенісом: правого – 53,60±2,0 см, лівого – 53,50±2,0 см; далі баскетболісти: правого – 52,85±2,0 см, лівого – 52,63±2,0 см, а найменшу довжину стегна мають студенти, що займаються фітнесом: правого – 51,11±2,0 см, лівого – 51,30±2,0 см). Значимим фактором для довжини стегна є зріст (на основі проведеного регресійного аналізу). Модель для прогнозування довжини правого стегна: y = 0,239*x, де *y* - довжина правого стегна, *x* - зріст. Коефіцієнт детермінації становить 0,996. Модель для прогнозування довжини лівого стегна: y = 0,309*x, де *y* - довжина лівого стегна, *x* - зріст. Коефіцієнт детермінації становить 0,991.

Ключові слова: студенти, антропометричні параметри, довжина стегна.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії і кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету «Закономірності статево-вікової будови та топографоанатомічних перетворень органів і структур організму на пре- та постнатальному етапах онтогенезу. Особливості перинатальної анатомії та ембріотопографії», № державної реєстрації 0120U101571.

Вступ. Загальна теорія підготовки спортсменів в олімпійському спорті розвивається під впливом ряду загальнонаукових дисциплін та теорій [1-5]. Напрям управління та контроль підготовки спортсменів, їх відбір та орієнтація, моделювання та прогнозування об'єднують галузь знань, що в останні два десятиліття інтенсивно розроблялись [6-10].

Тому головною проблемою при підготовці спортсменів є адекватний відбір та спортивна орієнтація [11-15]. Вирішення задач відбору передбачає створення моделі спортсмена даної спеціалізації, тобто певного складу ознак, які визначають спортивну результативність. Набір ознак та порядок їх перерахування відрізняється для різних видів спорту. При спортивному відборі, враховуються такі морфологічні ознаки, як тотальні (визначення довжини та маси тіла) та парціальні розміри [15-17].

Метою дослідження було визначення довжини стегна студентів вищих навчальних закладів Буковини залежно від виду спорту.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на юнаках та дівчатах першого та другого курсів вищих навчальних закладів Буковини віком від 16 до 21 року. З них 83 (64,4 %) юнаків та 46(35,6%) дівчат.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Усі досліджувані розподілені на дві групи: основну групу – 89 (69 %), становлять студенти I-II курсів факультету фізичної культури та здоров'я людини Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, контрольну групу – 40 (31 %) – студенти коледжу та студенти стоматологічного факультету Буковинського державного медичного університету. Серед студентів основної 62 (69,7 %) юнаків та 27 (30,3 %) дівчат. Контрольну групу становлять 21 (52,5 %) юнаки та 19 (47,5 %) дівчата.

Студенти основної групи, окрім фізичного навантаження, яке входило в програму їхньої спеціальності додатково займались такими видами спорту: футбол – 40 (44,9 %) студентів, волейбол – 18 (20,3 %), теніс – 10 (11,2 %), фітнес – 9 (10,1 %), баскетбол – 7 (7,9 %), вільна боротьба – 5 (5,6 %).

Досліджувані контрольної групи були навантаженні годинами фізкультури, відповідно до навчальної програми їхньої спеціальності та додатково спортом не займались.

Зріст досліджуваних студентів основної групи становить: дівчата – 169,92±2,03 см, юнаки – 178,98±2,03 см, найбільшу довжину зросту мали студенти, які займались футболом (177,87±2,03 см) та баскетболом – (177,00±2,03 см), вільною боротьбою – (176,40 ±2,03 см), баскетболом – (175,94±2,03 см), дещо меншу довжину мали тенісисти – (175,30 ±2,03 см) та найменшу становить фітнес – (169,88 ±2,03 см). Студентів контрольної групи середня довжина зросту становить – 172,25±2,03 см (юнаки – 179,47 ±2,03 см, дівчата – 164,26 ±2,03 см).

Довжина правого стегна досліджуваних студентів основної групи становить: волейбол – (55,00±2,0 см); футбол – (53,97±2,0 см); вільна боротьба – (53,40±2,0 см); теніс – (53,60±2,0 см); баскетбол – (52,85±2,0 см); фітнес – (51,11±2,0 см). Студентів контрольної групи середня довжина правих верхніх кінцівок становить – (54,58±2,0 см).

Довжина лівого стегна досліджуваних студентів основної групи склала: волейбол – (55,53±2,0 см); футбол – (53,92±2,0 см); вільна боротьба – (53,47±2,0 см); теніс – (53,50±2,0 см); баскетбол – (52,63±2,0 см); фітнес – (51,30±2,0 см). Студентів контрольної групи середня довжина лівих верхніх кінцівок становить – (54,26±2,0 см).

Усім студентам було проведено антропометричне дослідження, за методикою В.В. Бунака у модифікації П.П. Шапаренка [17]. Антропометричне обстеження містило у собі визначення тотальних (довжини тіла) параметрів та парціальних (довжина стегна). Довжину стегна вимірювали сантиметровою стрічкою між вертлюжною та медіальною верхньовеликогомілковою точками. Для виміру зросту застосовували вертикальний зрістомір.

При розподілі довжини стегна у основній групі за видом спорту, використовували тест Краскела-Уолліс [18]. Щоб встановити для яких саме пар вікових груп є статистична відмінність медіан – використовували тест Коновера-Імана [19]. Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою ліцензованої програми RStudio.

Результати дослідження. За результатами проведеного дослідження, яке включало розподіл довжини стегна за гендером в основній групі (**рис. 1**) різниця довжини правого стегна юнаків і дівчат основної групи в середньому є не надто помітною.

Результат розподілу довжини правого стегна у контрольній групі за гендером вказує на різницю довжини правого стегна юнаків і дівчат в середньому (**рис. 2**).

За результатом розподілу довжини правого стегна респондентів основної групи за видом спорту не є очевидним те, що різниця середнього

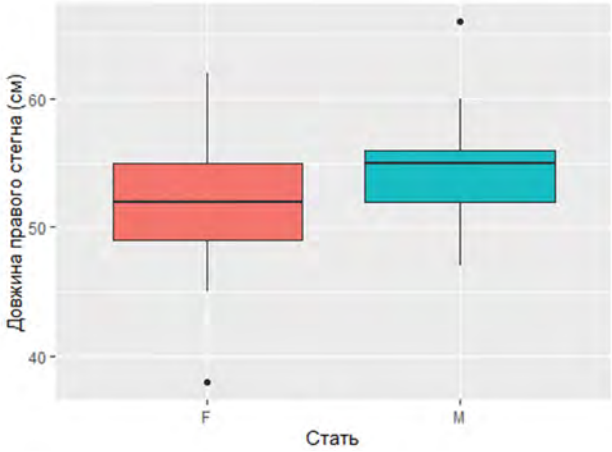

Рис. 1 – Розподіл довжини правого стегна респондентів основної групи за гендером

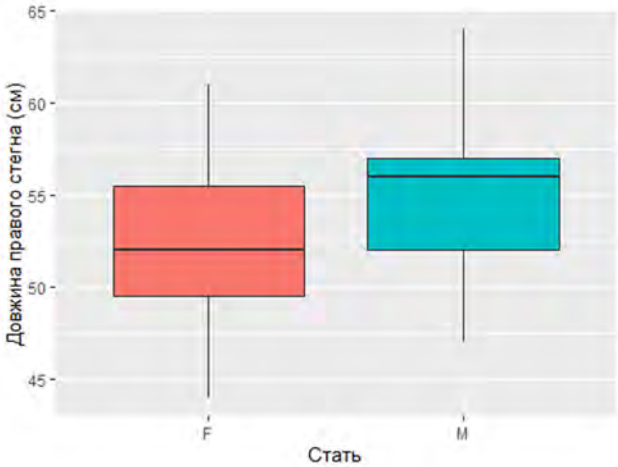

Рис. 2 – Розподіл довжини правого стегна респондентів у контрольній групі за гендером

значення довжини правого стегна залежно від виду спорту, враховуючи і контрольну групу є значимою (**рис. 3**).

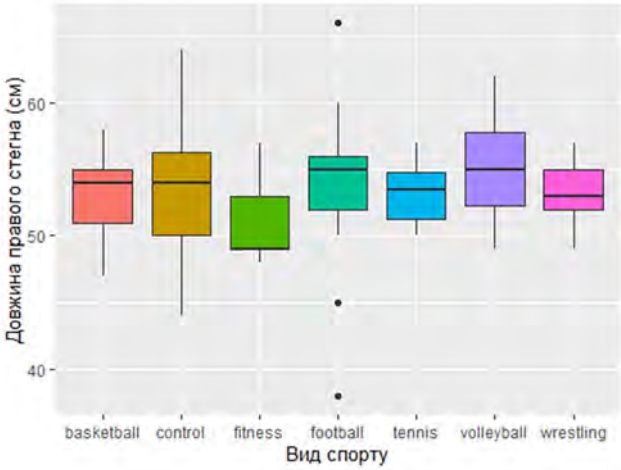

Рис. 3 – Розподіл довжини правого стегна респондентів основної групи за видом спорту

Розподіл довжини лівого стегна в основной групі за гендером показує, що можлива значима різниця довжини лівого стегна юнаків і дівчат в середньому (**рис. 4**).

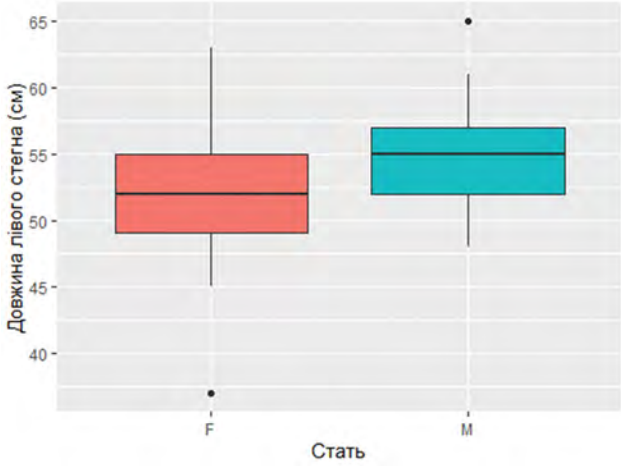

Рис. 4 – Розподіл довжини лівого стегна респондентів основної групи за гендером

Розподіл довжини лівого стегна у контрольній групі за гендером показує, що є значима різниця довжини лівого стегна юнаків і дівчат в середньому (**рис. 5**).

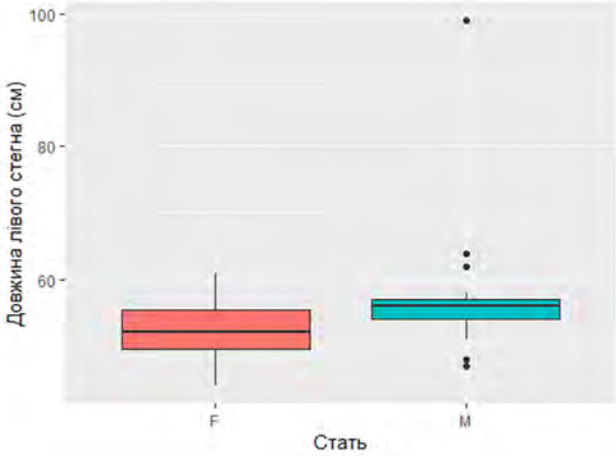

Рис. 5 – Розподіл довжини лівого стегна респондентів у контрольній групі за гендером

Розподіл довжини лівого стегна в основній групі за видом спорту показує, що немає значимої різниці середнього значення довжини лівого стегна залежно від виду спорту, порівнюючи з контрольною групою теж (**рис. 6**).

При порівнянні значимої різниці середньої довжини правого та лівого стегна (враховуючи і контрольну групу) не виявлено t (230,19) = - 0,610, p = 0,524 (**табл. 1**).

Обговорення результатів дослідження. Отримані дані свідчать, що різниця довжини правого стегна юнаків і дівчат основної групи в середньому є не надто помітною. Проведений t-тест Уелча показує, що різниця є значимою: *t* (36,724) = = - 2,120, p =0,041 <0,05 (**рис. 1**) [1].

У контрольній групі є значима різниця довжини правого стегна юнаків і дівчат в середньому. Про це також свідчить проведений t-тест Уелча: *t* (36,501) = - 2,183, p = 0,036<0,05 (**рис. 2**).

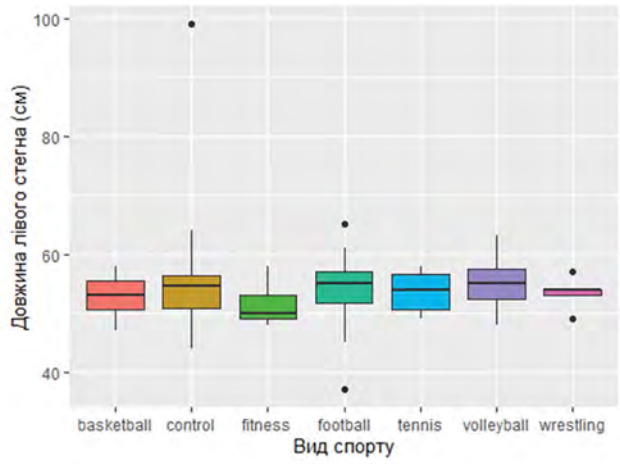

Рис. 6 – Розподіл довжини лівого стегна респондентів основної групи за видом спорту

Не є очевидним те, що різниця середнього значення довжини правого стегна залежно від виду спорту, беручи до уваги і контрольну групу є значимою. Результати теста Краскела-Уолліса: (x^2 (6) = 8,884, p = 0,1802). Оскільки p = 0,1802 ≥ 0.05 то відмінність між медіанами груп не є статистично значимою (**рис. 3**). Проведений регресійний аналіз показує, що значимими факторами для довжини правого стегна є зріст.

Модель для прогнозування довжини правого стегна: тобто рівняння регресії має вигляд y = 0,239*x, де *y* - довжина правого стегна, *x* - зріст. Коефіцієнт детермінації становить 0,996.

Результат розподілу довжини лівого стегна респондентів основної групи за гендером показує, що можлива значима різниця довжини лівого стегна юнаків і дівчат в середньому. Проведений t-тест Уелча показує значимість різниці: t (35,822) = = - 2,146, p = 0,039<0,05 (**рис. 4**).

При розподілі довжини лівого стегна респондентів у контрольній групі за гендером виглядає, що є значима різниця довжини лівого стегна юнаків і дівчат в середньому. Про це також свідчить проведений t-тест Уелча: t (27,596) = - 2,141, p = 0,041<0,05 (**рис. 5**).

Результат розподілу довжини лівого стегна респондентів основної групи за видом спорту показує, що немає значимої різниці середнього значення довжини лівого стегна залежно від виду спорту, враховуючи і контрольну група теж. Результати теста Краскела-Уолліса (x^2 (6) = 6,680, p = 0,352). Оскільки p = 0,352≥ 0,05, то відмінність між медіанами груп не є статистично значимою (**рис. 6**) [17].

Проведений регресійний аналіз показує, що значимим фактором для довжини лівого стегна є зріст: Тобто рівняння регресії має вигляд y = 0,309*x, де *y* - довжина лівого стегна, *x* - зріст. Коефіцієнт детермінації становить 0,991 [19].

Таблиця 1 – Розподіл довжини стегна респондентів за видом спорту

	Вид спорту						
Довжина стегна	**контроль**	**баскетбол**	**фітнес**	**футбол**	**теніс**	**волейбол**	**боротьба**
праве, см	54,58±2,0	52,85±2,0	51,11±2,0	53,97±2,0	53,60±2,0	55,00±2,0	53,40±2,0
ліве, см	54,26±2,0	52,63±2,0	51,30±2,0	53,92±2,0	53,50±2,0	55,53±2,0	53,47±2,0

Висновки

1. Порівняння довжини правого і лівого стегна юнаків і дівчат основної групи показує, що в середньому різниця серед досліджуваних студентів є не надто помітною (у юнаків довжина правого стегна – 54,38±2,0 см, лівого стегна – 56,92±2,0 см; у дівчат праве – 52,22±2,0 см; ліве стегно – 53,43±2,0 см).
2. Порівняння довжини правого стегна юнаків і дівчат контрольної групи показує, що в середньому є значима різниця довжини правого стегна юнаків і дівчат (у юнаків довжина правого стегна – 57,23±2,0 см, лівого стегна – 56,73±2,0 см; у дівчат праве – 51,94±2,0 см; ліве стегно – 51,80±2,0 см).
3. За порівнянням довжини стегна досліджуваних студентів основної групи, залежно від виду спорту вказує, що студенти, які займаються волейболом мають найбільшу довжину стегна: правого – 55,00±2,0 см, лівого – 55,53±2,0 см; та футболом – праве стегно має 53,97±2,0 см, ліве – 53,92±2,0 см), дещо меншу довжину стегна ті, які займаються боротьбою: правого – 53,40±2,0 см, лівого – 53,47±2,0 см та тенісом: правого – 53,60±2,0 см, лівого – 53,50±2,0 см; далі баскетболісти: правого – 52,85±2,0 см, лівого – 52,63±2,0 см, а найменшу довжину стегна мають студенти, що займаються фітнесом: правого – 51,11±2,0 см, лівого – 51,30±2,0 см.
4. За порівнянням лівого і правого стегна, враховуючи і контрольну групу значимої різниці середньої довжини правого та лівого стегна не виявлено (основна група: правого – 54,58±2,0 см, лівого – 54,26±2,0 см; контрольна: правого – 54,58±2,0 см, лівого – 54,26±2,0 см).

5. Значимим фактором для довжини стегна є зріст (на основі проведеного регресійного аналізу).
6. Модель для прогнозування довжини правого стегна: y = 0,239*x, де *y* - довжина правого стегна, *x* - зріст. Коефіцієнт детермінації становить 0,996. Модель для прогнозування довжини лівого стегна: y = 0,309*x, де *y* - довжина лівого стегна, *x* - зріст. Коефіцієнт детермінації становить 0,991.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення антропометричних параметрів студентів закладів вищої освіти Буковини для вирішення задач відбору та спортивної орієнтації.

References

1. Cullen S, Fleming J, Logue DM, O'Connor J, Connor B, Cleary J, et al. Anthropometric profiles of elite athletes. *J Hum Sport Exerc*. 2020;17(1):145-155. doi: 10.14198/jhse.2022.171.14
2. Thomas D, Erdman K, Burke L. American College of Sports Medicine joint position statement. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48(3); 543-568. PMID: 26891166. doi: 10.1249/MSS.0000000000000852
3. Aragon AA, Schoenfeld BJ, Wildman R, Kleiner S, Van Dusseldorp T, Taylor L, et al. International society of sports nutrition position stand: diets and body composition. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Jun 14;14:16. PMID: 28630601. PMCID: PMC5470183. doi: 10.1186/s12970-017-0174-y
4. Perez AJ. Investigation: NFL improperly attempted to influence concussion research. USA Today Sports. 2016 May 23. Available from: http://www.usatoday.com/story/sports/nfl/2016/05/23/nfl-concussion-research-investigation-nih /84787426/
5. Gomez-Ezeiza J, Tam N, Torres-Unda J, Granados C, Santos-Concejero J. Anthropometric characteristics of top-class Olympic race walkers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019 Mar;59(3):429-433. PMID: 29687690. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08363-9
6. Budzhak VV. *Biometriia* [Biometrics]. Navch posib. Chernivtsi: Chernivetskyi natsionalnyi universytet; 2016. 272 p. [Ukrainian]
7. Sorokyn VA, Ponomarev YE. Razvitie professyonalno-fizkulturnykh kompetentsyi po proektyrovanyiu ozdorovytelnykh tekhnolohyi v systeme podhotovky spetsyalysta po fyzycheskomu vospytanyiu [Development of professional and physical training competencies in the design of health technologies in the system of training a specialist in physical education]. *Gosudarstvennoe i munytsypalnoe upravlenye. Uchenye zapysky.* 2020;1:256-260. [Russian]. doi: 10.22394/2079-1690-2020-1-1-256-260
8. Kendall KL, Fukuda DH, Hyde PN, Smith-Ryan AE, Moon JR, Stout JR. Estimating fat-free mass in elite-level male rowers: a four-compartment model validation of laboratory and field methods. *J Sports Sci.* 2017 Apr;35(7):624-633. PMID: 27159216. doi: 10.1080/02640414.2016.1183802
9. Logue D, Madigan SM, Delahunt E, Heinen M, Mc Donnell SJ, Corish CA. Low Energy Availability in Athletes: A Review of Prevalence, Dietary Patterns, Physiological Health, and Sports Performance. *Sports Med*. 2018;48(1):73-96. PMID: 28983802. doi: 10.1007/s40279-017-0790-3
10. Karatieieva SYu, Slobodian OM, Honchar HI, Penzai SA. Morfometrychni doslidzhennia v haluzi sportu [The morphometric research in of the sport]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia*. 2020;4(74):65-71. [Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-0847.19.4.2020.54
11. Karatieieva SYu, Slobodian OM, Moseychuk YuYu, Hauriak OD, Goy RS. Study of anthropometric and morphometric parameters in the training of athletes. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2021;5(33):16-22. doi: 10.26693/jmbs06.05.016
12. Karatieieva SYu, Slobodian OM, Moseychuk YuYu, Lavriv LP, Baidiuk MYu, Goy RS. Osoblyvosti pokaznykiv ekskursii ohruddia v studentiv zakladiv vyshchoi osvity [Features of breast excursion indicators for higher education students]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia*. 2021;2(76):14 -24. doi: 10.24061/1727-0847.20.2.2021.14 [Ukrainian]
13. Karatieieva SYu, Slobodian OM, Honchar HI, Nazarevych VS, Slobodian KV, Korelianchuk AV. Establishment of types of the constitutions in students-athletes and in students-medicists with their further analysis. *Wiad Lek.* 2022;4(2):955-959. PMID: 35633324. DOI: 10.36740/WLek20220420106
14. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman KE, Blauwet C, Constantini N, et al. International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): 2018 Update. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018 Jul 1;28(4):316-331. PMID: 29771168. doi: 10.1123/ijsnem.2018-0136
15. Sánchez Muñoz C, Muros JJ, López Belmonte Ó, Zabala M. Anthropometric characteristics, body composition and somatotype of elite male young runners. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 20;17(2):674. PMID: 31968680. PMCID: PMC7013868. doi: 10.3390/ijerph17020674
16. Suydam SM, Cortes DH, Axe MJ. Semitendinosus tendon for ACL reconstruction: regrowth and mechanical property recovery. *Orthop J Sports Med.* 2017;5:2-11. PMID: 28680900. PMCID: PMC5490845. doi: 10.1177/2325967117712944

17. Sánchez Muñoz C, Zabala M. World and olympic mountain bike champions' anthropometry, body composition and somatotype. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018; 58(6): 843-51. PMID: 28462576. doi: 10.23736/S0022-4707.17.07179-1
18. Shaparenko PF. *Antropometriia* [Anthropometry]. Vinnytsia: Drukarnia Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu im MI Pyrohova 2000:. 71 s. [Ukrainian]
19. Kruskal WH. Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc. 1952; 47(260): 583-621*. doi: 10.2307/2280779
20. Conover W J, and Iman R L. *Multiple-comparisons procedures. Informal report*. 1979. United States. doi: 10.2172/6057803

UDC 611.981.06-057.875(477.85):796

Comparison of Thigh Lengths in Students of Institutions of Higher Education in Bukovyna Depending on Sport

Karatieieva S. Yu., Slobodian O. M., Lukashiv T. O., Slobodian K. V., Muzyka N. Ya.

Abstract. *The purpose of the study* is to determine the length of the thighs of students of higher educational institutions of Bukovyna depending on the kind of sport, followed by building a forecasting model.

Materials and methods. The research was conducted on young men and women of higher educational institutions of Bukovyna aged 16 to 21 years. Of these, 83 (64.4%) were boys and 46 (35.6%) were girls. All respondents are divided into two groups: the main group – 89 (69%) and control – 40 (31%) students. Students of the main group were engaged in the following sports: football – 40 (44.9%) students, volleyball – 18 (20.3%), tennis – 10 (11.2%), fitness – 9 (10.1%), basketball – 7 (7.9%), freestyle wrestling – 5 (5.6%). All students were subjected to anthropometric research, according to the method of V. V. Bunak in the modification of P. P. Shaparenko. Statistical analysis of the data was performed using a licensed program RStudio.

Results. The data obtained show that the difference in the length of the right thigh of boys and girls of the main group on average is not very noticeable. Welch's t-test shows that the difference is significant: t (36.724) = = - 2.120, p = 0.041 <0.05. In the control group, there is an average significant difference in the length of the right thigh of boys and girls. This is also evidenced by the Welch's t-test: t (36.501) = - 2.183, p = 0.036 <0.05. The result of the distribution of the length of the left thigh of the respondents of the main group by gender shows that on average there is a significant difference in the length of the left thigh of boys and girls. Welch's t-test shows the significance of the difference: t (35.822) = - 2.146, p = 0.039 <0.05. When distributing the length of the left thigh of the respondents in the gender control group, it seems that on average there is a significant difference in the length of the left thigh of boys and girls. This is also evidenced by the Welch's t-test: t (27.596) = - 2.141, p = 0.041 <0.05.

Conclusion. By comparing the length of the thighs of the studied students of the main group, depending on the sport, it shows that students who play volleyball have the longest thigh length: right – 55.00 ± 2.0 cm, left – 55.53 ± 2.0 cm; and in football – right thigh is 53.97 ± 2.0 cm, left – 53.92 ± 2.0 cm), slightly shorter thighs are of those who fight: right – 53.40 ± 2.0 cm, left – 53.47 ± 2.0 cm and tennis: right – 53.60 ± 2.0 cm, left – 53.50 ± 2.0 cm; then basketball players: right – 52.85 ± 2.0 cm, left – 52.63 ± 2.0 cm, and the shortest length of the thigh are of students engaged in fitness: right – 51.11 ± 2.0 cm, left – 51.30 ± 2.0 cm). An important factor for thigh length is height (based on regression analysis). Model for predicting the length of the right thigh is y = 0.239 * x, where y is the length of the right thigh, x is the height. The coefficient of determination is 0.996. Model for predicting the length of the left thigh is y = 0.309 * x, where y is the length of the left thigh, x is the height. The coefficient of determination is 0.991.

Keywords: students, anthropometric parameters, thigh length.

ORCID and contributionship:
Svitlana Yu. Karatieieva : 0000-0003-1836-8375 [A,D]
Oleksandr M. Slobodian : 0000-0002-4402-8457 [F]
Taras O. Lukashiv : 0000-0002-1651-6402 [C]
Ksenia V. Slobodian : 0000-0001-7872-6731 [B]
Nataliia Y. Muzyka : [F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Svitlana Yu. Karatieieva
Bukovinian State Medical University**,**
Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery Department
229/b, Ruska Str., apt.35, Chernivtsi 58000, Ukraine
tel. +380662670935, e-mai: Karatsveta@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 12.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.268
УДК 796.894.015.2
Славітяк О. С.[1], Ковальова Н. В.[1], Бичков О. Ю.[1], Твеліна А. О.[2], Молотильнікова В. С.[1]

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ОБХВАТНИХ РОЗМІРІВ ТІЛА СПОРТСМЕНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ТРЕНУВАЛЬНИХ ПРОГРАМ БОДІБІЛДЕРІВ

[1]Миколаївський національний університет ім. В. О. Сухомлинського, Україна
[2]Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Мета дослідження. Вивчення особливостей впливу різних програм тренувальної діяльності на збільшення обхватних розмірів тіла бодібілдерів.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися з березня до кінця червня (4 місяці) 2021 року, брали участь 60 спортсменів віком 18-19 років. Було сформовано три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній. Ці групи спортсменів, були розділені методом звичайної вибірки та за віковими, кваліфікаційними й антропометричними ознаками, не мали суттєвих відмінностей між собою. Різниця була тільки у запропонованих програмах тренувальних занять.

Результати дослідження. Динаміка обхватних розмірів тіла спортсменів свідчить про те, що використовувана на етапі спеціалізованої базової підготовки загальноприйнята програма тренувальних занять у бодібілдингу, є менш ефективною, порівняно із запропонованими програмами тренування (особливо в умовах застосування методичного прийому «передчасна втома»). Отже динаміка показників обхватних розмірів маси тіла спортсменів, на етапі спеціалізованої базової підготовки у процесі тренувальних занять, певною мірою залежить від структури програми тренування (у даному дослідженні від раціональної черговості застосування вправ базового та формуючого характерів).

Висновок. Встановлено, що зміни параметрів обхватних розмірів тіла спортсменів, на етапі спеціалізовано-базової підготовки в процесі тривалого періоду заняття бодібілдингом, в повній мірі залежить від структури режиму тренувань (в даному дослідженні співвідношення періодичності застосування базових та ізолюючих вправ). Таким чином, отримані результати свідчать про те, що використовується на етапах спеціально-базової підготовки загальноприйнятого (стандартного) режиму тренувань у бодібілдингу, коли на кожну «робочу» м'язову групу спочатку виконується серія підходів базових вправ, а потім серія підходів ізолюючих вправ – є менш ефективним в порівнянні з запропонованими експериментальними режимами рухової активності (особливо в умовах застосування принципу «передчасної втоми»).

Ключові слова: передчасна втома, бодібілдинг, тренувальні програми, обхватні розміри тіла, базові вправи, ізолюючі вправи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано відповідно до плану наукової теми Миколаївського національного університету ім. В. О. Сухомлинського «Оптимізація тренувального процесу спортсменів з силового фітнесу на етапі попередньо-базової підготовки», № державної реєстрації 121U109369.

Вступ. Бодібілдинг, як однин із силових видів спорту, розв'язує завдання симетричного збільшення обхватних розмірів та зростання м'язової маси спортсменів в умовах інтенсивних тренувальних навантажень силового спрямування. Протягом останніх десятиліть цей вид спорту набув достатньо суттєвого розвитку в світі та Україні серед людей різного віку та статі [1, 2, 3]. Одним із головних завдань збільшення м'язового поперечнику стоїть підбір оптимальних тренувальних програм, що забезпечують швидкий приріст м'язової маси.

Підвищення морфометричних показників організму спортсменів є одним із основних пріоритетних завдань, які ставляться перед спортсменами на етапі спеціалізованої базової підготовки у бодібілдингу [4, 5]. Зростання максимальної маси тіла людини та її силових можливостей на даному етапі підготовки, потребують використання в процесі тренувальної діяльності зовсім інших принципів, методів, засобів силової підготовки в порівнянні з початковим етапом [6, 7, 8].

Сучасний тренувальний процес спортсменів у бодібілдингу здійснюється на різних етапах багаторічної підготовки, серед яких одним із основних є етап спеціалізованої базової підготовки. Саме на цьому етапі закладається «фундамент» базової підготовки бодібілдерів для наступних етапів шляхом застосування у тренувальному процесі різноманітних базових і формуючих вправ [9, 10, 11].

Мета дослідження. Аналіз показників обхватних розмірів тіла спортсменів залежно від особливостей тренувальних програм бодібілдерів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилися на спортивній базі Інституту

фізичної культури та спорту Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського. У педагогічному дослідженні брали участь 60 спортсменів віком 18 -19 років. З цією метою було сформовано три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній. Ці групи спортсменів, були розділені методом звичайної вибірки та за віковими, кваліфікаційними й антропометричними ознаками, не мали суттєвих відмінностей між собою. Різниця була тільки у запропонованих програмах тренувальних занять, обсяг та інтенсивність яких були майже однаковою:

1) *контрольна група* спортсменів використовувала протягом чотирьох мезоциклів занять загальноприйняту програму тренування: кожна м'язова група спочатку навантажувалася серією підходів вправи базового характеру, а потім серією підходів вправи формуючого характеру;
2) *перша основна група* спортсменів використовувала протягом чотирьох мезоциклів комбіновану програму тренувань. Так, протягом кожного мезоциклу у період перших двох мікроциклів кожна м'язова група спочатку навантажувалась вправою базового, а потім – формуючого характеру. Протягом наступних двох мікроциклів кожного мезоциклу тренувань черговість застосування вправ базового та формуючого характеру змінювалася навпаки із застосуванням методичного прийому «передчасна втома»;
3) *друга основна група* спортсменів використовувала під час занять нестандартну для етапу спеціалізованої базової підготовки програму тренувань, підґрунтям якої застосовувався методичний прийом «передчасна втома»: (кожна м'язова група спочатку навантажується серією вправ формуючого характеру, а потім – серією вправ базового характеру).

Для оцінки ефективності впливу тренувальних навантажень на м'язову систему спортсменів, залежно від використовуваних програм тренувань, досліджувались антропометричні показники тіла. У процесі використання даного методу досліджень [12] реєстрували первинні параметри показників довжини тіла (см), маси тіла (кг), обхватні розміри (см) та динаміку їх змін протягом усіх етапів дослідження, з інтервалом контролю в 1 мезоцикл. Математична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою програмного забезпечення пакетів IBM SPSS Statistics 20.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Результати дослідження та їх обговорення. Для перевірки висунутої гіпотези з даного контингенту було сформовано одну контрольну та дві основних групи, спортсмени яких використовували достатньо різні за структурою програми тренувальної діяльності (**табл. 1**). Контрольна група спортсменів використовувала у процесі чотирьох мезоциклів базової підготовки загальноприйняту програму тренувань.

Перша основна група спортсменів використовувала у процесі чотирьох мезоциклів занять комбіновану програму тренувань. Вона заключалась у тому, що протягом кожного мезоциклу занять у перших двох мікроциклах кожна м'язова група спочатку навантажувалась серією підходів базового характеру, а потім – серією підходів формуючого характеру. При цьому протягом наступних двох мікроциклів кожного місяця тренувань, черговість застосування вправ базового та формуючого характеру змінювалася навпаки (використовувався методичний прийом «передчасна втома» [13, 14, 15, 16]).

Друга основна група спортсменів використовувала у процесі досліджень нестандартну для етапу спеціалізованої базової підготовки програму тренувань, підґрунтям якої є застосовувався методичний прийом «передчасна втома», тобто кожна м'язова група спочатку навантажувалась серією підходів формуючого характеру, а потім серією підходів базового характеру.

Для аналізу динаміка приросту м'язової маси були обрані показники обхватних розмірів верхньої та нижньої частин тіла. Нижче наведено кількісні показники обхватних розмірів грудної клітки спортсменів, досліджуваних груп протягом чотирьох мезоциклів експерименту (**рис. 1**).

Встановлено, що у спортсменів усіх чотирьох груп виявлена позитивна достовірна динаміка протягом усіх етапів дослідження, незважаючи на особливості програм тренування, які спортсмени даних груп використовують в процесі всього етапу підготовки.

Встановлено, що найбільш виражену позитивну динаміку підвищення досліджуваного показника (на 6,3%, $p<0,05$) у порівняно з вихідними даними, отримано у спортсменів другої основної групи. У той же час, найменше підвищення параметрів контрольованого показника (на 3,3%, $p<0,05$) протягом чотирьох мезоциклів отримано у спортсменів контрольної групи.

Даний факт свідчить про те, що використання запропонованої програми тренування спортсменами другої основної групи, в основі якого лежить методичний прийом «передчасна втома», істотно впливає на прискорене зростання обхватних розмірів грудної клітки бодібілдерів.

Таблиця 1 – Програми тренувальних занять, що використовувалися спортсменами трьох груп під час проведення педагогічного дослідження

Компоненти тренувального навантаження	Програми тренувальної діяльності		
	перший загальноприйнятий варіант	другий варіант	третій варіант
Черговість застосування базових та формуючих вправ	кожна м'язова група спочатку навантажується серією сетів базової вправи, а потім серією сетів формуючої вправи	у кожному мезоциклі у перших двох мікроциклах виконується серія базових вправ, а у наступних двох – формуючих вправ	кожна м'язова група спочатку навантажується серією вправ формуючого характеру, а потім серією вправ базового характеру
Темп виконання вправи	Помірний (2/4 – 2 с. у долаючій фазі, 4 с. у поступливій фазі	Помірний (2/4 – 2 с. у долаючій фазі, 4 с. у поступливій фазі	Помірний (2/4 – 2 с. у долаючій фазі, 4 с. у поступливій фазі
Кількість повторень в окремому сеті	6-8	6-8	6-8
Тривалість роботи в окремому сеті, (с)	36-48	36-48	36-48
Вага обтяження, % від максимальної	Базові вправи – 75% Формуючі вправи– 60-65%	*1-й варіант*: базові вправи – 75%, формуючі вправи – 60-65%; *2-й варіант*: формуючі вправи– 70–72%, базові вправи – 60%.	Формуючі вправи – 70–72%, базові вправи – 60%.
Кількість сетів на одну вправу	4	4	4
Кількість вправ в одному тренувальному занятті	4	4	4

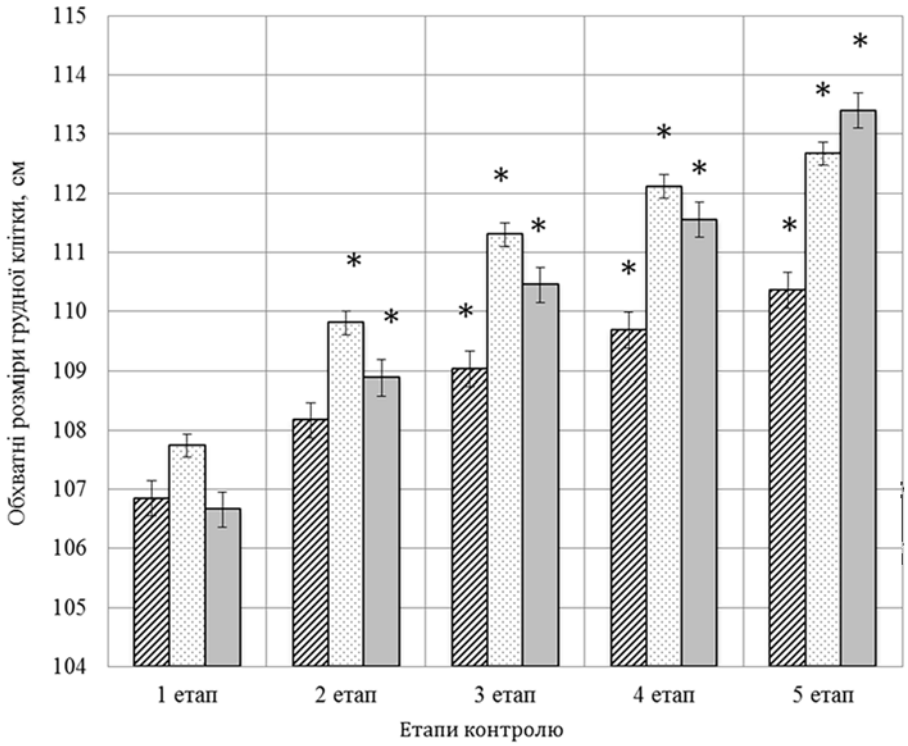

Рис. 1 – Зміна обхватних розмірів грудної клітки у спортсменів трьох груп залежно від черговості використання вправ базового та формуючого характеру протягом 4-ох мезоциклів (n=60)

Примітки: ▨ - контрольна група; ▒ – перша основна група; ■ – друга основна група; * – зміни ознаки статистично значимі (p<0,05)

Кількісні показники обхватних розмірів стегна, які досліджені у представників всіх трьох груп протягом чотирьох мезоциклів експерименту, представлені на **рис. 2**.

Встановлено, що досліджувані показники демонструють позитивну достовірну динаміку не залежно від програм тренування, які спортсмени даних груп використовують в процесі всього етапу підготовки та методів і принципів, методичних прийомів, що застосовували учасники під час систематичних тренувань.

Порівняльний аналіз результатів контролю динаміки показників обхватних розмірів стегна, демонструє значне збільшення параметрів контрольованого показника (на 7,2%, p <0,05), порівняно з вихідними даними у спортсменів другої основної групи. При цьому підвищення параметрів обхватних розмірів стегна були отримані у спортсменів контрольної групи (на 5,5 %, p <0,05), у першій основній - на 5,7 % (p <0,05), але з менш вираженою динамікою.

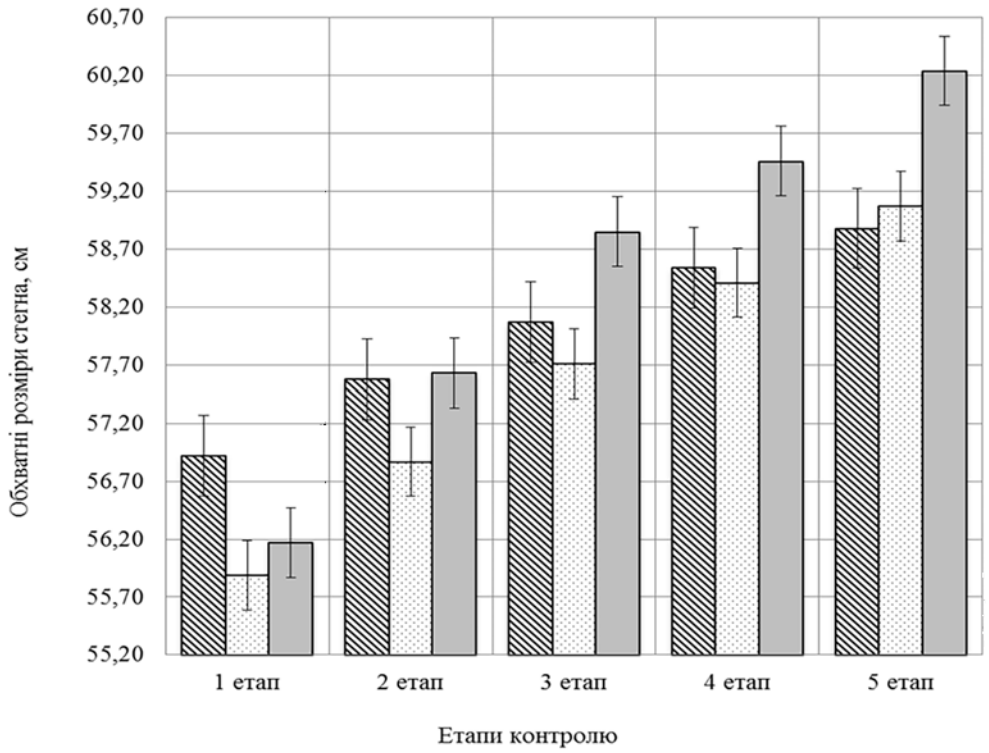

Рис. 2 – Динаміка обхватних розмірів стегна у спортсменів трьох груп залежно від черговості використання вправ базового та формуючого характеру протягом 4-ох мезоциклів, (n=60)

Примітки: ▨ – контрольна група; ▒ – перша основна група; ■ – друга основна група.

Таким чином, отримані результати знову підтверджують гіпотезу стосовно того, що переважне використання в тренувальному процесі бодібілдерів на етапі спеціалізованої базової підготовки методичного прийому «передчасна втома» сприяє більш суттєвому підвищенню контролюючих показників у порівнянні з змінами величини обхватних розмірів тіла, які можливо досягти під час використання загальноприйнятої програми підготовки в бодібілдингу. При цьому, використання методичного прийому «передчасна втома» в процесі оптимізації тренувальної роботи бодібілдерів сприяє суттєвому зниженню рівня травматизму особливо на даному етапі підготовки.

Висновки. Встановлено, що величини показників тренувального навантаження і характеру їх зміни у мезоциклах базової підготовки, в умовах приблизно одного рівня підготовленості спортсменів та однакової структури тренувального заняття, залежать від особливостей тренувальних програм – тобто від певної послідовності застосування вправ базового та формуючого характеру у тренувальних заняттях. Під час проведення досліджень встановлено, що застосування у процесі тренувальних занять саме другий варіант програми з поперемінним використанням вправ базового та формуючого характеру протягом не більше двох мікроциклів тренування, дозволяє отримати найбільш позитивне загальне зростання обхватних розмірів м’язів тіла (на 10,0 %, p <0,05).

Перспективи подальших досліджень пов’язані з пошуком нових шляхів оптимізації тренувального процесу в бодібілдингу на етапі

спеціалізовано-базової підготовки для обліку корекції структури режимів тренувань, особливостей застосування різної варіативності використання вправ базового та ізольованого характеру. Планується дослідити та розкрити закономірності зміни морфометричних показників тіла, силових можливостей спортсменів в залежності від умов різнопланової специфічної тренувальної діяльності.

References

1. Platonov VN. *The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications*. K: Olympic Literature; 2015. 680 p.
2. Chernozub A. Dynamics of the condition of autonomic heart rhythm regulation in athletic trainings. *Eur Int J Sci Technol*. 2013 Jul;2(6):17–22.
3. Dvorkin LS. *Power single combats. Athleticism, bodybuilding, powerlifting, kettlebell lifting*. Rn/D: Phoenix; 2003. 383 p.
4. Oleshko VG. *Preparation of athletes in power sports*. K: "DIA"; 2011. 442 p.
5. Knyazev NV. Influence of individual correction of the training load on morphometric and power indicators during recreational bodybuilding. *Physical culture: upbringing, education, training*. 2005;4:62–63.
6. Usychenko VV. Characteristics of anthropometric indicators of outstanding athletes specializing in bodybuilding. *Materials of the International Scientific Conference of Postgraduates. Ed by V Monolaki. Chisinau, Moldova; 2009.* 2009. s. 326-330.
7. Lapach SN, Babich PN, Chubenko AV. *Statistical methods in biomedical research using Exel*. K: MORION; 2001. 408 p.
8. Slavityak OS. Special features of the structure of trenuvalnyh take young bodybuilders at the stage of cob training. *Bulletin of the Chernigiv National Pedagogical University named after TG Shevchenko. Series "Pedagogical Sciences, Physical Education and Sport".* 2012;102(2):259-262.
9. Matveev LP. *Fundamentals of the general theory of sport and the system of training athletes*. K: Olympic Literature; 1999. 320 s.
10. Ahtiainen JP, Hakkinen K. Strength athletes are capable to produce greater muscle activation and neural fatigue during high-intensity resistance exercise than nonathletes. *J Strength Cond Res*. 2009;23(4):1129-1134. PMID: 19528869. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181aa1b72
11. Kozina Zh, Repko O, Ionova O, Boychuk Yu, Korobeinikov V. Mathematical basis for the integral development of strength, speed and endurance in sports with complex manifestation of physical qualities. *J Physical Educ Sport*. 2016;16(1):789-792
12. Tikhorsky OA, Jim VYu. Pobudova of the initial-trenuvular process of high-grade body-dervies in the magal mesocycle of the magal period. *Naukovy chasopis*. 2017;9(91):107-113.
13. Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism*. 2015;64(2):190–201. PMID: 25467839. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.024
14. Hatfield FK. *Comprehensive guidance on the development of strength*. Krasnoyarsk: Rotaprint; 1992. 288 p.
15. Helms ER, Fitschen PJ, Aragon AA, Cronin J, Schoenfeld BJ. Recommendations for natural bodybuilding contest preparation: resistance and cardiovascular training. *J Sport Med Phys Fitness*. 2015;55(3):164–178.
16. Jones TW. Howatson G, Russell M, French DN. Performance and neuromuscular adaptations following differing ratios of concurrent strength and endurance training. *J Strength Cond Res*. 2013;27(12):3342–3351. PMID: 24270456. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181b2cf39

UDC 796.894.015.2

Dynamics of Indicators of Girth Dimensions of Athletes Depending on the Features of Bodybuilders Training Programs

Slavityak O. S., Kovaleva N. V., Bychkov O. Yu., Tvelina A. O., Molotilnikova V. S.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the features of the influence of various training programs on increasing the volume of the body size of bodybuilders.

Materials and methods. Theoretical analysis of scientific and methodological literature was used in the work. To assess the effectiveness of the impact of training loads on the muscular system of athletes, depending on the training programs used, we studied anthropometric indicators of the body. In the process of using this research method, the primary parameters of body length (cm), body weight (kg), girth dimensions (cm) and the dynamics of their changes during all stages of the study with a control interval of 1 mesocycle were recorded. Mathematical processing of research results was performed using IBM SPSS Statistics 20 software.

Results and discussion. The results of research indicate that the values of training loads of bodybuilders and the nature of their changes in the same level of training of athletes and the structure of training depend on

the characteristics of the selected means of training (training programs). The analysis of the obtained results shows that in the conditions of application of the second variant of the training program the indicators of the working mass of the projectile of athletes change more significantly during the whole period of research.

The results reaffirm our hypothesis that the predominant use of the method of «premature fatigue» in the training process of bodybuilders at the stage of specialized basic training contributes to a more significant increase in control compared to changes in body size that can be achieved during the use of the generally accepted training program in bodybuilding. At the same time, the use of the method of «premature fatigue» in the process of optimizing the training work of bodybuilders contributes to a significant reduction in injuries, especially at this stage of training.

Conclusion. Thus, the results of the study indicate that the values of training load and the nature of their changes in the mesocycles of basic training, in conditions of approximately the same level of training and the same structure of training, depend on the characteristics of training programs, i.e. a certain sequence of exercises character in training sessions. During the research it was found that the use of the second version of the program in the process of training with alternating use of basic and formative exercises for no more than two microcycles of training allows to get the most positive overall growth in body muscle size (10.0% p. <0.05).

Keywords: premature fatigue, bodybuilding, training programs, girth dimensions, basic exercises, isolation exercises.

ORCID and contributionship:
Oleh S. Slavityak : 0000-0002-9779-7997 [A,D,E,F]
Natalia V. Kovaleva : 0000-0002-3246-9458 [B,C,D]
Alexander Yu. Bychkov : 0000-0003-1183-4062 [A,C,F]
Alisa O. Tvelina : 0000-0003-3307-5642 [B,C]
Vira S. Molotylnikova : 0000-0002-5941-8204 [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleh S. Slavityak
Mykolaiv VA Sukhomlinsky National University
Sport Department
24, Nikolska Str., Mykolaiv 54030, Ukraine
tel. +380971215661, e-mai: olegslavitjak88@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.274
УДК 796.412-055.2

Тітова Г. В.[1], Данильченко С. І.[1], Тулайдан В. Г.[2], Петрушко М. І.[2], Мордвінцев Г. О.[2], Шкірта М. І.[2]

ВПЛИВ РІЗНИХ ЗА СТРУКТУРОЮ НАВАНТАЖЕНЬ СИЛОВОГО ФІТНЕСУ НА ХАРАКТЕР ЗМІНИ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК ДРУГОГО ПЕРІОДУ ЗРІЛОГО ВІКУ

[1] Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна
[2] Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Мета. Вивчити особливості впливу різних за структурою та інтенсивністю програм занять з силового фітнесу на морфометричні показники тіла жінок другого періоду зрілого віку.

Матеріал і методи. Обстежено 50 жінок віком від 36 до 55 років (другий період зрілого віку), які не мали протипоказань за станом здоров'я до занять з силового фітнесу. Для вирішення поставленої мети учасники дослідження були розділені на 2 дослідні групи (А та Б) по 25 осіб в кожній. Кожна з груп використовувала запропоновану програму занять з силового фітнесу. Для визначення особливостей динаміки морфометричних показників тіла жінок обох груп в умовах м'язової діяльності різної спрямованості, в процесі 3 місяців дослідження використовували методи антропометрії та біоімпедансометрії.

Результати. В процесі розробки експериментальної програми занять з силового фітнесу для жінок другого періоду зрілого віку, переважно весь механізм управління тренуваннями було спрямовано на корекцію параметрів інтенсивності фізичних навантаження, що можливо дозволить максимально підвищити енергетичний потенціал організму та рівень функціональних можливостей в цілому. Так, регулювання величини інтенсивності навантажень виконували за рахунок таких чинників: змінювали рівень м'язового напруження за рахунок зменшення чи підвищення тривалості концентричної та ексцентричної фаз руху; частково змінювали техніку виконання вправи за рахунок амплітуди та положення тіла в просторі; коригували тривалість інтервалів відпочинку між сетами; змінювали рівень складності комплексів тренувальних вправ та їхню варіативність.

Використання загальновизнаної в силовому фітнесі програми тренувальних занять, в основі якої лежить комплекс фізичних вправ на тренажерних пристроях, сприяє зменшенню параметрів обвідних розмірів тіла жінок 2 періоду зрілого віку (група А) в середньому на 2,7 % ($p<0,05$). Відповідну тенденцію до змін, але з меншою прогресією, було виявлено під час контролю за аналогічними показниками жінок групи Б. Результати біоімпедансометрії, особливо протягом другого та третього місяців тренувань демонструють зниження показника жирової маси тіла у жінок групи Б, які в процесі занять фітнесом використовували комплекс інноваційних вправ з власною масою тіла, на 1,4 % ($p<0,05$). Однак, в іншій групі жінок, спостерігаємо практично непомітну тенденцію до зниження контрольованого показника на 0,2 % протягом двох місяців занять силовим фітнесом. Відповідна позитивна тенденція до змін була виявлена в процесі поетапного контролю за показниками активної клітинної маси тіла у жінок обох дослідних груп.

Висновки. Отримані в процесі досліджень результати, доводять, що навіть навантаження анаеробного характеру в умовах застосування комплексу інноваційних засобів силового фітнесу розроблених на основі вправ з власною масою тіла, але з відповідними змінами кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки виконання – сприяють позитивній динаміці морфометричних показників майже в такому ж діапазоні, як і навантаження аеробної спрямованості під час використання загальновизнаної в силовому фітнесі програми занять з комплексом вправ на тренажерних пристроях. Водночас установлено, що саме в умовах використання експериментальної програми занять, рівень жирової маси тіла демонструє найбільш виражену тенденцію до зниження, незалежно від вікових особливостей.

Ключові слова: силовий фітнес, морфометричні показники, другий період зрілого віку, жінки, програми занять.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Розробка та реалізація інноваційних технологій та корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації», № державної реєстрації 0117U007145.

Вступ. Проблема пошуку ефективних форм рухової активності для досягнення виражених адаптаційних змін в організмі людей різних вікових груп є досить актуальною сьогодні [1-4]. Однією з перспективних форм м'язової діяльності, яка дає змогу диференційовано підходити до побудови тренувального процесу та корекції величини фізичних навантажень з урахуванням гендерних особливостей людини, індивідуальних можливостей її організму, є використання фітнес-технологій [5-8].

При цьому особливості адаптаційних змін в організмі жінок другого періоду зрілого віку в умовах фізичних навантажень силової спрямованості різного обсягу та інтенсивності в процесі занять силовим фітнесом не досліджено. Також бракує наукових даних щодо сучасних механізмів удосконалення процесу підготовки в силовому фітнесі за рахунок розроблення експериментальних методик побудови програм занять та комплексної структури інноваційних засобів, які відповідатимуть віковим особливостям вказаного контингенту, індивідуальним функціональним можливостям їх організму, рівню резистентності до стресового подразника.

Отже можна стверджувати, що однією з основних проблем сучасної системи фізичної підготовки силової спрямованості є відсутність ефективних методів кількісного оцінювання відповідності навантажень рівню адаптаційних можливостей організму, усунення якої дасть змогу диференційовано розробити найбільш ефективні і водночас безпечні програми тренувальних занять із силового фітнесу, використовуючи доступні та одночасно інноваційні засоби, для підвищення функціональних можливостей жінок другого періоду зрілого віку.

У той же час, в доступній науковій літературі [1, 3, 5, 9] майже відсутні дослідження, результати яких би стосувалися проблеми вивчення впливу програм тренувальних занять, притаманних силовому фітнесу, особливо з використання різних комплексів інноваційних засобів зі зміною кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки виконання на організм жінок середнього віку, які не займаються професійним спортом, а використовують рухову активність в якості оздоровчої форми в першу чергу для боротьби з гіподинамією.

Мета дослідження – вивчити особливості впливу різних за структурою та інтенсивністю програм занять з силового фітнесу на морфометричні показники тіла жінок другого періоду зрілого віку.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 50 жінок віком від 36 до 55 років (другого період зрілого віку), які не мали протипоказань за станом здоров'я до занять з силового фітнесу, з числа співробітників Чорноморського національного університету імені Петра Могили (Миколаїв, Україна) та Ужгородського національного університету (Ужгород, Україна). Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Учасниці були повідомлені про мету дослідження, попереджені про добровільність їх участі, та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для вирішення поставленої мети учасники дослідження були розділені на 2 дослідні групи (А та Б) по 25 осіб в кожній. Жінки групи А впродовж 3 місяців занять силовим фітнесом використовували в процесі м'язової діяльності загальновизнану в силовому фітнесі програму занять, яка складається переважно з вправ на тренажерних пристроях. Представники групи Б застосовували експериментальну програму тренувальних занять із використанням комплексу інноваційних засобів силового фітнесу, базованого на вправах із власною масою тіла зі зміною кінематичних, динамічних, ритмічних характеристик техніки. За біомеханікою рухів ці вправи були повністю подібні до фізичних вправ із тренажерними пристроями, але вимагали залучення майже на 30% більшої кількості м'язових груп у процесі роботи.

Для визначення вихідних параметрів показників складу тіла та вивчення особливостей їх динаміки в процесі тривалих занять силовим фітнесом застосовували неінвазійний, біофізичний метод біоімпедансометрії [2, 3]. В процесі використання даного методу визначала лише вміст жирової маси (сумарна маса жирової тканини в організмі) та активну клітинну масу (частку безжирової маси). Для оцінки вищеназваних показників використовували біоімпедансний аналізатор: діагностичний комп'ютеризований апаратно-програмний комплекс КМ-АР-01 комплектації «Діамант – АСТ» (аналізатор складу тіла) (ВЮСК. 941118.001 РЕ). За допомогою методу антропометрії визначали параметри обвідних розмірів тіла обстеженого контингенту протягом дослідження.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням пакету програм IBM *SPSS*Statistics 23 (StatSoftInc., США). Застосовували методи дескриптивної статистики для розрахунку середнього арифметичного та похибки середнього. Для оцінки достовірності парних відмінностей використовували непараметричний критерій Вілкоксона, для аналізу повторних вимірів застосовували ANOVA Фрідмана [10].

Результати дослідження. На основі аналізу науково-методичної літератури, опитування тренерів з різних видів фітнесу, проведеного аналізу структури та змісту системи підготовки в силовому

фітнесі, було розроблено програму тренувальних занять для жінок 2 періоду зрілого віку з урахуванням індивідуальних особливостей їх організму, з використанням інноваційних засобів, в основу яких покладено вправи з власною масою тіла.

У **табл. 1** представлено комплекс тренувальних вправ на тренажерах, який найбільш часто використовується переважною більшістю тренерів з силового фітнесу для розробки програмах тренувальних занять з метою підвищення функціональних можливостей організму жінок 2 зрілого віку.

Розроблено систему оцінки за адекватністю параметрів навантажень в заданих умовах м'язової діяльності адаптаційним можливостям організму відповідного контингенту. Запропонований автором механізм розробки програм дозволить в короткий термін обґрунтовано визначити оптимальний комплекс найбільш ефективних вправ для даної вікової категорії людей та визначити напрямок, ступінь та доцільність корекції показників обсягу та інтенсивності навантажень або всієї структури в цілому. Розробка експериментальних програм з використанням інноваційних засобів на основі вправ з власною масою тіла, можливо дозволить досягти необхідного рівня м'язового стомлення, який є ключовим чинником для активізації адаптаційних змін в організмі в процесі відновлення та сприятиме прискореному підвищенню функціональних можливостей організму жінок даної вікової групи.

Таблиця 1 – Комплекси вправ (в окремому занятті), які використовували в процесі розробки програм з силового фітнесу для жінок 2 зрілого віку

Структурні компоненти	Загальновизнана програма занять (вправи на тренажерах)	Експериментальна програма занять (вправи з власною масою тіла з повною зміною кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки)
Назва вправи	1. Жим лежачи ногами на блоці 2. Розгинання ніг на блоці 3. Тяга за голову на блоці 4. Розгинання рук на блоці 5. Кросовери 5. Скручування на блоці 6. Гіперекстензія на блоці	1. Присідання з опорою 2. Відведення ноги в сторону з опорою 2. Негативна гіперекстензія 3. Розгинання рук від опори стоячи в нахилі 4. Згинання рук з протидією 5. Підйом ніг лежачи з опорою на ліктях 6. Скручування

В процесі розробки експериментальної програми занять з силового фітнесу для жінок 2 зрілого віку, переважно весь механізм управління тренуваннями було спрямовано на корекцію параметрів інтенсивності фізичних навантаження, що можливо дозволить максимально підвищити енергетичний потенціал організму та рівень функціональних можливостей в цілому. Так, регулювання величини інтенсивності навантажень можна виконувати за рахунок таких чинників: змінювати рівень м'язового напруження за рахунок зменшення чи підвищення тривалості концентричної та ексцентричної фаз руху; частково, а можливо і повністю змінювати техніку виконання вправи за рахунок амплітуди та положення тіла в просторі; коригувати тривалість інтервалів відпочинку між сетами; змінювати рівень складності комплексів тренувальних вправ та їхню варіативність.

У **табл. 2** представлено значення показників обвідних розмірів тіла фіксовані у жінок 2 періоду зрілого віку (КГ 2) в процесі досліджень в умовах

Таблиця 2 – Обвідні розміри тіла у жінок групи А в умовах застосування загальновизнаної в силовому фітнесі програми занять протягом 3 місяців досліджень

Обвідні розміри, см	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
	Вихідні дані	1,5	3	
Шиї	33,07±0,46	32,94±0,49	32,69±0,44* Z=-2,6; p<0,010	χ^2=12,6 p<0,002
Плеча	28,75±0,63	28,30±0,67* Z=-2,6; p<0,010	27,59±0,57* Z=-2,5; p<0,011	χ^2=16,9 p<0,00000
Передпліччя	24,03±0,33	23,94±0,41	23,53±0,37* Z=-2,6; p<0,009	χ^2=21,2 p<0,00000
Стегна	59,17±1,12	58,30±1,06* Z=-3,2; p<0,001	57,13±1,06* Z=-3,7; p<0,000	χ2=34,6 p<0,00000
Гомілки	36,58±0,61	36,55±0,67	36,29±0,64	χ^2=1,7 p<0,422
Талії	78,86±1,82	77,61±1,75 Z=-4,1; p<0,000	75,15±1,68 Z=-4,2; p<0,000	χ^2=43,8 p<0,00000

Примітки: *- різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірна за критерієм Вілкоксона (p<0,05) ; df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

тривалого використання загальновизнаної в силовому фітнесі програми занять в основі якої лежить комплекс основних вправ на тренажерах.

Аналіз даних **табл. 2** свідчить про те, що найбільш виражену тенденцію до зменшення досліджуваних показників учасників даної групи протягом перших 1,5 місяця занять силовим фітнесом, виявлено саме під час контролю за обвідними розмірами талії (зниження на 1,6 % порівняно з вихідними даними). Аналогічну тенденцію до зменшення демонструють обвідні розміри стегна та плеча, але з менш вираженими змінами. При цьому, параметри обвідних розмірів шиї, гомілки та передпліччя практично не змінюються.

В результатах досліджень, виявлених після 3 місяців використання запропонованої для групи А програми тренувальних занять з комплексом вправ на тренажерних пристроях, спостерігаємо подальше зниження практично всіх досліджуваних показників, крім обвідних розмірів гомілки. Так, найбільш виражені зміни до зменшення, протягом останніх 45 днів, виявлено саме під час контролю за показниками обвідних розмірів талії жінок даної групи (відбулось зниження величини параметрів на 3,2 % (p<0,05).

Представлені в **табл. 3** результати досліджень, демонструють динаміку показників обвідних розмірів тіла жінок другого періоду зрілого віку у групі Б в процесі 3 місяців занять силовим фітнесом з використанням експериментальної програми тренувань з застосуванням інноваційних засобів, розроблених на основі вправ з власною масою тіла з дотриманням встановлених в результаті дослідження кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки.

Аналіз представлених в **табл. 3** результатів 3-місячних досліджень свідчить про те, що найбільш виражене зменшення досліджуваних показників учасників даної групи протягом перших 1,5 місяця занять силовим фітнесом, виявлено саме під час контролю за обвідними розмірами талії (зниження на 1,4% порівняно з вихідними даними). Аналогічну тенденцію до зменшення демонструють обвідні розміри стегна та плеча, але з менш вираженими змінами. При цьому, параметри обвідних розмірів шиї, гомілки та передпліччя практично не змінюються.

В результаті досліджень, виявлених після 3 місяців використання запропонованої для групи жінок 2 періоду зрілого віку експериментальної програми тренувальних занять з інноваційним комплексом вправ з власною масою тіла, спостерігаємо подальше зниження практично всіх досліджуваних показників, крім обвідних розмірів гомілки. Так, найбільш виражену тенденцію до зменшення протягом останніх 45 днів виявлено саме під час контролю за показниками обвідних розмірів талії жінок даної групи (відбулось зниження величини параметрів на 2,7 %(p<0,05). Відповідну тенденцію до змін, але з меншою прогресією, було встановлено під час контролю за іншими показниками обвідних розмірів тіла жінок даної групи.

На **рис. 1** графічно відображено кількісні показники жирової маси тіла (ЖМ, %), виявлені в групах жінок другого періоду зрілого віку в умовах використання протягом 3 місяців занять силовим фітнесом запропонованих програм тренувань з дотриманням кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки.

Таблиця 3 – Обвідні розміри тіла у жінок групи Б в процесі застосування експериментальної програми тренувань протягом 3 місяців занять силовим фітнесом

Обвідні розміри, см	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
	Вихідні дані	1,5	3	
Шиї	32,34±0,53	32,23±0,49	32,03±0,50* Z=-2,5; p<0,019	χ^2=9,6 p<0,008
Плеча	28,03±0,70	27,61±0,72* Z=-2,4; p<0,015	27,30±0,59	χ^2=15,5 p<0,00000
Передпліччя	23,38±0,35	23,34±0,43	22,84±0,37* Z=-2,9; p<0,003	χ^2=26,3 p<0,00000
Стегна	58,42±1,20	57,80±1,09* Z=-2,5; p<0,012	57,03±1,03* Z=-2,8; p<0,004	χ2=24,1 p<0,00000
Гомілки	35,92±0,67	36,07±0,71	35,88±0,66	χ^2=0,6 p<0,727
Талії	78,19±1,91	77,07±1,81 Z=-3,7; p<0,000	75,00±1,69 Z=-4,1; p<0,000	χ^2=39,5 p<0,00000

Примітки: *- різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірна за критерієм Вілкоксона (p<0,05); df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

Аналізуючи результати досліджень щодо характеру та величини динаміки рівня жирової маси тіла у жінок другого періоду зрілого віку залежно від особливостей програм тренувальних занять та структури комплексів фізичних вправ, було виявлено неоднорідні зміни контрольованого показника в групах учасників (А та Б). Так, протягом другого та третього місяців тренувань спостерігаємо зниження показника жирової маси тіла у жінок групи Б, які в процесі занять фітнесом використовували комплекс інноваційних

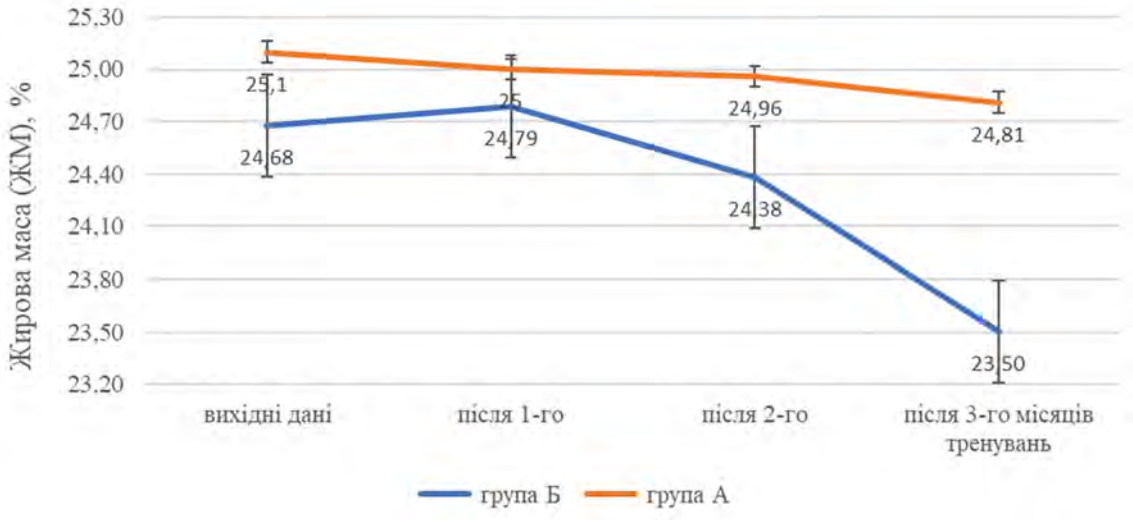

Рис. 1 – Жирова маса тіла (ЖМ, %) у жінок обстежених груп в умовах використання різних комплексів вправ в процесі 3 місяців занять силовим фітнесом, n=50

вправ з власною масою тіла, на 1,4 % (p<0,05) протягом даного періоду часу порівняно з даними, фіксованими після перших 4 тижнів тренувань. Однак, в іншій групі жінок, які використовували в процесі тренувань комплекс вправ на тренажерних пристроях, спостерігаємо практично непомітну тенденцію до зниження контрольованого показника на 0,2 % протягом двох місяців занять силовим фітнесом.

Аналізуючи результати досліджень (**рис. 2**) щодо характеру та величини динаміки показника активної клітинної маси тіла у жінок 2 періоду зрілого віку обох груп залежно від особливостей програм тренувальних занять та структури комплексів фізичних вправ, було виявлену тенденцію до підвищення її параметрів. Протягом першого місяця тренувань суттєвих змін набув показник АЖМ тіла у жінок групи Б, які в процесі занять фітнесом використовували комплекс інноваційних вправ з власною масою тіла, та в іншій групі жінок А, які використовували в процесі тренувань комплекс вправ на тренажерних пристроях, не спостерігаємо.

Представлені результати досліджень, які виявлені після другого та третього місяців використання різних програм тренувальних занять в силовому фітнесі, вказують на те, що серед представників групи Б контрольований показник (АКМ) демонструє незначну тенденцію до зростання своїх параметрів за два місяці тренувань. При цьому, у представників групи А практично відсутні які-небудь зміни параметрів контрольованого показника.

Таким чином, на основі аналізу результатів дослідження щодо особливостей зміни морфометричних показників тіла жінок 2 періоду зрілого віку

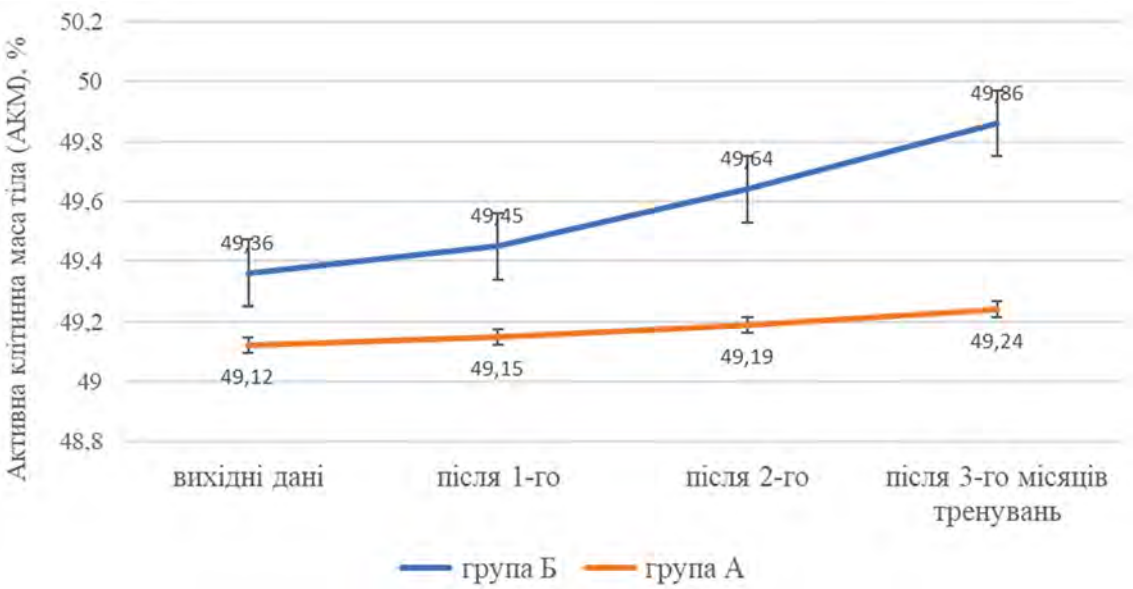

Рис. 2 – Активна клітинна маса тіла (АКМ, %) у жінок обстежених груп в умовах використання різних комплексів вправ в процесі 3 місяців занять силовим фітнесом, n=50

в умовах використання зовсім різних за структурою та засобами тренувальних програм в фітнесі, можна зробити певні висновки. Результати контролю особливостей змін показників складу тіла та обвідних його розмірів протягом 3 місяців занять силовим фітнесом, дозволяють стверджувати, що найбільш виражені адаптаційні зміни, за рахунок позитивної динаміки досліджуваних морфометричних показників тіла, відбулися переважно в групах осіб, які використовували експериментальну програму тренувань з інноваційними засобами розробленими на основі вправ з власною масою тіла та дотриманням певних кінетичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки виконання. Можна припустити, що відповідні позитивні зміни показників антропометрії та біоімпедансометрії відбулися за рахунок того, що використання запропонованої програми тренувальних занять для силового фітнесу потребує прискореного розвитку функціональних можливостей організму в найкоротший термін часу, а також великих енергозатрат в процесі рухової активності внаслідок складності вправ з власної масою тіла та необхідності включення в роботу значної кількості додаткових м'язових груп. Відповідні особливості даного режиму м'язової діяльності позитивно впливають на процеси адаптації організму жінок зрілого віку до відповідного стресового подразника.

Обговорення результатів дослідження. Незважаючи на загальновизнані в світовій практиці поняття, що інтенсивність навантажень підвищується переважно за рахунок збільшення кількості повторень рухів за одиницю часу [2, 6, 9, 11], в силовому фітнесі існує зовсім інше трактування даного аспекту. Інтенсивність навантажень підвищується не за рахунок збільшення кількості повторень при відповідному збільшенню швидкості виконання вправи, а навпаки, – за рахунок збільшення параметрів тривалості концентричної і насамперед ексцентричної фаз руху та часткового (близько 10 % від max) зменшення амплітуди руху особливо в пікових точках, що підвищує м'язове напруження майже на 40 % та викликає стомлення організму за більш короткий термін часу. Як продемонстрували результати наших досліджень, відповідна зміна кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки виконання загальновідомих вправ з власною масою тіла, суттєво впливає на показники інтенсивності та обсягу виконаної тренувальної роботи, а також на темпи підвищення рівня функціональних можливостей жінок другого періоду зрілого віку.

Проведені дослідження розширили наукові дані [1, 5, 9] щодо доцільності використання в процесі занять силовим фітнесом навантажень аеробного та анаеробного характеру для підвищення функціональних можливостей організму з метою розробки ефективних і одночасно безпечних програм тренувальних занять для жінок зрілого віку з різним рівнем фізичного розвитку, стану здоров'я, функціональних можливостей організму.

В умовах використання комплексу вправ з власною масою тіла, даний контингент був не в змозі виконувати велику кількість повторень в окремому сеті з дотриманням необхідної техніки, що і призвело до того, що енергозабезпечення м'язової діяльності (особливо на початку досліджень) відбувалось переважно в анаеробному режимі [1, 5]. Однак, це не як не вплинуло на той факт, що в даних групах було виявлено позитивну тенденцію до змін показників складу тіла, особливо зниження показника жирової маси, що свідчить про ефективність запропонованої програми занять

Висновок. Отримані в процесі досліджень результати, доводять, що навіть навантаження анаеробного характеру в умовах застосування комплексу інноваційних засобів силового фітнесу розроблених на основі вправ з власною масою тіла, але з відповідними змінами кінематичних, динамічних та ритмічних характеристик техніки виконання – сприяють позитивній динаміці морфометричних показників майже в такому ж діапазоні, як і навантаження аеробної спрямованості під час використання загальновизнаної в силовому фітнесі програми занять з комплексом вправ на тренажерних пристроях.

Водночас установлено, що саме в умовах використання експериментальної програми занять, рівень жирової маси тіла демонструє найбільш виражену тенденцію до зниження, незалежно від вікових особливостей.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується впровадження результатів дослідження у підготовку фахівців з фітнес-індустрії, кінезіології для оптимізації механізмів удосконалення процесу підвищення функціональних резервів організму людей даної вікової категорії засобами силового фітнесу.

References

1. Chernozub A, Titova A, Dubachinskiy O, Bodnar A, Abramov K, Minenko A, et al. Integral method of quantitative estimation of load capacity in power fitness depending on the conditions of muscular activity and level of training. *Journal of Physical Education and Sport*. 2018;18(1):217-21.
2. Gudivaka R, Schoeller DA, Kushnerand RF. Single- and multifrequency models for bioelectrical impedance of body water compartments. *American Physiological Society.* 1999;87(3):1087-96. PMID: 10484581. doi: 10.1152/jappl.1999.87.3.1087

3. Martyrosov EG, Nikolayev DV, Rudnev SG. *Technologies and methods of defining body composition*. M: Nauka; 2006.
4. Titova HV. Changing the body composition parameters in women of both periods of the mature age engaged in power fitness. *Ukr J Med Biol Sports.* 2018;6(15):323-7. doi: 10.26693/jmbs03.06.323
5. Chernozub A, Imas Y, Korobeynikov G, Korobeynikova L, Lytvynenko Y, Bodnar A, et al. The influence of dance and power fitness loads on the body morphometric parameters and peculiarities of adaptive-compensatory reactions of organism of young women. *Journal of Physical Education and Sport*. 2018;18(2):955-60.
6. Rodrigues BM, Dantas E, de Salles BF, Miranda H, Koch AJ, Willardson JM, et al. Creatine kinase andlactate dehydrogenaseresponses after upper-body resistance exercise with different rest intervals. *J Strength Cond Res*. 2010;24(6):1657-62. PMID: 20508471. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d8e6b1
7. Schoenfeld BJ, Ratamess NA, Peterson MD, Contreras B, Sonmez GT, Alvar BA. Effects of different volume-equated resistance training loading strategies on muscular adaptations in well-trained men. *J Strength Cond Res.* 2014;28(10):2909-18. PMID: 24714538. doi: 10.1519/JSC.0000000000000480
8. Titova AV, Chorniy OG, Dolgov AA, Gladyr TA. Parameters of biochemical control as a criteria of adaptive changes in the organism of athletes with various fitness levels engaged in the conditions of power fitness. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2018;3(2):278-283. doi: 10.26693/jmbs03.02.278
9. Seynnes OR, Kamandulis S, Kairaitis R, Helland C, Campbell EL, Brazaitis M, et al. Effect of androgenic-anabolic steroids and heavy power training on patellar tendon morphological and mechanical properties. *Journal of Applied Physiology.* 2013;115(1):84-89. PMID: 23620489. doi: 10.1152/japplphysiol.01417.2012
10. Nasledov AD. *IBM SPSS statistics 20 and AMOS: professional statistical data analysis*. SPb: Piter; 2013.
11. Helms ER, Fitschen PJ, Aragon AA, Cronin J, Schoenfeld BJ. Recommendations for natural bodybuilding contest preparation: resistance and cardiovascular training. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015;55(3):164-78. PMID: 24864135. PMCID: PMC4033492. doi: 10.1186/1550-2783-11-20

UDC 796.412-055.2

Influence of Power Fitness Loads of Different Structure on the Nature of Changing Morphometric Indicators in Women of the Second Period of Adulthood

Titova H. V., Danylchenko S. I., Tulaidan V. G., Petrushko M. I., Mordvintsev G. O., Shkirta M. I.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the features of the influence of power fitness programs different in structure and intensity on the morphometric parameters of the body of women of the second period of adulthood.

Materials and methods. We examined 50 women aged 36 to 55 years (the second period of adulthood) who had no contraindications for health reasons to power fitness training. To achieve this purpose, the study participants were divided into 2 research groups (A and B), 25 people each. Each of the groups used the proposed program of power fitness training. Anthropometry and bioimpedancemetry methods were used in the course of the 3-month study to determine the peculiarities of the dynamics of morphometric parameters of the body of women of both groups under conditions of muscular activity of different orientation.

Results and discussion. In the process of developing an experimental program of power fitness training for women of the second period of adulthood, mainly the whole training management mechanism was aimed at correcting the parameters of intensity of physical activity, which may allow to maximize the energy potential of the body and the level of functionality in general. Thus, the regulation of the value of load intensity was performed due to the following factors: the level of muscle tension was changed by reducing or increasing the duration of the concentric and eccentric phases of movement; the technique of performing the exercise was partially changed due to the amplitude and position of the body in space; the duration of rest intervals between sets was adjusted; the level of complexity of training exercises complexes and their variability was changed.

The use of a generally recognized training program in power fitness, which is based on a set of physical exercises on training devices, helps to reduce the parameters of the circumferential body dimensions of women of the second period of adulthood (group A) by an average of 2.7% ($p < 0.05$). A corresponding tendency towards changes, but with less progression, was revealed when monitoring similar indicators of women in group B. The results of bioimpedancemetry, especially during the second and third months of training, show a decrease by 1.4% ($p < 0.05$) in the indicator of body fat mass in women of group B who in the process of doing fitness used the complex of innovative exercises with own body weight. However, in another group of women, we observe an almost imperceptible tendency towards a decrease in the controlled indicator by 0.2% during two months of power fitness training. A corresponding positive tendency towards changes was revealed in the process of step-by-step control over the indicators of active cell body mass in women of both research groups.

Conclusion. The results obtained during the course of research prove that even an anaerobic load under the conditions of using a complex of innovative means of power fitness developed on the basis of exercises with one's own body weight, but with corresponding changes of kinematic, dynamic and rhythmic characteristics of performance technique contributes to the positive dynamics of morphometric indicators almost in the same range as the load of aerobic orientation when using a generally recognized training program in power fitness with a set of exercises on training devices. At the same time, it was found that under the conditions of using the experimental training program, the level of body fat mass shows the most pronounced tendency towards decrease, regardless of age peculiarities.

Keywords: power fitness, morphometric indicators, the second period of adulthood, women, training programs.

ORCID and contributionship:
Hanna V. Titova : D, F
Svitlana I. Danylchenko : 0000-0001-5312-0231 C
Viktoria G. Tulaidan : 0000-0002-2110-8171 A
Maryna I. Petrushko : 0000-0002-9608-0919 E
Gennadii O. Mordvintsev : 0000-0003-2746-0835 B
Mykhaylo I. Shkirta : 0000-0001-8207-019X B

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

CORRESPONDING AUTHOR
Hanna V. Titova
Petro Mohyla Black Sea National University,
Olympic and Professional Sports Department
10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine
tel: +38(0512) 75-55-95, e-mail: chdu.sport@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 11.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.282
UDC 796.325.012.1-053.6
Aymen Khemiri, Ameni Teboulbi, Gritli Ahmed,
Younès Hachana, Ahmed Attia

RELIABILITY OF A MEDICINE BALL EXPLOSIVE POWER TEST IN YOUNG VOLLEYBALL PLAYERS

Higher Institute of Sport and Physical Education of Ksar-saïd,
Research Unit (UR17JS01)"Sport Performance, Health & Society",
La Manouba, Tunisia

The purpose of the study was to evaluate the reproducibility of the medicine ball explosive power test to assess explosive power in young volleyball players.

Materials and methods. Data were collected using twelve volleyball players (age = 16.5 ± 0.52 years; body mass = 72.05 ± 7.9 kg; height = 182 ± 0.06 cm and body mass index = 21.63 ± 1.85) volunteered for this study. They completed a test and retest of the medicine ball explosive power test on two separate days.

The medicine ball explosive power test was conducted using a 3 kg medicine ball. Testing was carried out in two separated testing session preceded by a standardized warming up protocol. The paired-sample t-test was conducted to determine the differences signification observed between the test and the retest of the medicine-ball explosive power test. The intraclass correlation coefficient ($ICC_{1,1}$) aims to assess relative reliability of the test. The coefficient of variation between test and retest performance was used to check the absolute reproducibility. The Bland and Altman method was used to evaluate the relative and absolute reproducibility of the medicine ball explosive power test.

Results and discussion. Explosive power is often considered as one of the main determinants of a successful high-level performance in many team sports including volleyball. It is frequently measured in different occasion during competitive season using field-based tests. Thus, it is mandatory that strength and conditioning coaches have to use valid and reliable tests to evaluate the power for their athletes. However, contestation regarding test selection still exists grounded upon the particularity of the explosive power evaluation tests in volleyball.

There was no significant difference between medicine ball explosive power test (11.08 ± 0.72 meter) and retest (11.27 ± 0.93 meter) performance. The T-paired Sample test did not show any statistically significant difference (*t*= 1.035; p =0.393), while the intraclass correlation coefficient aimed to assess relative reliability of the test was of 0.83. The coefficient of variation between test and retest performance was of 5.7% which is near to the 5% confidence interval level. The intraclass correlation coefficient was situated between 0.9 and 0.8 ($ICC_{1,1}$ = 0.83) Thus this study suggests that the medicine ball explosive power test has moderate relative reliability level.

Conclusion. The medicine ball explosive power test is reliable regardless to the age. The Bland and Altman method confirmed our finding suggesting the medicine ball explosive power test is a reliable test.

Keywords: reproducibility, medicine ball backward throw test, field test, explosive power.

Introduction. Volleyball is a complex team sport, which is characterized by specific demands such as athletic, tactical and technical aspects [1, 2, 3]. During a volleyball game players are required to perform different short and explosive movements involving both lower and upper limbs, such as jumping, smashing, serves and spiking [3]. These technics are key preconditions to success in high-level performance [4, 5] reported that a volleyball player perform 40.000 times per year [6]. These statistics shows the importance of the ballistic movements in volleyball. Therefore, a regular assessment of physical fitness allows coaches to prevent injuries [7], to design strength and conditioning program, to administrate an appropriate training load to avoid the detraining or over-training effects and to identify the talented players [8]. Nerveless, it

is considerably important to have an easy procedure that can be afforded with minimum logistic requirements. However, the choice of the assessment tool/test should meet some basic criteria such as its reproducibility, sensitivity, validity and its accessibility, which requires a lot of reflexion, in addition for the mentioned criteria. In the same context, the assessment test should be accessible, cost effective and easy to apply for coaches and players, while laboratory tests might be expensive, time consuming and depend on a sophisticated equipment and experts. A field test can be easily deployed into training routines. Thus, a field test can offer a practical application and provide valid and reliable results when performance is assessed.

In the last decades many studies have focused on the evaluation of the power of lower and upper limbs [9, 10, 11, 12]. Among these tests, there is the medicine ball explosive power test described by Stockbrugger et al. [12]. Indeed, the use of this test as a tool to measure the upper and lower limbs power is interesting because of its accessibility compared to other tests that require sophisticated equipment. This leads these studies to suggest it to trainers who do not have access to laboratories.

We believe that the reproducibility of this test in young volleyball players has not yet been proven. It is therefore important to establish the reproducibility of this test and to recommend it to coaches.

Thus, **the purpose of the study** would be to evaluate the reproducibility of the medicine ball explosive power test to assess the explosive power in young volleyball players.

Materials and methods. Participants. Twelve young volleyball players (age = 16.5 ± 0.52 years; body mass = 72.05 ± 7.9 kg; height = 182 ± 0.06 cm and BMI = 21.63 ± 1.85 kg/m^2) were recruited from a national level volleyball team in Tunisia. All players were actively engaged in a regular training schedule consisting of 10 hours per week and a competitive volleyball game each weekend. All participants were exposed to the same training load. All participants and their legal representatives were informed about all testing and training procedures; written informed consent (legal representatives) and assent (children) were obtained before the start of the experiment. The local Institutional Review Committee of the Higher Institute of Sport and Physical Education, Ksar-Saîd, Tunisia approved all procedures. All procedures were in accordance with the latest version of the Declaration.

Experimental procedure. The medicine ball explosive power test was conducted in an in-door gymnasium on three session separated by 24 hours. During first testing session, the following anthropometric characteristics were assessed: body mass, height and body mass index (BMI). The second and third testing sessions consisted of the medicine ball explosive power test. A 15-minute standardized warming up consisted of jogging, dynamic stretching, bounding strides and squat preceded by the evaluation sessions. The test and the retest were conducted in the same conditions in accordance with a rigorous modality.

The medicine ball explosive power test (MBEPT). Participants were instructed to start from the standing position while maintaining their feet at the same level with shoulder and facing backward to the throwing direction. The starting line (zero level) was set at the heel level. Participants have to hold the medicine ball with straight hand. When the starting sign was given, participants should bend their hips and knees in a counter movement motion with a forward trunk inclination. The medicine ball than should be lowered to under the hips level, after the countermovement motion participants start pushing their hip up while extending their knees trying to throw the medicine ball as far as possible to the backward direction. Each participant performed 3 trials with a 5-minute recovery separating the trials. Distance was recorded in metre from the heel level to the impact point. The best performance was considered for further statistical analysis.

Statistical analysis. All statistical analyses were carried out using SPSS 20.0 program for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) with the level of statistical significance set a priori at 0.05, and MedCalc (version 20.106). All data were presented by mean ± standard deviation. The normality of the distribution was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. The matched pair t-test was carried out to test the hypothesis of mean equality. The intraclass correlation and the Bland and Altman (1986) methods were used to evaluate the relative and absolute reproducibility of the MBEPT test.

Results. Table 1 presented the intraclass correlation coefficients between the performances obtained in the test and retest sessions.

We used the paired-sample t-test to determine the significance of the differences observed between the performance of the MBEPT test and retest. The t-test showed no significant difference between the

Table 1 – Intraclass correlation coefficient of the MBEPT test and retest of the volleyball players

	Test Mean ± SD	Retest Mean ± SD	Intraclass correlation	
			ICC (95% CI)	*t-test*
Participants (N=12)	11.08 ± 0.72	11.27 ± 0.93	0.83 (0.393-0.950)	0.323 (NS)

Notes: ICC – Intraclass correlation coefficient; CI – Confidence Interval; NS – Non-Significant.

MBEPT test and retest performances. The intraclass correlation coefficients for young volleyball players are equal to 0.83.

For the MBEPT performance, the data were normally distributed (p = 0.473). The comparison of the mean values of the MBEPT test obtained from the test and retest session was non-significant (*t* = 1.035; p = 0.393).

Bias values (± ΔSD) as well as the correspondent values of the limit of agreement of 95% (LoA 95%) and the measurement error by the coefficient of variation (CV) of the MBEPT test and retest performances are presented in **Table 2.** The Coefficient of variation (CV) between the test and retest was 5.7%, which is close to the 5% threshold.

Table 2 – Results of the Bland-Altman method for the absolute reproducibility evaluation

	Bias	ΔSD	LoA 95%	*CV*
MBEPT	-0.19	0.64	1.26	5.7%

Note: Bias: The mean of the differences between the test and retest performance of the MBEPT

Figure 1 shows the graphic presentation of the Bland and Altman method [13] of the performance of the young volleyball players. Both the zero (null difference between test and retest) and all points are situated in the 95% LoA. In addition, the bias is nearby zero (-0.19).

Discussion. We tend to conclude that the higher the Pearson coefficient between the test and the retest is, the more reproducible the test is. However, the use of this coefficient has its limits. It is important to be aware that the Pearson coefficient represents the degree of correlation between two variables, but not the agreement between these two variables. In the same way, it is possible to have an *r* equal to *1* with a biased measurement. It is therefore essential to always visualize this relationship to judge the adequacy of the value of the correlation coefficient. The reproducibility of MBEPT has been evaluated firstly by the checking of the relative reproducibility using the calculation of the intraclass correlation coefficient ($ICC_{1,1}$) and secondly by the absolute reproducibility using the method of Bland and Altman and the coefficient of variation [13]. These two methods provide complementary information as shown by Atkinson et al. [14].

In order to study the stability of MBEPT performances, a complementary approach was used, as proposed by Bland and Altman [13]. It is a simple approach to implement: it is enough to represent, in each case, the difference between the performances of the two tests in terms of the mean of the performances during the test and retest. On such a graph, the average of the differences corresponds to the average bias between the two tests. If we assume that the differences follow a normal distribution, 95% of the differences will be between this average value: -1.96 x standard deviation of the differences and the average value of +1.96 x standard deviation of the differences. For this reason, these two lines are also repeated on the graph in the studies published in the field of sports science using the method of Bland and Altman [13] to assess the reproducibility of fitness tests such as the studies of some scientists [15, 16, 17, 18, 19].

We believe that a precise study of the reproducibility of MBEPT would be incomplete using only the correlation analysis. Indeed, the graphical representation of Bland and Altman allows a more accurate observation of the differences between test and retest performances. The determination of the limits of concordance at 95% also allows to judge if the variability between the two assessment sessions is acceptable or not.

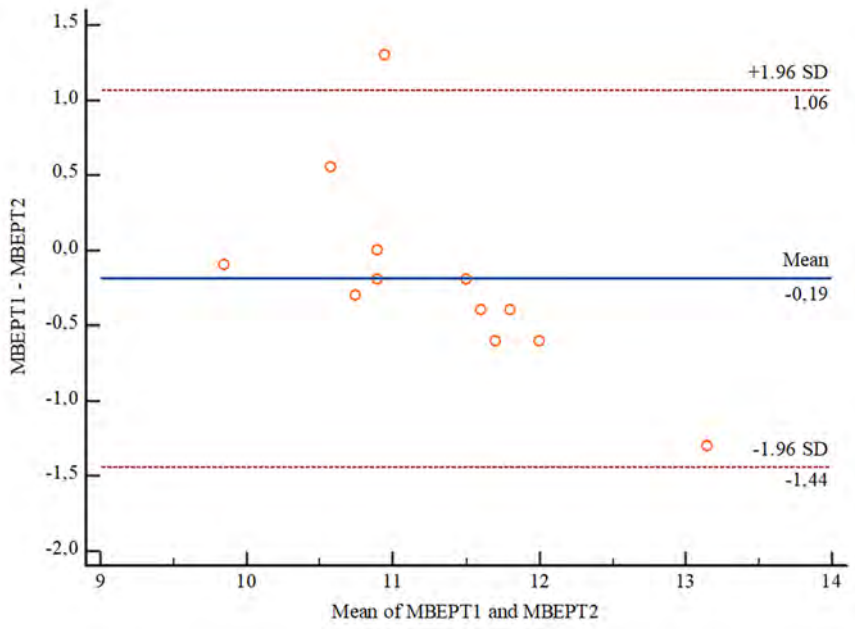

Figure 1 – Graphical presentation of the Bland and Altman method [13] for the absolute reproducibility of the MBEPT test

For the relative reproducibility, the paired-sample Student's t-test showed no significant differences between the test and retest means of the young volleyball players (**Table 1**) regardless of their gender.

The interclass correlation coefficient in young volleyball players is 0.83. In our study the ICC is close to 1. According to scientific research [20, 21] the reproducibility of a test is very

good if the ICC is lower than 0.08. We can therefore conclude that our results show a moderate relative reproducibility. For absolute reproducibility, researchers often use the coefficient of variation (CV) to test the variability of performance. In our study the CV is close to the 5% mark. It is equal to 5.7% (**Table 2**). The method of Bland and Altman shows us that in young volleyball players, the bias is equal to -0.19, the standard deviation is 0.64. The values of the differences between the test and retest performances are between bias 1.96 x standard deviation, that is to say that the bias values range is from -1.44 to 1.06. **Figure 1** shows that the majority of the points are located within these intervals represented by the two lines that represent the limits of concordance at 95%. In addition, the zero (zero difference between the test and the retest) is within this interval.

Conclusion. The purpose of this study was to help coaches assess the physical fitness level. Due to the limited duration for training, this study aimed to "bring" an accessible and easy tool allowing the evaluation of the upper limb explosive power. Recently, the MBEPT test is recommended to evaluate the explosive of both upper and lower limbs. This study has proved that the MBEPT test is a reliable test regardless of the age, however the intraclass correlation coefficient, the coefficient of variation and the methods of limit of agreement confirmed that the performance of the MBEPT test are stable for the test and the retest. Thus, the MBEPT test is reliable for volleyball players.

Acknowledgments

The authors acknowledge all subjects for their enthusiasm and commitment in the completion of this research study.

Conflicts of Interest and Source of Funding

The authors report no conflicts of interest and no source of funding.

References

1. Del Coso J, Pérez-López A, Abian-Vicen J, Salinero JJ, Lara B, Valadés D. Enhancing physical performance in male volleyball players with a caffeine-containing energy drink. *Int J Sports Physiol Perform*. 2014 Nov;9(6):1013-8. PMID: 24664858. doi: 10.1123/ijspp.2013-0448
2. Forthomme B, Croisier JL, Ciccarone G, Crielaard JM, Cloes M. Factors correlated with volleyball spike velocity. *Am J Sports Med*. 2005 Oct;33(10):1513-9. PMID: 16009986. doi: 10.1177/0363546505274935
3. Sheppard JM, Cronin JB, Gabbett TJ, McGuigan MR, Etxebarria N, Newton R. Relative importance of strength, power, and anthropometric measures to jump performance of elite volleyball players. *J Strength Cond Res*. 2008 May;22(3):758-65. PMID: 18438243. doi: 10.1519/JSC.0b013e31816a8440
4. Bhasi SU, Sadanandan C. Analysis of jump serve takeoff velocity among national level male volleyball players. *Int J Physiol Nutr Physical Educ*. 2022;7(1):149-151. doi: 10.22271/journalofsport.2022.v7.i1c.2447
5. Lehnert M, Sigmund M, Lipinska P, Vařeková R, Hroch M, Xaverová Z, et al. Training-induced changes in physical performance can be achieved without body mass reduction after eight week of strength and injury prevention oriented programme in volleyball female players. *Biol Sport*. 2017 Jun;34(2):205-213. PMID: 28566815. PMCID: PMC5424461. doi: 10.5114/biolsport.2017.65995
6. Kugler A, Krüger-Franke M, Reininger S, Trouillier H, Rosemeyer B. Muscular imbalance and shoulder pain in volleyball attackers. *Br J Sports Med.* 1996 Sep;30(3):256-9. PMID: 8889124. PMCID: PMC1332345. doi: 10.1136/bjsm.30.3.256
7. Kozinc Ž, Šarabon N. Inter-limb asymmetries in volleyball players: Differences between testing approaches and association with performance. *J Sports Sci Med.* 2020 Nov 19;19(4):745-752. PMID: **33239949.** PMCID: PMC7675626.
8. Rubajczyk K, Rokita A. The relative age effect and talent identification factors in youth volleyball in Poland. *Front Psychol.* 2020 Jul 7;11:1445. PMID: 32733325. PMCID: PMC7358257. doi: 10.3389/fpsyg.2020.01445
9. Gonçalves CA, Lopes TJ, Nunes C, Marinho DA, Neiva HP. Neuromuscular jumping performance and upper-body horizontal power of volleyball players. J *Strength Cond Res.* 2021 Aug 1;35(8):2236-2241. PMID: 30946267. doi: 10.1519/JSC.0000000000003139
10. Grgantov Z, Milić M, Katić R. Identification af explosive power factors as predictors of player quality in young female volleyball players. *Coll Antropol*. 2013 May;37 Suppl 2:61-8. PMID: 23914490
11. Radu LE, Făgăraş SP, Graur C. Lower limb power in young volleyball players. *Procedia - Social and Behavioral Sciences.* 2015 ;191 :1501–1505. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.04.371
12. Stockbrugger BA, Haennel RG. Validity and reliability of a medicine ball explosive power test. *J Strength Cond Res*. 2001 Nov;15(4):431-8. PMID: 11726253. doi: 10.1519/00124278-200111000-00006
13. Bland JM, Altman D. J. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986 Feb 8;1(8476):307-10. PMID: 2868172. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8
14. Atkinson G, Nevill A. Comment on the use of concordance correlation to assess the agreement between two variables. *Biometrics.* 1997 Jun;53(2):775-777.

15. Cooper S, Baker J, Eaton Z, Matthews N. A simple multistage field test for the prediction of anaerobic capacity in female games players. *Br J Sports Med.* 2004 Dec;38(6):784-9. PMID: 15562181. PMCID: PMC1724973. doi: 10.1136/bjsm.2004.012229
16. Cooper SM, Baker JS, Tong RJ, Roberts E, Hanford M. The repeatability and criterion related validity of the 20 m multistage fitness test as a predictor of maximal oxygen uptake in active young men. *Br J Sports Med*. 2005 Apr;39(4):e19. PMID: 15793077. PMCID: PMC1725188. doi: 10.1136/bjsm.2004.013078
17. Lemmink KA, Elferink-Gemser MT, Visscher C. Evaluation of the reliability of two field hockey specific sprint and dribble tests in young field hockey players. *Br J Sports Med*. 2004 Apr;38(2):138-42. PMID: 15039247. PMCID: PMC1724763. doi: 10.1136/bjsm.2002.001446
18. Buckley J, Sim J, Eston R, Hession R, Fox R. Reliability and validity of measures taken during the Chester step test to predict aerobic power and to prescribe aerobic exercise. *Br J Sports Med*. 2004 Apr;38(2):197-205. PMID: 15039259. PMCID: PMC1724781. doi: 10.1136/bjsm.2003.005389
19. Slagers AJ, Reininga IH, van den Akker-Scheek IJ. The Dutch language anterior cruciate ligament return to sport after injury scale (ACL-RSI)-validity and reliability. *J Sports Sci*. 2017 Feb;35(4):393-401. PMID: 27079625. doi: 10.1080/02640414.2016.1167230
20. Vincent WJ. *Statistics in kinesiology*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1995. p. 178-181.
21. Fermanian J. Validation des échelles d'évaluation en médecine physique et de réadaptation: comment apprécier correctement leurs qualités psychométriques. *Ann Readapt Med Phys*. 2005 Jul;48(6):281-7. PMID: 15923054. doi: 10.1016/j.annrmp.2005.04.004

УДК 796.325.012.1-053.6

НАДІЙНІСТЬ ТЕСТУ НА ВИБУХОВУ СИЛУ МЕДИЧНОГО М'ЯЧА У ЮНИХ ВОЛЕЙБОЛІСТІВ

Аймен Хемірі, Амені Тебулбі, Грітлі Ахмед, Юнес Хачана, Ахмед Аттіа

Резюме. *Метою дослідження* було оцінити відтворюваність тесту «кидок набивного м'яча» при оцінці вибухової сили юних волейболістів.

Матеріали та методи. Дані були отримані за участі дванадцяти волейболістів (вік = 16,5 ± 0,52 років; маса тіла = 72,05 ± 7,9 кг; довжина тіла = 182 ± 0,06 см та індекс маси тіла = 21,63 ± 1,85), які дали згоду на участь у дослідженні. Методика визначення вибухової сили спортсменів передбачала визначення за допомогою виконання тесту «кидок набивного м'яча» та повторне виконання цього ж тесту в різні два дні.

Методика проведення тесту на визначення вибухової сили передбачала використання медичного м'яча вагою 3-кілограми. Тестування проводилося в межах двох окремих сеансів тестування. Перед ними було проведене стандартизоване розминання. Для перевірки гіпотези дослідження щодо відмінностей між тестом і ретестом з визначення вибухової сили шляхом використання кидка набивного м'яча застосовано t-тест для парної вибірки. Також визначено коефіцієнт внутрішньогрупової кореляції, призначений для оцінки відносної надійності тесту. Для перевірки абсолютної відтворюваності використовували коефіцієнт варіації між показниками тесту та ретесту. Для оцінки відносної та абсолютної відтворюваності тесту «кидок набивного м'яча» для визначення вибухової сили використано метод Бленда і Альтмана.

Результати і обговорення. Вибухова сила часто розглядається як один із головних чинників успішної м'язової роботи на високому рівні ефективності в багатьох командних ігрових видах спорту, включаючи волейбол. Її часто вимірюють у різних часових відтинках підготовки та під час змагального сезону за допомогою польових тестів. Таким чином є важливим, щоб тренери з силової (фізичної) підготовки використовували достовірні та надійні тести для оцінки відповідних показників сили своїх спортсменів. Тим не менш, досі існують розбіжності щодо вибору тестів, що базуються на специфіці змісту провів та оцінці вибухової сили у волейболі.

Встановлено, що не було суттєвої різниці між показниками виконанням тесту на вибухову силу з використанням кидка набивного м'яча (11,08 ± 0,72 м) та повторного тесту (11,27 ± 0,93 м). Т-тест парної вибірки не показав статистично значущої різниці (t = 1,035; p = 0,393), а коефіцієнт внутрішньогрупової кореляції, призначений для оцінки відносної надійності тесту, становив 0,83. Коефіцієнт варіації між показниками тесту та ретесту становив 5,7%, що близько до рівня довірчого інтервалу у 5%. Коефіцієнт внутрішньогрупової кореляції знаходився в межах від 0,9 до 0,8 ($ICC_{1,1}$ = 0,83). Проведене дослідження свідчить про те, що тест на вибухову силу за допомогою кидка набивного м'яча має задовільний відносний рівень надійності.

Висновок. Тест кидок набивного м'яча для визначення вибухової сили волейболістів є надійним незалежно від віку спортсменів. Застосування методу Бленда і Альтмана підтвердив припущення про те, що контроль прояву вибухової сили за допомогою тесту «кидок набивного м'яча» є надійним.

Ключові слова: відтворюваність, тест на вибухову силу медичного м'яча, польовий тест, вибухова сила.

ORCID and contributionship:
Aymen Khemiri : 0000-0002-6366-6737 A,C,D,F
Ameni Teboulbi : B,D,F
Gritli Ahmed : B,D
Younès Hachana : C,E,F
Ahmed Attia :0000-0002-7395-3801 A,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR
Aymen Khemiri
Higher Institute of Sport and Physical Education of Ksar-Saïd,
Research Unit (UR17JS01)"Sport Performance, Health & Society"
20, Rue des Travailleurs, Manouba 2011, Tunisia
e-mail: aymenkha3@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 23.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.288
УДК 796.412-055.2

Дубачинський О. В.[1], Ткаченко М. П.[1], Федорішко А. А.[2], Шароді В. М.[2], Сущенко І. В.[2], Джуган Л. М.[2]

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ТРЕНУВАЛЬНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В СИЛОВОМУ ФІТНЕСІ В УМОВАХ М'ЯЗОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ РІЗНОГО ХАРАКТЕРУ

[1] Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна,
[2] Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Мета. Вивчити особливості зміни величини показників тренувального навантаження в силовому фітнесі в умовах використання різних за обсягом та інтенсивністю режимів м'язової діяльності.

Матеріал і методи. В дослідженнях брали участь 50 нетренованих осіб чоловічої статі віком 18-20 років. Було сформовано 2 дослідних групи по 25 осіб в кожній: контрольна та основна. Учасники контрольної групи використовували розроблений та запропонований режим навантажень низької інтенсивності та великого обсягу роботи. Представники основної групи використовували режим навантажень високої інтенсивності з застосуванням різних за параметрами часових показників м'язової діяльності. Контроль за змінами величини показників тренувального навантаження відбувався з використанням таких методів: визначення розвитку максимальної м'язової сили досліджуваного контингенту в контрольних вправах; кількісної оцінки рівня фізичного навантаження в силових видах спорту.

Результати. Отримані результати щодо динаміки середньо-групових показників максимальної маси снаряду під час виконання тренувальних вправ серед обстеженого контингенту, дозволяють зробити висновок, що в умовах тривалого використання режиму навантажень високої інтенсивності, максимальні силові можливості організму розвиваються майже в 3 рази швидше порівняно з даними, фіксованими за аналогічний період часу в умовах застосування режиму низької інтенсивності. В свою чергу, незважаючи на суттєве (близько 51,0 %) збільшення параметрів обсягу навантаження в робочому сеті у представників основної групи протягом 3 місяців дослідження, за рахунок зростання силових можливостей організму на 36,0 %, результати виявлені наприкінці дослідження – на 6,8 % були нижчими, порівняно з вихідними даними, які було встановлено у представників контрольної групи. Досліджено, що найбільш виражене зростання параметрів обсягу навантаження в робочому сеті на 59,3% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними, фіксовано серед представників основної групи під час виконання базової вправи «жим лежачи на лавці» в умовах використання режиму навантажень високої інтенсивності та малого обсягу роботи. Встановлено, що використання в процесі тренувальної діяльності розробленого та запропонованого режиму силових навантажень сприяє прискореному зростанню параметрів показника робочої маси снаряду (більше ніж на 30 %) серед чоловіків основної групи порівняно з опонентами. При цьому, саме у представників основної групи, які під час тренувань використовували режим навантажень високої інтенсивності та малого обсягу роботи, показник обсягу роботи в окремому сеті був майже на 70 % менший, порівняно з даними, які фіксували серед осіб контрольної групи.

Висновки. На тлі зростання параметрів інтенсивності та одночасного зменшення обсягу тренувальної роботи, отримані результати можливо дозволять найти один із ефективних шляхів для вирішення найбільш актуальної проблеми сучасної спортивної діяльності, а саме призупинити процес постійного збільшення величини тренувальних навантажень для забезпечення організму спортсменів необхідним, для подальших виражених адаптаційних змін, стресовим подразником та сприятиме зниженню рівня травматизму в силових видах спорту.

Ключові слова. Силовий фітнес, режими навантажень, інтенсивність та обсяг навантаження, силові вправи, нетреновані чоловіки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом планової наукової роботи Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Розробка та реалізація інноваційних технологій та корекція функціонального стану людини при фізичних навантаженнях в спорті та реабілітації», № державної реєстрації 0117U007145.

Вступ. Одним із ключових аспектів системи підготовки в силовому фітнесі, направлених на зростання рівня функціональних можливостей організму людини за найбільш короткий проміжок

часу, є пошук новітніх, нестандартних та одночасно ефективних шляхів удосконалення тренувального процесу. При цьому, безпечність величини тренувальних навантажень та їх адекватність індивідуальним можливостям організму людини, є одним із основних критерії в процесі розробки як програм тренувальних занять, так і режимів навантаження для силових видів спорту, діяльність яких передусім направлення на оздоровлення нації [1 – 4].

В сучасній науково-методичній літературі лише незначна кількість робіт присвячена саме розробці тренувальних режимів навантажень в силовому фітнесі з урахуванням індивідуальних особливостей організму людини та їх вплив на процеси адаптації [5-8]. Однак, практично відсутні дані щодо механізмів удосконалення тренувального процесу в силовому фітнесі, для прискореного підвищення адаптаційних можливостей організму юнаків 18-20 років, шляхом розробки експериментальних режимів навантажень з використання різних за параметрами часових показників м'язової діяльності.

Відсутність чіткого механізму під час розробки безпечних та одночасно ефективних режимів навантажень для людей різного рівня фізичної підготовки та адаптаційного потенціалу організму в цілому, не дозволяє в повній мірі забезпечити продуктивний процес побудови, корекції та удосконалення комплексної системи підготовки та відповідно і тренувального процесу в силовому фітнесі [9, 10]. Необхідність використання широкого спектру параметрів, які суттєво впливають на загальну структуру режимів навантажень та напрям м'язової діяльності, вимагають від дослідників визначення чітких меж критеріїв інтенсивності та обсягу роботи, а також механізм їх взаємодії з маркерами оцінки адекватності величини навантажень функціональним можливостям організму досліджуваного контингенту.

Мета дослідження – вивчити особливості зміни величини показників тренувального навантаження в силовому фітнесі в умовах використання різних за обсягом та інтенсивністю режимів м'язової діяльності.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженнях брали участь 50 нетренованих осіб чоловічої статі віком 18-20 років, з числа студентів Чорноморського національного університету імені Петра Могили (Миколаїв, Україна) та Ужгородського національного університету (Ужгород, Україна). Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Учасники всіх дослідних груп були повідомлені про мету дослідження, попереджені про добровільність їх участі, та підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для досягнення поставленої мети та вирішення завдань дослідження було сформовано 2 дослідних групи по 25 осіб в кожній: контрольна та основна.

Учасники контрольної групи використовували в процесі 3 місяців досліджень розроблений та запропонований режим навантажень низької інтенсивності та великого обсягу роботи. Для представників основної групи, був запропонований режим навантажень високої інтенсивності з використання різних за параметрами часових показників м'язової діяльності.

Метод визначення розвитку максимальної м'язової сили досліджуваного контингенту в контрольних вправах. Для оцінки первинного рівня адаптації організму учасників досліджень до фізичних навантажень, притаманних силовому фітнесу, та його динаміки протягом 3 місяців тренувань, використовували метод контрольного тестування розвитку силових можливостей. В основі даного методу лежить комплексна система контролю за розвитком силових можливостей певних м'язових груп обстеженого контингенту, динаміка яких дозволить чітко встановити ефективність впливу запропонованих режимів тренувальних навантажень, розроблених з використання різних за параметрами часових показників рухової діяльності, на рівень підвищення показників максимальної м'язової сили (1 ПМ, кг) та величину параметрів обсягу тренувальної роботи в окремому сеті чи занятті.

Метод кількісної оцінки рівня фізичного навантаження в силових видах спорту. У рамках даного методу, згідно стандартної інструкції [1, 5], вимірювали та розраховували наступні показники фізичного навантаження: тривалість одного повторення (t), кількість повторень в окремому сеті (n), максимальна маса снаряду (mmax), робоча маса снаряду (m), коефіцієнт навантаження (R_a), умовний коефіцієнт руху (Q), обсяг навантажень в робочому сеті (Wn).

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням пакету програм IBM *SPSS*Statistics 23 (StatSoftInc., США). Застосовували методи дескриптивної статистики для розрахунку середнього арифметичного та похибки середнього. Для оцінки достовірності парних відмінностей використовували непараметричний критерій Вілкоксона, для аналізу повторних вимірів застосовували ANOVA Фрідмана.

Результати дослідження. У **табл. 1** представлено результати параметрів середньо-групових показників силового навантаження, які зафіксовано у нетренованих чоловіків 18-20 років (кон-

Таблиця 1 – Параметри середньо-групових показників силового навантаження учасників досліджуваних груп протягом 3 місяців занять фітнесом, n=50

Показник навантаження	Групи осіб	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
		Вихідні значення	1,5	3	
Максимальна маса снаряду (1 ПМ), кг	контрольна	29,30±0,89	33,25±1,05* Z=-4,2; p <0,000	38,05±1,18* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=46,5 p <0,000
	основна	25,55±0,93	30,94±1,04* Z=-4,6; p <0,000	38,50±1,02* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=49,6 p <0,000
Робоча маса снаряду (m), кг	контрольна	15,52±0,73	17,62±0,78* Z=-4,2; p <0,000	20,16±0,79* Z=-4,1; p <0,000	χ^2=46,5 p <0,000
	основна	18,40±0,71	22,28±0,83* Z=-4,6; p <0,000	27,72±0,76* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=49,6 p <0,000
Обсяг навантаження в робочому сеті (Wn), кг	контрольна	134,75±5,05	155,28±6,66* Z=-4,1; p <0,000	181,24±7,75* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=46,5 p <0,000
	основна	83,20±4,69	101,20±5,59* Z=-4,6; p <0,000	125,37±5,73* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=49,6 p <0,000

Примітки: *різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірні за критерієм Вілкоксона (p <0,05); df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

тингент контрольної та основної груп) показників протягом 3 місяців занять силовим фітнесом з використання заданих режимів навантаження.

Отримані результати досліджень свідчать про те, первинний рівень середньо-групових параметрів показника максимальної маси снаряду (1 ПМ) у представників основної групи на 16,4 % вищий порівняно з даними, які було виявлено на початку обстежень у чоловіків контрольної групи (**табл. 1**). Аналізуючи динаміку контрольованого показника, було виявлено, що протягом 3 місяців тренувань в умовах використання обстеженим контингентом режиму навантажень високої інтенсивності (основна група), величина максимальної маси снаряду зросла на 36,0 % (p <0,05) порівняно з вихідними даними. Однак, в умовах тривалого використання під час занять режиму низької інтенсивності та великого обсягу роботи, у представників контрольної групи виявлено зростання досліджуваного показнику протягом заданого періоду лише на 13,9 % (p <0,05) порівняно з вихідними даними (**табл. 1**).

Представлені в **табл. 1** результати динаміки середньо-групових параметрів робочої маси снаряду (маса штанги або гантелей, яку може піднімати спортсмен в кожному повторенні, кількість яких буде залежати від особливостей режиму навантаження) виявлені в процесі дослідження свідчать про те, що у чоловіків основної групи спостерігаємо зростання контрольованого показника протягом 3 місяців тренувань на 50,6 % (p <0,05) порівняно з вихідними значеннями.

У свою чергу, за аналогічний проміжок часу, середньо-групові параметри показника робочої маси снаряду демонструють зростання лише на 19,6 % (p <0,05) в контрольній групі осіб, які використовували режим навантаження низької інтенсивності та великого обсягу. Дані результати підтверджують дані стосовно того, що саме використання в процесі занять силовим фітнесом розробленого та запропонованого режиму навантажень більш ефективно впливає на зростання силових можливостей організму учасників дослідження.

Аналізуючи результати контролю величини показника обсягу навантаження в робочому сеті (Wn) та його динаміку протягом всіх етапів дослідження було виявлено певну закономірність змін залежно від особливостей використовуваних режимів силового навантаження (**табл. 1**). Так, що незважаючи на більш високий первинний рівень розвитку силових можливостей (на 16,4 % порівняно з опонентами) саме в учасників основної групи було виявлено вихідні параметри показника обсягу навантаження в робочому сеті, які на 38,2 % (p <0,05) були нижчими порівняно з результатами фіксованими серед представників контрольної групи.

Незважаючи на суттєве (близько 51,0 %) збільшення параметрів обсягу навантаження в робочому сеті у представників основної групи протягом 3 місяців дослідження, за рахунок зростання силових можливостей організму на 36,0 %, результати виявлені наприкінці дослідження – на 6,8 % були нижчими, порівняно з вихідними даними, які було встановлено у представників контрольної групи.

У **табл. 2** представлено результати дослідження динаміки показника робочої маси снаряду під час виконання базових вправ в умовах тривалого використання розроблених режимів навантажень різного обсягу та інтенсивності в процесі спортивно-оздоровчих занять силовим фітнесом.

Таблиця 2 – Зміна параметрів робочої маси снаряду (m) в базових вправах, які використовували представники дослідних груп протягом 3 місяців занять фітнесом, n=50

Силові вправи, кг	Групи осіб	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
		Вихідні значення	1,5	3	
Жим лежачи на лавці	контрольна	32,22±1,33	36,25±1,27* Z=-4,5; p <0,000	42,82±1,53* Z=-4,5; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
	основна	37,44±1,97	46,36±2,20* Z=-4,5; p <0,000	60,24±1,89* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
Молотки	контрольна	9,75±0,18	10,85±0,09* Z=-3,9; p <0,000	11,87±0,18* Z=-3,8; p <0,000	χ^2=43,5 p <0,000
	основна	12,09±0,45	14,22±0,52* Z=-4,5; p <0,000	16,81±0,32* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
Жим гантелями сидячи	контрольна	6,61±0,17	7,93±0,23* Z=-4,6; p <0,000	9,45±0,34* Z=-3,7; p <0,000	χ^2=47,3 p <0,000
	основна	7,83±0,33	9,27±0,33* Z=-5,0; p <0,000	11,80±0,32* Z=-4,6; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000

Примітки: *різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірна за критерієм Вілкоксона (p <0,05); df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

Виявлено, що найбільш виражене зростання параметрів робочої маси снарядів на 60,9% (p <0,05) порівняно з вихідними даними, фіксовано серед представників основної групи під час виконання базової вправи «жим лежачи на лавці» в умовах використання режиму навантажень високої інтенсивності та малого обсягу роботи. При цьому, найменшу тенденцію до змін (зростання на 21,7 % (p <0,05) протягом 3 місяців занять) виявлено під час контролю досліджуваного показника в процесі виконання базової вправи «молотки» учасниками контрольної групи.

Представлені в **табл. 3** результати досліджень відображають особливості динаміки параметрів робочої маси снаряду протягом 3 місяців тренувань, фіксованих у чоловіків обох обстежених груп, під час виконання ізолюючих вправ в умовах використання достатньо різних за величною показників обсягу та інтенсивністю режимів навантаження.

Таблиця 3 – Зміна параметрів робочої маси снаряду (m) в ізолюючих вправах, які використовували представники дослідних груп протягом 3 місяців занять фітнесом, n=50

Силові вправи, кг	Групи осіб	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
		Вихідні значення	1,5	3	
Розведення рук с гантелями	контрольна	11,82±0,49	13,11±0,76* Z=-3,2; p <0,001	18,10±0,83* Z=-4,5; p <0,000	χ^2=46,4 p <0,000
	основна	13,53±0,64	17,45±0,74* Z=-4,6; p <0,001	23,21±0,91* Z=-4,4; p <0,001	χ^2=50,0 p <0,000
Підйом гантелей на біцепс стоячи	контрольна	9,49±0,21	10,55±0,15* Z=-3,9; p <0,000	10,81±0,18* Z=-2,4; p <0,014	χ^2=40,9 p <0,000
	основна	11,05±0,32	13,19±0,39* Z=-4,5; p <0,000	15,03±0,33* Z=-3,9; p <0,000	χ^2=47,5 p <0,000
Підйом гантелей перед собою	контрольна	9,75±0,41	11,06±0,44* Z=-4,6; p <0,000	11,87±0,38* Z=-4,3; p <0,000	χ^2=47,5 p <0,000
	основна	11,11±0,24	12,55±0,24* Z=-5,0; p <0,000	14,34±0,29* Z=-4,6; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
Розгинання рук на блоці	контрольна	29,04±0,54	33,60±0,96* Z=-4,4; p <0,000	36,25±0,96* Z=-5,0; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
	основна	35,71±1,05	42,91±1,37* Z=-4,4; p <0,000	52,58±1,22* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000

Примітки: *різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірна за критерієм Вілкоксона (p <0,05); df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

Встановлено, що найбільш виражена тенденція до змін досліджуваного показника виявлено під час виконання ізолюючої вправи «розведення рук з гантелями» серед представників основної (на 71,7 % (p <0,05) та контрольної (на 53,1 % (p <0,05) груп порівняно з вихідними даними. При цьому, найменшу тенденцію до змін (зростання на 13,9 % (p <0,05) протягом 3 місяців занять силовим фітнесом в умовах використання режиму навантажень низької інтенсивності, виявлено під час виконання ізолюючої вправи «підйом гантелей на біцепс стоячи» серед учасників контрольної групи.

У **табл. 4** представлено результати дослідження щодо особливостей зміни показника обсягу навантаження в робочому сеті в процесі виконання базових вправ в умовах тривалого використання розроблених режимів навантаження.

Незважаючи на той факт, що первинний рівень розвитку силових можливостей у осіб основної групи був на 16,4 % (**табл. 1**) вищий порівняно в даними виявленими у представників контрольної групи, параметри досліджуваного показника обсягу навантаження в робочому сеті демонструють зовсім іншу тенденцію. Так, на початку дослідження було виявлено, що під час виконання базових тренувальних вправ в умовах різних режимів навантаження, досліджуваний показник на 36,8 % (p <0,05) менший саме у чоловіків основної групи порівняно з їх опонентами.

Аналіз результатів виявлених протягом 3 місяців досліджень свідчить про те, що найбільш виражене зростання параметрів обсягу навантаження в робочому сеті на 59,3% (p <0,05) порівняно з вихідними даними, фіксовано серед представників основної групи під час виконання базової вправи «жим лежачи на лавці» в умовах використання режиму навантажень високої інтенсивності та малого обсягу роботи.

Таблиця 4 – Зміна параметрів обсягу навантаження в робочому сеті (Wn) у базових вправах, які використовували представники дослідних груп протягом 3 місяців занять фітнесом, n=50

Силові вправи, кг	Групи осіб	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
		Вихідні значення	1,5	3	
Жим лежачи на лавці	контрольна	257,02±10,45	325,63±15,07* Z=-4,4; p <0,000	384,56±17,81* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
	основна	171,36±12,34	211,39±13,96* Z=-4,4; p <0,000	272,96±13,62* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
Молотки	контрольна	87,68±2,93	97,01±1,86* Z=-3,8; p <0,000	106,67±3,31* Z=-3,7; p <0,000	χ^2=43,5 p <0,000
	основна	54,95±2,97	64,51±3,34* Z=-4,4; p <0,000	75,91±2,93* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
Жим гантелями сидячи	контрольна	59,02±1,85	50,55±2,07* Z=-4,4; p <0,000	85,30±4,20* Z=-3,8; p <0,000	χ^2=47,3 p <0,000
	основна	35,48±2,01	41,93±2,12* Z=-4,5; p <0,000	53,45±2,48* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000

Примітки: *різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірна за критерієм Вілкоксона (p <0,05); df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

Встановлено, що найменшу тенденцію до змін параметрів обсягу навантаження в робочому сеті (зростання на 21,6 % (p <0,05) протягом 3 місяців занять силовим фітнесом) виявлено в процесі виконання базової вправи «молотки» учасниками контрольної групи.

Представлені в **табл. 5** результати досліджень відображають особливості динаміки параметрів обсягу навантаження в робочому сеті протягом 3 місяців тренувань, фіксованих у чоловіків обох обстежених груп, під час виконання ізолюючих вправ в умовах використання достатньо різних за величною показників обсягу та інтенсивністю режимів навантаження.

Виявлено, найбільш виражені зміни досліджуваного показника спостерігаємо під час виконання ізолюючої вправи «розведення рук з гантелями» серед представників основної (на 69,0 % (p <0,05) та контрольної (на 53,4 % (p <0,05) груп порівняно з вихідними даними. При цьому, найменшу тенденцію до змін (зростання на 14,1% (p <0,05) протягом 3 місяців занять силовим фітнесом в умовах використання режиму навантажень низької інтенсивності, виявлено під час виконання ізолюючої вправи «підйом гантелей на біцепс стоячи» серед учасників контрольної групи.

Таким чином, використання в процесі тренувальної діяльності розробленого та запропонованого режиму силових навантажень сприяє прискореному зростанню параметрів показника робочої маси снаряду (більше ніж на 30 %) серед чоловіків основної групи порівняно з опонентами.

Таблиця 5 – Зміна параметрів обсягу навантаження в робочому сеті (Wn) в ізолюючих вправах, які використовували представники дослідних груп протягом 3 місяців занять фітнесом, n=50

Силові вправи, кг	Групи осіб	Термін спостереження, міс.			χ^2, p df=2
		Вихідні значення	1,5	3	
Розведення рук с гантелями	контрольна	106,33±5,43	118,04±8,05* Z=-3,1; p <0,002	163,15±9,18* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=46,4 p <0,000
	основна	61,74±4,07	79,48±4,81* Z=-4,4; p <0,002	104,94±5,71* Z=-4,4; p <0,002	χ^2=50,0 p <0,000
Підйом гантелей на біцепс стоячи	контрольна	85,13±2,80	94,63±2,55* Z=-3,9; p <0,000	97,18±3,12 Z=-2,4; p <0,014	χ^2=40,8 p <0,000
	основна	47,00±1,78	59,67±2,72* Z=-4,4; p <0,000	68,08±2,96* Z=-3,8; p <0,000	χ^2=47,5 p <0,000
Підйом гантелей перед собою	контрольна	87,68±4,07	99,21±4,81* Z=-4,4; p <0,000	106,16±4,08* Z=-3,9; p <0,000	χ^2=47,5 p <0,000
	основна	49,99±1,85	56,44±1,97* Z=-4,5; p <0,000	64,28±2,01* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000
Розгинання рук на блоці	контрольна	260,33±7,81	301,88±12,15* Z=-4,4; p <0,000	325,63±12,53* Z=-4,5; p <0,000	χ^2=50,2 p <0,000
	основна	161,85±7,82	194,97±10,21* Z=-4,4; p <0,000	238,00±10,34* Z=-4,4; p <0,000	χ^2=50,0 p <0,000

Примітки: *різниця в порівнянні з попередніми результатами достовірна за критерієм Вілкоксона (p <0,05); df – число ступенів свободи; p – рівень значущості.

При цьому, саме у представників основної групи, які під час тренувань використовували режим навантажень високої інтенсивності та малого обсягу роботи, показник обсягу роботи в окремому сеті був майже на 70 % менший, порівняно з даними, які фіксували серед осіб контрольної групи.

Обговорення результатів дослідження. Отримані результати в деякому випадку доповнюють, але й одночасно суперечать даним представленим в науковій літературі [4, 8], щодо використання в силових видах спорту лише декількох критеріїв оцінки величини тренувальних навантажень з можливістю їх корекції залежно від динаміки рівня тренованості. Так, більшість фахівців з силових видів спорту [6, 11] стверджують, що найбільш інформативним критерієм оцінки величини тренувальних навантажень – є показник обсягу роботи. Однак, враховуючи отримані дані та дослідження провідних фахівців з силового фітнесу [1, 5, 12, 13], показник обсягу тренувальних навантажень не зовсім коректно відображає доступні та безпечні індивідуальним можливостям організму межі, особливо враховуючи той факт, що значна кількість показників навантаження (амплітуда, темп, тривалість м'язового напруження в сеті та періоду відпочинку між ними та інші) в процесі корекції, для оптимізації тренувального процесу, більше ніж на 35-50 % змінюють свої параметри.

Запропонований механізм корекції режиму навантажень доповнює існуючі в силовому фітнесі шляхи удосконалення тренувального процесу [1, 5, 12], але на відміну від загальновизнаних [8, 10], даний процес відбувається за рахунок використання різних за величиною часових показників м'язової діяльності (тривалість відпочинку між сетами та час м'язового напруження в окремому сеті, тривалість концентричної та ексцентричної фаз руху), що суттєво, як показали результати проведених досліджень, впливає не лише на параметри інтенсивності та обсягу роботи, а також на процеси адаптації організму до стресового подразника відповідного характеру. Відповідні зміни дозволяють підвищити рівень функціональних можливостей в найкоротший термін часу.

Висновок. На тлі зростання параметрів інтенсивності та одночасного зменшення обсягу тренувальної роботи, отримані результати можливо дозволять найти один із ефективних шляхів для вирішення найбільш актуальної проблеми сучасної спортивної діяльності, а саме призупинити процес постійного збільшення величини тренувальних навантажень для забезпечення організму спортсменів необхідним, для подальших виражених адаптаційних змін, стресовим подразником та сприятиме зниженню рівня травматизму в силових видах спорту.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується впровадження результатів дослідження у підготовку фахівців з фітнес-індустрії, кінезіології для оптимізації механізмів удосконалення процесу підвищення функціональних резервів організму людей даної вікової категорії засобами силового фітнесу.

References

1. Chernozub AA. Features of adaptive reactions in humans under power fitness. *Physiological Journal*. 2015;61(5):99-107. PMID: 26845850. doi: 10.15407/fz61.05.099
2. Dubachinskiy A, Slavitiak O, Bodnar A, Petrenko O. Character of Changing the Young Men Body Composition Indicators during Fitness Training Depending on the Duration of Load Period and Restoration. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2018;3(2):265–70. doi: 10.26693/jmbs03.02.271
3. Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. Eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism*. 2015;64(2):190-201. PMID: 25467839. doi: 10,1016/j.metabol.2014.10.024
4. Lopatina AB. Theoretical aspects of changes in the biochemical parameters of the athletes' blood as an indicator of adaptation processes. *Pedagogical-psychological and medical-biological problems of physical culture and sports.* 2014;2(31):117-22.
5. Chernozub AA. The security and critical levels of physical activity for trained and untrained persons in muscle performance power orientation. *Physiological Journal.* 2016;62(2):110-6. PMID: 29537234. doi: 10.15407/fz62.02.110
6. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2008;2(6):1139–46. PMID: 19885303. PMCID: PMC2769821. doi: 10.1177/193229680800200623
7. Korobeynikov G, Korobeinikova L, Mytskan B, Chernozub A, Cynarski WJ. Information processing and emotional response in elite athletes. Ido Movement for Culture. *Journal of Martial Arts Anthropology*. 2017;17(2):41-50. doi: 10.14589/ido.17.2.5
8. Paunksnis MR, Evangelista AL, La Scala Teixeira CV, Alegretti João G, Pitta RM, Alonso AC, et al. Metabolic and hormonal responses to different resistance training systems in elderly men. *Journal the Aging Male*. 2018 Jun;21(2):106-10. PMID: 28937309. doi: 10.1080/13685538.2017.1379489
9. Philippou A1, Maridaki M, Tenta R, Koutsilieris M. Hormonal responses following eccentric exercise in humans. *Hormones*. 2017;16(4):405-13. PMID: 29518761. doi: 10.14310/horm.2002.1761
10. Schoenfeld BJ, Pope ZK, Benik FM, Hester GM, Sellers J, Nooner JL, et al. Longer Interset Rest Periods Enhance Muscle Strength and Hypertrophy in Resistance. Trained Men. *Journal of Strength and Conditioning Research*. 2016;30(7):1805-12. PMID: 26605807. doi: 10.1519/JSC.0000000000001272
11. Goto K, Ishii N, Kizuka T, Kraemer RR, Honda Y, Takamatsu K. Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. *European Journal of Applied Physiology*. 2009;106(5):731-9. PMID: 19430944. doi: 10.1007/s00421-009-1075-9
12. Titova AV, Chorniy OG, Dolgov AA, Gladyr TA. Parameters of Biochemical Control as a Criteria of Adaptive Changes in the Organism of Athletes with Various Fitness Levels Engaged in the Conditions of Power Fitness. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2018;3(2):278-83. doi: 10.26693/jmbs03.02.278
13. Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Archives of Disease in Childhood.* 2006;91(7):612-7. PMID: 16790722 PMCID: PMC2082845. DOI: 10.1136/adc.2005.085522

UDC 796.412-055.2

Peculiarities of Change of Training Load Indicators in Power Fitness under Conditions of Muscular Activity of Various Nature

Dubachynsky O. V., Tkachenko M. P., Fedorishko A. A., Sharodi V. M., Sushchenko I. V., Dzhugan L. M.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the peculiarities of the change in the indicators value of training load in power fitness under conditions of using different modes of muscular activity in terms of volume and intensity.

Materials and methods. The study involved 50 untrained males aged 18-20 years. 2 research groups of 25 people each were formed: control and main. The participants of the control group used the regimen of low-intensity and large-volume loads developed by us. The representatives of the main group used a regimen of high-intensity loads with the use of time indicators of muscular activity of different parameters. Control over changes in the value of training load indicators was carried out using the following methods: determining the development of maximum muscle strength of the studied contingent in control exercises; quantitative assessment of the level of physical activity in power sports.

Results and discussion. The obtained results on the dynamics of the average group indicators of the maximum mass of the projectile when performing training exercises among the surveyed contingent, allow us to conclude that under long-term use of high-intensity loads regimen, the maximum power capabilities of the body develop almost 3 times faster compared to the data fixed during the same period of time in the conditions of application of a low-intensity regimen. In turn, despite a significant (about 51.0%) increase in the parameters

of the load in the working set among the representatives of the main group during 3 months of the study, due to an increase in body's strength capabilities by 36.0%, the results found at the end of the study were 6.8% and they were lower compared to the initial data set among the representatives of the control group. It was investigated that the most pronounced increase in the parameters of the load in the working set by 59.3% ($p < 0.05$) compared to the initial data, was recorded among the representatives of the main group when performing the basic exercise "bench press" in the conditions of using the regimen of high-intensity and low-volume load. It is established that the use of the regimen of power loads developed by us in the process of training activity contributes to the accelerated growth in the parameters of the projectile working mass indicator (by more than 30%) among men of the main group in comparison with opponents. At the same time, it was among the representatives of the main group who used the regime of high-intensity and low-volume loads during training, the indicator of the volume of work in a separate set was almost 70% lower compared to the data recorded among the control group.

Conclusion. Against the background of increasing intensity parameters and simultaneously reducing the volume of training work, the results obtained may allow to find one of the effective ways to solve the most relevant problem of modern sports activity, namely, to suspend the process of a constant increase of the values of training loads to provide the body of athletes with the necessary, for further pronounced adaptive changes, stress stimulus and it will help reduce the level of injuries in power sports.

Keywords: power fitness, load regimens, intensity and volume of load, power exercises, untrained males.

ORCID and contributionship:
Oleh V. Dubachynsky : D,F
Mykola P. Tkachenko : C
Andrii A. Fedorishko: 0000-0003-4891-4744 A
Vasyl M. Sharodi : 0000-0002-8500-6799 E
Iryna V. Sushchenko : 0000-0002-8773-4765 B
Liubov M. Dzhugan : 0000-0003-4238-9870 B

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleh V. Dubachynsky
Petro Mohyla Black Sea National University,
Olympic and Professional Sports Department
10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine
tel: +38(0512) 75-55-95, e-mail: du_ban@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 19.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.03.296
УДК 796.011.3

Одеров А. М. [1], Романчук С. В. [1], Климович В. Б. [1], Skaliy Alexander [2], Пилипчак І. В. [1], Ткачук О. А. [3], Золочевський В. В. [3], Мелешенко О. В. [3]

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНОСТІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ НА ЕТАПІ ПЕРВИННОГО НАВЧАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЗАСОБІВ КРОСФІТУ

[1]Національна академія сухопутних військ імені гетьмана Петра Сагайдачного, Львів, Україна
[2]Institute of Sport and Physical Culture at the University of Economy in Bydgoszcz, Poland
[3]Харківський національний університет Повітряних Сил імені Івана Кожедуба

Мета роботи полягала у визначенні ефективності програми фізичної підготовки курсантів військових закладів вищої освіти на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту.

Матеріал та методи. Педагогічний експеримент (тестування) проводилось за контрольними вправами згідно ТНФП-2014, а саме: біг на 100 метрів, підтягування на перекладині та біг на 3000 метрів. Формувальний експеримент проводився упродовж п'яти етапів: перший етап (початок первинної військової підготовки – початок І семестру (вихідні дані); другий етап початок першого семестру – кінець І семестру; третій етап початок другого – кінець ІІ семестру; четвертий етап початок третього – кінець ІІІ семестру; п'ятий етап початок четвертого – кінець IV семестру. Для проведення аналізу використовувалися показники, які курсанти показали у кінці етапу дослідження. Для достовірності дослідження методом рівноцінних пар сформовано експериментальну (n=94) та контрольну (n=94) групи.

Результати та висновки. В роботі визначено, що дослідження, пов'язані з визначенням ефективності програми фізичної підготовки курсантів військових закладів вищої освіти на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту довели, що запропонований зміст занять за програмою дозволяє достовірно підтримувати на достатньому рівні показники загальних фізичних якостей (p >0,05). Під час педагогічного експерименту динаміка результатів курсантів експериментальної та контрольної групи із бігу на 100 метрів має прогресивний характер. Водночас у І-ІІІ семестрах навчання показники між собою не мають достовірної різниці (p >0,05). У IV семестрі показники курсантів експериментальної групи достовірно кращі, ніж у контрольної групи на 0,25 с (p <0,01). Результати у підтягуванні на перекладині впродовж експерименту у курсантів експериментальної групи зросли на 6,27 рази (p <0,001) та оцінюються на оцінку "відмінно". Наприкінці експерименту середні результати з бігу на 3 км у курсантів експериментальної групи (12 хв. 16 с) відповідно до Тимчасової настанови фізичної підготовки оцінюються на оцінку "відмінно", а в курсантів контрольної групи (12 хв. 49 с) – на оцінку "задовільно".

Ключові слова: кросфіт, курсант, фізична підготовленість, експеримент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукову роботу виконано відповідно до Зведеного плану науково-дослідної роботи на 2017-2021 рр. Міністерства оборони України в межах теми «Обґрунтування норм та психоемоційного навантаження військовослужбовців під час ведення бойових дій», шифр – «ГАРМОНІЯ», № державної реєстрації 0118U001599С.

Вступ. У ЗС України анонсовано етап переходу підготовки фахівців за стандартами збройних сил провідних країн НАТО. Основною відмінністю від попередніх реформ є не виконання організаційно-штатних, військово-технічних й ідеологічних змін, а переосмислення та обґрунтування процесу формування військово-професійній готовності військовослужбовців.

Одним із найбільш важливих елементів військово-професійної готовності військовослужбовців є їх фізична готовність, тобто це конкретний фізичний стан, що дозволяє військовослужбовцеві виконувати вимоги сучасного бою та військово-професійні завдання відповідно до бойового призначення [1, 2].

Незважаючи на систематичне удосконалення озброєння та військової техніки, модернізацію озброєння збройних сил, у дослідженнях багатьох науковців доведено, що виконання завдань у зоні бойових дій супроводжуються значними фізичними навантаженнями [3, 4, 5, 6, 7].

Досвід бойових дій проти агресора з боку російської федерації доводить, що під час виконання бойових завдань із знищення противника застосовуються, як правило, рейдові дії, тому успішність

вирішення бойових завдань здебільшого залежить від фізичної підготовленості військовослужбовців [8, 9, 10].

Результати наукових досліджень із визначення взаємозв'язку вимог сучасного бою та фізичної підготовленості військовослужбовців дозволили встановити, що найвищі вимоги висуваються до рівня розвитку загальної та швидкісно-силової витривалості, рівня сформованості військово-прикладних рухових навичок тощо [11, 12, 13].

Вивчення характеру фізичних навантажень, які виконуються військовослужбовцями, у процесі навчально-бойової діяльності показало, що здебільшого переважають фізичні вправи значного та помірного навантаження, спрямовані на розвиток загальної витривалості, недостатня увага ж приділяється розвитку спеціальних фізичних якостей і формуванню військово-прикладних рухових навичок [14, 15. 16, 17, 18, 19].

Мета дослідження полягала у визначенні ефективності програми фізичної підготовки курсантів військових закладів вищої освіти на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 188 спортсменів, які проходили навчання (тренування) на базі Національної академії сухопутних військ імені гетьмана Петра Сагайдачного, Львів. За допомогою методу рівноцінних пар було сформовано експериментальну (ЕГ) (n=94) та контрольну (КГ) (n=94) групи з метою визначення достовірності даного дослідження.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Педагогічний експеримент (тестування) проводилось за контрольними вправами згідно ТНФП-2014, а саме: біг на 100 метрів, підтягування на перекладині та біг на 3000 метрів. Формувальний експеримент проводився упродовж п'яти етапів: перший етап (початок первинної військової підготовки – початок І семестру (вихідні дані); другий етап початок першого семестру – кінець І семестру; третій етап початок другого – кінець ІІ семестру; четвертий етап початок третього – кінець ІІІ семестру; п'ятий етап початок четвертого – кінець IV семестру. Для проведення аналізу використовувалися показники, які курсанти показали у кінці етапу дослідження.

За допомогою теоретичного аналізу та узагальнення науково-методичної літератури було одержано наукову інформацію за темою дослідження. Основна увага приділялася наступним питанням: узагальнення теоретичних та методичних засад фізичної підготовки у військових закладах вищої освіти та виявлення можливості застосування засобів кросфіту; визначення рівня фізичної підготовленості курсантів військових закладів вищої освіти на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту.

Результати дослідження. Педагогічний експеримент (тестування) проводилось за контрольними вправами, які передбачені керівними документами з фізичної підготовки у ЗС України.

Динаміку розвитку швидкісних якостей курсантів ЕГ та КГ оцінювали за результатами бігу на 100 метрів (**рис. 1**). Аналіз результатів показав, що на першому етапі дослідження середній арифметичний результат ЕГ становив 14,88±0,68 с, на другому етапі – 14,66±0,60 с, на третьому – 14,47±0,69 с, на четвертому –14,25±0,72 с, та наприкінці дослідження – 14,02±0,63 с. Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками ЕГ на першому і другому етапах дослідження становить 0,22 с та має позитивні достовірні зміни (t=2,32; p <0,05). Різниця між показниками ЕГ на першому і третьому етапах дослідження становить 0,41 с, має позитивні достовірні зміни (t=4,06; p <0,001). Різниця між показниками ЕГ на першому і четвертому етапах дослідження становить 0,63 с, має позитивні достовірні зміни (t=6,13; p <0,001). Різниця між показниками ЕГ на першому і п'ятому етапах дослідження становить 0,86 с, має позитивні достовірні зміни (t=8,89; p <0,001).

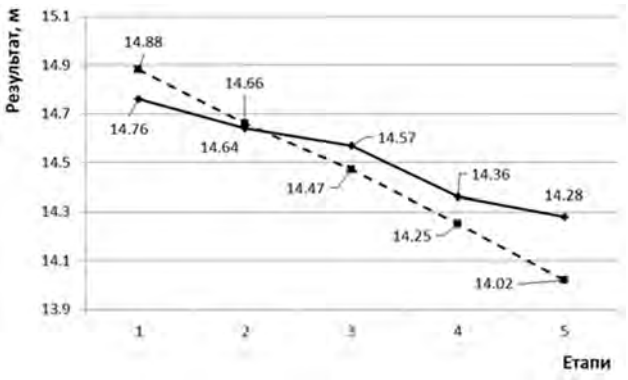

Рис. 1 – Динаміка бігу на 100 метрів курсантів експериментальної та контрольної групи за час проведення експерименту, с

Примітки: **——** – результати курсантів КГ; - - - - – результати курсантів ЕГ.

За результатами аналізу виконання вправи курсантами КГ встановлено, що на першому етапі середній результат становив 14,76с±0,48 с, на другому етапі – 14,64±0,71с, на третьому – 14,57±0,68 с,

на четвертому – 14,36±0,67 с та наприкінці дослідження (п'ятому етапі) – 14,28±0,65 с. Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками КГ на першому і другому етапах дослідження становить 0,12 с, має позитивні недостовірні зміни (t=1,37; p >0,05). Різниця між показниками КГ на першому і третьому етапах дослідження становить 0,19 с, має позитивні достовірні зміни (t=2,28; p <0,05). Різниця між показниками КГ на першому і четвертому етапах дослідження становить 0,40 с, має позитивні достовірні зміни (t=4,47; p <0,001). Різниця між показниками КГ на першому і п'ятому етапах дослідження становить 0,50 с, має позитивні достовірні зміни (t=5,79; p <0,001).

Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками курсантів ЕГ та КГ на першому етапі дослідження становить 0,12 с та має недостовірні різниці (t=1,30; p >0,05). На другому етапі дослідження показники бігу на 100 м відрізняються на 0,02 с, достовірну різницю між ними не виявлено (t=0,15; p >0,05). На третьому етапі дослідження становить 0,10 с, має недостовірну різницю (t=0,98; p >0,05). На четвертому етапі дослідження становить 0,11 с, має недостовірну різницю (t=1,07; p >0,05). На п'ятому етапі дослідження різниця становить 0,26 с, виявлено достовірну різницю (t=2,72; p <0,01).

Протягом педагогічного експерименту динаміка результатів курсантів ЕГ та КГ із бігу на 100 м має прогресивний характер, до того ж у I–III семестрах навчання показники між собою не мають достовірної різниці (p >0,05). У IV семестрі показники курсантів ЕГ достовірно кращі, ніж у КГ на 0,25 с (p <0,01).

Динаміка результатів із бігу на 100 м курсантів ЕГ та КГ дозволяє стверджувати, що наприкінці експерименту показники достовірно покращилися відносно вихідних даних на 0,86 с у курсантів ЕГ (p <0,001) та на 0,50 с у курсантів КГ (p <0,001). До того ж рівень розвитку швидкісних якостей курсантів ЕГ у IV семестрі (14,02 с) згідно з наказом Міністра оборони України № 35 оцінюється на оцінку "відмінно", а у курсантів КГ – на оцінку "задовільно". За результатами дослідження визначено, що введення кросфіту у навчальні заняття та СМР позитивно впливає на розвиток швидкісних якостей курсантів на етапі первинного навчання у ВЗВО.

Динаміку силових якостей курсантів КГ та ЕГ досліджували за допомогою підтягування на перекладині (**рис. 2**). Аналіз результатів показав, що на першому етапі дослідження середній результат ЕГ становив 9,08± 1,78, на другому етапі – 12,08±1,38 р, на третьому – 13,34±1,49 р, на четвертому – 14,10±1,79 р та наприкінці дослідження (п'ятому етапі) – 15,35±1,48 р. Порівняльний аналіз виявив, що різниця між показниками ЕГ на першому і другому етапах дослідження становить 3 р., має позитивні недостовірні зміни (t=1,83; p >0,05). Різниця між показниками ЕГ на першому і третьому етапах дослідження становить 4,26 р, має позитивні недостовірні зміни (t=1,23; p >0,05). Різниця між показниками ЕГ на першому і четвертому етапах дослідження становить 5,02 р, має позитивні достовірні зміни (t=1,98; p <0,05). Різниця між показниками ЕГ на першому і п'ятому етапах дослідження становить 6,27 р, має позитивні достовірні зміни (t=2,7; p <0,01).

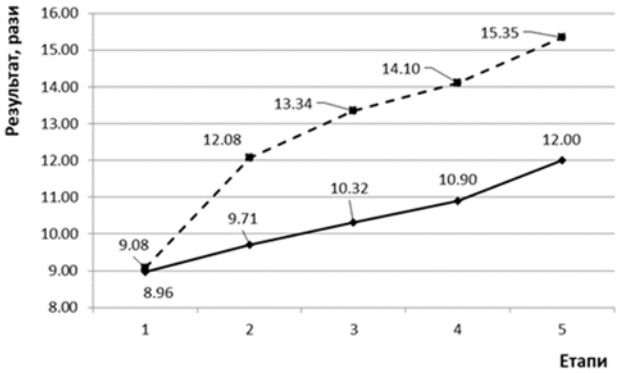

Рис. 2 – Динаміка підтягування на перекладині курсантів експериментальної та контрольної групи за час проведення експерименту

Примітки: **——** – результати курсантів КГ; **——** – результати курсантів ЕГ.

За результатами аналізу виконання вправи КГ встановлено, що на першому етапі середній результат становив 8,96±2,17 р, на другому етапі – 9,71±1,75 р., на третьому – 10,32±1,44 р, на четвертому –10,90±1,34 р та наприкінці дослідження (п'ятому етапі) – 12,00±1,06 р. Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками КГ на першому і другому етапах дослідження становить 0,75 р., має позитивні недостовірні зміни (t=0,26; p >0,05). Різниця між показниками КГ на першому і третьому етапах дослідження становить 1,38 р, має позитивні недостовірні зміни (t=0,52; p <0,05). Різниця між показниками КГ на першому і четвертому етапах дослідження становить 1,94р, має позитивні недостовірні зміни (t=0,75; p >0,05). Різниця між показниками КГ на першому і п'ятому етапах дослідження становить 3,04 р, має позитивні недостовірні зміни (t=1,10; p >0,05).

Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками курсантів ЕГ та КГ на першому етапі дослідження становить 0,12 р, має недостовірну різницю (t=0,05; p >0,05). На другому етапі дослідження показники підтягування відрізняються на 3,37 р, достовірну різницю між ними не виявлено (t=1,30; p >0,05). На третьому етапі дослідження становить 3,02 р, має достовірну різницю (t=1,97;

р <0,05), на четвертому етапі дослідження становить 3,20 р, має недостовірну різницю (t=2,18; р <0,05). На п'ятому етапі дослідження різниця становить 3,35 р, має достовірну різницю (t=2,02; р <0,05).

Вплив занять кросфітом відповідно до програми фізичної підготовки курсантів військових закладів вищої освіти на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту на розвиток силових якостей курсантів більш яскраво відзначається, починаючи з І семестру навчання – показники курсантів ЕГ у підтягуванні на перекладині достовірно вищі, ніж у курсантів КГ на 3,37 рази (р <0,05), у ІІ семестрі – на 3,02 рази (р <0,05), у ІІІ семестрі – на 3,20 рази (р <0,05), у IV семестрі – на 3,35 рази навчання (р <0,05).

Впровадження програми фізичної підготовки курсантів військових закладів вищої освіти на етапі первинного навчання із застосуванням засобів кросфіту у навчальні заняття та години СМР призвело до більш ефективного розвитку силових якостей у курсантів ЕГ на етапі первинного навчання. Так, результати у підтягуванні на перекладині впродовж експерименту у курсантів ЕГ зросли на 6,27 рази (р <0,001) та оцінюються на оцінку "відмінно".

У курсантів КГ, які займалися за чинною програмою ФП у ВЗВО, результати у підтягуванні на перекладині зросли на 3,04 рази (t=1,10; р >0,05) та у IV семестрі відповідають оцінці "добре".

Динаміка розвитку витривалості курсантів визначалася за результатами бігу на 3 км. Результати курсантів ЕГ та КГ під час вступу у ВЗВО (**рис. 3**) достовірно не відрізняються (р >0,05).

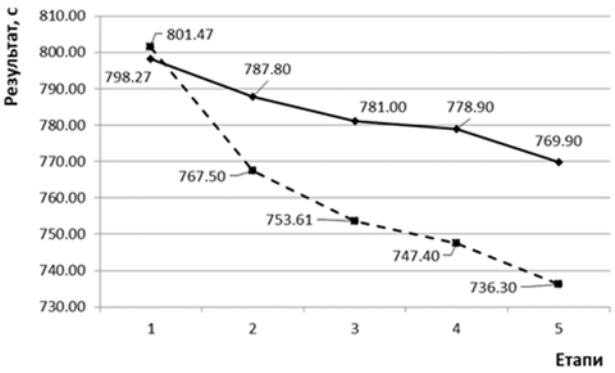

Рис. 3 – Динаміка бігу на 3 км курсантів експериментальної та контрольної групи за час проведення експерименту

Примітки: **——** – результати курсантів КГ; - - - - – результати курсантів ЕГ.

Аналіз результатів із бігу на 3 км показав, що на першому етапі дослідження середній арифметичний результат ЕГ становив 801,47±28,74 с, на другому етапі – 767,50±37,01 с, на третьому – 753,61±16,62 с, на четвертому –747,40±18,66 с та наприкінці дослідження (п'ятому етапі) – 736,30±20,91 с. Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками ЕГ на першому і другому етапах дослідження становить 33,07 с, має позитивні достовірні зміни (t=2,86; р <0,01). Різниця між показниками ЕГ на першому і третьому етапах дослідження становить 48,86 с, має позитивні достовірні зміни (t=4,58; р <0,001). Різниця між показниками ЕГ на першому і четвертому етапах дослідження становить 54,07 с, має позитивні достовірні зміни (t=4,79; р <0,001). Різниця між показниками ЕГ на першому і п'ятому етапах дослідження становить 65,17 с, має позитивні недостовірні зміни (t=5,50; р <0,001).

За результатами аналізу виконання вправи КГ встановлено, що на першому етапі середній результат становив 798,27 с±25,20, на другому етапі – 787,80 ±35,00 с, на третьому – 781±36,20 с, на четвертому – 778,90± 35,86 с та наприкінці дослідження (п'ятому етапі) – 769,90±21,28 с. Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками КГ на першому і другому етапах дослідження становить 11,47 с, має позитивні недостовірні зміни (t=0,91; р >0,05). Різниця між показниками КГ на першому і третьому етапах дослідження становить 17,27 с, має позитивні недостовірні зміни (t=1,47; р >0,05). Різниця між показниками КГ на першому і четвертому етапах дослідження становить 19,37 с, має позитивні достовірні зміни (t=1,64; р >0,05). Різниця між показниками КГ на першому і п'ятому етапах дослідження становить 28,37 с, має позитивні достовірні зміни (t=2,42; р <0,05).

Порівняльний аналіз показав, що різниця між показниками ЕГ та КГ на першому етапі дослідження становить 3,20 с, має недостовірну різницю (t=0,29; р >0,05). На другому етапі дослідження показники бігу на 3000 м відрізняються на 20,80 с, достовірну різницю між ними не виявлено (t=1,64; р >0,05). На третьому етапі дослідження становить 27,39 с, має достовірну різницю (t=2,50; р <0,05). На четвертому етапі дослідження становить 31,50 с, має достовірну різницю (t=2,60; р <0,01). На п'ятому етапі дослідження становить 33,60 с, має достовірну різницю (t=2,69; р <0,01).

Наприкінці педагогічного експерименту результати з бігу на 3 км у курсантів ЕГ (12 хв 16 с) відповідно до ТНФП-2014 оцінюються на оцінку "відмінно", а в курсантів КГ – (12 хв. 49 с) на оцінку "задовільно".

Дискусія. Вивчення характеру фізичних навантажень, які виконуються військовослужбовцями у процесі професійної діяльності показало, що здебільшого переважають фізичні вправи значного та помірного навантаження, спрямовані на

розвиток загальної витривалості, недостатня увага ж приділяється розвитку спеціальних фізичних якостей і формуванню військово-прикладних рухових навичок [14-19].

На необхідність та ефективність проведення спеціальної фізичної підготовки військовослужбовців різних родів військ із використанням фізичних вправ із програм військово-прикладних видів спорту вказує низка авторів (Ю. В. Верега, С. І. Глазунов, О. В. Петрачков, О. Д. Гусак, К. В. Пронтенко, І. П. Закорко). Вони розширюють діапазон функціональних резервів організму, у тому числі фізичних і спеціальних якостей військовослужбовців [11, 20, 21, 22].

Науковцями доведено [23-26], що розвиток фізичних якостей у військовослужбовців здебільшого відбувається під час навчання у ВЗВО. У подальшій службі офіцерам необхідно підтримувати необхідний для ефективної діяльності рівень фізичної підготовленості.

Висновки. Доведено, що запропонований зміст занять за програмою дозволяє достовірно підтримувати на достатньому рівні показники загальних фізичних якостей (p >0,05). Під час педагогічного експерименту динаміка результатів курсантів експериментальної та контрольної групи із вправ на розвиток швидкості має прогресивний характер. Водночас у I-III семестрах навчання показники між собою не мають достовірної різниці (p >0,05). У IV семестрі показники курсантів експериментальної групи достовірно кращі, ніж у контрольної групи на 0,25 с (p <0,01). Результати у підтягуванні на перекладині впродовж експерименту у курсантів експериментальної групи зросли на 6,27 рази (p <0,001) та оцінюються на оцінку “відмінно”. Наприкінці експерименту середні результати з бігу на 3 км у курсантів експериментальної групи (12 хв 16 с) відповідно до Тимчасової настанови фізичної підготовки оцінюються на оцінку “відмінно”, а в курсантів контрольної групи (12 хв 49 с) – на оцінку “задовільно”.

Таким чином, результати показників основних фізичних якостей курсантів вказують на позитивний вплив кросфіту на показники фізичного розвитку та фізичного здоров’я курсантів та приводить до більш високих результатів основних фізичних якостей на етапі первинного навчання.

Перспективами подальших досліджень полягають у проведенні порівняльного аналізу динаміки фізичного розвитку військовослужбовців у процесі виконання вправ із застосуванням засобів крос фіту та розробки єдиної методики організації та проведенні навчальних занять з фізичного виховання.

References

1. Levchuk VO. Provedennya fizychnoi pidhotovky viyskovosluzhbovtsiv pid chas vedennya boyovykh diy [Conducting physical training of servicemen during hostilities]. *Materialy nauk-metod konf “Fizychna pidhotovka osobovoho skladu Zbroynykh syl, inshykh viyskovykh formuvan ta pravookhoronnykh orhaniv Ukrainy: dosvid, suchasnist, problemy ta perspektyvy rozvytku”. Kyiv, 2014 Nov 26-28.* K: MOU; 2014. s. 19-22. [Ukrainian]
2. Oderov A, Klymovych V, Korchagin M, Olkhovyi O, Romanchuk S. Motivation of forming students healthcare culture on principles of interdisciplinary integration. *SportMont J.* 2019;17(3):79-83. doi: 10.26773/smj.191017
3. Oderov AM. *Obgruntuvannya testu fizychnoi pidhotovlenosti viyskovosluzhbovtsiv* [Substantiation of the test of physical fitness of servicemen]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Ivano-Frankivsk; 2016. 20 s. [Ukrainian]
4. Romanchuk S. Fizychna pidhotovka yak systemoutvoryuyuchyi chynnyk pidtrymky boyezdatnosti viyskovosluzhbovtsiv v umovakh spekotnoho klimatu [Physical training as a system-forming factor in maintaining the combat effectiveness of servicemen in hot climates]. *Materialy III Mezhdunarodnoy nauch-prakt konf “Zdorovesberehayushchye tekhnolohyi, fyzycheskaya reabylytatsyya y rekreatsyya v vysshykh uchebnykh zavedennyakh”. Belhorod; Krasnoyarsk; Kharkov; 2010*. 2010. s. 20-24. [Ukrainian]
5. Starchuk OO, Shcherbyna IA, Prontenko KV. *Standarty iz fizychnoi pidhotovky u vyshchykh viyskovykh navchalnykh zakladakh* [Standards for physical training in higher military educational institutions]. Metodychni rekomendatsiyi. Zhytomyr: ZhVI; 2016. 92 s. [Ukrainian]
6. Oderov A, Kuznetsov M, Romanchuk S, Pohrebniak D, Indyka S, Bielikova N. Analysis of the level of physical fitness of cadets of the Military College of Sergeants at the stage of primary. *Sport i Turystyka. Środkowoeuropejskie Czasopismo Naukowe*. 2022;5(1):93-102.
7. Neschadym MI. *Reform in the Ukrainian Military Education. NATO training group working group on individual training and education developments*. Bonn; 1998. p. 11–20.
8. *Zbirnyk normatyviv boyovoi pidhotovky Sukhoputnykh viysk Zbroynykh Syl Ukrainy* [Collection of standards of combat training of the Land Forces of the Armed Forces of Ukraine]. K: MOU; 2002. 130 s. [Ukrainian]
9. Krasota VM. *Spetsialna fizychna pidhotovka ofitseriv cherhovoho boyovoho rozrakhunku komandnoho punktu Viyskovo-morskykh syl Ukrainy* [Special physical training of officers of the next combat calculation of the command post of the Naval Forces of Ukraine]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Kharkiv; 2007. 20 s. [Ukrainian]
10. Loyko OM, Rolyuk OV. Istoriya bahatoborstva viyskovo-sportyvnoho kompleksu [History of all-around military-sports complex]. *Materialy nauk-metod konf “Suchasnyi stan ta perspektyvy rozvytku fizychnoi pidhotovky*

viyskovosluzhbovtsiv v systemi boyovoho navchannya viysk (syl) Zbroynykh Syl ta inshykh sylovykh struktur Ukrainy". Kyiv, 2013 Nov 28-29. Kyiv: NUOU; 2013. 2013. s. 59-63. [Ukrainian]

11. Husak OD, Romanchuk SV. *Podolannya pereshkod* [Overcoming obstacles]. Navch-metod posibnyk. Zhytomyr: ZhVI NAU; 2012. 148 s. [Ukrainian]
12. Zhembrovskyi SM. Faktory, shcho zumovlyuyut efektyvnist protsesu fizychnoi pidhotovky ta profesiynoi diyalnosti ofitseriv orhaniv upravlinnya Sukhoputnykh viysk [Factors determining the effectiveness of the process of physical training and professional activities of officers of the Land Forces]. *Teoriya ta metodyka fizychnoho vykhovannya i sportu.* 2009;2:73-77. [Ukrainian]
13. *Army Doctrine Reference Publication ADRP 7-0 Training Units and Developing Leaders*. Washington DC: CreateSpace Independent Publishing Platform; 2012. 36 p.
14. Zynnatnurov AZ, Panov YY. Krossfyt kak napravlenye sovershenstvovanyya protsessa fyzycheskoho vospytanyya v vuze [Crossfit as a direction of improving the process of physical education in higher education]. *Yzvestyya Tulskoho hos un-ta. Seryya: Fyzycheskaya kultura. Sport*. 2014;1:14-19. [Russian]
15. Rolyuk OV. *Udoskonalennya fizychnoi pidhotovky viyskovosluzhbovtsiv rozvidnykiv Zbroynykh Syl Ukrainy zasobamy viyskovoho pentatlonu* [Improving the physical training of intelligence officers of the Armed Forces of Ukraine by means of military pentathlon]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Ivano-Frankivsk; 2016. 22 s. [Ukrainian]
16. Shlyamar IL. Metodychna pidhotovlenist komandyra – osnova fizychnoi pidhotovky pidrozdilu [Methodical training of the commander - the basis of physical training of the unit]. *Materialy nauk-metod konf "Fizychna pidhotovka osobovoho skladu Zbroynykh syl, inshykh viyskovykh formuvan ta pravookhoronnykh orhaniv Ukrainy: dosvid, suchasnist, problemy ta perspektyvy rozvytku". Kyiv, 2014 Nov 26-28*. K: MOU; 2014. s. 358-363. [Ukrainian]
17. Yahodzinskyi VP, Heyko OYa, Zarichanskyi OA. Vykorystannya navchalnoho treninhu na zanyattyakh zi spetsialnoi fizychnoi pidhotovky [The use of training in special physical education classes]. *Materialy III Mizhnar nauk-prakt konf "Suchasni tendentsiyi ta perspektyvy rozvytku fizychnoi pidhotovky i sportu u Zbroynykh Sylakh Ukrainy, pravookhoronnykh orhanakh, ryatuvalnykh ta inshykh spetsialnykh sluzhb na shlyakhu yevroatlantychnoi intehratsiyi Ukrainy". Kyiv, 2019 Nov* 21-22. K: NUOU; 2019. s. 308-310. [Ukrainian]
18. *Declaration of the Peace Implementation Council, 23-24 May 2000*. Brussels; 2000.
19. *Enhancement of African Peacekeeping Capacity*. Report of the Secretary-General; 2004: Doc. A/59/591.
20. Verenha YuV. *Udoskonalennya fizychnoi pidhotovky pratsivnykiv MVS Ukrainy na etapi profesiynoho stanovlennya* [Improving the physical training of employees of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine at the stage of professional development]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Lviv; 2015. 19 s. [Ukrainian]
21. Hlazunov SI. *Ekspres-kontrol spetsialnoi fizychnoi pidhotovlenosti viyskovosluzhbovtsiv mekhanizovanykh pidrozdiliv Sukhoputnykh viysk* [Express control of special physical fitness of servicemen of mechanized units of the Land Forces]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). K; 2003. 20 s. [Ukrainian]
22. Zakorko YP. *Spetsyalnaya fyzycheskaya podhotovka v vysshykh uchebnykh zavedenyyakh MVD Ukrayny s uchetom yndyvydualnoy motoryky kursantov* [Special physical training in higher educational institutions of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine taking into account the individual motility of cadets]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). K; 2001. 197 s. [Russian]
23. Haponenko H, Romanyuk O, Kovalchuk O. Krosfit – systema trenuvan [Crossfit - training system]. *Viyskova osvita*. 2018; 1(37):73–78. [Ukrainian]. doi: 10.33099/2617-1783/2018-1/73-80
24. Zubchenko LV, Holyk VA. Formuvannya motyvatsiyi kursantiv do rehulyarnykh zanyat z fizychnoi pidhotovky cherez vykonannya elementiv krosfitu [Formation of motivation of cadets to regular physical training classes through the implementation of crossfit elements]. *Materialy mizhnar nauk-prakt konf "Suchasni tendentsiyi ta perspektyvy rozvytku fizychnoi pidhotovky ta sportu Zbroynykh Syl Ukrainy, pravookhoronnykh orhaniv, ryatuvalnykh ta inshykh spetsialnykh sluzhb na shlyakhu yevroatlantychnoi intehratsiyi Ukrainy". Kyiv, 2017 Nov 29-30.* K: NUOU; 2017. s. 234-236. [Ukrainian]
25. Lysetska L, Reznikova S. Dualizm pohlyadiv na bezpeku krosfitu yak systemy fizychnoi pidhotovky v kontekstі fizychnoho rozvytku studenta [Dualism of views on the safety of crossfit as a system of physical training in the context of physical development of the student]. *Vytoky pedahohichnoi maysternosti*. 2019;24:118-122. [Ukrainian]
26. Pylypchak I, Loyko O, Rymar O. Krosfit yak zasib udoskonalennya fizychnoi pidhotovky kursantiv viyskovykh zakladiv vyshchoi osvity u polovykh umovakh [Crossfit as a means of improving the physical training of cadets of military institutions of higher education in the field]. *Materialy XXIII Mizhnar nauk konf "Moloda sportyvna nauka Ukrainy". Lviv: LDUFK*; *2019.* 2019. s. 56-58. [Ukrainian]

UDC 796.011.3

Analysis of the Dynamics of Physical Fitness Indicators of Servicemen at the Stage of Primary Training Using Crossfit

Oderov A. M., Romanchuk S. V., Klymovych V. B., Skaliy Alexander, Pylypchak I. V., Tkachuk O. A., Zolochevskyi V. V., Meleshenko O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the effectiveness of the program of physical training of cadets of military institutions of higher education at the stage of primary education with the use of crossfit.

Materials and methods. The pedagogical experiment (testing) was conducted according to the control exercises according to TNFP-2014, namely: running for 100 meters, pull-ups on the crossbar and running for 3000 meters. The formative experiment was conducted during five stages: the first stage (beginning of primary military training – beginning of the first semester (initial data), the second stage (beginning of the first semester – end of the first semester), the third stage (beginning of the second semester – end of the second semester); the fourth stage (beginning of the third semester – end of the third semester), the fifth stage (beginning of the fourth – the end of the fourth semester). The indicators shown by the cadets at the end of the research stage were used for the analysis. For the reliability of the study by the method of equivalent pairs, we formed an experimental (n = 94) and control (n = 94) groups.

Results and discussion. The paper finds that research related to determining the effectiveness of the program of physical training of cadets of military institutions of higher education at the stage of primary education using crossfit proved that the proposed content of classes on the program can reliably maintain a sufficient level of general physical qualities. During the pedagogical experiment, the dynamics of the results of the cadets of the experimental and control groups in the 100-meter run is progressive. At the same time, in the first-third semesters of study, the indicators do not differ significantly ($p > 0.05$). In the fourth semester, the cadets of the experimental group performed significantly better than the control group by 0.25 s ($p < 0.01$). The results in the pull-up on the crossbar during the experiment in the cadets of the experimental group increased by 6.27 times ($p < 0.001$) and are assessed as “excellent”. At the end of the experiment, the average results of the 3 km run in the cadets of the experimental group (12 min. 16 s) according to the Provisional Guidelines for Physical Training are rated “excellent”, and cadets in the control group (12 min. 49 s) – rated “satisfactory”.

Conclusion. Thus, the results of indicators of basic physical qualities of cadets indicate the positive impact of crossfit on indicators of physical development and physical health of cadets and leads to higher results of basic physical qualities at the stage of primary education.

Keywords: crossfit, cadet, physical fitness, experiment.

ORCID and contributionship:
Artur Oderov : 0000-0002-7791-0825 [B,D]
Serhii Romanchuk : 0000-0002-2246-6587 [F,D]
Volodymyr Klymovych : 0000-0003-4678-5002 [A]
Skaliy Alexander : 0000-0001-7480-451X [E,F]
Ivan Pylypchak: 0000-0001-6979-066X [E]
Olexandr Tkachuk : 0000-0002-0790-4104 [E]
Zolochevskyi Vitalii : 0000-0002-0713-7435 [B]
Meleshenko Oleh : 0000-0002-8304-1857[B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Artur Oderov
National Academy of the Army,
Physical Education, Special Physical Training and Sports Department
32, Heroes Maidana Str., Lviv 79026, Ukraine
tel: +3080930042437, e-mail: stroyova@ukr.net

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 04.04.2022 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування