



Міністерство освіти і науки України
The Ministry of Education and Science of Ukraine

EASTERN UKRAINIAN MEDICAL JOURNAL

СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 8 № 4' 2020
Volume 8 № 4' 2020

Заснований у 1994 році
Founded in 1994

Суми, Сумський державний університет
Sumy, Sumy State University

З 17.11.2018 р. відбулась офіційна зміна назви видання з «Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень» на «Eastern Ukrainian Medical Journal»

Журнал публікує статті, які розглядають актуальні питання клінічних та експериментальних медичних досліджень, випадки з медичної практики та огляд літератури, підготовлені професорсько-викладацьким складом, аспірантами, здобувачами університету та інших ВНЗ, а також вченими та спеціалістами інших наукових установ України та за її межами.

Для викладачів ВНЗ, наукових працівників, аспірантів.

Рекомендовано до друку вченою радою
Сумського державного університету
протокол № 1 від 28.08.2020 р.

Адреса редакційної колегії:

вул. Р.-Корсакова, 2, м. Суми,
Україна 40007

The address of the editorial board:

2 R.-Korsakova St., Sumy 40007
Ukraine

Tel. (0542) 662-318
e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Свідоцтво про реєстрацію
КВ № 19908-9708 ПР від 04.03.2013 р.

Президією ВАК України (наказ № 455
від 15 квітня 2014 р.) журнал зареєстровано
як наукове видання з медичних наук

Сміян О. І. – **головний редактор**, д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Бергілевич О. М. – **заступник редактора**, д-р вет. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Васильєва О. Г. – **секретар редакційної колегії**, канд. мед. наук, Сумський державний університет, Суми, Україна; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Атаман О. В., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Винниченко І. О., канд. мед. наук, Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Кириленко С. Д., канд. біол. наук, Державний університет Кампінас, Кафедра структурної та функціональної біології, Кампінас, Бразилія;

Лобода А. М., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Майданник В. Г., д-р мед. наук, академік НАМН України, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна;

Москаленко Р. А., канд. мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Погорєлов М. В., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Smiyan O. I. - Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.smiyan@med.sumdu.edu.ua

Berhilevych O. M. - Deputy Editor, Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: o.bergylevych@med.sumdu.edu.ua

Vasylieva O. G. - Editorial Secretary, PhD, Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: ol.vasilyeva@med.sumdu.edu.ua

Ataman O. V., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Vynnychenko I. O., PhD, Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Harbuzova V. Yu., Doctor of Biological Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Kirilenko S. D., PhD, State University of Campinas, Department of Structural and Functional Biology, Campinas, Brazil;

Loboda A. M., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Maidannyk V. G., Doctor of Medical Sciences, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine;

Moskalenko R. A., PhD, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Pogorielov M. V., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Рейлі Гвендолін, кандидат наук, науковий співробітник відділу тканинної інженерії, Шеффілдський Університет, Шеффілд, Великобританія;

Романюк А. М., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Сінгер Б. Б., канд. мед. наук, Інститут анатомії Університету Дуйсбург-Ессена, Німеччина;

Сміянов В. А., д-р мед. наук, доцент, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Средкова М. П., д-р мед. наук, професор, Медичний університет м. Плевен, Плевен, Болгарія;

Суходуб Л. Ф., д-р фізико-математичних наук, професор, чл.-кор. НАН України, Сумський державний університет, Суми, Україна;

Усоніс В., д-р мед. наук, професор, Вільнюський університет, Вільнюс, Литва;

Фал А. М., д-р мед. наук, професор, Національний інститут Громадського Здоров'я, Варшава, Польща;

Циркунов В. М., д-р мед. наук, професор, Гродненський державний медичний університет, Гродно, Білорусь;

Чемич М. Д., д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет, Суми, Україна.

Reilly Gwendolen, PhD., Academic Staff Member at the Department of Tissue Engineering, Sheffield University, Sheffield, UK;

Romaniuk A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Singer B. B., PhD, Institute of Anatomy, University of Duisburg-Essen, Germany;

Smiyanov V. A., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Sredkova M. P., Doctor of Medical Sciences, Professor, Medical University of Pleven, Pleven, Bulgaria;

Sukhodub L. F., Dr. Sci. in Physics and Mathematics, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

Usonis V., Dr. Med. Habil., Professor, Vilnius University, Vilnius, Lithuania;

Fal A. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, National Institute of Public Health, Warsaw, Poland

Tsyркunov V. M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

Chemych M. D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

КЛІНІЧНА ТА ТЕОРЕТИЧНА
МЕДИЦИНАCLINICAL & THEORETICAL
MEDICINE

І. Д. Дужий, А. С. Ніколаєнко, О. М. Ясніковський	339	I. D. Duzhyi, A. S. Nikolayenko, O. M. Yasnikovskiy
ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВИКОРИСТАННЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНІ ВИРАЗКИ ТА ЇХНЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА АДАПТАЦІЯ		LONG-TERM CONSEQUENCES OF THE USE OF AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC ULCERS, AND MEDICAL AND SOCIAL ADAPTATION OF SUCH PATIENTS
А. С. Ніколаєнко	346	A. S. Nikolaienko
СТАН ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ НА ПРИКЛАДІ НЕЙТРОФІЛЬНОЇ ЕЛАСТАЗИ У ХВОРИХ З ТРОФІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ		PROTEOLYTIC SYSTEM CONDITION AS IN THE CASE OF NEUTROPHIL ELASTASE IN PATIENTS WITH TROPHIC ULCERS ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS
Н. Г. Міхановська, Ж. В. Сотнікова–Мелешкіна, Г. Є. Островська, Д. В. Штриголь	351	N. H. Mikhanovska, Zh. V. Sotnikova-Meleshkina, H. Ye. Ostrovska, D. V. Shtryhol
СКРИНІНГОВИЙ АНАЛІЗ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ МОЛОДШИХ ШКОЛЯРІВ В УМОВАХ НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ		SCREENING ANALYSIS OF PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING OF PRIMARY PUPILS AT SCHOOL
О. С. Чиняк	360	O. S. Chyniak
СТРУКТУРА НЕЙРОКОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ВІКОВОЗАЛЕЖНИМИ ДЕМЕНЦІЯМИ		STRUCTURE OF NEUROCOGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH AGE- DEPENDENT DEMENTIA
О. В. Лігоненко, С. М. Жданов, О. В. Стороженко, А. Б. Зубаха, І. А. Шумейко	369	O. V. Lihonenko, S. M. Zhdanov, O. V. Storozhenko, A. B. Zubaha, I. A. Shumejko
ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ЕСТРОГЕНОЛІПОСОМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНО- ГНІЙНИХ УРАЖЕНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ		COMBINED ESTROGENOLIPOSOMAL THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY SOFT TISSUE LESIONS IN ELDERLY AND SENILE PATIENTS
І. М. Лукавенко, А. В. Колногуз, М. О. Кириченко, О. В. Атаман, В. Ю. Гарбузова	377	I. M. Lukavenko, A. V. Kolnoguz, M. O. Kyrychenko, O. V. Ataman, V. Yu. Harbuzova
ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ RS801460 ГЕНУ SRA1 З ВИНИКНЕННЯМ ВУЗЛІВ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД УКРАЇНСЬКИХ ЖІНОК З ПРОЛІФЕРАТИВНИМ ТИПОМ ДОБРОЯКІСНОЇ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ БЕЗ АТИПІЇ		ASSOCIATION BETWEEN THE RS801460- POLYMORPHISM IN THE SRA1 GENE AND THYROID NODULES AMONG UKRAINIAN WOMEN WITH PROLIFERATIVE TYPE OF BENIGN BREAST DYSPLASIA WITHOUT ATYPIA

О. К. Колоскова, Т. М. Білоус, Н. О. Шевченко, В. В. Білоус	383	O. K. Koloskova, T. M. Bilous, N. O. Shevchenko, V. V. Bilous
ОСОБЛИВОСТІ УТРИМАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗА АЛЬТЕРНАТИВНОГО ДЕБ'ЮТУ ЗАХВОРЮВАННЯ		FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND COURSE IN CHILDREN WITH AN ALTERNATIVE ONSET OF THE DISEASE
О. М. Волошин, Ю. В. Марушко, К. М. Донцова	393	O. M. Voloshin, Yu. V. Marushko, K. M. Dontsova
РЕКУРЕНТНІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ		RECURRENT RESPIRATORY DISEASES AND HUMORAL IMMUNE STATUS IN PRESCHOOL CHILDREN
Рафаэль Ромеро-Роверон	402	Rafael Romero-Reverón
ВЕНЕСУЕЛЬСЬКИЙ ВЧЕНИЙ-АНАТОМ, ЦИТОВАНИЙ У ПІДРУЧНИКУ ПО АНАТОМІЇ ЛЮДИНИ «TESTUT-LATARJET»		A VENEZUELAN ANATOMIST CITED IN THE HUMAN ANATOMY TREATISE TESTUT- LATARJET
В. В. Костюченко, Ю. В. Москаленко, С. В. Тарасенко, О. І. Винниченко, В. В. Шевченко, І. О. Винниченко	407	V. V. Kostiuchenko, Y. V. Moskalenko, S. V. Tarasenko, O. I. Vynnychenko, V. V. Shevchenko, I. O. Vynnychenko
АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК СЕРЕД ЖИТЕЛІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ		ANALYSIS OF THE INCIDENCE RATE OF COLORECTAL CANCER AMONG RESIDENTS OF THE SUMY REGION
О. О. Потапов, О. П. Кмита, О. О. Циндренко, М. І. Семенюк, А. В. Сенченко	424	O. O. Potapov, O. P. Kmyta, O. O. Tsyndrenko, M. I. Semenyuk, A. V. Senchenko
СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТРАВМ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ		MODERN METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM INJURIES
А. Б. Сухарєв, Т. В. Копиця, В. І. Бойко	433	A. B. Sukharev, T. V. Kopytsia, V. I. Boyko
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ ПРИ ВИЯВЛЕННІ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДІВ		FEATURES OF THE COURSE OF MULTIPLE PREGNANCY AGAINST THE BACKGROUND OF FETAL GROWTH RETARDATION
Є. І. Слинько, О. О. Потапов, Ю. В. Деркач, А. І. Єрмольєв, А. Я. Андрухів	439	Ie. I. Slynko, O. O. Potapov, Yu. V. Derkach, A. I. Ermoliev, A. Ya. Andrukhiv
ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ПОПЕРЕКОВО- КРИЖОВИХ РАДИКУЛІТІВ		MANAGEMENT OF LUMBOSACRAL RADICULITIS
В. Г. Майданник, Ю. М. Кривонос, І. О. Мітюряєва-Корнійко, Г. В. Гнилокурєнко, С. Ю. Романенко, Г. В. Салтикова, Р. В. Терлецький	448	V. G. Maidannyk, Y. M. Kryvonos, I. O. Mityriaeva-Korniiko, G. V. Gnyloskurenko, S. Y. Romanenko, G. V. Saltyikova, R. V. Terletskyi
КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ІНСУЛІН-ЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ У ДІТЕЙ		CORRELATIONS OF CARDIOVASCULAR INDICATORS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES IN CHILDREN

**Т. А. Харченко, А. С. Іванова,
О. К. Мелеховець, В. Ф. Орловський,
Ю. В. Мелеховець**

**ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД В ЛІКУВАННІ
ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ДІАБЕТИЧНОГО ТА
ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ
ПЛАЗМОТЕРАПІЇ ТА ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ**

458

**T. A. Kharchenko, A. S. Ivanova,
O. K. Melekhovets, V. F. Orlovskiy,
I. V. Melekhovets**

**PATHOGENETIC APPROACH IN TREATMENT
OF DIABETIC AND VENOUS TROPHIC
ULCERS USING PLASMATHERAPY AND
LASER THERAPY**

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

В. О. Малахов, А. К. Тягнирядко, Я. А. Ісаєва

**ОСТЕОПОРОЗ І САРКОПЕНІЯ: СПІЛЬНІСТЬ
ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ,
ПРОФІЛАКТИКИ ТА
НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ**

**А. П. Денисенко, О. О. Гайкова,
Р. А. Москаленко**

**РОЛЬ ПАТОГЕННИХ БІЛКІВ ТА ХРОНІЧНОГО
ЗАПАЛЕННЯ У ВИНИКНЕННІ ХВОРОБИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА**

466

V. A. Malakhov, A. K. Tyagniryadko, Y. A. Isaeva

**OSTEOPOROSIS AND SARCOPENIA:
COMMON ETIOPATHOGENETIC FACTORS,
PREVENTION AND NON-DRUG TREATMENT**

475

**A. P. Denysenko, O. O. Haikova,
R. A. Moskalenko**

**ROLE OF PATHOGENIC PROTEINS AND
CHRONIC INFLAMMATION IN THE
OCCURRENCE OF ALZHEIMER'S DISEASE**

LITERATURE REVIEW

Abstract

I. D. Duzhyi,
A. S. Nikolayenko,
O. M. Yasnikovskiy,
*Sumy State University, Medical
Institute, Department of Surgery,
Traumatology, Orthopedics, and
Phthysiology*

**LONG-TERM CONSEQUENCES OF THE USE OF
AUTOLOGOUS PLATELET-RICH PLASMA IN
THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC ULCERS,
AND MEDICAL AND SOCIAL ADAPTATION OF SUCH
PATIENTS**

Relevance of the problem. According to the International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with diabetes in the world reached 463 million people in 2019. One of the most severe local complications of diabetes is diabetic foot syndrome manifested through the development of diabetic ulcers on the lower extremities, which leads to poor quality of life and disability.

Objective. To evaluate the long-term outcomes after the use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with trophic ulcers secondary to type 2 diabetes mellitus and to study the peculiarities of medical and social adaptation of the patients who underwent such treatment vs. traditional methods.

Materials and methods. Study subjects were divided into two groups. The main group included 55 patients; the comparison group included 50 patients. Patients in the comparison group were treated according to the standard scheme in accordance with the recommendations of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF 2015). Treatment of patients in the main group was based on the above recommendations and corrected local treatment scheme according to our proposed method using autologous platelet-rich plasma. When studying the effectiveness of treatment, we used adapted EuroQol EQ-5D-5L questionnaire.

Statistical data were processed using the Student's t-test. The difference in average values at $p < 0.05$ was taken as statistical significance.

Conclusions. It was found that the recurrence of ulceration in the main group of subjects occurred less frequently, as compared with patients in the comparison group ($p < 0.05$).

Long-term follow-up period showed that 34 (72.3%) subjects in the main group had no mobility problems vs. 21 (46.7%) subjects in the comparison group. In the main group, 44 (95.7%) subjects did not require assistance in daily living activities vs. 35 (77.8%) subjects in the comparison group. In the main group, 33 (70.2%) subjects could participate in normal daily activities vs. 17 (37.8%) subjects in the comparison group.

37 (78.7%) patients in the main group were not prone to depression and in the comparison group, only 18 (40%) subjects were not depression-prone, which is 1.9 times less ($p > 0.05$).

Keywords: social adaptation, autologous plasma, trophic ulcer, diabetes mellitus.

Corresponding author: nikolaenko_as@ukr.net

Резюме

І. Д. Дужий,
А. С. Ніколаєнко,
О. М. Ясніковський,

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВИКОРИСТАННЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ПЛАЗМИ, ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНІ ВИРАЗКИ ТА ЇХНЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА АДАПТАЦІЯ

Актуальність проблеми. За Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) численність хворих на ЦД у світі на 2019 рік становила 463 мільйонів осіб. Одним із тяжких місцевих ускладнень ЦД є синдром діабетичної стопи, проявом якого є розвиток діабетичних виразок нижніх кінцівок, що веде до зниження якості життя та втрати працездатності.

Мета роботи. Оцінити віддалені результати після використання аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, при лікуванні хворих на трофічні виразки на тлі цукрового діабету II типу та вивчити особливості медико-соціальної адаптації хворих, які піддалися такому лікуванню у порівнянні з традиційними методиками.

Матеріали і методи. Досліджені були розподілені на дві групи. В основну групу увійшло 55 хворих, у групу порівняння – 50. Хворим групи порівняння проводили лікування за стандартною схемою згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи по діабетичній стопі (IWGDF 2015). Лікування хворих основної групи базувалося на наведених вище рекомендаціях та корекцією місцевого лікування за запропонованою нами методикою з використанням аутогенної плазми, збагаченої тромбоцитами. При вивченні ефективності лікування був застосований адаптований нами опитувальник EuroQol EQ-5D-5L.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням t-критерію Ст'юдента. За достовірність результату приймалася різниця середніх значень при $p < 0,05$.

Висновки. Виявлено, що рецидив виразкування у основній групі досліджених був менш часто, у порівнянні з хворими групи порівняння ($p < 0,05$).

У віддалений період після лікування поміж реципієнтів основної групи не було проблем з пересуванням у 34 (72,3 %) осіб, у групі порівняння – 21 (46,7 %).

Анкетовані основної групи не потребували допомоги у обслуговуванні у 44 (95,7 %) осіб, а у групі порівняння – у 35 (77,8 %). Можливість брати участь у звичайній повсякденній діяльності анкетовані основної групи мали у 33 (70,2%) досліджених, а у групі порівняння – у 17 (37,8%).

Загальна якість життя та психоемоційний стан анкетованих основної групи, хворі які не піддавались депресії був у 37 (78,7%) досліджених, а у групі порівняння – у 18 (40 %) анкетованих, що менше у 1,9 разу ($p > 0,05$).

Ключові слова: соціальна адаптація, аутогенна плазма, трофічна виразка, цукровий діабет.

Автор, відповідальний за листування: nikolaenko_as@ukr.net

Introduction

According to WHO and the International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with diabetes in the world reached 425 million people in 2017. 727 billion US dollars were spent on the treatment of diabetes mellitus and its complications worldwide [1]. Despite high financial costs, the disease is usually accompanied by a substantial number of general and local complications, which lead to disability and mortality [8].

One of the local severe complications of DM is diabetic foot syndrome. 16-18% of patients with diabetes develop ulcerative defects of the lower extremities, and the treatment requires significant effort, time, and economic costs. In 28% of such patients, complications lead to various types of amputations, which affects the quality of life and social status [2]. Recently, autologous platelet-rich plasma (APRP) has been tested for the treatment of trophic ulcers. Platelets are thought to initiate wound healing by releasing local growth factors that activate reparative processes in tissues [3, 4].

One of the main directions of national medicine is the restoration of the patients' quality of life. The state of health is usually assessed not only in terms of pathological process severity but also from the point of view of the impact that the disease has on self-care, household, and social activity of patients. In order to assess the quality of life of patients, various questionnaires are used which take into account both physical and psycho-emotional indicators. One of them is the EuroQol EQ-5D-5L questionnaire, which makes it possible to assess the quality of life and medical and social adaptation of patients [5, 7].

Relevance of the problem

The ever-increasing incidence of diabetes and the growing number of complications that accompany the disease challenge scientists and practitioners to improve the effectiveness of treatment of such complications since this cannot be achieved using traditional methods. The latter affecting the social adaptation of patients determines the relevance of the problem.

Objective: to evaluate the long-term outcomes after the use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of patients with trophic ulcers secondary to type 2 diabetes mellitus and to study the peculiarities of medical and social adaptation of the patients who underwent such treatment vs. traditional methods.

Materials and methods

The study was conducted at the Department of Vascular Surgery and Burn Department of the Sumy Regional Clinical Hospital (SRCH) in 2013–2019. One hundred five patients with neuropathic ulcers secondary to type II diabetes were studied. The inclusion criteria were limited to neuropathic trophic ulcers in the form of diabetic foot syndrome (DFS) secondary to type II diabetes mellitus. Patients were selected based on PEDIS classification. This classification included such functional and anatomical characteristics as perfusion, extent, depth, infection, sensation. The main group and the comparison group included patients with trophic foot ulcers of 5 to 10 cm² lasting for as long as four weeks and more. At the same time, the study included patients with soft tissue involvement with no affection for bones and joints.

The exclusion criteria were severe concomitant oncological diseases, decompensated coronary heart disease, lesions of the musculoskeletal system in the ulcer area, the ischemic form of the diabetic foot, chronic diseases of internal organs, and systems in the acute phase.

Study subjects were divided into two groups. The main group included 55 patients; the comparison group included 50 patients. Patients in the comparison group were treated according to the standard scheme in accordance with the recommendations of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF 2015). Treatment of patients in the main group was based on the above recommendations and corrected local treatment scheme according to our proposed method using autologous platelet-rich plasma [6]. When studying the effectiveness of treatment, we used an adapted questionnaire, which included five questions and five answers

to each of them, depending on the severity of complaints. These questions were: level of patient's mobility, peculiarities of self-care, attitude to daily activities, pain in the wound area, the presence of anxiety (depression).

Mobility was assessed using the following options: The patient has no problems walking; the patient has minor complaints – comfortable walking for up to 200 meters; the patient has moderate complaints – comfortable walking for up to 100 meters; the patient has serious problems walking; the patient is not able to walk.

Self-care causes no problems for a patient when washing and dressing independently; self-care causes minor problems when washing or dressing independently; self-care causes moderate problems when washing and dressing independently; self-care causes serious problems so that the patient can only partially take care of oneself or cannot take care of oneself at all.

The attitude to daily activities includes work, study, participation in family affairs and leisure at this level: No problems, minor problems, moderate problems, serious problems, and extremely serious problems. Given the presence of neuropathic ulcers, most patients did not experience pain; only a few of them noted hyperesthesia in the foot area. Therefore, pain syndrome was not considered as an indicator of social adaptation. The state of anxiety or depression was qualified as follows: The patient does not experience anxiety or depression; the patient experiences minor anxiety; the patient experiences moderate anxiety or depression; the patient experiences intense depression; the patient experiences extremely severe depression, inhibited thinking, constant anxiety.

In addition, according to this questionnaire, a scale was developed that characterized the general health status of patients with a score from 0 to 100. A score of 0 corresponds to the worst state of health, and 100 corresponds to the best state of health. Patients were asked to independently mark their health status on the given scale. The survey of patients in both groups was conducted in 12–15 months after discharge from the hospital. In the main group, the feedback was positive in 47 patients, and in the comparison group – in 45 patients. The obtained results are grouped and presented in Table 1.

Statistical data were processed using the Student's t-test. The difference in average values at $p < 0.05$ was taken as statistical significance.

Results and discussion

According to obtained responses, relapse of ulcers in patients of the main group occurred in 2 (4.2%) patients vs. 8 (17.8%) subjects in the comparison group, which is 3.4 times higher ($p < 0.05$).

34 (72.3%) recipients in the main group did not have any mobility problems, and in the comparison group, 21 (46.7%) respondents had walking difficulties, which is 1.5 times worse ($p < 0.05$). In the main group, there were 11 (23.4%) patients and 1 (2.1%) patient, respectively, who complained of minor problems (comfortable walking for up to 200 meters) and moderate problems (comfortable walking for up to 100 meters); among patients in the comparison group, similar answers were given by 17 (37.8%) and 3 (6.7%) subjects, respectively. 1 (2.1%) recipient in the main group had serious mobility problems, and in the comparison group, there were 3 (6.7%) individuals with similar problems. The survey in the comparison group showed extremely severe mobility problems in 1 (2.2%) recipient (almost unable to move). There were no similar consequences among the subjects of the main group.

When identifying problems with self-care, it was found that 44 (95.7%) recipients in the main group did not have any self-care difficulties. Among patients in the comparison group, this indicator was lower; namely, 35 (77.8%) individuals had no difficulties regarding self-care. Moderate problems were found only in 3 (6.4%) recipients in the main group vs. 8 (17.8%) subjects in the comparison group, which is 2.8 times higher ($p < 0.05$). 1 (2.2%) patient in the comparison group had serious problems with self-care, while no such problems were identified in the main group. 1 (2.2%) person in the comparison group was not able to take care of himself. There were no similar consequences among the subjects of the main group.

The next criterion evaluated in the questionnaire was the level of typical daily activities, namely: the ability to perform minor housework, to study, to participate in family affairs and leisure. Among the patients in the main group, 33 (70.2%) of the studied

Table 1 – Survey results demonstrating medical and social consequences in patients with trophic ulcers secondary to type 2 diabetes mellitus who underwent treatment with autologous platelet-rich plasma vs. traditional methods

Severity of complaints	Social adaptation indicators							
	Mobility		Self-care		Normal daily activities		Anxiety (depression)	
	Main group (n 47)	Comparison group (n 45)	Main group (n 47)	Comparison group (n 45)	Main group (n 47)	Comparison group (n 45)	Main group (n 47)	Comparison group (n 45)
No complaints	34 (72.3%)	21 (46.7%)	44 (95.7%)	35 (77.8%)	33 (70.2%)	17 (37.8%)	37 (78.7%)	18 (40%)
Minor complaints	11 (23.4%)	17 (37.8%)	–	–	11 (23.4%)	17 (37.8%)	7 (14.9%)	10 (22.2%)
Moderate complaints	1 (2.1%)	3 (6.7%)	3 (6.4%)	8 (17.8%)	2 (4.2%)	7 (15.5%)	2 (4.2%)	12 (26.7%)
Serious complaints (problems)	1 (2.1%)	3 (6.7%)	–	1 (2.2%)	1 (2.1%)	3 (6.7%)	1 (2.1%)	3 (6.7%)
Extremely severe pain (problems)	–	1 (2.2%)	–	1(2.2%)	–	1(2.2%)	–	2 (4.4%)

individuals had no problems with the above activities vs. 17 (37.8%) individuals in the comparison group. Among the patients of the main group, there were 11 (23.4%) and 2 (4.2%) subjects complaining of minor and moderate problems with normal daily activities, respectively, vs. 17 (37.8%) and 7 (15.5%) subjects in the comparison groups, respectively. Serious problems with normal daily activities were experienced by 1 (2.1%) patient in the main group vs. 3 (6.7%) subjects in the comparison group. At the same time, among the individuals in the comparison group, 1 (2.2%) person had very serious problems with normal daily activities. There were no similar consequences among the subjects of the main group.

Another important indicator in the survey was a psycho-emotional state of patients, which included anxiety or depression. 37 (78.7%) patients in the main group did not report such complaints vs. 18 (40%) in the comparison group, which is 1.9 times less ($p < 0.05$). Minor and moderate manifestations of anxiety or

depression were reported in 7 (14.9%) and 2 (4.2%) patients in the main group, respectively, vs. 10 (22.2%) and 12 (26.7%) subjects in the comparison group, respectively. There was 1 (2.1%) patient with severe symptoms of anxiety or depression in the main group, and 3 (6.7%) subjects with similar conditions in the comparison group. Extremely severe depression was observed in 2 (4.4%) recipients in the comparison group, while in the main group, there were no similar manifestations.

According to the scale that characterized the overall state of health, patients in the main group assessed the overall state of their body significantly better than patients in the comparison group. On a digital scale from 1 to 100, patients of the main group rated their health status at 82.9 points, and patients of the comparison group – at 62.4, which is 1.3 times less ($p > 0.05$).

Given the above, the use of APRP in the treatment of patients with neuropathic ulcers can be considered a priority.

Conclusions

1) Recurrence of ulceration in the main group occurred less often than in the comparison group ($p < 0.05$).

2) Long-term follow-up period showed that 34 (72.3%) subjects in the main group had no mobility problems vs. 21 (46.7%) subjects in the comparison group, which is 1.5 times less ($p < 0.05$). In the main group, 44 (95.7%) subjects did not require assistance in daily living activi-

ties vs. 35 (77.8%) subjects in the comparison group, which is 1.2 times less ($p > 0.05$). In the main group, 33 (70.2%) subjects could participate in normal daily activities vs. 17 (37.8%) subjects in the comparison group, which is 1.9 times less ($p < 0.05$).

3) 37 (78.7%) patients in the main group were not prone to depression and in the comparison group, only 18 (40%) subjects were not depression-prone, which is 1.9 times less ($p > 0.05$).

References

1. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 9th edition* IDF. 2020. Retrieved from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html>
2. Guariguata L, Whiting D, Weil C. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:322–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.040>
3. El-Sayed A, Abd El-Mabood, Hazem E Ali. Platelet-rich plasma versus conventional dressing: does this really affect diabetic foot wound-healing outcomes. *The Egyptian Journal of Surgery.* 2018; 37:16–26
4. Malyk SV, Rybalka YV, Osipov OS, Verba AV. [Optimization of treatment for patients with chronic wounds]. *Klinichna khirurgiia.* 2017;10:49–50
5. Fistal EYa, Rospopa YaA, Fistal NN. [Studies of the quality of life of patients according to the EUROQOL-5D-5L system after surgical treatment of extensive mechanical wounds of the extremities with skin defects]. *Medyko-sotsial'ni problemy simji.* 2013;2:128–132.
6. Duzhyi ID, Nikolaienko AS, Popadynets VM, Holubnychyi SO, inventors. *Sposib likuvannia trofichnykh vyrazok nyzhnoi kintsivky na tli tsukrovoho diabetu.* [Method for the treatment of venous ulcers of the lower extremity on the background of diabetes]. Ukrainian patent, no.02970 . 2019.
7. Szende A, Williams A. *Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D Group.* 2004 p.115
8. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ. International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):2–6. doi:10.1002/dmrr.2694.

(received 06.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 06.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Дужий Ігор Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Медичний інститут Сумського державного університету.

м. Суми, вул. Гамалея 1/39, 40021

Телефон: (0542) 65-65-55

info@dgs.sumdu.edu.ua

Ніколасенко Андрій Сергійович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Медичний інститут Сумського державного університету.

Лікар-судинний хірург КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

м. Суми, вул. Охтирська 26 кв.32, 40007

Телефон: 099 734 97 41

nikolaenko_as@ukr.net

Ясніковський Олег Михайлович, асистент кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії Сумського державного університету.

Лікар-хірург КНП СОР «Сумська обласна клінічна лікарня»

м. Суми, вул. Охтирська 21/1, кв. 53

Телефон: 099 420 98

o.yasnikovskiy@med.sumdu.edu.ua

Abstract

A. S. Nikolaenko,
*Sumy State University, Medical
Institute, Department of Surgery,
Traumatology, Orthopedics, and
Phthisiology*

**PROTEOLYTIC SYSTEM CONDITION AS IN THE CASE OF
NEUTROPHIL ELASTASE IN PATIENTS WITH TROPHIC
ULCERS ON THE BACKGROUND OF DIABETES MELLITUS**

Relevance. According to the WHO and the International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with diabetes in the world reached 463 million people in 2019. A typical manifestation of complications of diabetes mellitus is the development of trophic ulcers of the lower extremities, which leads to poor quality of life, disability, and high financial costs for treatment

Objective. To study the effect of autogenic platelet-rich plasma (APRP) on fluctuations of neutrophil elastase level in patients with trophic ulcers on the background of diabetes mellitus, which may help influence the pathogenesis of ulcer formation in DFD.

Materials and methods. Ninety-eight patients with neuropathic ulcers of diabetic origin, divided into two groups, were treated at the Burn Department and the Vascular Surgery Department of Sumy Regional Clinical Hospital. The comparison group (Group II) included 47 patients who received treatment according to the standard scheme. The main (Group I) included 51 patients who had the standard scheme supplemented with platelet-rich autoplasm. The control group included 20 practically healthy people. To obtain the objective, we investigated the changes in elastase levels from the day of hospitalization up to the 20th day of treatment. The study took 25–30 minutes.

Conclusions. The study found that the average level of neutrophil elastase in patients of the main group was 272.4 ± 4.2 nmol/(min • mL). The average neutrophil elastase level in the subjects of the comparison group was 274.2 ± 3.2 nmol/(min • mL). The levels in both groups were 3.8 times higher than that in the control group ($p < 0.05$).

On day 20 of treatment, the level of neutrophil elastase in the main group decreased to 93.24 ± 1.78 nmol/ min • mL. In patients of the comparison group, the elastase level decreased to 164.17 ± 2.00 nmol/ min • mL. The decrease in neutrophil elastase levels in the main group occurred significantly faster than that in the comparison group, which indicated a positive effect of autogenic platelet-rich plasma on the corresponding link in the pathogenesis of ulcerative defect.

Keywords: neutrophil elastase, autogenic plasma, trophic ulcer, diabetes mellitus.

Corresponding author: nikolaenko_as@ukr.net

Резюме

А. С. Ніколаєнко,
Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерії

СТАН ПРОТЕОЛІТИЧНОЇ СИСТЕМИ НА ПРИКЛАДІ НЕЙТРОФІЛЬНОЇ ЕЛАСТАЗИ У ХВОРИХ З ТРОФІЧНИМИ ВИРАЗКАМИ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Актуальність проблеми. За даними ВООЗ та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF) численність хворих на ЦД у світі на 2019 рік становила 463 мільйонів осіб. Типовим проявом ускладнень цукрового діабету є розвиток трофічних виразок нижніх кінцівок, що веде до зниження якості життя, втрати працездатності та значних фінансових витрат на лікування.

Мета роботи. Вивчити вплив аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами (АПЗТ) на коливання показників нейтрофільної еластази у хворих з трофічними виразками на тлі цукрового діабету, що можливо дасть змогу впливати на патогенез виразкоутворення при СДС.

Матеріали і методи. На базі опікового відділення та відділення судинної хірургії Сумської обласної клінічної лікарні проліковано 98 хворих з нейропатичними виразками діабетичного генезу, які були розподілені на дві групи. У групу порівняння (ІІ група) увійшло 47 хворих, які отримували лікування за стандартною схемою. У основну (І групу) входило 51 хворих, у яких стандартний комплекс лікування був доповнений використанням аутоплазми збагаченої тромбоцитами. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб. У процесі вирішення поставленої мети ми дослідили у динаміці рівень еластази в день госпіталізації на 20 добу лікування. На дослідження використовується 25–30 хвилин.

Висновки. У процесі дослідження встановлено, що середній рівень нейтрофільної еластази у хворих основної групи становив $272,4 \pm 4,2$ нмоль/(хв • мл). Середній показник нейтрофільної еластази у досліджених групи порівняння становив $274,2 \pm 3,2$ нмоль/(хв • мл). Показники обох груп були більшими, ніж у групі контролю у 3,8 разу ($p < 0,05$).

На 20 добу лікування рівень нейтрофільної еластази у основній групі зменшувався до $93,24 \pm 1,78$ нмоль/хв • мл. У хворих групи порівняння зменшення еластази відбулося до $164,17 \pm 2,00$ нмоль/хв • мл. Зменшення рівня нейтрофільної еластази у основній групі відбувалося значно швидше ніж у групі порівняння, що свідчить про позитивний вплив аутогенної плазми збагаченої тромбоцитами на відповідну ланку патогенезу виразкового дефекту.

Ключові слова: нейтрофільна еластаза, аутогенна плазма, трофічна виразка, цукровий діабет.

Автор, відповідальний за листування: nikolaenko_as@ukr.net

Introduction

Diabetes mellitus is one of the most important medical and social problems of nowadays that affects most economically developed countries in the world. According to WHO and the International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with diabetes in the world reached 463 million people in 2019, and up to 2045, this number may increase to 700 million people. One-third of them

are senior people – over 65 years of age, which is evidence of limited use of surgical methods of treatment in them. In 2019, 760 billion US dollars were spent on the treatment of diabetes mellitus and its complications worldwide. [1]. One of the most severe local complications of DM is diabetic foot syndrome [2]. It typically manifests with the development of trophic ulcers of the lower

extremities, which leads to poor quality of life, disability, and high financial costs for treatment [3].

Proteolysis processes occupy a significant place in the processes of ulcer formation, namely in the reactions of inflammation and tissue destruction [4]. Neutrophil elastase (NE) is known to be the main representative of this system. Recently, a number of scientific papers have been devoted to the study of this enzyme and have proven an increase in the level of neutrophil elastase (NE) activity in various pathological conditions [6]. A significant part of these works was aimed at studying cystic fibrosis, acute respiratory distress syndrome, arterial hypertension, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary diseases, bullous emphysema, spontaneous pneumothorax, pulmonary and pleural tuberculosis, and acute appendicitis. [5, 6, 7, 8]. The proteolytic system state in patients with trophic ulcers of diabetic origin and the NE changes remain poorly studied.

It was found that the predominant amount of elastase is formed in neutrophils, which release elastase after its activation. After release, elastase participates in the lysis of matrix proteins, mainly elastin, collagen, fibronectin, proteoglycans, accompanied by the destruction of the stroma of the affected organ up to the formation of destructive processes [9].

Thus, neutrophil elastase plays a leading role in inflammatory processes and tissue destruction, regardless of their etiology. Taking this into account, the study of the peculiarities of proteolysis in ulcerative processes of the lower extremities as in the case of neutrophil elastase and fluctuations in its level during treatment determines the relevance of the problem, which is of theoretical and practical interest.

Objective: to study the effect of autogenic platelet-rich plasma (APRP) on fluctuations in neutrophil elastase level in patients with trophic ulcers on the background of diabetes mellitus, which may help influence the pathogenesis of ulcer formation in DFD.

Materials and methods

The study was conducted at the Burn Department and the Vascular Surgery Department of Sumy Regional Clinical Hospital. Ninety-eight patients with neuropathic ulcers of diabetic origin were examined and treated. Patients were divided into two groups. The comparison group (Group II) included 47 patients who received standard treatment according to the recommendations of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF 2015), which included: wound management (treatment of ulcers with antiseptic solutions, necrectomy), correction of carbohydrate metabolism (hypoglycemic drugs), antibiotic therapy, foot pressure offloading with orthopedic insoles. The main (Group I) included 51 patients who had the standard treatment supplemented with APRP according to our proposed method, i. e. by administration along the periphery of the trophic ulcer and local APRP applications. The control group included 20 practically healthy people. To obtain the objective, we investigated the changes in elastase levels during the treatment. Fifty-one people were observed in the main group, and 47 people were observed in the comparison group.

On the day of hospitalization and on day 20, 5 ml blood samples were drawn from the ulnar vein. Further research was performed according to the well-known scheme, based on centrifugation at 1500 rpm for 20 minutes. The research took 25 – 30 minutes [10, 11].

Results and discussion

During the study of neutrophil elastase in patients with neuropathic ulcers of diabetic origin, it was found that the level of neutrophil elastase in patients of both groups was increased on the day of hospitalization. Thus, in patients of the main group, the average level was 272.4 ± 4.2 nmol/min • mL, and in patients of the comparison group, it was 274.2 ± 3.2 nmol/min • mL, which was 3.8 times higher than in the control group (71.2 ± 3.7). The results are presented in Table 1.

Table 1 – Neutrophil elastase level

Group	Number of patients	NE level, nmol/min • mL, at hospitalization	NE level, nmol/min • mL, on the 20th day of treatment
	(n)	(M±m)	(M±m)
Group I	51	272.4 ± 4.2	93.24 ± 1.78
Group II	47	274.2 ± 3.2	164.17 ± 2.00
Control group	20	71.2 ± 3.7	

On the background of significant clinical-macroscopic improvement, accompanied by a decrease in edema and hyperemia, ulcer clearing, and improvement of the general condition, the level of NON-venous blood in the main group decreased to 93.24 ± 1.78 nmol/min • mL, and remained 1.3 times higher than that in the control group. In patients of the comparison group, the elastase level

decreased to 164.17 ± 2.00 nmol/min • mL and remained 2.3 times higher than the level in the control group. That is, the decrease in NE level in the main group occurred much faster than in the comparison group, which indicated the effect of APRP on the corresponding link in the pathogenesis of ulcerative defect.

Conclusions

In trophic ulcers of the lower extremities on the background of diabetes mellitus, there is an imbalance of the proteolytic system, namely, an increase in the level of neutrophil elastase in the blood serum. During the study, it was found that the level of neutrophil elastase in patients of the main group was in the range of 268–276 nmol/(min • mL), and the average level of the enzyme was 272.4 ± 4.2 nmol/(min • mL). The neutrophil elastase level in patients of the comparison group was in the range of 269–279 nmol/(min • mL), and the average level of the

enzyme was 274.2 ± 3.2 nmol/(min • mL). The levels in both groups were 3.8 times higher than that in the control group ($p < 0.05$).

During 20 days after treatment, the level of elastase remained 1.3 times higher in the patients of the main group as compared to the control levels, while in the comparison group, the decrease in elastase levels was significantly lower, remaining 2.3 times higher as compared to the control level. Thus, the positive effect of APRP on the proteolytic link (neutrophil elastase) in the pathogenesis of ulcerative defect has been proved.

References

1. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 9th edition IDF. 2020. Retrieved from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/complications.html>
2. Guariguata L, Whiting D, Weil C. The International Diabetes Federation Diabetes Atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94:322–32. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.040>
3. Oksuz E, Malhan S, Sonmez B, Numanoglu R. Cost of illness among patients with diabetic foot ulcer in Turkey. *World J Diabetes.* 2016;7(18): 462–469. doi: 10.4239/wjd.v7.i18.462
4. Liu Z, Shapiro S. A critical role for neutrophil elastase in experimental bullous pemphigoid. *J.Clin.Invest.* 2000;5(1):113–123.
5. Holubnychi SO, Holubnycha VM, Piddubna HP, Hupalo M.V. [Features of spontaneous pneumothorax of tuberculous and nonspecific genesis]. *Tuberkuloz v suchasnomu sviti – chastota, symptom , likuvannia.* [Proceedings of scientific conference: strategy and practice in a fight against infectious diseases]. Lyublin, 2013, pp.129– 140. (In Poland).
6. El-Eshmawy MM, El-Adawy EH, Mousa AA, Zeidan AE, El-Baiomy AA, Abdel-Samie ER et al. Elevated serum neutrophil elastase is related to prehypertension and airflow limitation in obese women. *BMC Womens Health.* 2011;11:1. doi.org/10.1186/1472-6874-11-1
7. Duzhyi ID, Oleshchenko GP, Hnatenko IA. [The state of the proteolytic system in patients with pulmonary tuberculosis]. *Tuberkuloh, lehenevi khvoroby, VIL infektsii.* 2019; 3. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2019-3-20>
8. Duzhyi ID, Oleshchenko GP, Hnatenko IA. [The state of the proteolytic system in patients with tuberculous pleurisy]. *Tuberkuloh, lehenevi khvoroby, VIL infektsii.* 2019; 2. DOI: <https://doi.org/10.30978/TB2018-2-41>
9. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(9):649–65. doi: 10.1038/nri3499.
10. Makinskij AI, Spirina AY, Docenko V L, Neshkova EA, inventors. *Sposob opredeleniya aktivnosti tuberkul'oznykh izmenenij v legkih* [Method for determining

the activity of tuberculous changes in the lungs]. Russian patent, no. 99121292, 2000.

11. Duzhyi ID, Nikolaienko AS, Popadynets VM, Medvedieva IM. [The state of the proteolytic system on the example of neutrophilic elastase in patients with trophic

ulcers of arterial and venous origin]. *Sertse i sudyny*. 2017; 4:108—108.

(received 19.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 19.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

НІКОЛАЄНКО Андрій Сергійович, аспірант кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Медичний інститут Сумського державного університету.

40022, м. Суми, вул. Троїцька, 48

Сумська обласна клінічна лікарня

(хірургічний корпус, II поверх)

Телефон: +38 (099) 73-49-741

email: nikolaenko_as@ukr.net

Abstract

N. H. Mikhanovska,
Zh. V. Sotnikova-Meleshkina,
H. Ye. Ostrovska,
D. V. Shtryhol,
V. N. Karazin Kharkiv National
University, Kharkiv, Ukraine

**SCREENING ANALYSIS OF PSYCHOSOCIAL FUNCTIONING
OF PRIMARY PUPILS AT SCHOOL**

Currently, research on possible psychological and socio-psychological problems of children and adolescents during the period of their education is becoming increasingly important. Extensive use of short screening tests-questionnaires allows to identify possible deviations in the psychosocial functioning of ordinary children and adolescents, children with somatic diseases, victims of violence.

The aim of the study was to increase the effectiveness of determining psychosocial dysfunction in children of primary school age by analyzing the results of a screening study. Using «Pediatric Symptom Checklist» methodology, including child (Y-PSC) and parent (PSC) versions in Ukrainian adaptation, 263 primary schoolchildren and 228 parents were examined by filling out a paper version or an online version. Statistical processing of the data was performed using t-test and one-way analysis of variance in a licensed SPSS Statistic v.20 software suite.

With the help of adapted version of the methodology, it was determined that general average level of psychosocial functioning of primary pupils, according to Y-PSC, was exceeding the established norm, particularly during 2nd and 3rd study years; this fact can be the evidence of some stress in mechanisms of psychosocial adaptation during that period. According to the child version, critically high indicators were observed in 12.9% of cases – by attention subscale, in 33.1% – by internalization subscale, in 21.7% – by externalization subscale. According to parent version (PSC), critically high indicators were observed in 18.9% of cases – by attention subscale, in 7.9% – by internalization subscale, and in 32.9% – by externalization subscale.

By one-way analysis of variance, it has been established that psychosocial state is affected by sex, grade and method of survey. For example, attention and externalization subscale indicators were higher in online data. In girls, there was a higher level of internalization, while in boys, veraciously – of externalization, according to both parent and child versions. Indicators by attention and externalization subscale have been significantly higher in first-graders, while the level of internalization – in students of 2nd and 3rd grade.

Therefore, obtained results can be utilized as groundwork for further study of various age groups of schoolchildren and adolescents. Additionally, dynamic observation of risk group children while

employing psychologists, primarily school psychologists, for support, psychological interventions, and psychoeducational programs, can produce certain reasonable activities for overcoming and deactualization of present deviations at a prenosological level.

Keywords: psychosocial functioning; psychosocial dysfunction; primary pupils; screening; school.

Corresponding author: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua

Резюме

Н. Г. Міхановська,
Ж. В. Сотнікова–Мелешкіна,
Г. Є. Островська,
Д. В. Штриголь,
*Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
м. Харків, Україна*

СКРИНІНГОВИЙ АНАЛІЗ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ МОЛОДШИХ ШКОЛЯРІВ В УМОВАХ НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ

На цей час все більшої актуальності набувають наукові дослідження щодо можливих психологічних та соціально-психологічних проблему дітей та підлітків протягом періоду їх навчання. Широке використання коротких скринінгових тестів-опитувальників дозволяє визначити можливі відхилення у психосоціальному функціонуванні звичайних дітей та підлітків, дітей із соматичними захворюваннями, жертв насильства.

Метою дослідження було підвищення ефективності визначення психосоціальної дисфункції у дітей молодшого шкільного віку шляхом аналізу результатів скринінгового дослідження. За допомогою методики «Перелік дитячих симптомів» з його дитячою (Y-PSC) та батьківською (PSC) версіями в українській адаптації було обстежено 263 учні початкових класів та 228 їх батьків шляхом заповнення паперового варіанту опитувальника або його точної версії у онлайн-форматі. Статистичну обробку даних проведено за допомогою t-тесту та однофакторного дисперсійного аналізу у ліцензованому програмному пакеті SPSS Statistic v.20.

За адаптованою версією методики було визначено, що загальний середній рівень психосоціального функціонування дітей молодших класів за Y-PSC перевищував встановлену норму, особливо на 2-му та 3-му роках навчання, що може свідчити про деяке напруження механізмів психосоціальної адаптації протягом цього періоду. Критично високими за дитячою версією у 12,9 % випадків були показники за субшкалою уваги, у 33,1 % – інтерналізації та у 21,7 % – екстерналізації. За батьківською версією PSC критично високими у 18,9 % випадків були показники за субшкалою уваги, у 7,9 % – інтерналізації та у 32,9 % досліджуваних за субшкалою екстерналізації.

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що на психосоціальний стан впливали стать, рік навчання та спосіб опитування. Наприклад, показники за субшкалою уваги та екстерналізації були вищими за онлайн-даними. У дівчат визначався більш високий рівень інтерналізації, а у хлопців вірогідно – екстерналізації і за батьківською, і за дитячою версією. Показники за субшкалою уваги та екстерналізації були суттєво вищими у першокласників, а рівень інтерналізації – у учнів 2-го та 3-го року навчання.

Таким чином, отримані результати можуть стати підґрунтям для подальших досліджень різних вікових категорій дітей шкільного віку та підлітків. Крім того, динамічне спостереження за ді-

тьми групи ризику в умовах залучення до їх супроводу, психологічних інтервенцій, психоосвітніх програм з боку психологів, насамперед, шкільних, може створювати певні обґрунтовані заходи для подолання та дезактуалізації наявних відхилень на доклінічному рівні.

Ключові слова: психосоціальне функціонування; психосоціальна дисфункція; молодші школярі; скринінг; навчальний заклад.

Автор, відповідальний за листування: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua

Вступ

На цей час все більшої актуальності набувають наукові дослідження щодо можливих психологічних та соціально-психологічних проблем дітей та підлітків протягом періоду їх навчання. У пошуках найбільш ефективного, інформативного та безпечного для досліджуваних категорій методу визначення можливих відхилень у психосоціальному функціонуванні дітей науковці все частіше схилиються до скринінгових методів дослідження. Широке використання коротких скринінгових тестів-опитувальників для дітей, батьків, вчителів, психологів, медичних сестер, педіатрів тощо, дозволяє визначити можливі відхилення у психосоціальному функціонуванні звичайних дітей та підлітків, дітей із соматичними захворюваннями, жертв насильства тощо [1–8].

Використання скринінгу, як «систематичного процесу, при якому велика кількість безсимптомних індивідів тестується на наявність особливої риси» може вважатися привабливим для дослідників, якщо йдеться про великі масиви досліджуваних контингентів. Під скринінгом мається на увазі, що він є короткою та економічно ефективною процедурою, яка зазвичай не призводить до діагнозу, а скоріше виявляє групу дітей, які потребують або не потребують негайної уваги або подальшої оцінки. Оцінка або діагностична оцінка, навпаки, призначена для підтвердження або виключення конкретної психічної проблеми для осіб, що, як очікується, мають певний тип розладу [9, 10].

Концептуальний розподіл дитячих психічних порушень на інтерналізацію та екстерналізацію, який був розроблений Т. М. Ахенбахом (Achenbach, 1966), має довгу і плідну історію в межах дитячої та підліткової психології і психіатрії. Як було обґрунтовано Т. М. Ахенбахом [11], внутрішні симптоми перетворюються на проблеми уникання, соматичні скарги, в тому числі порушення сну, харчові розлади, болі та

тривогу (депресію), а зовнішні симптоми проявляються у делінквентній та агресивній поведінці, СДУГ (синдром дефіциту уваги з гіперактивністю). Такі зміни поведінки та психічного стану дітей не є випадковими.

З точки зору еволюційної психології екстерналізована та інтерналізована поведінки є двома стратегіями адаптації людини до очікуваних негативних умов існування. А саме, якщо дитина в перші роки життя зустрічає недружнє, небезпечне середовище, в неї актуалізується прогноз, що воно таким буде і надалі, тому для виживання в таких умовах треба бути якомога більш пригніченим, обережним та неактивним (щоб вижити внизу ієрархії, не дратувати сильніших), або бути агресивним, антисоціальним та імпульсивним (щоб отримати хоч якісь ресурси в умовах конкуренції та дефіциту найбільш необхідного).

Проблеми, які виникають у психосоціальному функціонуванні, називають «психосоціальною дисфункцією» або «психосоціальною захворюваністю». Проблеми, які можуть спостерігатися у віці 6–18 років, а саме проблеми з увагою, агресивна поведінка, порушення правил, занепокоєність, тривожність, депресія, соціальна ізоляція, соматичні скарги без наявної медичної проблеми, поведінкові та емоційні проблеми у дітей та підлітків протягом останніх десятиріч вивчаються психологами різних країн [1–4, 11–13].

Мета дослідження. Підвищення ефективності визначення психосоціальної дисфункції у дітей молодшого шкільного віку шляхом аналізу результатів скринінгового дослідження.

Матеріали та методи дослідження. Було досліджено групу, яка складалася з 263 школярів перших років навчання під час перебування у навчальному процесі та 228 їх батьків – усього 491 особа. Отримували паперовий носій тексту анкети 204 дитини (77,6 %), 59 (22,4 %) заповнювали її дистанційно у комп'ютерній версії.

Розподіл дітей за статтю та роком навчання представлено в таблиці 1.

В роботі було використано адаптований варіант методики «Перелік дитячих симптомів» – PSC-скринінгову методику (опитувальник) з 35 пунктів для виявлення психосоціальної дисфункції дітей, що була розроблена у 1988 році Майклом Желлінеком та Майклом Мерфі з колегами [14–17] та адаптована в Україні колективом авторів [4]. Вона призначена для полегшення

розпізнавання когнітивних, емоційних і поведінкових проблем дітей з метою, щоб відповідні інтервенції починались якомога раніше. Конструкт (поняття) «психосоціальне функціонування» віддзеркалює здатність людини виконувати повсякденну діяльність і вступати у відносини з іншими людьми таким чином, що задовольняє її та інших, і що відповідає вимогам суспільства, в якому живе індивід.

Таблиця 1 – Розподіл дітей за статтю та роком навчання

Рік навчання	Діти (Y-PSC)			Батьки (PSC)		
	Хлопчики	Дівчата	Загалом	Хлопчики	Дівчата	Загалом
1 клас	33	21	54	22	21	43
2 клас	51	43	94	45	37	82
3 клас	33	28	59	23	25	48
4 клас	27	29	56	28	27	55
Разом	144	119	263	118	110	228

Пункти опитувальника PSC охоплюють особливості психосоціального розвитку дитини з 5 основних сфер щоденного життя дітей шкільного віку: емоційного настрою, гри, школи, друзів та сімейних стосунків.

PSC складається з 35 пунктів, які оцінюються як «Ніколи», «Іноді» або «Часто», і переводяться у 0, 1 або 2 бали відповідно. Загальний бал розраховується шляхом додавання балів за кожним з 35 пунктів.

Мінімальний бал за методикою може дорівнювати 0 балів, максимальний – 70 балів для повної версії тесту з 35 пунктів.

За нормами авторів адаптованої версії тесту щодо дітей 6–16 років значення у 28 бали та вище для батьківської версії та 30 балів – для підліткової версії свідчить про присутність суттєвих поведінкових або емоційних проблем. Пункти, які дитина залишила незаповненими не підраховувалися (ім присвоюється значення 0 балів). Якщо таких пунктів 4 та більше – опитувальник вважався недійсним [4].

Перевага психодіагностичної методики, зокрема PSC та Y-PSC та у порівнянні з різними методами суб'єктивного оцінювання, наприклад, за допомогою бесіди, шкалювання, ранжування, полягає у збільшенні дискримінативності оцінки. Для перевірки дискримінативності (розрізняльної здібності, інформативності) завдань методики було перевірено частоти зустрічальності кожного показника (0, 1, 2) для кожного із завдань. Не було виявлено завдань, на які не

було б якогось типу відповідей, тобто всі види відповідей («Ніколи», «Іноді», «Часто») зустрічались рівномірно. Тобто усі завдання методик виявилися якісними з психометричної точки зору та були залишені у них без відсіювання.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою t-тесту та однофакторного дисперсійного аналізу у ліцензованому програмному пакеті SPSS Statistic v.20.

Результати власних досліджень.

За адаптованою версією методики було визначено, що загальний середній рівень психосоціального функціонування дітей молодших класів за Y-PSC становив 17,6 балів (від 14,6 до 18,8 балів), що перевищує встановлену норму ($16,7 \pm 7,6$ балів). Звертає на себе увагу те, що у дітей 2-го та 3-го років навчання розбіжність із нормативними показниками була суттєвішою – 18,0 балів (від 16,6 до 19,4 балів) та 18,7 балів (від 16,3 до 21,1 балів) відповідно. Це може свідчити про деяке напруження механізмів психосоціальної адаптації протягом цього періоду. За батьківською версією методики загальний середній рівень показників 15,1 балів (від 14,1 до 16,1 балів) знаходився в межах нормативних значень ($15,6 \pm 7,8$ балів). Між тим, показники щодо дітей 2-го року навчання – 16,1 балів (від 14,2 до 17,9 балів) можуть підтверджувати, що саме цей рік є найбільш напруженим й для батьків.

Щоб з'ясувати які саме у дитини можливі психологічні проблеми в тесті були порашовані субшкальні показники, які рекомендовані в за-

кордонних версіях методики: субшкала уваги, інтерналізації та екстерналізації. Така діагностика важлива для того, щоб не пропустити дитину, яка має порушення лише в якомусь одному або двох доменах.

За версією опитувальника, що заповнювався дітьми (Y-PSC), загалом по групі молодших школярів був визначений середній рівень менш, ніж 4–6 балів, що не відхилявся від нормативних показників за всіма субшкалами: інтерналізації (3,2), екстерналізації (2,4) та уваги (3,2), що

характеризує цю групу, як вільну від ознак психосоціальної дисфункції дітей, їх когнітивних, емоційних і поведінкових проблем (табл. 2).

Середній бал по групі за субшкалами інтерналізації (1,7), екстерналізації (2,8) та уваги (2,6) не виходив за межі нормативних значень (4–7 балів) за даними, що було отримано від батьків за допомогою батьківської версії опитувальника (PSC). Між тим, було визначено певні відмінності за статевою ознакою.

Таблиця 2 – Показники психосоціального функціонування за субшкалами у різних статевих групах

Субшкала	Хлопчики		Дівчата	
	YPSC (n = 144)	PSC (n = 119)	YPSC (n = 118)	PSC (n = 110)
Увага	3,35 ± 0,18	4,16 ± 0,20	2,93 ± 0,18	3,76 ± 0,22
Інтерналізація	2,73 ± 0,15	1,61 ± 0,12	2,82 ± 0,15	1,78 ± 0,15
Екстерналізація	3,01 ± 0,19**	3,48 ± 0,21**	1,62 ± 0,14	2,15 ± 0,19

Примітка: ** – статистично значима відмінність між статевими групами, $p < 0,01$

Якщо вважати за мету будь-якого скринінгового дослідження визначення критичних балів, то за методикою PSC їх наявність вказує, що дитина вже має певні психосоціальні порушення, які потребують більш детального аналізу та уваги фахівців психологічного і медичного профілів.

Так, для визначення можливих порушень уваги діти мали ствердження щодо таких запитань опитувальника, як «Невгамовний, не можеш сидіти спокійно», «Дієш «як заведений» («як моторчик»)», «Надто багато витаєш у хмарах (мрієш, фантазуєш)», «Легко відволікаєшся», «Маєш труднощі з зосередженням уваги». Ознаки інтерналізації виявлялися завдяки таким запитанням: «Почуваєшся сумним, нещасливим», «Відчуваєш безнадійність», «Почуваєшся винним», «Багато хвилюєшся», «Менше розважаєшся». Екстерналізація відповідала запитанням: «Б'єшся з іншими дітьми», «Не виконуєш правила», «Не розумієш почуття інших», «Дражниш інших», «Звинувачуєш інших у власних проблемах», «Береш чужі речі», «Відмовляєшся ділитися з іншими».

Було визначено за Y-PSC, що серед дітей початкової школи у 34 (12,9 %) школярів показники порушень уваги спостерігалися на граничному/високому (6 та вище балів) та гранично/дуже високому (8 та вище) рівнях (24 і 10 спостережень відповідно); за субшкалою інтерналізації критичні значення визначено у 87 (33,1 %) дітей

на граничному/високому (4 та вище балів) та гранично/дуже високому (6 та вище) рівнях (68 і 19 спостережень відповідно); за субшкалою екстерналізації критичні значення було виявлено у 57 (21,7 %) дітей на граничному/високому (4 та вище балів) та гранично/дуже високому (7 та вище) рівнях (43 та 14 спостережень відповідно).

За батьківською версією PSC у 43 їх дітей (18,9 %) показники порушень уваги спостерігалися на граничному/високому (6 та вище балів) та гранично/дуже високому (8 та вище) рівнях (23 та 20 спостережень відповідно); за субшкалою інтерналізації критичні значення визначено у 18 дітей (7,9 %) на граничному/високому (4 та вище балів) та гранично/дуже високому (6 та вище) рівнях (16 та 2 спостережень відповідно); за субшкалою екстерналізації критичні значення було виявлено у 75 дітей (32,9 %) на граничному/високому (4 та вище балів) та гранично/дуже високому (7 та вище) рівнях (62 та 13 спостережень відповідно).

За допомогою однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що спосіб опитування впливав на результати за всіма субшкалами: «Уваги» ($F = 14,64$; $p < 0,001$; $\% = 5,59$) і був вищим у 1,4 рази за даними онлайн-опитування. Подібна ситуація відмічалась і за шкалою «Екстерналізації» ($F = 18,35$; $p < 0,001$; $\% = 6,93$). За субшкалою «Інтерналізації» результат був протилежним: дані паперових носіїв зареєстрували

майже у 1,5 рази вищий бал ($F = 15,13$; $p < 0,001$; $\% = 5,71$).

Шляхом однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що стать впливала на рівень екстерналізації ($F = 33,84$; $p < 0,001$; $\% = 12,77$) та загальну оцінку ($F = 5,20$; $p = 0,023$; $\% = 1,99$) за результатами опитування дітей та на рівень екстерналізації ($F = 22,0$; $p < 0,001$; $\% = 9,63$) – за думкою батьків. При цьому у дівчат визначався більш високий рівень інтерналізації, а у хлопців

вірогідно – екстерналізації (табл. 2) і за батьківською, і за дитячою версією.

Рік навчання впливав на рівень самооцінки школярами за усіма субшкалами (рис. 1). Так, рівень уваги та екстерналізації був суттєво вищим у першокласників (відповідно $F = 5,76$; $p = 0,001$; $\% = 6,65$ та $F = 14,44$; $p < 0,001$; $\% = 16,47$), рівень інтерналізації – у учнів 2-го та 3-го року навчання ($F = 9,99$; $p < 0,001$; $\% = 11,39$).

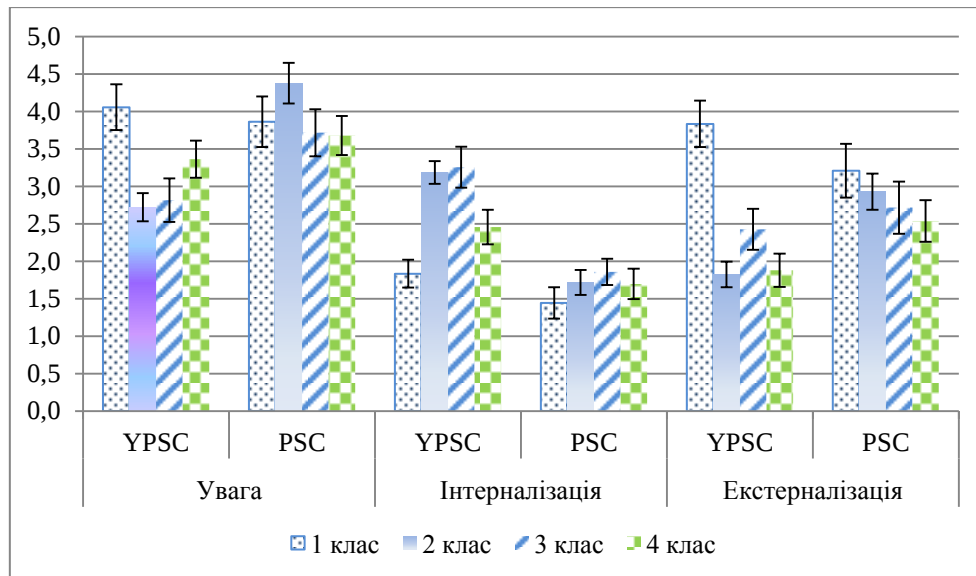


Рисунок 1 – Психосоціальне функціонування у залежності від року навчання

Загальний рівень психосоціальної дисфункції зростав на 2-му році навчання за батьківською версією та на 3-му за дитячою і вірогідно був вищим у 3-класників за даними самооцінки при порівнянні з батьківською версією ($p < 0,01$).

Вік дітей впливав на самооцінку учнів за усіма субшкалами ($p < 0,005$) і мав певні особ-

ливості у різних статевих групах за субшкалою уваги (рис. 2). Так, у хлопців 6, 7, 9 та 10 років рівень за цією шкалою був вищим, що свідчило про їх меншу сконцентрованість та зосередженість порівняно з дівчатами. У 7-річному віці цей показник був однаковим у обох статевих групах.

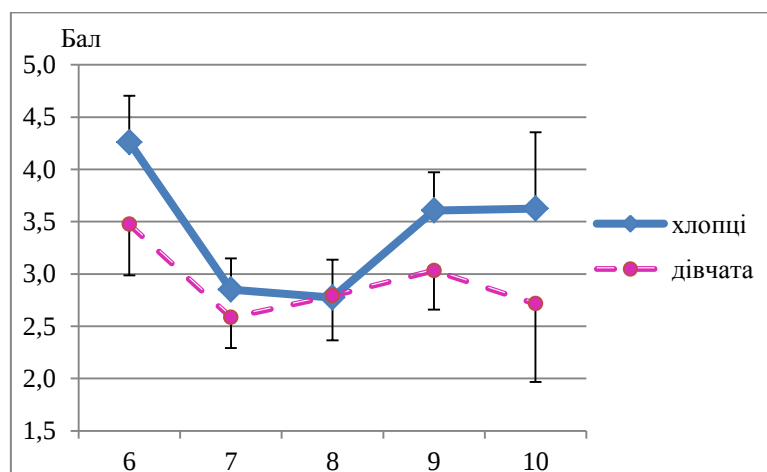


Рисунок 2 – Загальний рівень психосоціального функціонування у різних вікових групах

Обговорення результатів. Результати, що було отримано, свідчать про те, що скринінгова методика PSC, яка використовувалася для визначення дітей з критичними значеннями щодо психосоціальної дисфункції, має велику цінність, як діагностичний апарат у масових дослідженнях, завдяки своїй інформативності, легкості виконання, що не потребує значного часу, можливості залучення до анкетування не тільки дітей, а й батьків, що є важливим і доцільним при обстеженні дитячих контингентів. Визначено, що завдяки достатній чутливості тесту, певний відсоток дітей має відхилення від нормативних для відповідного віку ознак психосоціальної дисфункції. Якщо вважати, що метою скринінгу є визначення саме критичних рівнів показників, то дослідження досягло своєї мети. За адаптованою версією методики було визначено, що загальний середній рівень психосоціального функціонування дітей молодших класів із групи ризику за Y-PSC та батьківською версією (PSC) перевищує встановлену норму із суттєвою розбіжністю протягом 2-го та 3-го років навчання, що може свідчити про певне напруження механізмів адаптації дітей до навчального процесу, а також певні труднощі у супроводі дітей з боку батьків.

Проведений однофакторний дисперсійний аналіз підтверджує наявність впливу на рівень загальної оцінки та оцінок за всіма субшкалами (уваги, інтерналізації та екстерналізації) року навчання, умов, що склалися у певному навчальному колективі у молодшій школі.

Так, у 12,93 % школярів показники порушень уваги спостерігалися на граничному/високому та гранично/дуже високому рівнях; критичні значення за субшкалою інтерналізації визначено у 33,1 % дітей; за субшкалою екстерналізації критичні значення було виявлено у 21,67 %. Таким чином, ці діти можуть складати групу ризику щодо розвитку граничних між психологічними та психопатологічними порушеннями, зумовлювати недостатню академічну успішність внаслідок дефіцитарності функції

уваги, емоційні розлади депресивного регістру при наявності ознак інтерналізації, що на цей час й не досягають клінічного рівня. Звертає увагу те, що представленість ознак інтерналізації значним чином розрізняються між дітьми та їх батьками, що може свідчити про недостатню увагу з боку батьків до таких проявів у дітей, як сум, нудьга, безнадійність, нещасливість, винність, схвильованість. Між тим, прояви екстерналізації є більш наявними, демонстративними, привертаючими до себе увагу, заважаючими батькам, вчителям та одноліткам, коли діти демонструють конфліктну/захисну поведінку, сваряться, сперечаються з дорослими й однолітками, активно заперечують або відмовляються виконувати правила і вимоги старших людей, спеціально докучають іншим людям, звинувачують інших у своїх помилках і в своєму поганому поведінці, про що свідчить співпадіння між оцінками дітей та батьків.

У доступних нам наукових публікаціях представлено дані щодо визначення психосоціальної дисфункції в окремих категоріальних групах досліджуваних, наприклад, серед молоді, яка шукає лікування ваги або пацієнтів із афективними розладами, гіперактивним розладом з дефіцитом уваги, дітей – жертв домашнього насильства тощо. Між тим, метою даного дослідження було визначення саме груп ризику серед звичайних дітей із соціально благополучних сімей для подальшого спостереження та формування програм допомоги дітям та їх батькам [1, 2, 4, 9, 17].

Таким чином, отримані результати можуть стати підґрунтям для подальших досліджень різних вікових категорій дітей шкільного віку та підлітків. Крім того, динамічне спостереження за дітьми групи ризику в умовах залучення до їх супроводу, психологічних інтервенцій, психоосвітніх програм з боку психологів, насамперед, шкільних, може створювати певні обґрунтовані заходи для подолання та дезактуалізації наявних відхилень на доклінічному рівні.

лів за методикою PSC дозволяє виділити групу дітей групи ризику, що вже мають певні психосоціальні порушення, які потребують більш детального аналізу та уваги фахівців психологічного і медичного профілів.

Висновки

1. Скринінгова методика PSC із її дитячим та батьківським варіантами є ефективною для виявлення психосоціальної дисфункції у дітей молодшого шкільного віку.

2. Використання визначених критичних ба-

Перспективи подальших досліджень

Перспективним слід вважати подальше дослідження психосоціальної дисфункції у дітей середнього та старшого шкільного віку та підлітків.

References (список літератури)

1. Ratcliff MB, Catlin PA, Peugh JL, Siegel RM, Kirk S, Tamm L. Psychosocial screening among youth seeking weight management treatment. *ClinPediatr (Phila)*. 2018;57(3):277-284. doi: 10.1177/0009922817715936.
2. Patil S, Joglekar C, Desai M, Yadav A, Sonawane S, Chavan R, Mohite R. Nutritional status and psychological impairment in rural adolescent girls: Pilot data from "KOKAN" region of Western India. *Front Public Health*. 2018;6:160. doi: 10.3389/fpubh.2018.00160.
3. Bista B, Thapa P, Sapkota D, Singh SB, Pokharel PK. Psychosocial problems among adolescent students: An exploratory study in the central region of Nepal. *Front Public Health*. 2016;4:158. doi: 10.3389/fpubh.2016.00158.
4. Mikhanovska NG, Shtrygol DV, Lutsenko OL, Kuratchenko IYe. *Psykhodiagnostychnyi kompleks dlya otsinky naslidkiv domashnogo nasylstva u ditey: metodychnyi posibnyk* [Psychodiagnostic complex for assessment of the consequences of domestic violence in children: the metodological guideline]. Kharkiv: PP «KP»UkrSich» Publ. 2019. 130 p.
5. Beidas RS, Stewart RE, Walsh L, Lucas S, Downey MM, Jackson K, Fernandez T, Mandell DS. Free, brief, and validated: Standardized instruments for low-resource mental health settings. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2015;22(1):5-19. DOI:10.1016/j.cbpra.2014.02.002.
6. Chaffin M, Campbell C, Whitworth DN, Gillasp SR, Bard D, Bonner BL, Wolraich ML. Accuracy of a pediatric behavioral health screener to detect untreated behavioral health problems in primary care settings. *Clinical Pediatrics*. 2017;56(5):427-434. DOI: 10.1177/0009922816678412.
7. *Child Dissociative Checklist*. Retrieved from: https://secure.ce-credit.com/articles/102019/Session_2_Provided-Articles-1of2.pdf.
8. Işika B, AyazAlkayab S. Internet use and psychosocial health of school aged children. *Psychiatry Research*. 2017;255:204-208.
9. McCarthy A, Asghar S, Wilens T, Romo S, Kamin H, Jellinek M, Murphy M. Using a brief parent-report measure to track outcomes for children and teens with ADHD. *Child Psychiatry&Human Development*. 2016;47:407-416. DOI:10.1007/s10578-015-0575-6.
10. McCrae JS, Brown SM. Systematic review of social-emotional screening instruments for young children in child welfare. *Research on Social Work Practice*. 2017;1:1-22. DOI: 10.1177/1049731516686691.
11. Achenbach T, Ivanova MY, Rescorla LA, Turner LV. Internalizing/externalizing problems: Review and recommendations for clinical and research applications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(8):647-56. DOI:10.1016/j.jaac.2016.05.012.
12. *Pediatric Provider Toolkit*. Retrieved from: <https://19zoo424iy3o1k9aew2gw2ir-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/06/PDF-41-2017-Pediatric-Provider-Tool-Kit-.pdf>.
13. *Pediatric Symptom Checklist*. Retrieved from: https://www.brightfutures.org/mentalhealth/pdf/professionals/ped_symptom_chklst.pdf.
14. Jellinek M, Evans N, Knight RB. Use of a behavior checklist on a pediatric inpatient unit. *The Journal of Pediatrics*, 1979;94(1): 156-158. DOI:10.1016/S0022-3476(79)80386-8.
15. Jellinek MS, Murphy JM, Robinson J, Feins A, Lamb S, Fenton T. (1988). Pediatric symptom checklist: Screening school-age children for psychosocial dysfunction. *Journal of Pediatrics*. 1998;112(2):201-209. DOI:10.1016/S0022-3476(88)80056-8.

16. Murphy JM, Jellinek MS. Screening for psychosocial dysfunction in economically disadvantaged and minority-group children: Further validation of the pediatric symptom checklist. *American Journal of Orthopsychiatry*. 1988;58(3):450-456. DOI:10.1111/j.1939-0025.1988.tb01605.x.
17. Mehta S, Mittal PK, Swami MK. Psychosocial functioning in depressive

patients: a comparative study between major depressive disorder and bipolar affective disorder. *Depression Research and Treatment*. 2014:302741. DOI:10.1155/2014/302741.

(received 17.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 17.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Автори висловлюють подяку адміністрації Харківського ліцею №89 Харківської міської ради Харківської області за допомогу в організації анкетування, а також співробітникам

кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна за участь у обробці результатів дослідження..

Відомості про авторів

Міхановська Наталія Геннадіївна – доктор мед наук, професор кафедри гігієни та соціальної медицини, Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, майдан Свободи, 6, м. Харків, E-mail: nataliya.mikhanovskaya@gmail.com; orcid.org/0000-0001-7154-1179

Сотнікова–Мелешкіна Жанна Владиславівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, майдан Свободи, 6, м. Харків, 0507094393, E-mail: zhanna.v.sotnikova@karazin.ua; orcid.org/0000-0001-5534-8264

Островська Ганна Євгеніївна – асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 61022, майдан Свободи, 6, м. Харків; +3 80958010612; E-mail: g.ostrovskaya@karazin.ua; orcid.org/0000-0002-2794-0276

Штриголь Діана Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. 38-063-322-53-62, E-mail: d_shtrygol@ukr.net; orcid.org/0000-0001-7346-2677

Abstract

O. S. Chyniak,
*Sumy State University, Medical
Institute, Sumy, Ukraine*

**STRUCTURE OF NEUROCOGNITIVE DISORDERS
IN PATIENTS WITH AGE-DEPENDENT DEMENTIA**

Introduction. Clinical neurocognitive methods are central to the identification of cognitive disorders. The article discusses the neurocognitive convergence and differences between Alzheimer's disease and vascular dementia. Aim of the study was to research differences of cognitive profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia.

Purpose: to make a comparative characterization of the neurocognitive profile in patients with Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment at different stages of cognitive deficit.

Materials and Methods. Sixty people with various clinical forms of dementia (Alzheimer's disease, vascular) were examined. All patients underwent MRI examination of the brain. The psychometric method (MMSE, MoCA, FAB, ADAS-cog, CDS, HIS scales) and the method of statistical processing of results were used.

Discussion. When comparing neurocognitive parameters, it was found that differences in cognitive profiles in patients of these groups depend on the stage of the process. In early-stage Alzheimer's disease, spatial and mystical disorders predominated: more severe impairments memory ($p=0.0056$) (mostly episodic, especially with delayed response) and in orientation ($p=0.0200$). In vascular cognitive impairment, the most severe deficiency was executive dysfunction ($p=0.0433$), which included scheduling, difficulties with working memory, attention, flexibility of mind, and decreased processing speed. With the subsequent progression of these diseases to a moderate stage, these differences become more erased and rather difficult to distinguish.

Thus, the major neurocognitive phenomena having differential diagnostic significance in both mild and moderate severity are disorders of spatial functions and delayed reproduction with low semantic coding efficiency.

Differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia can be performed only at a mild and moderate stage by evaluating memory, particularly episodic, semantic, visual-spatial and executive functions.

Keywords: Alzheimer's disease, vascular dementia, diagnostics, cognitive scales.

Corresponding author: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua

Резюме**О. С. Чиняк,***Сумський державний університет,
медичний інститут,
м. Суми, Україна***СТРУКТУРА НЕЙРОКОГНІТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ
З ВІКОВОЗАЛЕЖНИМИ ДЕМЕНЦІЯМИ**

Актуальність. Клінічні нейрокогнітивні методи займають центральне місце у виявленні когнітивних розладів. В статті розглянуто нейрокогнітивні збіжності та відмінності між хворобою Альцгеймера та судинною деменцією.

Мета дослідження. Провести порівняльну характеристику нейрокогнітивного профілю у хворих з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними порушеннями на різних стадіях пізнавального дефіциту.

Матеріали та методи. Було обстежено 60 чоловік з різними клінічними формами деменцій (хвороби Альцгеймера, судинною). Всім хворим було проведено МРТ дослідження головного мозку. Використовували психометричний метод (шкали MMSE, MoCA, FAB, ADAS-cog, CDS, HIS), метод статистичної обробки результатів.

Результати. При зіставленні нейрокогнітивних параметрів було встановлено, що відмінності в когнітивних профілях у хворих даних груп залежать від стадії процесу. При хворобі Альцгеймера на ранній стадії переважали просторові та мнестичні розлади: більш грубі порушення пам'яті ($p = 0,0056$) переважно відстроченого відтворення та орієнтації ($p = 0,0200$). В той час, як при судинних когнітивних розладах найбільш вираженим дефіцитом була виконавча дисфункція ($p = 0,0433$), яка включала планування, труднощі з робочою пам'яттю, увагу, гнучкість розуму та зниження швидкості обробки інформації. За послідуєчого прогресування даних захворювань до помірної стадії ці відмінності ставали більш стергими та досить важко розмежованими.

Таким чином, основними нейрокогнітивними феноменами, що мають диференціальне діагностичне значення як за легкого, так і помірного ступеня важкості є порушення просторових функцій та відстроченого відтворення з низькою ефективністю семантичного кодування.

Висновки. Диференціальна діагностика хвороби Альцгеймера та судинної деменції може бути виконана лише на легкій та помірній стадії за допомогою оцінки пам'яті, зокрема епізодичної, семантичної зорово-просторових та виконавчих функцій.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, судинна деменція, діагностика, нейрокогнітивні шкали.

Автор, відповідальний за листування: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Виявлення та характеристика когнітивних порушень, пов'язаних з віковими нейродегенеративними захворюваннями є надзвичайно важливим завданням, враховуючи підступний початок, повільне прогресування та відсутність надійного біологічного маркера, який може відрізнити хворобу Альцгеймера (ХА) від судинної деменції (СД) [1].

За останні 30 років для полегшення діагностики деменції було розроблено ряд методів нейровізуалізації та визначення біомаркерів, які включають магнітну резонансну томографію, комп'ютерну томографію, однофотонну емісійну комп'ютерну томографію та біомаркери, таких як β -амілоїд та фосфорильований тау (p-Tau) білок у сироватці крові та спинномозковій рідині [2, 3, 4, 5]. Однак на ранніх стадіях нейродегенеративні зміни не завжди виявляються

при візуалізаційних дослідженнях [2–4]. Крім того, визначення концентрації β -амілоїду та р-Тау у спинномозковій рідині та сироватці крові також повсякденно не виконуються в умовах лікарні [3, 4].

Тому на даний час, клінічні нейрокогнітивні методи займають центральне місце у виявленні та диференціації найбільш ранніх когнітивних симптомів та залишаються надзвичайно важливими для подальшого клінічного моніторингу за пацієнтами при цих найбільш поширених видах деменцій [4–13]. До найбільш використовуваних інструментів когнітивного скринінгу відносять шкалу дослідження психічного статусу (MMSE) та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA) [14, 15, 16, 17, 18]. Когнітивна підшкала ADAS-cog вважається стандартним інструментом в клінічних дослідженнях хворих на деменцію легкого та помірного ступеню. В наукових дослідженнях також широкого використання набули шкали деменції Matrics (MDRS), CDT, Mini-cog, Addenbrookes cognitive assessment (ACE-R) та шкала загальних порушень (GDS) [19]. Клінічна оцінка когнітивних здібностей у пацієнтів повинна враховувати короткочасну і довготривалу пам'ять, увагу і концентрацію, орієнтацію у місці та часі, праксис, мову та виконавчі функції [20–27]. Також, корисним для диференційної діагностики деменцій різної етіології є виявлення різних профілів порушення пам'яті.

Мета. Провести порівняльну характеристику нейрокогнітивного профілю у хворих з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними порушеннями на різних стадіях пізнавального дефіциту.

Матеріали та методи. Обстежено 60 пацієнтів з деменцією, (27 чоловіків (45 %) та 33 жінки (55 %)), у віці від 50 до 85 років (середній вік — $67,87 \pm 0,49$). Діагноз вірогідної хвороби Альцгеймера встановлювали згідно оновлених критеріїв для клінічної практики, запропонованих для діагностики хвороби Альцгеймера запропоновані асоціацією хвороби Альцгеймера Національного інституту старіння у 2011 році. Пацієнти обох груп були співставними за віком, статтю та освітою, що мало важливе значення для диференціації цих форм деменції. Всім хворим проводилось детальне комплексне нейрокогнітивне обстеження з використанням наступних методів дослідження: ішемічної шкали Хачинського (HIS), короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE),

Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA), батареї лобної дисфункції (FAB), шкали клінічної оцінки деменції (CDR) та когнітивної субшкали шкали оцінки хвороби Альцгеймера (ADAS-cog) [7–19]. Про судинне походження деменції свідчив швидкий початок з вогнищевими дефіцитами та суттєвими скаргами хворих на порушення соматичних, рухових, чутливих та розлад виконавчих функцій. У той час як при «вірогідній хворобі Альцгеймера» (вірогідної ХА) поступовий початок, прогресуюче погіршення пам'яті та порушенням активності у повсякденному житті. Крім того, всім було проведено МРТ дослідження головного мозку. Діагностичними МРТ-критеріями клінічного діагнозу «вірогідної ХА» були атрофія медіальних відділів скроневих часток (гіпокампу, мигдалині) та наявність дифузної церебральної атрофії, для «вірогідної СД» – множинні двобічні та поодинокі інфаркти в басейнах великих судин та двобічні лакунарні вогнища в базальних гангліях та білій речовині. За результатами нейрокогнітивного та нейровізуалізаційного обстеження пацієнти були розподілені на 2 групи: група з вірогідною ХА складала 30 хворих та 30 – СД. Перед залученням до дослідження всі хворі дали письмову інформовану згоду. Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Наказу МОЗ України № 690 (від 23.09.2009 р.). Статистична обробка результатів проводилась з використанням програмного пакету Statistica 21.0, критеріїв Ст'юдента, χ^2 Мана–Уїтні. Статистичною вважаля різницю при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Ступінь вираженості когнітивних порушень у обстежених пацієнтів становила: деменція легкого ступеня у 39 (65 %) пацієнтів, з них з хворобою Альцгеймера – 16 (41 %), з судинними когнітивними розладами – 23 (59 %); деменція середнього ступеня важкості – у 21 (35 %) пацієнтів, з них з хворобою Альцгеймера – 14 (66,7 %), з судинними когнітивними розладами – (33,3 %). Середній бал за ішемічною шкалою Хачинського у хворих з вірогідною хворобою Альцгеймера склав $2,4 \pm 0,5$, з судинною деменцією – $9,1 \pm 0,77$. Середній бал у хворих з деменцією за шкалою MMSE склав $20,3 \pm 1,2$ бали, MoCA – $17,9 \pm 1,4$ бали, FAB – $11,8 \pm 1,1$ бали.

За результатами нейрокогнітивного дослідження у групах пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією виявлено достовірні відмінності (Таблиця 1).

Таблиця 1 – Показники когнітивних шкал у групах пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинною деменцією

Шкала (бали)	ХА (n = 30)	СД (n = 30)	P
MMSE	18,9 ± 0,73	21,7 ± 1,12	0,0406
MoCA	16,4 ± 0,7	19,5 ± 1,1	0,0207
FAB	12,4 ± 0,3	11,3 ± 0,42	0,0373

У пацієнтів з судинною деменцією спостерігались менш виражені інтелектуально-мнестичні порушення. За шкалою MMSE у хворих середній бал був вищий у групі з СД, ніж у групі ХА (p = 0,0406), та склав (21,7 ±

1,12), менш грубі порушення в орієнтації (7,9 ± 0,6), (5,5 ± 0,1), (p = 0,0053), пам'яті (1,3 ± 0,1), (0,66 ± 0,2) (p = 0,0058). За шкалою MoCA у хворих з СД середній бал був також достовірно вищим та склав (19,5 ± 1,1), (16,4 ± 0,7), (p = 0,0207), менш виражені розлади орієнтації (4,3 ± 0,63), (2,6 ± 0,25), (p = 0,0150) та «відстрочене відтворення» (2,6 ± 0,6), (1,2 ± 0,23), (p = 0,0334). За результатами тестування шкалою FAB було виявлено відмінності між хворими з ХА та СД (12,4 ± 0,3) (11,3 ± 0,42), (p = 0,0373), зокрема за субтестами: «концептуалізація» (2,0 ± 0,44), (1,0 ± 0,2), (p = 0,0430), «фонетична швидкість мови» (2,2 ± 0,3), (1,1 ± 0,1), (p = 0,0205).

Результати окремих тестів та субшкал, отримані серед хворих із хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними розладами, наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2 – Результати нейрокогнітивного тестування у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними розладами

Шкала (бали)	Стадія деменції	ХА (n = 16/14)	СД (n = 23/7)	P
MMSE	легка	21,2 ± 0,68	22,8 ± 0,34	0,0274
	помірна	16,1 ± 0,57	18,1 ± 0,69	0,0477
Орієнтація	легка	6,1 ± 0,57	8,5 ± 0,72	0,0200
	помірна	4,8 ± 0,3	6,0 ± 0,51	0,0435
Називання	легка	1,93 ± 0,4	2,52 ± 0,5	0,3962
	помірна	0,85 ± 0,36	1,85 ± 0,48	0,1190
Увага та рахунок	легка	3,25 ± 0,57	2,6 ± 0,49	0,3954
	помірна	2,42 ± 0,51	2,0 ± 0,33	0,5895
Пам'ять	легка	0,93 ± 0,3	1,52 ± 0,11	0,0432
	помірна	0,35 ± 0,1	0,85 ± 0,3	0,0612
Мова	легка	8,0 ± 0,25	7,47 ± 0,51	0,4187
	помірна	6,92 ± 0,26	6,42 ± 0,78	0,4535
MoCA	легка	18,1 ± 0,71	20,4 ± 0,5	0,0104
	помірна	14,5 ± 0,51	16,7 ± 0,48	0,0126
Зорово-просторові функції	легка	3,25 ± 0,44	4,26 ± 0,44	0,1249
	помірна	2,85 ± 0,36	3,14 ± 0,37	0,6199
Називання	легка	2,5 ± 0,51	2,74 ± 0,44	0,7253
	помірна	1,92 ± 0,26	2,42 ± 0,53	0,3496
Увага та рахунок	легка	4,0 ± 0,25	2,73 ± 0,44	0,0317
	помірна	2,64 ± 0,49	2,28 ± 0,48	0,6479
Мова	легка	2,25 ± 0,44	1,82 ± 0,38	0,4670
	помірна	1,71 ± 0,46	1,57 ± 0,53	0,8545
Абстракція	легка	2,0 ± 0,0	1,6 ± 0,5	0,5019
	помірна	1,5 ± 0,51	1,42 ± 0,53	0,9230
Відстрочене відтворення	легка	1,87 ± 0,34	2,96 ± 0,2	0,0056
	помірна	0,71 ± 0,27	1,71 ± 0,4	0,0487

Шкала (бали)	Стадія деменції	ХА (n = 16/14)	СД (n = 23/7)	P
Орієнтація	легка	3,43 ± 0,51	4,86 ± 0,34	0,0201
	помірна	1,64 ± 0,26	2,71 ± 0,43	0,0366
FAB	легка	13,3 ± 0,47	11,8 ± 0,38	0,0171
	помірна	11,4 ± 0,51	9,6 ± 0,53	0,0401
Концептуалізація	легка	2,7 ± 0,44	1,1 ± 0,38	0,0095
	помірна	1,0 ± 0,0	0,71 ± 0,24	0,0953
Фонетична швидкість мови	легка	2,6 ± 0,5	1,2 ± 0,42	0,0389
	помірна	0,6 ± 0,2	1,0 ± 0,0	0,1788
Динамічний праксис	легка	2,56 ± 0,51	2,43 ± 0,5	0,8607
	помірна	2,35 ± 0,49	2,14 ± 0,37	0,7816
Проста реакція вибору	легка	2,68 ± 0,47	2,6 ± 0,49	0,9105
	помірна	2,5 ± 0,51	2,2 ± 0,48	0,7125
Ускладнена реакція вибору	легка	2,62 ± 0,5	2,56 ± 0,5	0,9350
	помірна	2,5 ± 0,51	1,85 ± 0,37	0,4113
Дослідження хапальних рефлексів	легка	2,62 ± 0,5	2,47 ± 0,51	0,8407
	помірна	2,14 ± 0,36	1,57 ± 0,53	0,3782

За шкалою MMSE пацієнти з хворобою Альцгеймера легкого ступеня важкості показали нижчі результати у виконанні за даними субшкал «орієнтація» та «пам'ять». Хворі даної групи також мали гірші результати у виконанні МоСА, за рахунок субтестів на «орієнтацію» та «відстрочене відтворення». Хворі на СД показали гірший результат у субтесті «увага та рахунок». Однак, загальний бал за шкалою FAB, зокрема за субтестами «концептуалізація» та «фонетична швидкість мови» був достовірно вищим у пацієнтів з ХА у порівнянні з хворими на судинний когнітивний розлад. У пацієнтів помірного ступеня важкості достовірні відмінності у двох вищеописаних групах були виявлені за шкалами: MMSE за даними субшкал «орієнтація», МоСА – «орієнтація» та «відстрочене відтворення» з урахуванням категоріальної підказки пацієнти з хворобою Альцгеймера згадували менше слів, у порівнянні з хворими з судинними когнітивними розладами. Звертає свою увагу той факт, що у хворих з помірним ступенем важкості не було зафіксовано достовірних відмінностей між досліджуваними групами в субтестах «фонетична швидкість мови» та «концептуалізація».

Окрім цього, за проведеного подальшого поглибленого аналізу у пацієнтів обох груп було вивчено результати дослідження за шкалою ADAS-cog та встановлені особливості в

когнітивних профілях даних етіологічних варіантів когнітивних порушень. Показники значень за окремими субтестами шкали ADAS-cog у групах пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними розладами наведено у Таблиці 3.

При аналізі окремих тестів шкали ADAS-cog у пацієнтів групи з хворобою Альцгеймера за легкого ступеня важкості спостерігалися достовірні відмінності, що підтверджувалися більш гіршим виконанням завдань на «конструктивний праксис» ($1,6 \pm 0,12$), ($1,2 \pm 0,1$), ($p = 0,0146$), «згадування слів» ($6,0 \pm 0,25$), ($4,8 \pm 0,34$), ($p = 0,0128$), «впізнання слів» ($4,9 \pm 0,25$), ($3,2 \pm 0,44$), ($p = 0,0050$) та «орієнтація» ($3,8 \pm 0,4$), ($2,7 \pm 0,31$), ($p = 0,0339$). Разом з тим пацієнти з судинними когнітивними розладами мали нижчі бали у завданнях на «концентрацію та відволікання» і «закреслення цифр» ($1,9 \pm 0,28$), ($0,68 \pm 0,47$), ($p = 0,0232$).

За окремими субтестами шкали ADAS-cog за помірного ступеня, пацієнти з хворобою Альцгеймера також мали нижчі результати у виконанні завдань на «згадування слів» ($7,8 \pm 0,36$), ($6,2 \pm 0,37$), ($p = 0,0119$), «конструктивний праксис» ($3,5 \pm 0,51$), ($1,7 \pm 0,48$) ($p = 0,0369$), «впізнання слів» ($7,5 \pm 0,51$), ($5,42 \pm 0,53$), ($p = 0,0197$), «труднощі при підборі слів» ($3,5 \pm 0,41$), ($2,2 \pm 0,14$), ($p = 0,0417$) та «орієнтація» ($5,9 \pm 0,2$), ($5,1 \pm 0,3$), ($p = 0,0354$).

Таблиця 3 – Показники шкали ADAS-cog у групах пацієнтів з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними розладами (бали)

Підшкали ADAS-cog	ХА (n = 30)	СД (n = 30)	P
Завдання на повторення слів	6,9 ± 0,65	5,1 ± 0,57	0,0418
Назва предметів та пальців	2,8 ± 0,71	1,6 ± 0,38	0,0391
Команди	1,7 ± 0,3	2,2 ± 0,24	0,1983
Конструктивний праксис	2,5 ± 0,44	1,4 ± 0,21	0,0278
Ідеаторний праксис	1,6 ± 0,47	1,0 ± 0,44	0,3552
Орієнтування	4,8 ± 0,62	3,3 ± 0,3	0,0335
Завдання на впізнання слів	6,1 ± 0,74	3,7 ± 0,52	0,0103
Запам'ятовування інструкцій завдання	1,9 ± 0,36	1,1 ± 0,34	0,1116
Здібність до розмовної мови	1,8 ± 0,21	1,2 ± 0,14	0,0208
Труднощі при підборі слів при спонтанній мові	2,7 ± 0,6	1,3 ± 0,42	0,0362
Розуміння	1,7 ± 0,43	1,2 ± 0,43	0,4143
Концентрація і відволікання	1,4 ± 0,23	2,3 ± 0,37	0,0433
Закреслення цифр	1,53 ± 0,5	3,1 ± 0,5	0,0303
Проходження лабіринту	1,3 ± 0,34	1,9 ± 0,25	0,1605
Загальний бал ADAS-cog	38,9 ± 1,93	30,4 ± 2,13	0,0045

Отже, при зіставленні результатів нейрокогнітивного тестування у хворих з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними розладами за шкалою ADAS-cog, було встановлено, що найбільш значимі відмінності виявлені у завданні на повторення та впізнання слів та за субтестами орієнтація, конструктивний праксис, здібності до розмовної мови.

Обговорення. При дослідженні нейрокогнітивних профілів у хворих з хворобою Альцгеймера та судинними когнітивними порушеннями були виявлені основні збіжності та відмінності найбільш поширених типів деменції. Основними нейрокогнітивними феноменами, що мають диференціальне діагностичне значення як за легкого, так і помірного ступеня важкості є порушення просторових функцій та відстроченого відтворення з низькою ефективністю семантичного кодування. Отримані дані частково підтвердили результати попередніх проведених нейрокогнітивних досліджень у 25 країнах світу цільовою групою Європейської федерації неврологічних товариств [18, 19, 20, 21, 22].

Ранні нейрофібрилярні зміни при хворобі Альцгеймера, зазвичай відбуваються в середин-

них структурах скроневої частки. Дані багатьох досліджень показали, що дефіцит епізодичної пам'яті у хворих з хворобою Альцгеймера в значній мірі обумовлений неефективною консолидацією або збереженням нової інформації [19]. Це обумовлено дефектом кодування інформації, переходом її у довготривалу пам'ять та недостатністю вилучення інформації. Виявлені особливості проявів когнітивного розладу при судинній деменції підтверджують, що розлади пам'яті характеризуються менш тяжким дефіцитом, ніж при хворобі Альцгеймера [20]. Показано, у хворих з судинними когнітивними розладами семантична пам'ять тривалий час залишається збереженою, а на ранніх етапах переважно порушується виконавча функція, яка включає планування, труднощі з робочою пам'яттю, увагу, гнучкість розуму та зниження швидкості обробки інформації [20–22]. Наше дослідження підтверджує, що знання особливостей нейрокогнітивних профілів можуть допомогти в клінічній диференціації хвороби Альцгеймера від судинних когнітивних порушень.

Висновки

Таким чином, проаналізувавши результати нейрокогнітивного обстеження хворих з когнітивними розладами різного ступеня важкості,

вдалося встановити закономірності розвитку цього синдрому. Зокрема, при хворобі Альцгеймера на ранній стадії переважали мнестичні розлади (погіршення функції пам'яті, переважно епізодичної, особливо з затримкою відповіді). В

той час, як при судинних когнітивних розладах найбільш вираженим дефіцитом є виконавча дисфункція. Порушення пам'яті при судинному когнітивному розладі були виражені в значно меншій мірі та мали стаціонарний або прогредієнтний характер. За послідуєчого прогресування до помірної стадії ці відмінності ставали

більш стертими та досить важко розмежованими. Отже, в диференціальній діагностиці хвороби Альцгеймера та судинних когнітивних розладів, як за легкого, так і помірного ступеня важкості провідне значення надається оцінці епізодичної та семантичної пам'яті, зорово-просторових і виконавчих функцій.

References (список літератури)

1. Godefroy O, GRECOG-VASC study group, Leclercq C, Bugnicourt JM, Roussel M, Moroni C, Quaglino V et al. Neuropsychological assessment and cerebral vascular disease: the new standards. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(10): 779-85.
2. Lombardi G, Crescioli G, Cavedo E, Lucenteforte E, Casazza G, Bellatorre AG, Lista C et al. Structural magnetic resonance imaging for the early diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. doi: 10.1002/14651858.CD009628.pub2
3. Archer HA, Smailagic N, John C, Holmes RB, Takwoingi Y, Coulthard EJ, Cullum S. Regional Cerebral Blood Flow Single Photon Emission Computed Tomography for detection of Frontotemporal dementia in people with suspected dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. doi: 10.1002/14651858.CD010896.pub2
4. Wang MJ, Yi S, Han JY, Park SY, Jang JW, Chun IK, Kim SE et al. Oligomeric forms of amyloid- β protein in plasma as a potential blood-based biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):98:1-10. doi: 10.1186/s13195-017-0324-0
5. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. doi: 10.1002/14651858.CD010803.pub2
6. Bachynskaya NYU. Bolezn' Al'tsgeymera. *Neyro News: psikhonevrolohiya y neyropsykhyya*. 2011;2/1:14-23.
7. Bachynskaya N.YU. Bolezn' Al'ts-heymera. *Zhurnal nevrolohiyi im. B. M. Man'kova's'koho*. 2013. № 1. S. 88-102.
8. Pucchio AD, Vanacore N, Marzolini F, Lacorte E, Fiandra TD, I-DemObs Group, Gasparini M. Use of neuropsychological tests for the diagnosis of dementia: a survey of Italian memory clinics. *BMJ*. 2018;1-18. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017847
9. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2
10. Velayudhan L, Ryu SH, Raczek M, Philpot M, Lindesay J, Critchfield M, and Livingston G. Review of brief cognitive tests for patients with suspected dementia. *Int Psychogeriatr*. 2014;26(8):1247-1262. doi: 10.1017/S1041610214000416
11. Appels BA. and Scherder E. The diagnostic accuracy of dementia-screening instruments with an administration time of 10 to 45 minutes for use in secondary care: a systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 2010;25(4):301-316. doi: 10.1177/1533317510367485
12. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, and Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for the classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging. *Alzheimers Dement*. 2013;9(5):529-537. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.001
13. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué M i Roqué F, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementia. *Cochrane Database of Systematic*

- Reviews. 2015.
doi: 10.1002/14651858.CD010783.pub2
14. Travers C, Byrne GJ, Pachana NA, Klein K and Gray L. Validation of the inter RAI Cognitive Performance Scale against independent clinical diagnosis and the Mini-Mental State Examination in older hospitalized patients. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(5):435-439. doi: 10.1007/s12603-012-0439-8
 15. Tuijl JP, Scholte EM, de Craen AJ and van der Mast RC. Screening for cognitive impairment in older general hospital patients: comparison of the Six-Item Cognitive Impairment Test with the Mini-Mental State Examination. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(7):755-762. doi: 10.1016/j.neurol.2013.07.009
 16. Horton DK, Hynan LS, Lacritz LH, Rossetti HC, Weiner MF, Cullum CM. An Abbreviated Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for Dementia Screening. *Clin Neuropsychol*. 2015;(4):413-425. doi: 10.1080/13854046.2015.1043349
 17. Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, Belden CM, Shill HA, Sabbagh MN, The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(2):126-131. doi: 10.1159/000323867
 18. Price CC. Clock drawing in the Montreal Cognitive Assessment: recommendations for dementia assessment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):179-87. doi: 10.1159/000324639
 19. Crawford S, Whitnall L, Robertson J. and Evans J. A systematic review of the accuracy and clinical utility of the Addenbrooke's Cognitive Examination and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised in the diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27 (7):659-69. doi: 10.1002/gps.2771
 20. Freitas S, Simoes MR, Alves L, Santana I. Montreal Cognitive Assessment: Validation Study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27(1):37-43. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe
 21. Weintraub S, Wicklund AH, and Salmon DP. The Neuropsychological Profile of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(4):1-18. doi: 10.1101/cshperspect.a006171
 22. Mantioli MN, Caramelli P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2010;68(2). doi: 10.1590/S0004-282X2010000200006
 23. Yoon CW, Shin JS, Kim HJ, et al. Cognitive deficits of pure subcortical vascular dementia versus Alzheimer disease: PiB-PET-based study. *Neurology*. 2013;80:569-573. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182815485
 24. Ramirez-Gomez L, Zheng L, Reed B, et al. Neuropsychological Profiles Differentiate Alzheimer Disease from Subcortical Ischemic Vascular Dementia in an Autopsy-Defined Cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(1-2):1-11. doi: 10.1159/000477344
 25. Mantashova AM. Sravnitel'naya kliniko-neuropsychologicheskaya otsenka kognitivnykh narusheniy u patsiyentov s boleznyu Al'tsgeymera, sosudistymi i smeshannymi kognitivnymi narusheniyami, nakhodyashchikhsya na raznykh stadiyakh poznavatel'ngo defitsita. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013;XXX(3):30-36.
 26. Poletayeva KN. Osobennosti narusheniy kognitivnykh funktsiy u bol'nykh boleznyu Al'tsgeymera i sosudistoy dementsiyey Problemy stareniya i dolgoletiya. 2005;14(3):226-236.
 27. Slobodin TM, Horeva HV, Holovchenko YuI, Klymenko OV. Kliniko-nevrolohichni osoblyvosti perebihu ta kohnityvnykh porushen' pry ortostatychnyi hipotenzii u patsiyentiv iz neyrodegenerativnykh zakhvoryuvannyamy. *Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science*. 2017;11(19):4-13. doi: 10.15587/2519-4798.2017.116733
 28. Bachynskaya NyU, Rozhelyuk IF, Polyetayeva KM, Kholin VO. Zastosuvannya memantynu hidrokhlorydu u khvorykh pokhyloho viku na pochatkovykh stadiyakh sudynnoyi dementsiyi i khvoroby Al'tsgeymera. *Likars'ka sprava*. 2013;7: 80-96.

(received 16.09.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 16.09.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Чиняк Ольга Сергіївна, викладач-стажист кафедри нейрохірургії та неврології з курсами психіатрії, наркології, медичної психології, професійних хвороб, Сумський державний університет, Медичний інститут, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007, Україна;
e-mail: o.chinyak@med.sumdu.edu.ua; контактний тел.: +38(095)0630171.

Abstract

O. V. Lihonenko,
S. M. Zhdanov,
O. V. Storozhenko,
A. B. Zubaha,
I. A. Shumejko,
Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine

COMBINED ESTROGENOLIPOSOMAL THERAPY
IN COMPLEX TREATMENT OF PYOINFLAMMATORY
SOFT TISSUE LESIONS IN ELDERLY AND SENILE
PATIENTS

Introduction. Wound healing in the elderly and senile is slower than in the young, one explanation for this is a decrease in estrogen levels and poor functioning of cells involved in various phases of the wound process.

The purpose of work: to improve the results of treatment of inflammatory-purulent soft tissue lesions in elderly and senile patients by using combined estrogen liposomal therapy as combination treatment.

Materials and methods. Experimental studies and clinical observations with the use of estrogens and liposomes in the complex treatment have been performed. Wound healing was controlled using biochemical, cytological, pathomorphological, microbiological, planimetric research methods.

Results and discussion. In groups of animals treated with estrogens and liposomes, there was a statistically significant increase in the level of DNA, RNA, RNA/DNA index, oxyproline, fibroblasts, macrophages, phagocytic activity, decrease in neutrophilic granulocytes and their destructive forms, wound contraction, granulation tissue formation and wound healing compared with the control group. In patients receiving combination estrogenoliposomal therapy in combination treatment, there was a statistically significant decrease in the wound area of testosterone, neutrophilic granulocytes and their destructive forms, microbial contamination, increased levels of estrogen, estradiol, fastocrotabar instastionate acceleration of wound contraction and wound healing.

Conclusions. The use of the proposed method of treatment leads to increased biosynthetic activity of cells, reparative processes and collagen synthesis in the wound, acceleration of wound contraction, formation of granulation tissue and microbial decontamination of purulent wounds, reducing the length of hospital stay.

Key words: pyoinflammatory soft tissue lesions, elderly and senile patients, complex treatment, estrogenoliposomal therapy.

Corresponding author: storozh75@gmail.com

Резюме

О. В. Лігоненко,
С. М. Жданов,
О. В. Стороженко,

А. Б. Зубаха,

І. А. Шумейко,

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна

ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОЇ ЕСТРОГЕНО-ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАПАЛЬНО-ГНІЙНИХ УРАЖЕНЬ М'ЯКИХ ТКАНИН У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ

Вступ. Ранозагоєння у осіб похилого та старечого віку відбувається повільніше ніж у молодих, одне з пояснень цьому – зниження рівня естрогенів та неповноцінне функціонування клітин, задіяних в різних фазах ранового процесу.

Мета роботи: покращити результати лікування запально-гнійних уражень м'яких тканин у хворих похилого та старечого віку шляхом використання в комплексному лікуванні комбінованої естрогеноліпосомальної терапії.

Матеріали та методи. Виконані експериментальні дослідження та клінічні спостереження з використанням в комплексному лікуванні естрогенів та ліпосом. Контролювали рановий процес за допомогою біохімічних, цитологічних, патоморфологічних, мікробіологічних, планіметричного методів досліджень.

Результати та обговорення. В групах тварин, які отримували в комплексному лікуванні естрогени та ліпосоми відбулось статистично значиме збільшення в ділянці рани рівня ДНК, РНК, індексу РНК/ДНК, оксипроліну, фібробластів, макрофагів, фагоцитарної активності, зменшення нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, мікробної забрудненості, прискорення раневої контракції, утворення грануляційної тканини та загоєння ран у порівнянні з групою контролю. У хворих, які отримували в комплексному лікуванні комбіновану естрогеноліпосомальну терапію відбулось статистично значиме зменшення в ділянці рани рівня тестостерону, нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, мікробної забрудненості, збільшення рівня естрогенів, естрадіол/тестостеронового індексу, макрофагів, фібробластів, фагоцитарної активності, фагоцитарного індексу, прискорення раневої контракції та ранозагоєння.

Висновки. Використання запропонованого способу лікування призводить до посилення біосинтетичної активності клітин, репаративних процесів та синтезу колагену в ділянці рани, прискорення раневої контракції, утворення грануляційної тканини та процесів мікробної деконтамінації гнійної рани, скорочення терміну перебування на стаціонарному лікуванні.

Ключові слова: запально-гнійні ураження м'яких тканин, похилий та старечий вік, комплексне лікування, естрогеноліпосомальна терапія.

Автор, відповідальний за листування: storozh75@gmail.com

Вступ

Статистичні дані Організації Об'єднаних Націй за 2019 рік свідчать, що від загальної кількості людей в світі, населення похилого та старечого віку становить 11 % або 743 млн., а за тридцять років складе біля 2 млрд. осіб, тобто 22 % від усього населення світу. Прогнозується, що в Україні до 2050 р. частка літніх осіб зросте

до 38 %. За попередніми підрахунками, кількість випадків патології м'яких тканин із запально-гнійними процесами збільшиться за рахунок осіб старечого віку [1, 2].

Репарація тканин у осіб похилого та старечого віку, має свої особливості та відбувається повільніше ніж у молодих. Зниження рівня та активності статевих гормонів це один з чинни-

ків сповільнення загоєння тканин. Брак естрогенів та неповноцінне функціонування клітин, задіяних в різних фазах ранового процесу притаманне для цієї групи пацієнтів [3, 4, 5].

У пацієнтів групи старечого віку, медична корекція гіпоестрогенії та відновлення функціональної активності клітин в ділянці рани є перспективними напрямками в лікуванні ран різного походження у хворих цієї категорії [6–8].

Мета дослідження: дослідити комплексний вплив комбінованої естрогеноліпосомальної терапії на запально-гнійні ураження м'яких тканин у хворих похилого та старечого віку.

Матеріали та методи. Для розробки і апробації впливу естрогенів та фосфатиділхолінових ліпосом на перебіг та загоєння запально-гнійних уражень м'яких тканин у осіб похилого та старечого віку в клініці, були проведені експериментальні дослідження.

Дослідження виконано на базі акредитованої експериментально-біологічної клініки УМСА та віварію Полтавської державної аграрної академії на 21 вівці сокільської породи, нерепродуктивного віку, масою 40–50 кг з подальшим моделюванням запально-гнійної рани м'яких тканин та використання естрогенів та ліпосом в комплексному лікуванні запального процесу (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл експериментальних тварин по групах дослідів

Групи		К-сть тварин	Лікувальні заходи	Методи досліджень
Контрольна		3 тварин	загальноприйняте лікування	Цитологічні, мікробіологічні, патоморфологічні, біохімічні, планіметрія
Дослідні	1	6 тварин	загальноприйняте лікування + паравульнарне трансдермальне введення естрогенів («Дівігель»)	
	2	6 тварин	загальноприйняте лікування + в/в введення ліпосом («Ліпін»)	
	3	6 тварин	загальноприйняте лікування + комбіноване введення «Дівігелю» та «Ліпіну»	

Під спостереженням знаходились 116 хворих, віком 60–88 роки, які перебували на лікуванні з приводу гнійно-запальних процесів м'яких тканин. Клінічні дослідження проведені на базах Центральної районної клінічної лікарні м. Полтави, міської клінічної лікарні №3 м. Полтави, Полтавського військового гарнізонного госпіталю, в період 2017–2019 рр.

Пацієнти були розподілені на групи спостереження за статеву ознакою та застосованому лікуванню. Хворі контрольної групи (група спостереження) отримували відповідно до затверджених МОЗ клінічних протоколів лікування. В другій групі (основна група) хворі отримували аналогічне лікування поєднане з естрогеноліпосомальною комбінованою терапією.

В експериментальному та клінічному дослідженнях використовували наступні методи: з сироватки крові та в біоптатах тканин ранової поверхні визначали рівень статевих гормонів – 17-β естрадіолу та тестостерону, за допомогою метода імуноферментного аналізу та набору реагентів DRG Estradiol ELISA (США), також ТЕСТОСТЕРОН-ІФА Хема-Медика. Досліджували

рівень вільного оксипроліну (амінокислоти, що входить до складу колагену) у надосадовій рідині гомогенату тканин з ділянки рани, це виконували за методикою Штегемана в модифікації Л. І.Слуцького (1969). Визначення РНК та ДНК проводили за методикою Н.Г. Трудолюбової (1977). В експерименті вказані показники фіксували на момент нанесення рани та на 1-у, 7-у та 14-у добу загоєння рани. Під час клінічного дослідження це робили на 1-у, 3-ю, 7-у та 14-у добу. Проводили видову верифікацію та кількісну оцінку мікрофлори, виділеної з рани. Цитологічне дослідження проводили за допомогою метода мазків-відбитків за методикою М. П. Покровської та М. С.Макарова (1942) в модифікації Д. М.Штейнберга (1948). Патоморфологічне дослідження ділянок тканин з ранового дефекту виконували за Меркуловим Г. А. (1969). Швидкість епітелізації вимірювали планіметричним методом з розрахунком індексу Л. Н. Попової (1942).

Одержані результати статистично оброблювались за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA 7 (StatSoft), SPSS for Windows

16,0 (SPSS inc) на персональному IBM-сумісному комп'ютері.

Результати та обговорення

Важливими показниками, що свідчать про безпечність застосування естрогенів та ліпосом в комплексному лікуванні гнійних ран являється рівень статевих гормонів (17- β естрадіолу та тестостерону) в сироватці крові. Рівень 17- β естрадіолу та тестостерону в сироватці крові до та під час лікування в усіх групах тварин статистично значимо не змінювався.

На 7-у та 14-у добу в усіх дослідних групах тварин відмічено зростання рівня РНК в межах $0,52 \pm 0,02$ мг/г – $0,92 \pm 0,02$ мг/г ($p = 0,028$), в той час як в контрольній групі цей показник вірогідно не зріс ($p = 0,108$).

На 1-у добу відбулось зниження рівня ДНК в усіх групах з $0,66 \pm 0,07$ мг/г тканини до $0,47 \pm$

$0,06$ мг/г тканини ($p < 0,001$). Статистичної різниці між групами, яка впливала на результат, не зафіксовано. На 7-у та 14-у добу в усіх дослідних групах тварин відмічено зростання рівня ДНК в межах $0,87 \pm 0,03$ мг/г тканини ($p = 0,028$), в контрольній групі цей показник вірогідно не підвищився ($p = 0,108$).

Отримані дані доводять, що використання в лікуванні гнійного ранового процесу, естрогенів та ліпосом призводить до статистично значимого збільшення рівня РНК, ДНК та індексу РНК/ДНК, а отже біосинтетичної активності клітин та процесів загоєння в ділянці рани на 7-у та 14-у добу у порівнянні з контрольною групою, що більш виражені при їх комбінованому застосуванні (рис. 1).

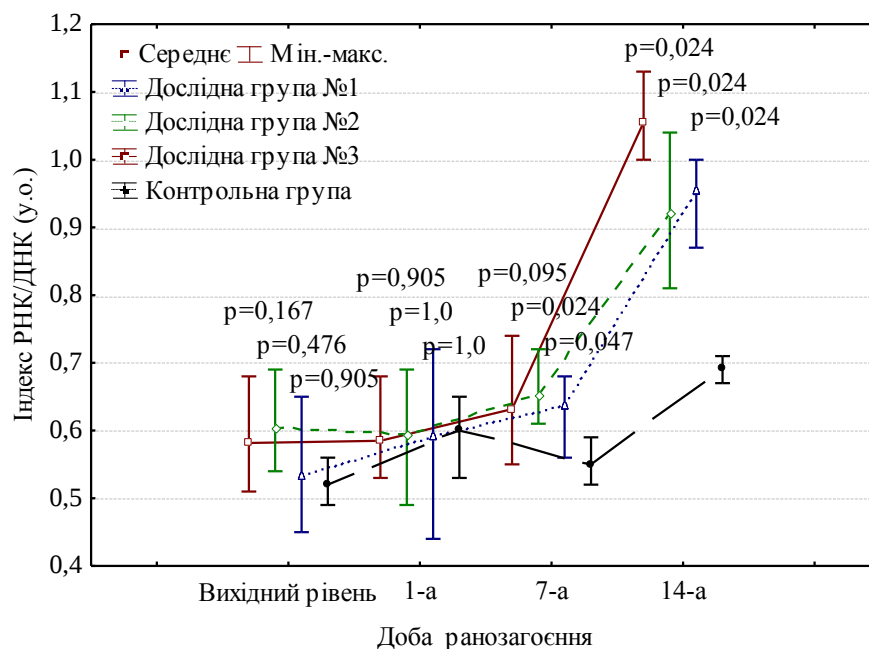


Рисунок 1 – Динаміка індексу РНК/ДНК

На першу добу в усіх групах тварин було відмічено вірогідне зниження рівню оксипроліну в біоптатах ран тварин, а на 7-у та 14-у добу в дослідних групах тварин відмічено вірогідне ($p = 0,028$) зростання рівня оксипроліну. В контрольній групі цей показник вірогідно не підвищився ($p = 0,108$).

Цитологічним дослідженням встановлено, що в дослідних групах тварин у порівнянні з контрольною відбувається значне статистичне зменшення рівня нейтрофільних гранулоцитів (на 14,8 %) та їх деструктивних форм (на 29,4 %), зростання фагоцитуючих форм нейтрофільних гранулоцитів (на 19,8 %), макрофагів (на 71,5 %), фібробластів (на 91,4 %) лімфоцитів (лише в групі № 3) (на

40,5 %), фагоцитарного індексу (на 19,8 %) та фагоцитарної активності (на 22,6 %). Переважав завершений характер фагоцитозу та регенеративні типи цитогам. Крім того в групі, що отримувала комбінацію естрогенів та ліпосом у порівнянні з групою, яка отримувала ліпосоми на 3-ю добу, зафіксовано зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів на 6,9 % ($p = 0,024$), збільшення кількості лімфоцитів, макрофагів та фібробластів відповідно на 64,7 % ($p = 0,024$), 54 % ($p = 0,024$) та 66,7 % ($p = 0,024$).

На підставі цитогам отримані дані свідчать про протизапальну та репаративну дію естрогенів та ліпосом при їх використанні в комплексному

застосуванні для лікування гнійно-запальних ран, які більш виражені при їх поєднаному застосуванні.

Патоморфологічні дослідження показали, що в дослідних групах тварин відбувалось пришвидшення утворення грануляційної тканини та створення сформованого рубця у порівнянні з групою контролю, яке більш виражене в групі, яка отримувала комбінацію естрогенів та ліпосом.

Планіметричним дослідженням ран доведено, що у всіх групах піддослідних тварин в процесі ранової репарації індекс Попової поступово збільшувався ($p < 0,001$), але у порівнянні з контрольною групою в групі №1 цей показник був вищим на 7-у добу в 2,3 рази ($p = 0,024$), 14-у добу – в 1,2 рази ($p = 0,261$), групі №2 – відповідно в 1,6 ($p = 0,024$), 1,3 ($p = 0,024$) та 1,4 ($p = 0,024$) рази, в групі №3 – в 2,5 ($p = 0,024$), 1,3 ($p = 0,048$) та 1,5 ($p = 0,048$) рази. За допомогою планіметричного дослідження доведено, що індекс Попової статистично збільшився після використання естрогенів та ліпосом в комплексному лікуванні гнійно-запальних ран у тварин. Збільшення індексу зафіксовано на 3-у, 7-у, 10-у та 14-у добу у порівнянні з тваринами, які отримували лише загальноприйняте лікування.

Таким чином, дані планіметрії свідчать, що використання естрогенів та ліпосом у поєднаному лікуванні гнійних ран тварин прискорює ранову контракцію та репарацію, що більш виражені при їх комбінованому застосуванні.

Під час мікробіологічного дослідження встановлено, що мікробна забрудненість ран тварин, яким в комплексному лікуванні застосовували ліпосоми, була меншою у порівнянні з контрольною групою – на 65,33 % ($p = 0,024$), естрогени – на 65,96 % ($p = 0,024$), комбінацію естрогенів та ліпосом – на 87,5 % ($p = 0,024$). Крім того комбіноване застосування естрогенів та ліпосом зменшило мікробну контамінацію ран у порівнянні з тваринами, яким застосовували ліпосоми – на 63,92 % ($p = 0,015$) та естрогени – на 63,26 % ($p = 0,026$).

Проведений мікробіологічний аналіз свідчить, що використання в лікуванні гнійних ран естрогенів та ліпосом призводить до статистично значимого зменшення кількості мікроорганізмів в ділянці рани, яке більш виражене при їх застосуванні.

Позитивні результати експериментальних досліджень дали підставу до застосування комбінованої естрогеноліпосомальної терапії (ЕЛТ) в ком-

плексному лікуванні гнійних ран у осіб похилого та старечого віку.

Хворі контрольної групи отримували загальноприйняте комплексне лікування. Хворим основної групи до комплексного лікування додавали комбіновану естрогеноліпосомальну терапію за розробленою нами методикою. В першу фазу ранового процесу призначали естрадіолвміщуючі препарати у вигляді трансдермального гелю («Ді-вігель») – паравульнарно в терапевтичних дозах (0,5–1 мг естрадіолу) 1 раз на добу упродовж 7 днів та фосфатидилхоліновий ліпосомальний препарат вітчизняного виробництва «Ліпін-Біолік», який вводили внутрішньовенно крапельно в дозі 500 мг на 50 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 7 днів. В другу та третю фазу ранового процесу в рану додатково вводили 1 раз на добу на 5–6 годин серветки, змочені у естрогеноліпосомальну суміш, яку виготовляли безпосередньо перед її застосуванням, шляхом змішування та інтенсивного струшування в шутель-камері впродовж 20 хвилин 0,5–1 мл 0,1 % розчину естронону (фолікуліну) та 500 мг ліпосомального препарату ліпін в 50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду до утворення однорідної суспензії, упродовж 7–10 днів [9, 10].

Клінічна картина перебігу запально-гнійних уражень, загально лабораторні показники хворих суттєво не відрізнялись від описаних в літературних джерелах.

Під час загоєння ран спостерігали, що у хворих основної групи больовий синдром тривав менше – у чоловіків на 3,1 доби, у жінок – на 2,6 доби, наявність паравульнарних тканин – відповідно на 2,4 та 2,9 доби, очищення ран відбулось швидше на 2,7 та 3,2 доби, поява активних грануляцій – на 2,8 та 3,3 доби та загоєння ран – на 2,6 та 3,4 доби. В обох групах хворих рівень статевих гормонів в сироватці крові не перевищував верхніх меж фізіологічних значень норми, що свідчить про безпечність їх застосування (рис. 2, 3).

Рівень 17-β естрадіолу в ділянці рани у чоловіків основної групи зріс на 3-ю добу на 43,2 %, на 7-у добу – на 73 % та на 14-у добу – на 95,7 %, контрольної групи – відповідно на 14 %, 34,1 % та 38,4 %. У жінок основної групи рівень 17-β естрадіолу в ділянці рани зріс на 3-ю добу на 27,4 %, на 7-у добу – на 68,2 % та на 14-у добу – на 105,2 %, контрольної групи – відповідно на 13,1 %, 34 % та 53,4 % ($p < 0,001$).

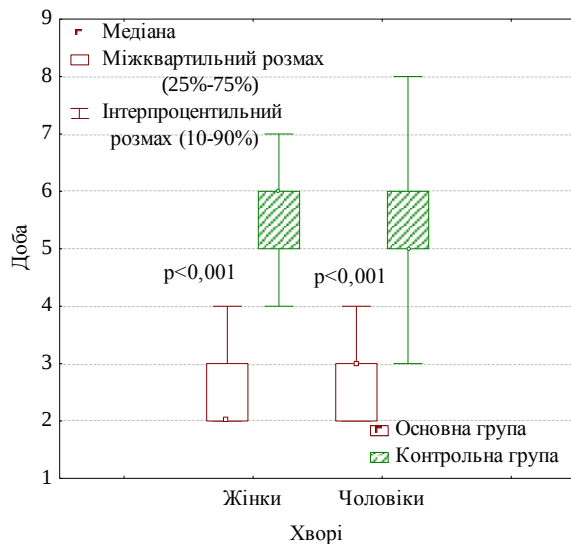


Рисунок 2 – Терміни очищення ран

Рівень тестостерону в ділянці рани у чоловіків основної групи знизився на 3-ю добу на 17,7 %, на 7-у добу – на 31,1 % та на 14-у добу – на 40,8 %, контрольної групи – відповідно на 16,1 %, 33,8 % та 36,1 %. У жінок основної групи рівень тестостерону в ділянці рани знизився на 3-ю добу на 15,6 %, на 7-у добу – на 28,8 % та на 14-у добу – на 36,7 %, контрольної групи – відповідно на 15,2 %, 31,3 % та 34,6 %.

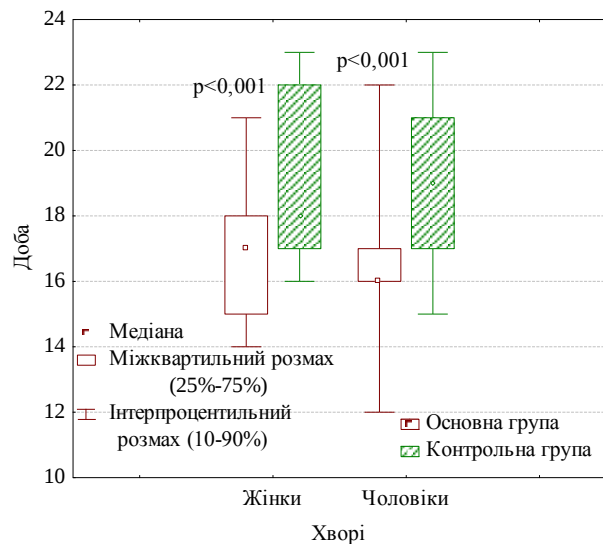


Рисунок 3 – Терміни загоєння ран

В процесі репарації ран, у всіх групах хворих відбувалось локально, в ділянці рани підвищення рівня естрадіол/тестостеронового індексу, що статистично зафіксовано. Цей показник свідчить про зворотно-пропорційну залежність між естрадіол-тестостероновим індексом та проявом запального процесу в рані. Таким чином, естрадіол/тестостероновий індекс є маркером гнійно-запалення та може бути використаний для прогнозу перебігу гнійно-запального процесу.

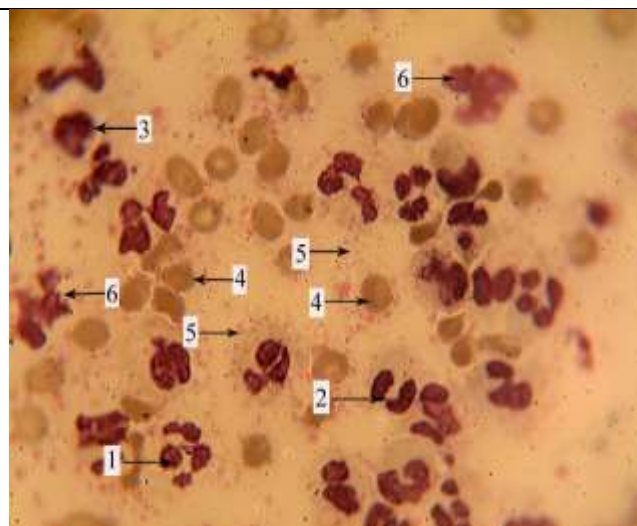


Рисунок 4 – Деструктивно-запальний тип цитограми. Хворий контрольної групи. Мазок-відбиток з рани на 7 добу перебігу загоєння рани.

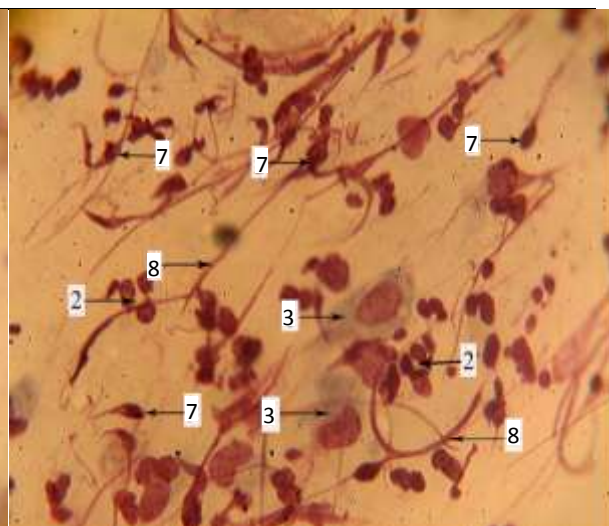


Рисунок 5 – Запально-регенераторний тип цитограми. Хворий дослідної групи. Мазок-відбиток з рани на 7-у добу перебігу гнійної рани.

Забарвлення за Романовським-Гімза. 36×1500 .

1– деструктивний нейтрофільний гранулоцит; 2– фагоцитуючі нейтрофільні гранулоцити; 3– макрофаги; 4 – еритроцити; 5–мікроорганізми; 6– клітинний детрит; 7– фібробласти; 8– колагенові волокна.

Спираючись на цитологічне дослідження доведено, що при застосуванні гормонів відбувається зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів та їх деструктивних форм, збільшення кількості макрофагів, лімфоцитів та фібробластів. Спостерігається фагоцитарна активність та зростає фагоцитарний індекс. Одночасно зменшується кількість дегенеративного та незавершеного фагоцитозу із подальшим збільшенням завершеного фагоцитозу. Зменшення кількості деструктивних та збільшення регенераторних типів цитогам, свідчить про активізацію процесів фагоцитозу, нормалізацію запальної реакції місцевих тканин та посилення репаративних процесів в

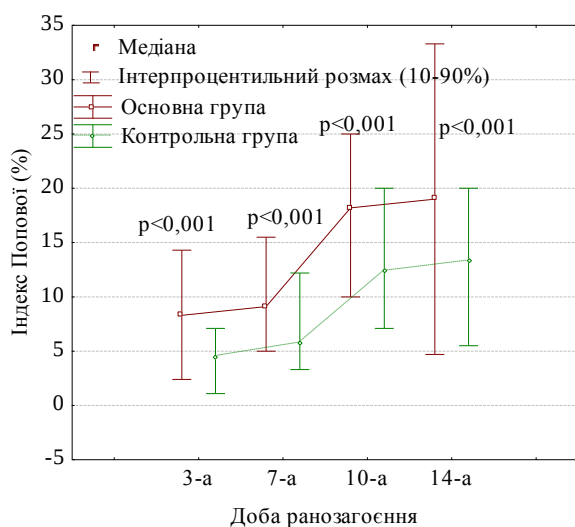


Рисунок 6 – Планіметрія ран (чоловіки)

Проведений мікробіологічний аналіз доводить, використання естрогенноліпосомальної терапії у лікуванні гнійно-запальних ран призводить до значущого, статистичного зменшення мікробної контамінації локально в ділянці рани.

Висновки

1. Застосування в лікувальному комплексі комбінованої естрогенноліпосомальної терапії щодо запально-гнійних уражень м'яких тканин у хворих похилого та старечого віку призводить до посилення біосинтетичної активності клітин, пришвидшення репаративних процесів та збільшення синтезу колагену в ділянці ран, прис-

ділянці рани (рис. 4, 5).

Планіметричними дослідженнями доведено, що у всіх групах хворих в процесі ранозагоєння індекс Попової збільшувався ($p < 0,001$). Хворі, які отримували в комплексному лікуванні комбіновану естрогенноліпосомальну терапію у порівнянні з хворими контрольної групи цей показник був вищим у чоловіків на 3-ю добу в 1,8 рази ($p < 0,001$), на 7-у добу – в 1,5 рази ($p < 0,001$), на 10-у добу – в 1,4 рази ($p < 0,001$), на 14-у добу – в 1,6 рази ($p < 0,001$), у жінок – відповідно в 1,5 ($p = 0,004$), 1,2 ($p = 0,045$), 1,2 ($p = 0,037$) та 1,5 рази ($p < 0,001$) (рис. 6, 7).

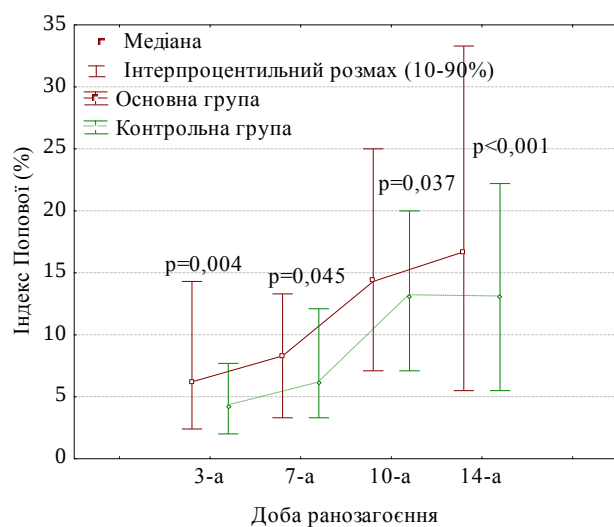


Рисунок 7 – Планіметрія ран (жінки)

Порівняння з хворими контрольної групи свідчить про опосередковану дію застосованих лікарських препаратів на мікробну деконтамінацію гнійної рани.

корення раневої контракції з утворенням грануляційної тканини та процесів мікробної деконтамінації гнійної рани.

2. Запропонований нами спосіб лікування дозволив скоротити термін загоєння ран та перебування хворих на стаціонарному лікуванні (чоловіків – на $2,87 \pm 0,68$, жінок – на $3,39 \pm 0,74$ доби).

References (список літератури)

1. Dvoretzky LI, Iakovlev SV. Pozhiloy bolnoy i infetsia [An elderly patient and infection] GEOTAR Media: Publ., 2008. 362 p.
2. Briskin BS, Puzhin SN, Kostushenko LN, Khirurgicheskie bolezni v geriatrii [Surgical

diseases in geriatrics]. M Binom: Publ., 2006. 336 p.

3. Abaev JK, Spravochnik khirurga: Rany i ranevaya infetsia [Surgeon Directory:

- Wounds and wound infection]. Phenix: Publ., 2006. 427p.
4. Gilliver SC Ashworth JJ Ashcroft GS. The hormonal regulation of cutaneous wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):56-62. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.09.012
 5. Hardman MJ, Ashcroft GS. Hormonal influences on wound healing: a review of current experimental data. *Wounds.* 2005;17(11):313-320. doi: 10.1210/en.2007-1042
 6. Sharer TI, Kreines VM, Golubchikov NA. [The use of a suspension of liposomes in an experimental local purulent process]. *Surgery.* 1988; (4):30-34. doi: 10.3109/08982109409037043
 7. Gerstein AD, Phillips TJ, Rogers GS, Gilchrist BA. Wound healing and aging *Dermatol Clin.* 1993 Oct; 11 (4): 749-57. doi.org/10.1016/S0733-8635(18)30227-4
 8. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MW. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. *Am J Pathol.* 1999;155(4):1137-1146. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65217-0
 9. Ligonenko OV, Digtyar II, inventors; assignee. Sposib licuvanya gniynich ran myakich tcanin u osib pohilogo ta starechogo viku [A method of treating purulent soft tissue wounds in the elderly and senile]. Ukrainian patent no. 37381 A61B17/00, 2008 Nov 25.
 10. Ligonenko OV, Digtyar II, inventors; assignee. Sposib licuvanya gniynich ran myakich tcanin u osib pohilogo ta starechogo viku [A method of local treatment of purulent soft tissue wounds in the elderly and senile]. Ukrainian patent no. 38418 A61B17/00, 2009 Jan12.

(received 05.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 05.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Лігоненко Олексій Вікторович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургії з доглядом за хворими, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011

tel. +38(05322)2-68-74,

E-mail: oligonenko@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-2772-2244>

Стороженко Олексій Володимирович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії з доглядом за хворими, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011

tel. +38(05322)2-68-74,

E-mail: storozh75@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-4061-1650>

Зубаха Анатолій Борисович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії з доглядом за хворими, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011

tel. +38(05322)2-68-74,

E-mail: zubacha@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-2528-6805>

Шумейко Ігор Анатолійович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії з доглядом за хворими, Українська медична стоматологічна академія, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011

tel. +38(05322)2-68-74,

E-mail: doctorfender@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-0755-3073>

Жданов Сергій Миколайович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, медичного інституту СумДУ

Адреса: 40030 Україна, Суми, вул. Марко Вовчок 2

Тел. 0501701364

e-mail s.zhdanov@med.sumdu.edu.ua

Abstract

¹I. M. Lukavenko,

¹A. V. Kolnoguz,

²M. O. Kyrychenko,

¹O. V. Ataman,

¹V. Yu. Harbuzova,

¹Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

²Municipal Non-Commercial Or-
ganization "Clinical Hospital № 5"
of Sumy City Council

ASSOCIATION BETWEEN THE RS801460-POLYMORPHISM
IN THE SRA1 GENE AND THYROID NODULES AMONG
UKRAINIAN WOMEN WITH PROLIFERATIVE TYPE
OF BENIGN BREAST DYSPLASIA WITHOUT ATYPIA

Introduction. As it was revealed, the greater part of the human genome is represented by non-coding sequences. They also include long non-coding RNAs (lncRNAs). SRA1 is one of its representatives. This lncRNA affects steroid hormones receptors by activating their transcriptional activity. Thereby, SRA1 can be involved in pathogenesis of steroid-responsive tissues tumors.

Purpose. To study the association between the SRA1 rs801460-polymorphism and the development of thyroid nodules in Ukrainian females with proliferative type of benign breast dysplasia (BBD) without atypia.

Materials and methods. 117 patients with proliferative type of BBD without atypia were enrolled into the study. They were divided into two comparison groups: 12 subjects with thyroid nodules and 105 subjects with no thyroid nodules. All patients were diagnosed on an outpatient basis by a licensed surgeon (license AG No. 600519). The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis was used for SRA1 rs801460-polymorphism genotyping. Statistical data processing was performed using Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 25.0, Chicago, IL, USA).

Results. The distribution of CC-homozygotes, CT-heterozygotes and TT-homozygotes in patients with thyroid nodules was 1 (8.3 %), 11 (91.7 %) and 0 (0 %), respectively. The distribution of genotypes in the group without thyroid nodules was 38 (36.2 %), 51 (48.6 %) and 16 (15.2 %), respectively. Significant difference was found in genotypes distribution between patients with and without nodules ($P = 0.017$). Multivariable logistic regression has shown that CT-genotype has lower thyroid nodules risk compared to CC- and TT-genotypes ($P = 0.020$, OR = 0.083, 95% CI = 0.010-0.681).

Conclusion. A statistically significant association was found between SRA1 rs801460-polymorphism and thyroid nodules occurrence in Ukrainian females with proliferative type of BBD without atypia. Individuals with CT-genotype have less risk of thyroid nodules development compared to homozygotes (CC and TT).

Keywords: SRA1, rs801460-polymorphism, benign breast disease, thyroid nodule.

Corresponding author: kolnoguz.aliona@ukr.net

Резюме¹І. М. Лукавенко,¹А. В. Колногуз,²М. О. Кириченко,¹О. В. Агаман,¹В. Ю. Гарбузова,¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна;²Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня № 5» Сумської міської ради**ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФІЗМУ RS801460 ГЕНУ SRA1 З ВИНИКНЕННЯМ ВУЗЛІВ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД УКРАЇНСЬКИХ ЖІНОК З ПРОЛІФЕРАТИВНИМ ТИПОМ ДОБРОЯКІСНОЇ ДИСПЛАЗІЇ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ БЕЗ АТИПІЇ**

Вступ. Як було виявлено, більша частина людського геному представлена некодуючими послідовностями. Вони включають також і довгі некодуючі РНК (днРНК), представником яких є SRA1. Ця днРНК взаємодіє з рецепторами стероїдних гормонів, активуючи їх транскрипційну активність. Таким чином, SRA1 може брати участь у патогенезі пухлин гормон-чутливих тканин.

Мета. Вивчити зв'язок між поліморфізмом rs801460 гена SRA1 та розвитком вузлів щитовидної залози серед українських жінок з проліферативним типом доброякісної дисплазії молочної залози (ДДМЗ) без атипії.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 117 пацієнтів з проліферативним типом ДДМЗ без атипії. Вони були поділені на дві групи порівняння: 12 об'єктів з вузлами щитовидної залози та 105 – без. Обстеження та лікування усіх пацієнтів проводив ліцензований хірург (ліцензія АГ № 600519). Полімеразна ланцюгова реакція з аналізом довжин рестрикційних фрагментів була використана для генотипування SRA1 rs801460-поліморфізму. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення «Статистичний пакет для соціальних наук» (SPSS, версія 25.0, Чикаго, Іллінойс, США).

Результати. Розподіл СС-гомозигот, СТ-гетерозигот та ТТ-гомозигот у пацієнтів із вузлами щитовидної залози становив 1 (8.3%), 11 (91.7%) та 0 (0%) відповідно. Розподіл генотипів у групі пацієнтів без вузлів щитовидної залози становив 38 (36.2%), 51 (48.6%) та 16 (15.2%) відповідно. Встановлено статистично значущу різницю у розподілі генотипів між пацієнтами з вузлами та без них ($P = 0.017$). Мультиваріабельна логістична регресія показала, що СТ-генотип має нижчий ризик виникнення вузлів щитовидної залози порівняно з СС- та ТТ-генотипами ($P = 0.020$, $OR = 0.083$, 95% ДІ = 0.010-0.681).

Висновок. Було виявлено статистично значущий зв'язок між SRA1 rs801460-поліморфізмом та появою вузлів щитовидної залози серед українських жінок з проліферативним типом ДДМЗ без атипії. Особи з СТ-генотипом мають менший ризик розвитку вузлів щитовидної залози порівняно з гомозиготами (СС та ТТ).

Ключові слова: SRA1, rs801460-поліморфізм, доброякісна дисплазія молочної залози, вузол щитовидної залози.

Автор, відповідальний за листування: kolnoguz.aliona@ukr.net

Introduction

It was reported that only 2 % of the human genome encodes proteins. The remaining part can be represented by non-coding sequences. One of the key molecular factors of tumorigenesis is exactly non-coding RNAs. The steroid receptor RNA activator 1 (SRA1) is a long non-coding RNA that can act

through the steroid hormone receptors transactivation [1, 2]. Thus, a potential role for SRA1 in the pathogenesis of hormone-sensitive tissue tumors is suggested, for example, mammary gland.

According to the World Health Organization (WHO), breast cancer (BC) is the first most common cause of cancer mortality among females in Ukraine.

Therefore, it is very important to prevent the development of this pathology in time and early diagnosis is critical [3]. Due to this, pre-cancerous mammary conditions are detected, for example, benign breast dysplasia (or benign breast disease).

BBD is a heterogeneous group of lesions that includes all non-cancerous conditions of the breast [4]. It is one of the most important risk factors for BC. BBD is divided into non-proliferative disease, a proliferative disease without atypia, and proliferative disease with atypia. The presence of proliferation and atypia increases the risk of BC [5].

Luo et al. and Schonfeld et al. have found that BBD can be associated with a thyroid cancer increased risk [4, 6]. Also, it has been identified that patients with history of a thyroid cancer have an increased risk of BC [7]. This may mean that a common mechanism lies in the pathogenesis of BBD

and thyroid cancer. However, which ones have not yet been established. These authors studied postmenopausal women and thyroid cancer. Unlike them, we decided to check whether BBD in women, regardless of menopause, is associated with thyroid nodules. Thus, the purpose of our study is to establish whether there is an association between the *SRA1* rs801460-polymorphism and the development of thyroid nodules in Ukrainian females with a proliferative type of BBD without atypia.

Materials and methods

Study population

The whole venous blood of 117 Ukrainian women with a proliferative type of BBD without atypia (mean age [$\pm$ SD] 30.43 ± 9.22) was used for the study. 12 subjects with thyroid nodules (mean age 33.92 ± 14.18) were identified among them (Table 1).

Table 1 – Clinical characteristics of the BBD patients with and without thyroid nodules

Parameter	With (n = 12)	Without (n = 105)	P	F
Age, years	33.92 $\pm$ 14.18	30.03 $\pm$ 8.48	0.167	10.449
Weight, kg	66.92 $\pm$ 14.93	58.11 $\pm$ 9.05	0.004	10.575
Growth, cm	170.67 $\pm$ 10.5	165.95 $\pm$ 6.24	0.024	9.755
BMI, kg/m ²	22.83 $\pm$ 3.93	21.09 $\pm$ 2.99	0.146	2.147

BBD – benign breast dysplasia; n – number of cases; BMI – body mass index; P – indicator of statistical significance; F – the ratio of the between-class scatter to the within-class scatter. Quantitative variables were compared by *t*-test.

Each BBD patient was diagnosed on an outpatient basis by a licensed surgeon (license AG No. 600519). The study did not include subjects with non-proliferative benign breast disease, no features of genetic predisposition to breast diseases, or the patients who refused to participate. All patients underwent surgical treatment at the clinical sites of the Department of Surgery with a Course of Pediatric Surgery and Urology of the Sumy Regional Oncology Center. The Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research of the Sumy State University performed molecular genetic research. All subjects with thyroid nodules had TI-RADS 3 (Thyroid Imaging Reporting and Data Systems classification).

The study protocol and final morphological diagnosis complied with the European Convention of Human Rights and Biomedicine, the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 616 dated 03.08.2012.

The voluntary informed written consent was received from all patients.

Genotyping

The whole venous blood of 117 subjects was used in the study. DNA extraction was performed using the GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific, USA). The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP) was used for the *SRA1* rs801460 single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping. The essence of *SRA1* rs801460-polymorphism is the replacement of Cytosine (C) to Thymine (T) in the 140,552,345th position of chromosome 5 [8]. The following specific primers were selected: forward – 5'(140552495)TTT TTA GTA GAG ACA GGG TTT TGC C(140552471)3' and reverse – 5'(140552318)ACT CTA CGC CAG ACA ATA TGC TAT G(140552342)3'.

To separate the restriction products, the horizontal electrophoresis (10 V/cm) in 2.5% agarose

gel with the addition of a bromide ethidium solution (10 mg/ml) was used.

Statistical analysis

The Statistical Package for Social Science software (SPSS, version 25.0, Chicago, IL, USA) was used to perform all calculations. Kolmogorov–Smirnov test confirmed the normal distribution. It was used chi-square (χ^2) test and two-tailed Student's *t*-test in the study. The logistic regression estimated the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) in the framework of additive, dominant and over-dominant models of inheritance. It was used multivariable logistic regression for age and BMI adjustments. It was accepted $P < 0.05$ value as significant.

Results

There were 12 subjects (mean age 33.92 ± 14.18) with and 105 subjects (mean age 30.03 ± 8.48) without thyroid nodules in patients with a proliferative type of BBD without atypia. No significant differences were found in mean age as well as in BMI in comparison groups ($P > 0.05$). At the same time, significant difference was found in average weight ($P = 0.004$) and growth ($P = 0.024$) between these two groups (Table 1).

It was revealed no significant differences in height of the glandular and fibroglandular parts of the breast ($P > 0.05$) (Table 2).

Table 2 – Breast structure of the BBD patients with and without thyroid nodules

Parameter	With (n = 12)	Without (n = 105)	P	F
Height of the glandular part of the breast (mm)	17.17 ± 4.63	15.10 ± 4.02	0.752	0.100
Height of the fibroglandular part of the breast (mm)	21.58 ± 4.25	19.07 ± 4.29	0.991	< 0.001

BBD – benign breast dysplasia; n – number of cases; P – indicator of statistical significance; F - the ratio of the between-class scatter to the within-class scatter. Quantitative variables were compared by *t*-test.

The differences in the *SRA1* rs801460 SNP genotype distribution in individuals with a proliferative type of BBD without atypia depending on the thyroid nodules occurrence are shown in Table 3. There were 11 estimated cases (91.7 %) of CT-genotype, 1 case (8.3 %) of CC-genotype and 0 – of TT-genotype in patients with thyroid nodules.

Fifty-one subjects (48.6 %) of CT-heterozygotes, 38 subjects (36.2 %) of CC-homozygotes and 16 (15.2 %) – of TT-homozygotes were revealed among patients without thyroid nodules. It was found a statistically significant differences ($\chi^2 = 8.110$; $P = 0.017$).

Table 3 – The presence of thyroid nodules in patients with proliferative type of BBD without atypia depending on the *SRA1* rs801460 SNP genotypes

Genotype	With, n (%)	Without, n (%)
T/T	0 (0)	16 (15.2)
C/T	11 (91.7)	51 (48.6)
C/C	1 (8.3)	38 (36.2)
Together	12 (100)	105 (100)

$\chi^2 = 8.110$; $P = 0.017$

BBD – benign breast dysplasia; n – number of cases; P – indicator of statistical significance. Categorical variables were compared by χ^2 -test

The results of the association analysis between the *SRA1* rs801460-polymorphism and the thyroid nodules development in patients with a proliferative type of BBD without atypia are summarized in Table 4. Significant association between *SRA1* rs801460 SNP and thyroid nodules was revealed under over-dominant ($P = 0.021$, OR = 0.086, 95% CI = 0.011-0.689) and additive ($P = 0.048$, OR = 0.122, 95% CI

= 0.015-0.986 – for CT- and CC-genotypes) models of inheritance. After adjusting for covariates of age and BMI genotypic association of rs801460 SNP remained only under over-dominant ($P = 0.020$, OR = 0.083, 95% CI = 0.010-0.681) model. According to this, the CT-genotype has lower thyroid nodule risk compared to CC- and TT-genotypes in patients with a proliferative type of BBD without atypia.

Table 4 – Analysis of the association between the SRA1 rs801460-polymorphism and the thyroid nodules in patients with proliferative type of BBD without atypia

Model	P _c	OR _c (95% CI)	P _a	OR _a (95% CI)
Dominant	0.085	0.160 (0.020-1.290)	0.096	0.168 (0.020-1.371)
Over-dominant	0.021	0.086 (0.011-0.689)	0.020	0.083 (0.010-0.681)
Additive	0.048	0.122 (0.015-0.986)	0.059	0.131 (0.016-1.079)

BBD – benign breast dysplasia; P_c: crude P value; OR_c: crude odds ratio; CI: confidence interval; P_a: P value adjusted for age and BMI; OR_a: adjusted odds ratio

Discussion

The association between SRA1 rs801460-polymorphism and the development of thyroid nodules in patients with a proliferative type of BBD without atypia was checked in this study. The SRA1 is located at reverse strand of chromosome 5 (5q31.3) and has a 687 bp core sequence [8, 9].

SRA1 was discovered in 1999 by Lanz et al. [10]. They concluded that the main mechanism of its action is the coactivation of steroid hormone receptors. Therefore, a potential role of SRA1 in the pathogenesis of hormone-sensitive tissue tumors was suggested. After that, these scientists generated a transgenic-mouse model with SRA1 overexpression, whereby cell proliferation and apoptosis were found. Nevertheless, they elicited that its overexpression does not lead to tumor progression, because increased cell proliferation causes apoptosis [1].

Cooper et al. reported that SRA1 overexpression has a statistically significant association with breast tumors with higher progesterone receptor contents. In contrast to Lanz et al., they found that the SRA1 may be involved in tumorigenesis and breast cancer

progression [11].

Among all the SRA1 polymorphisms, we chose rs801480, the essence of which is the C to T replacement in the 140,552,345th position of the (+)chain of chromosome 5 [8]. Yan et al. studied the association between SRA1 rs10463297 and rs801460 SNPs and breast cancer development. They identified rs801460 GA-, AA-, and GA- + AA-genotypes, as well, as rs10463297 TC- and TC- + CC-genotypes associated with estrogen receptor (ER) positivity in BC patients [2].

Interestingly, tumor processes in mammary and thyroid glands are associated. Luo et al. investigated the possible association between BBD and thyroid cancer development. They established that postmenopausal females with BBD had an increased risk of thyroid cancer than females without BBD [4]. The same conclusion was made by Schonfeld et al. [6]. Patients with a thyroid cancer history also can have an increased risk of BC. Thyroid cancer survivors were found by Kuo et al. to have a higher risk for breast cancer development than the general population [7].

Conclusions

1. There is an association between SRA1 rs801460-polymorphism and the development of thyroid nodules in Ukrainian females with proliferative type of BBD without atypia.

2. The SRA1 rs801460 CT-heterozygotes have lower thyroid nodules risk compared to CC- and TT-homozygotes.

Prospects for future research

There are not so many studies on SRA1 and its role in various diseases. Therefore, we need to keep exploring this, as well, as common mechanisms of thyroid and benign breast diseases pathogenesis. Also, further studies are necessary to expand the comparison groups and explore other SRA1 polymorphisms.

References

- Lanz RB, Chua SS, Barron N, Soder BM, DeMayo F and O'Malley BW. Steroid receptor RNA activator stimulates proliferation as well as apoptosis in vivo. *Molecular and cellular biology*. 2003;23(20):7163-7176. doi: 10.1128/mcb.23.20.7163-7176.2003
- Yan R, Wang K, Peng R, Wang S, Cao J, Wang P et al. Genetic variants in lncRNA SRA and risk of breast cancer. *Oncotarget*.

- 2016;7(16):22486-96.
doi: 10.18632/oncotarget.7995
3. World Health Organization [Internet]. Available from: https://www.who.int/cancer/country-profiles/ukr_en.pdf?ua=1
 4. Luo J, Hendryx M, Nassir R, Cheng T-YD, Lane D, Margolis KL. Benign breast disease and risk of thyroid cancer. *Cancer Causes Control*. 2017;28(9):913-920. doi: 10.1007/s10552-017-0918-7
 5. Zendehelel M, Niakan B, Keshtkar A, Rafiei E, Salamat F. Subtypes of Benign Breast Disease as a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Protocol. *Iran J Med Sci*. 2018;43(1):1-8. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5775989/pdf/IJMS-43-1.pdf>
 6. Schonfeld SJ, Ron E, Kitahara CM, Brenner A, Park Y, Sigurdson AJ et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Epidemiol*. 2011;35(6):85-90. doi: 10.1016/j.canep.2011.05.009
 7. Kuo JH, Chabot JA, Lee JA. Breast cancer in thyroid cancer survivors: an analysis of the Surveillance, epidemiology, and end results-9 database. *Surgery*. 2016;159(1):23-29. doi: 10.1016/j.surg.2015.10.009
 8. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11
 9. Sheng L, Ye I, Zhang D, Cawthorn PW, Xu B. New Insights Into the Long Non-coding RNA SRA: Physiological Functions and Mechanisms of Action. 2018;5:244:1-16. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00244>
 10. Lanz RB, McKenna NJ, Onate SA, Albrecht U, Wong J, Tsai SY, et al. A steroid receptor coactivator, SRA, functions as an RNA and is present in an SRC-1 complex. *Cell*. 1999;97(1):17-27. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80711-4
 11. Cooper Ch, Guo J, Yan Yi, Chooniedass-Kothari Sh, Hube F, Hamedani MK et al. Increasing the relative expression of endogenous non-coding Steroid Receptor RNA Activator (SRA) in human breast cancer cells using modified oligonucleotides. 2009;37(13):4518-4531. doi: 10.1093/nar/gkp441

(received 06.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 06.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Лукавенко Іван Михайлович, к. мед. н., асистент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна (e-mail: i.lukavenko@med.sumdu.edu.ua, тел.: +380-95-535-43-84).

Колногуз Альона Владиславівна, студентка Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна (e-mail: kolnoguz.aliona@ukr.net, тел.: +380-50-880-50-90).

Кириченко Микола Олександрович, лікар-інтерн КНП "КЛІС" СМР, вул. Марко Вовчок, 2, м. Суми, Україна (e-mail: kiri7337@gmail.com, тел.: +380-66-541-86-25)

Атаман Олександр Васильович, д. мед. н., професор, завідувач кафедри фізіології та патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна (e-mail: ataman@med.sumdu.edu.ua, тел.: (+380542) 65-40-63).

Гарбузова Вікторія Юріївна, д. біол. н., професор кафедри фізіології та патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна (e-mail: v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua, тел.: (+38(0542) 65-40-63).

Abstract

O. K. Koloskova¹,
T. M. Bilous¹,
N. O. Shevchenko¹,
V. V. Bilous²,

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine;

²Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA CONTROL AND COURSE IN CHILDREN WITH AN ALTERNATIVE ONSET OF THE DISEASE

Introduction. Despite the large number of studies on the diagnosis and treatment of asthma and the constant updating of recommendations for the provision of medical care to patients with asthma, this disease still has a significant impact on the quality of life of patients and their families and significant economic losses. However, the peculiarities of bronchial asthma and the diagnosis of certain phenotypes of the disease in children, depending on biomarkers of inflammatory activity in the airways, require greater use of non-invasive diagnostic procedures and optimization of individualized treatment depending on the nature and intensity of inflammation in the respiratory tract.

Materials and methods. To study the peculiarities and control of bronchial asthma in children, depending on the alternative onset of the disease, on the basis of Regional Children's Clinical Hospital method "experiment-control" in parallel groups using a simple random of 319 children. In 257 children (clinical group I) bronchial asthma developed on the background of chronic obstructive bronchitis, clinical group II included 43 children in whom asthma debuted after community-acquired pneumonia, and the third (third) clinical group consisted of 19 children in whom asthma was verified after inpatient treatment for asthmatic status.

Discussion. It was shown that the representatives of the III clinical group, compared with other patients, more often had the phenotype of early asthma and severe disease, and the ratio of the chances of severe asthma in the future for these children compared with the cohort of group I was 6.8. It was found that among the children of the III clinical group according to all questionnaires, the patients with partially controlled and uncontrolled asthma prevailed, comorbid pathology in the form of allergic rhinitis and atopic dermatitis occurred more often, and allergic rhinitis was more severe than other cohorts of patients. According to the results of non-invasive studies, it was noted that the most active inflammatory process occurred in patients of groups II and III, which indicates the possibility of using these biomarkers to monitor the content of the inflammatory process in the respiratory tract.

Keywords: children, non-invasive diagnosis, bronchial asthma.

Corresponding author: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua

Резюме

О. К. Колоскова¹,
Т. М. Білоус¹,
Н. О. Шевченко¹,
В. В. Білоус²,

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна;

²Чернівецький національний університет ім. Ю. Федьковича, м. Чернівці, Україна

ОСОБЛИВОСТІ УТРИМАННЯ КОНТРОЛЮ ТА ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ЗА АЛЬТЕРНАТИВНОГО ДЕБЮТУ ЗАХВОРЮВАННЯ

Актуальність. Незважаючи на значну кількість досліджень щодо діагностики та лікування БА й постійне оновлення рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам із астмою, все ж ця хвороба приводить до суттєвого впливу на якість життя пацієнтів і їх родин та значних економічних втрат. Разом із тим, особливості перебігу бронхіальної астми та діагностики окремих фенотипів захворювання у дітей, залежно від біомаркерів активності запального процесу в дихальних шляхах, вкрай потребують ширшого застосування неінвазивних діагностичних процедур й оптимізації індивідуалізованих лікувальних заходів залежно від визначених характеру та інтенсивності запалення в дихальних шляхах.

Матеріали і методи дослідження. Для вивчення особливостей перебігу та контролюваності бронхіальної астми в дітей, залежно від альтернативного початку захворювання, на базі КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці методом «дослід-контроль» у паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки комплексно обстежено 319 дітей. У 257 дітей (І клінічна група) бронхіальна астма розвинулася на тлі хронічного обструктивного бронхіту, до складу II клінічної групи увійшли 43 дитини, в яких БА дебютувала після перенесеної позалікарняної пневмонії, а третю (III) клінічну групу сформували 19 дітей, в яких БА верифікована після стаціонарного лікування з приводу астматичного статусу.

Результати дослідження. Показано, що у представників III клінічної групи, порівняно з іншими хворими, вірогідно частіше траплявся фенотип астми раннього початку та тяжкий перебіг захворювання, при цьому співвідношення шансів тяжкого перебігу БА в подальшому для цих дітей порівняно з когортою I групи становило 6,8. Виявлено, що у дітей III клінічної групи за усіма опитувальниками переважали хворі з частково-контрольованою та неконтрольованою астмою, частіше траплялася коморбідна патологія у вигляді алергічного риніту й атопічного дерматиту, а алергічний риніт перебігав важче за інші когорти пацієнтів. За результатами неінвазивних досліджень відмічено, що найактивніший запальний процес траплявся у хворих II та III груп, що свідчить про можливість використання вказаних біомаркерів для моніторингу утримання запального процесу в дихальних шляхах.

Ключові слова: діти, неінвазивна діагностика, бронхіальна астма.

Автор, відповідальний за листування: bilous.tetiana@bsmu.edu.ua

Вступ

Бронхіальна астма (БА) є одним із найбільш частих хронічних захворювань органів дихання у дитячому та дорослому віці, причому її частота зростає з віком пацієнтів, як і частота їх інвалідизації. Так, поширеність БА у світі коливається в межах від 1 до 18 %, а серед дитячого населення – від 5 до 10 % [1–2]. Незважаючи на значну кількість досліджень щодо діагностики та лікуван-

ня БА й постійне оновлення рекомендацій щодо надання медичної допомоги пацієнтам із астмою, все ж ця хвороба приводить до суттєвого впливу на якість життя пацієнтів і їх родин та значних економічних втрат [3]. Слід відмітити, що в останніх рекомендаціях Глобальної ініціативи з бронхіальної астми (Global Initiative for Asthma – GINA) вказано, що при бронхіальній астмі можливий розвиток ремоделінгу бронхів із подаль-

шим формуванням хронічного захворювання у дорослому житті, висока зворотність обструкції є незалежним фактором ризику загострень БА у дітей і дорослих, відкореговано схеми лікування для хворих різного віку і за різної тяжкості перебігу хвороби [4]. Водночас залишилася низка невирішених питань у вигляді діагностики окремих фенотипів бронхіальної астми, критеріїв тривалості призначення і подальшого визначення ефективності протизапальної терапії, маркерів моніторингу активності запального процесу в дихальних шляхах для зменшення не лише виразності клінічних симптомів, але й зниження інтенсивності запалення бронхів. Таким чином, існує низка достеменно невирішених питань при захворюваннях органів дихання у дітей, які потребують поглиблення розуміння патофізіологічних процесів запального процесу, ширшого застосування неінвазивних діагностичних процедур й оптимізації індивідуалізованих лікувальних заходів залежно від визначених характеру та інтенсивності запалення в дихальних шляхах.

Мета роботи: вивчити особливості перебігу та контрольованості бронхіальної астми в дітей, залежно від альтернативного початку захворювання.

Матеріали і методи дослідження. На базі КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці методом «дослід-контроль» у паралельних групах із використанням простої випадкової вибірки комплексно обстежено 319 дітей. У 257 дітей (І клінічна група) бронхіальна астма розвинулася на тлі хронічного обструктивного бронхіту (середній вік $11,7 \pm 0,23$ року, частка хлопчиків 71,6 %, частка сільських мешканців 55,6 %). До складу II клінічної групи увійшли 43 дитини (середній вік $9,9 \pm 0,55$ року, частка хлопчиків 50,5 %, частка сільських мешканців 72,1 %), в яких БА дебютувала після перенесеної позалікарняної пневмонії. Третю (III) клінічну групу сформували 19 дітей, в яких БА верифікована після стаціонарного лікування з приводу астматичного статусу (середній вік $7,7 \pm 0,9$ року, частка хлопчиків і мешканців сільської місцевості – 52,6 %).

Діагностика та лікування бронхіальної астми ґрунтувалися на протоколі та адаптованій клінічній настанові, затверджених Міністерством охорони здоров'я України 08.10.2013 р. № 868 та рекомендацій міжнародних узгоджувальних настанов (GINA і наступних їх версій). Комплексне лабораторне та інструментальне обстеження хворих здійснювали у нападному і позанападному

періодах. Тривалість захворювання у дітей, що страждають на бронхіальну астму, на початку моніторингового спостереження в середньому становила $4,6 \pm 0,24$ року.

Оцінка контролю БА здійснювалася з урахуванням АСТ-тесту (Asthma Control Test) для дітей до 11 років та 12 років і старше [5]. Загальна сума балів, що перевищувала 20, – свідчила про повний контроль, від 16 до 19 балів – про частковий контроль, 15 і менше балів – про відсутність контролю над захворюванням. Для оцінки контрольованості перебігу БА використовували опитувальник Глобальної ініціативи з контролю та запобігання БА (GINA-2009) у бальній модифікації (зменшення бальної оцінки свідчило про покращання контролю, контрольованим перебіг вважали при сумі балів менше 6). Для оцінки контролю БА також використовували клінічно-інструментальну оціночну шкалу (КІО-шкалу), згідно якої 10 і менше балів дозволяли ідентифікувати контрольовану БА, 11–16 балів – частково контрольований перебіг, та більше 17 балів свідчили про неконтрольоване захворювання [6].

Для оцінки тяжкості симптомів алергічного риніту використовували Шкалу тяжкості симптомів алергічного риніту (Total Nasal Symptom Score – TNSS), яка включала закладеність носа, чхання, свербіж носа, ринорею, утруднення сну, використовуючи чотирибальну шкалу (0–3 бали), де 0 означає відсутність симптомів; 1 – легкі симптоми, які легко переносяться; 2 – симптоми, що турбують, але терпимі; 3 – важкі симптоми, які важко переносяться і заважають повсякденній діяльності. TNSS розраховується шляхом додавання оцінки для кожного із симптомів до загальної кількості 15.

Забір конденсату легеневого експірату (КЛЕ) проводили за допомогою власноруч спроектованого і запатентованого пристрою (патент №141077 UA МПК А61В 5/08. Пристрій для збирання легеневого експірату / Білоус Т. М., Колоскова О. К., Безруков Л. О.; власник Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет». – № 201908035; заявл. 12.07.2019; опубл. 25.03.2020, Бюл. №6), виходячи з рекомендацій [7]. Упродовж 10–15 хвилин вільного дихання зазвичай отримували 1,5–2,0 мл КЛЕ, де визначали наступні біохімічні показники: вміст загального білку (г/л) за методом Lowry О.Н. (1951); вміст альдегід- і кетоніохідних 2,4-динітрофенілгідрозонів основного та нейтрального характеру за методом Мещишена І. Ф. (1998); проте-

олітичну активність за лізисом альбуміну, азоказеїну та азоколагену за Веремеєнко К. Н. та співавтор.; вміст метаболітів монооксиду нітрогену за Ємченко Н. Л. (1994) у модифікації Гоженка А. І. (2002); концентрацію церулоплазміну (ЦП).

У сироватці крові та надосадовій рідині мокротиння для уточнення активності й характеру запального процесу й порівняння з показниками КЛЕ визначали концентрацію церулоплазміну.

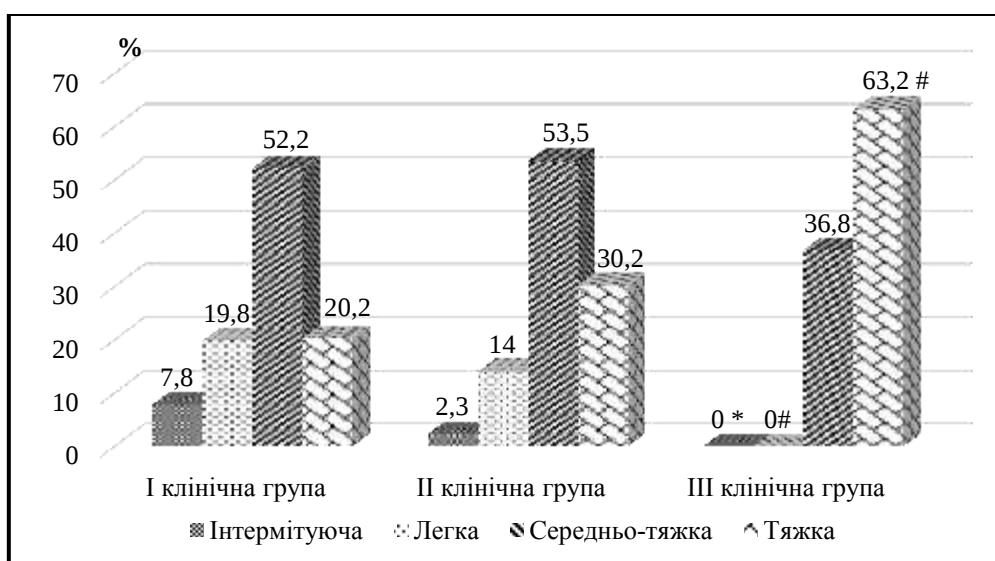
Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології. При нормальному розподілі та великих вибірках використовували параметричні методи аналізу, а в малих вибірках – непараметричні. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Statistica 8,0 StatSoft Inc. Діагностичну цінність тестів визначали з відношенням правдоподібності, точності тесту, площі під ROC-кривою (area under Receiver Operating Characteristic curve – AUC ROC). При проведенні популяційного аналізу оцінювали атрибутивний (AP) і відносний ризик (BP), а також співвідношення шансів (СП) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та відношення шансів (95 % ДІ).

Дослідження проводили з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCH ICH і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690 зі змінами, внесеними згідно з Наказом МОЗ України від 12.07.2012 р. №523 [8], із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді.

Ді. Дизайн досліджень передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості дитини, як особи, не здатної до самозахисту, концепцію інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди та інших етичних принципів стосовно людей, які виступають суб'єктами досліджень. Протокол обстеження дітей, обсяг обстеження, карта поінформованої згоди затверджені етичною комісією з біоетики ОДКЛ м. Чернівці (протокол № 15 від 20.10.2015 р.) та етичною комісією БДМУ (протокол № 24 від 18.06.2015 р., протокол №3 від 21.11.2019 р.).

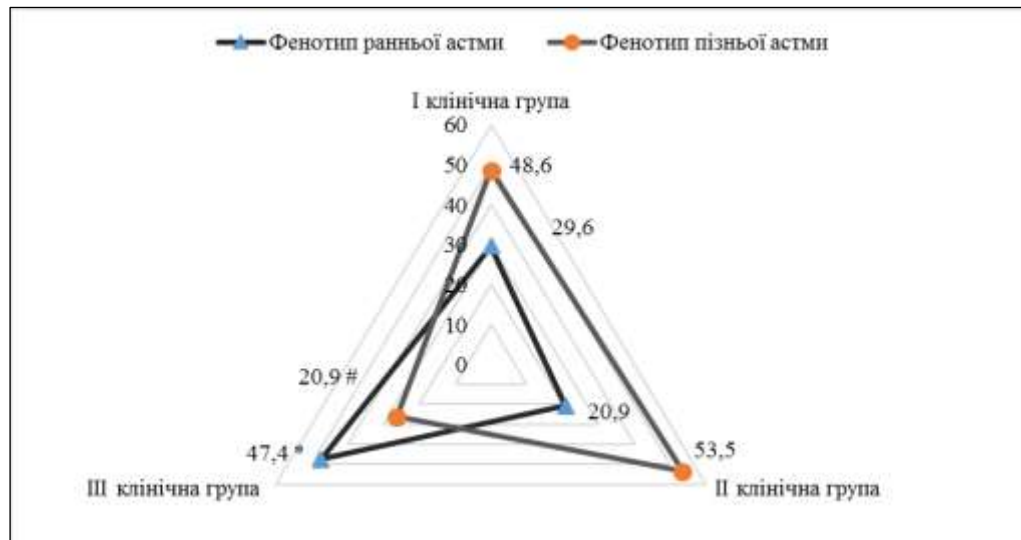
Результати дослідження. У роботі показано, що алергічна форма БА траплялася у 56,0 % хворих I групи, у 32,6 % випадків II групи та у 57,9 % хворих III клінічної групи ($p_{I,III-II} < 0,05$), а неалергічна форма – відповідно у 44,0 %, 67,4 % і 42,1 % дітей ($p_{I,III-II} < 0,05$).

За ступенем тяжкості перебігу бронхіальної астми виявлено, що у представників III клінічної групи, порівняно з іншими хворими, вірогідно частіше траплявся тяжкий перебіг захворювання (рис. 1), при цьому співвідношення шансів тяжкого перебігу БА в подальшому для цих дітей порівняно з когортою I групи становило 6,8 (95 % ДІ: 3,59–12,81), відносний ризик 2,4, атрибутивний ризик 44,2 % при відношенні правдоподібності 3,1 та посттестовій вірогідності позитивного результату 75,8 %. Отже, астма-статус у дебюті захворювання на БА асоціює з відсутністю у дітей легкого персистування й інтермітуючої форми та у 6,8 раза підвищує шанси тяжкого перебігу захворювання у подальшому.



Примітка. * $p_{I,III} < 0,05$, # $p_{I,III} < 0,05$

Рисунок 1 – Розподіл пацієнтів груп порівняння за ступенем тяжкості перебігу бронхіальної астми



Примітка. * $p < 0,05$ за умови I:III, # $p < 0,05$ за умови I, II : III

Рисунок 2 – Розподіл пацієнтів груп порівняння за дебютом астми, %

Разом із тим, початок захворювання у дітей до 3-річного віку (фенотип астми раннього початку) вірогідно частіше траплявся у пацієнтів III групи, а після 6-ти років (фенотип астми пізнього початку) – у хворих I та II клінічних груп (рис. 2).

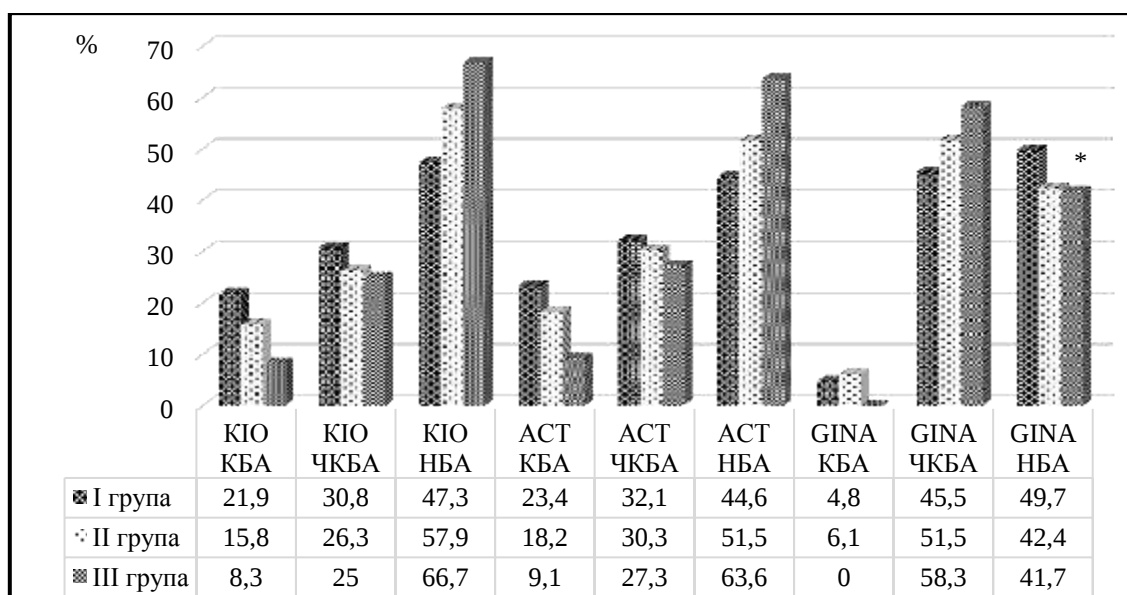
Аналіз сімейного алергологічного анамнезу у дітей груп порівняння дозволив встановити вищу схильність до atopічних захворювань у пацієнтів I клінічної групи за обома батьківськими родоводами (7,8 % проти жодного випадку в II і III клінічній групах, $p_{I,II,III} < 0,05$). Проте за особливостями гіперчутливості дитини до певних видів алергенів (побутова, харчова, медикаментозна, тощо) при анамнестичному дослідженні вірогідних відмінностей у групах порівняння не виявлено. Разом із тим, прояви ексудативно-катарального діатезу, під клінічною маскою якого повсякчас перебігає atopічний дерматит, траплялися найчастіше у III клінічній групі (52,6 % проти 36,9 у I групі та 23,3 % у II групі, $p_{I,II,III} < 0,05$).

У пацієнтів III клінічної групи дещо частіше траплялася й коморбідна патологія у вигляді алергійного риніту й atopічного дерматиту – 15,8 % проти 6,6 % у I групі та у 2,3 % хворих II групи ($p > 0,05$). Водночас, частка дітей із коморбідним перебігом БА та алергійного риніту практично не відрізнялася і сягала в I клінічній групі 45,1 %, у II групі – 48,8 % і в III групі – 47,4 %. Поряд із цим, середня кількість балів за шкалою тяжкості симптомів алергійного риніту

TNSS (Total Nasal Symptom Score) у I клінічній групі становила $3,1 \pm 0,19$ балів, у II клінічній групі – $3,2 \pm 0,48$ балів і в III групі – $4,3 \pm 0,64$ балів ($p > 0,05$). При цьому частка хворих кількістю балів 5 і більше за шкалою TNSS у I клінічній групі сягала 34,4 %, у II клінічній групі – 34,9 %, у III групі – 52,6 % ($p > 0,05$).

За результатами самооцінки контролю БА за стандартизованими опитувальниками GINA і АСТ, а також із використанням клінічно-інструментальної оціночної шкали встановлено, що рівень контролю над захворюванням в усіх групах був недостатнім, а за розподілом дітей клінічних груп у III клінічній групі відносно інших пацієнтів за усіма опитувальниками переважали хворі з частково-контрольованою та неконтрольованою БА (рис. 3).

Виходячи з цього, для оцінки активності запального процесу в дихальних шляхах при бронхіальній астмі у дітей клінічних груп порівняння вивчені показники конденсату легеневого експірату. У табл. 1 наведені показники вмісту загального білку та продуктів окислювальної модифікації у конденсаті легеневого експірату дітей клінічних груп порівняння. Як впливає з наведених даних, у хворих II клінічної групи траплялися посилені процеси окислювальної модифікації протеїнів, що свідчило про виразніший запальний процес у респіраторній системі даних пацієнтів, мабуть, за рахунок рецидивуючих запалень легеневої паренхіми на тлі загострень бронхіальної астми.



Примітка. * $p_{I:III} < 0,05$, КІО – клінічно-інструментальна оціночна шкала, АСТ – Asthma Control Test, GINA – опитувальник Глобальної ініціативи з бронхіальної астми, КБА – контрольована бронхіальна астма, ЧКБА – частково-контрольована бронхіальна астма, НБА – неконтрольована бронхіальна астма

Рисунок 3 – Розподіл пацієнтів груп порівняння за рівнем контролю БА, %

Водночас на підставі результатів вивчення процесів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті легеневого експірату можна зробити висновок, що вміст продуктів окислювальної модифікації протеїнів значно підвищує ризик наявності пневмонічного процесу: при вмісті АКДНФГ основного характеру більше 90,0 ммоль/г білку зі співвідношенням шансів 5,8 (95 % ДІ: 1,59–21,20), відносним ризиком

1,1, відношенням правдоподібності 1,3 при точності 28,4 % і площі над кривою AUC ROC 0,3, а при вмісті АКДНФГ нейтрального характеру більше 9,0 ммоль/г білку – зі співвідношенням шансів 5,3 (95 % ДІ: 1,45–18,81), відносним ризиком події 1,3, атрибутивним ризиком 23,4 %, відношенням правдоподібності 1,5 при точності 45,5 % і площі над кривою AUC ROC 0,3.

Таблиця 1 – Показники окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті легеневого експірату дітей (М ± m)

Клінічні групи	Загальний білок, г/л	АКДНФГ основного характеру, Е370 ммоль/г білку	АКДНФГ нейтрального характеру, Е430 ммоль/г білку
I група	3,9 ± 0,14	51,4 ± 2,76	5,7 ± 0,25
II група	3,9 ± 0,34	71,3 ± 4,37	7,7 ± 1,64
III група	3,4 ± 0,29	49,3 ± 1,68	5,3 ± 1,51
Pt	> 0,05	II:I,III < 0,05	> 0,05

*Примітка. Pt – критерій Стюдента, АКДНФГ – 2,4-альдегід- та кетоподібні динітрофенілглідрозонів

Отже, у дітей II клінічної групи відзначено вірогідне збільшення продуктів окислювальної модифікації протеїнів, що можна пояснити активнішим запальним процесом при ураженні легеневої паренхіми [9]. Водночас, співвідношення шансів утримання інтенсивного запального процесу в дихальних шляхах у хворих II клінічної групи відносно пацієнтів I групи при

вмісті продуктів окислювальної модифікації протеїнів основного характеру більше 70 ммоль/г білку було на рівні 2,4 (95 % ДІ: 0,72–8,23), відносний ризик 1,1, відношення правдоподібності 1,3.

Схожа тенденція до інтенсивнішого запального процесу в пацієнтів II клінічної групи відносно інших когорт хворих виявлялася й за

показниками протеолітичної активності конденсату легеневого експірату дітей груп спостереження (табл. 2). Отримані результати дають підстави вважати, що у дітей II клінічної групи порівняно з хворими I групи відмічена вища протеолітична активність конденсату легеневого експірату за лізисом азоальбуміну та азоказеїну, що свідчить про активну модифікацію протеїнів і наявність інтенсивного

окисного стресу. При цьому співвідношення шансів утримання інтенсивного запального процесу в дихальних шляхах у хворих II клінічної групи відносно пацієнтів I групи за наявності протеолітичної активності за лізисом азоказеїну більше 1,32 мл/год сягало 1,9 (95 % ДІ: 0,55–6,62), відносний ризик 1,1, відношення правдоподібності 1,4 при точності 60,0 % і площі над кривою AUC ROC 0,5.

Таблиця 2 – Показники протеолітичної активності у конденсаті легеневого експірату дітей груп порівняння

Клінічні групи	Протеолітична активність, мл/год		
	за лізисом азоальбуміну	за лізисом азоказеїну	за лізисом азоколу
I група	1,42 ± 0,04	1,31 ± 0,04	0,22 ± 0,01
II група	1,55 ± 0,07	1,39 ± 0,09	0,18 ± 0,01
III група	1,48 ± 0,09	1,16 ± 0,08	0,24 ± 0,05
Pt	> 0,05	II:III < 0,05	II:III < 0,05

* Примітка. Pt – критерій Стьюдента

Натомість у пацієнтів III клінічної групи визначено вищу протеолітичну активність за лізисом азоколу в конденсаті легеневого експірату, що підтверджує ризик ремоделінгу бронхів саме у цієї когорти хворих. Отже, показники протеолітичної активності конденсату легеневого експірату за лізисом азоколу можна розглядати як один із неінвазивних маркерів, які відображують процеси конформації протеїнів і ремоделінгу дихальних шляхів у процесі хронічного алергічного запалення. Так, співвідношення шансів ризику ремоделінгу бронхів при протеолітичній активності за лізисом азоколу в конденсаті легеневого експірату більше 0,24 мл/год у дітей III клінічної групи відносно пацієнтів I групи становило 22,3 (95 ДІ: 4,42–112,1) при відношенні правдоподібності 7,6 і посттестовій ймовірності позитивного результату 88,4 %. Таким чином, за допомогою визначення продуктів окислювальної модифікації протеїнів у конденсаті легеневого експірату, а також, на підставі оцінки протеолітичної активності, покращуються діагностичні можливості щодо виявлення супутньої інфекційно-запальної патології альвеолярної тканини у дітей із загостренням БА, а також оптимізується прогноз щодо формування ремоделінгу бронхів.

Вміст метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті легеневого експірату як маркера запального процесу був непоказовим для діагностики певного фенотипу бронхіальної астми, і, напевне, підтверджував наявність запалення в дихальних

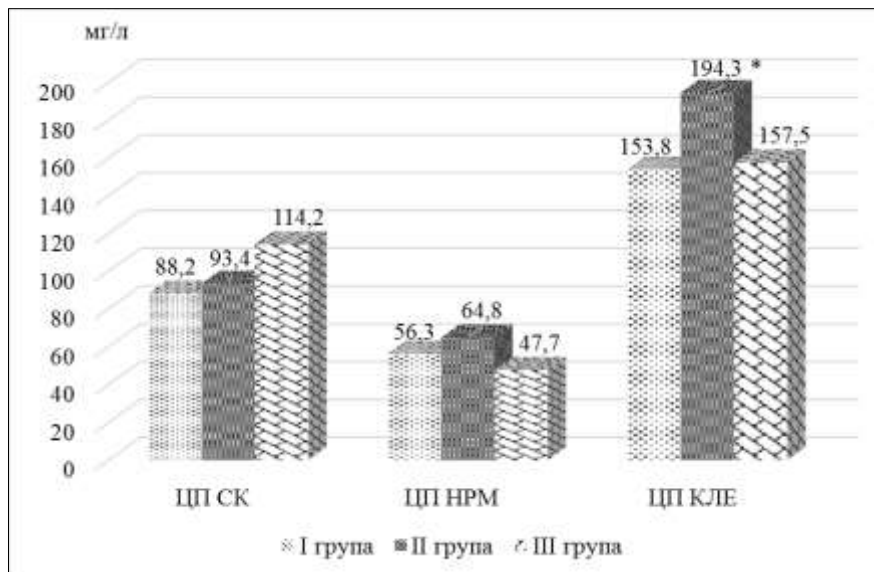
шляхах у всіх дітей за наявності бронхіальної астми (42,4 мкмоль/л у дітей I групи, 39,9 мкмоль/л у пацієнтів II групи та 35,1 мкмоль/л у представників III групи, $p > 0,05$). Орієнтуючись на референтні значення вмісту цих продуктів ($27,3 \pm 3,14$ мкмоль/л) у КЛЕ (Воротняк Т.М., 2009), слід зазначити, що в усіх дітей відбувалося накопичення продуктів алергічного запалення у хворих незалежно від характеру дебюту хвороби.

Для вивчення активності запального процесу, та, можливо, виявлення певних механізмів утримання запального процесу в дихальних шляхах, оцінено вміст церулоплазміну як маркера гострого запалення в сироватці крові, надосадовій рідині мокротиння та конденсаті легеневого експірату обстежених дітей (рис. 4).

Отримані дані продемонстрували різноспрямований характер змін вмісту церулоплазміну в біосередовищах обстежених дітей, який лише підкреслив можливі патогенетичні відмінності у запальному процесі при БА з альтернативним дебютом захворювання. Так, у хворих II клінічної групи відмічено статистично значущий ризик високих значень церулоплазміну в сироватці крові $\geq 95,0$ мг/л відносно хворих I групи, що асоціювало з виразнішими запальними змінами: СШ = 2,4 (95 % ДІ: 0,91–6,39), відносний ризик 1,1 (95 % ДІ: 0,65–1,93), атрибутивний ризик 9,9 %. Ще вищим виявився ризик даної події при співставленні результатів вивчення концентрації

церулоплазміну в сироватці крові дітей з астма-статусом в дебюті БА відносно дітей I клінічної групи: співвідношення шансів 4,1 (95 % ДІ: 1,01–

16,53), відносний ризик 1,1 (95 % ДІ: 0,43–2,88), атрибутивний ризик 9,3 %.



Примітка. * $p_{II-III} < 0,05$

Рисунок 4 – Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові (СК), надосадовій рідині мокротиння (НРМ) та конденсаті легеневого експірату (КЛЕ) у дітей груп порівняння

Отже, концентрація церулоплазміну в сироватці крові відображала вищий ризик активного запального процесу в бронхах у дітей II і III клінічних груп порівняння. У цьому відношенні підтвердженням активного запального процесу у дітей, в яких астма дебютувала з клінічної картини пневмонії, виявилися результати неінвазивних досліджень, проведених у надосадовій рідині мокротиння і в конденсаті легеневого експірату. Так, показники клініко-епідеміологічного ризику цієї події у хворих II

клінічної групи відносно III групи у надосадовій рідині мокротиння за вмістом церулоплазміну більше 35 мг/л становили: СШ = 15,0 (95 % ДІ: 1,65–135,82), відносний ризик 10,3 (95 % ДІ: 2,58–41,26), атрибутивний ризик 84,7 %, а в конденсаті легеневого експірату за вмістом церулоплазміну більше 160 мг/л: співвідношення шансів 7,0 (95 % ДІ: 0,50–97,76), відносний ризик 1,8 (95 % ДІ: 0,31–10,02), атрибутивний ризик 37,5 % при точності 50,0 % і площі над кривою AUC ROC 0,5.

Висновки

1. На підставі проведеного комплексного обстеження у хворих на бронхіальну астму дітей встановлені певні особливості, які дозволяють припустити наявність окремих фенотипових розбіжностей, зумовлених альтернативним характером дебюту захворювання, що можна застосовувати для прогнозування та моніторингу контролю астми у цих когортах пацієнтів.

2. Для пацієнтів із початком бронхіальної астми у вигляді хронічного обструктивного бронхіту характерним є недостатній контроль астми у 49,7 % хворих і помірне підвищення вмісту метаболітів монооксиду нітрогену у конденсаті легеневого експірату.

3. У дітей із пневмонією у дебюті бронхіальної астми перебіг захворювання супроводжується накопиченням в легеневому експіраті церулоплазміну, продуктів протеолізу та окислювальної модифікації протеїнів, недостатніми результатами відповіді на базисну протирецидивну терапію, що свідчить про утримання активного запального процесу у цієї когорти пацієнтів.

4. Фенотип астми, яка дебютує з клінічної картини астматичного статусу, характеризується у 6,8 раза вищим ризиком тяжкого перебігу з втратою контролю у 66,7 % хворих, частим неконтрольованим перебігом захворювання, виразною коморбідністю з алергійним цілорічним ринітом, високим вмістом метаболітів монооксиду нітрогену у легеневому експіраті.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні комплексу біомаркерів визначення активності запального процесу в дихальних шляхах, а також у необхідності диференціально-діагностичного підходу до виявлення наведених вище астма-фенотипів для подальшої розробки адресного протизапального лікування та моніторингу контролю симптомів захворювання.

References (список літератури)

1. Mastrorilli C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(8):795–803. doi: 10.1111/pai.12681
2. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske Jr RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(1):1–17. doi: 10.1002/ppul.21321
3. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, Custovic A, Gern J, Lemanske R, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy.* 2012;67(8):976–97. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update) [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2018 [cited 2020 Jan 24]. 160 p. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
5. Bime C, Gerald JK, Wei CY, Holbrook JT, Teague WG, Wise RA, Gerald LB. Measurement characteristics of the childhood Asthma-Control Test and a shortened, child-only version. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2016;26:16075. doi: 10.1038/nppcrim.2016.75
6. Li JT, Oppenheimer J, Bernstein IL, Nicklas RA. Attainig optimal asthma control: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):3–11. doi: 10.1016/j.jaci.2005.08.017
7. American Thoracic Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(8):912–30. doi: 10.1164/rccm.200406-710ST
8. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013 [Internet]. World Medical Association, Inc.; 2020[updated 2018 Jul 9; cited 2020 Feb 11]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
9. Anevavis S, Bouros D. Community acquired bacterial pneumonia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010;11(3):361–74. doi: 10.1517/14656560903508770

(received 14.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 14.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів**Олена Костянтинівна Колоскова**

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (koloskov.ek@gmail.com)

Білоус Тетяна Михайлівна

Кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (bilous.tetiana@bsmu.edu.ua)

Шевченко Наталія Олександрівна

Аспірант кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету, пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002 (pediatry_inf@bsmu.edu.ua)

Білоус Володимир Володимирович

Викладач кафедри фізичної реабілітації, ерготерапії та домедичної допомоги Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, вул. Коцюбинського, 2, Україна, 58012, (v.bilous@chnu.edu.ua)

Abstract

¹O. M. Voloshin,

²Yu. V. Marushko,

¹K. M. Dontsova,

¹Luhansk State Medical University,
Rubizhne, Ukraine;

²Bogomolets National Medical
University, Kyiv, Ukraine

RECURRENT RESPIRATORY DISEASES AND HUMORAL
IMMUNE STATUS IN PRESCHOOL CHILDREN

Introduction. Currently, acute respiratory infections (ARI) are obviously considered to be the most topical issue of pediatric practice. It is worth noted that the age peculiarities of immune system in preschool children stipulated their higher vulnerability to infections and less differentiated response against infection process compared to older children and adults. **Research aim** consisted in finding out significant factors which are closely associated with serum immunoglobulin (Ig) levels in preschool children against the background of recurrent ARI.

Materials and Methods. Eighty-six children (42 boys and 46 girls) aged one to four years old, undergoing inpatient treatment for acute respiratory infection, were involved in the clinical study. Two markers of ARI recurrence (infection index and resistance index) and two integral anthropometric indexes (body mass ratio and Verveck index) were calculated for each child. Integral indicator of dolichostenomelia, which is used as the marker of external signs of undifferentiated connective tissue dysplasia, was determined as well. Also, the total number of leukocytes and lymphocytes in blood was counted. Moreover, the determination of serum concentration of Ig A, M, G and E using enzyme-linked immune-electrodiffusion essay was carried out. The statistical processing of the obtained primary digital material was performed by IBM SPSS Statistics 26 licensed program. Only nonparametric statistics methods were applied for the purpose.

Discussion. Numerous and bidirectional interdependencies between studied Ig as well as their relationships with particular studied clinical signs were found. The correlation is almost invariably weak or even very weak. At the same time, it turns out to be significant given that the number of observation units was quite large. It is reasonable that the markers of ARI recurrence in the examined children can only particularly be related to humoral immune status.

Conclusions. To sum up, the physiologic values of Ig A, M, G and E serum concentration are most often revealed among examined preschool children. The several statistically significant bidirectional interdependences between researched Ig testify to combining of their effects in the realization of anti-infective organism protection. The infection index directly correlates with Ig E serum concentration emphasizing the importance of allergy as a major factor contributing to the development of recurrent respiratory diseases. There is positive

correlation between summarized serum Ig and integral indicator of dolichostenomelia. Along with this, its significance rises under the condition of excluding the influence of particular or several factors, i.e. children's age, body mass ratio and Verveck index.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, serum immunoglobulins, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Corresponding author: ditlikar@ukr.net

Резюме

¹О. М. Волошин,

²Ю. В. Марушко,

¹К. М. Донцова,

¹Луганський державний медичний університет, м. Рубіжне, Україна;

²Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

РЕКУРЕНТНІ РЕСПІРАТОРНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА СТАН ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Вступ. Натеper гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей вважаються, без сумніву, найбільш актуальною проблемою педіатричної практики. Важливо відзначити, що вікові особливості імунної системи у дітей дошкільного віку визначають їх вищу чутливість до інфекцій і менш диференційовану відповідь на інфекційний процес порівняно з дітьми старшого віку та дорослими особами. **Мета дослідження** полягала у визначенні найбільш значущих чинників, що мають тісний зв'язок з рівнем сироваткових імуноглобулінів (Ig) у дітей дошкільного віку на тлі чергової ГРІ.

Матеріали і методи. Здійснене обстеження 88 дітей (42 хлопчики та 46 дівчаток) віком 1–4 роки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні з приводу наявності у них ГРІ. У кожної дитини розраховувалися два показники рекурентності ГРІ (інфекційний індекс та індекс резистентності), два інтегральні антропометричні показники (індекс маси тіла та індекс Вервека), а також інтегральний показник доліхостеномелії, що використовується як маркер вираженості зовнішніх ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Визначалась також кількість лейкоцитів і лімфоцитів у крові. Крім того, проводилося визначення сироваткової концентрації Ig A, M, G та E з використанням імуноферментного аналізу. Статистична обробка отриманого первинного цифрового матеріалу здійснювалась за допомогою ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 26. При цьому були використані лише методи непараметричної статистики.

Дискусія. Проведений кореляційний аналіз виявляє численні і різноспрямовані взаємозалежності між вивченими Ig, а також їх зв'язки з окремими дослідженими клінічними показниками. Майже завжди кореляція має слабку або навіть дуже слабку тісноту, проте її статистична вірогідність забезпечується достатньо великою кількістю одиниць спостереження. Цілком природно, що показники рекурентності ГРІ у обстежених дітей можуть бути тільки частково пов'язаними зі станом їх гуморального імунітету.

Висновки. Таким чином, найчастіше серед обстежених дітей дошкільного віку виявляються фізіологічні значення сироваткової концентрації Ig A, M та G. Наявність низки статистично значущих різноспрямованих взаємозалежностей між вивченими Ig свідчить про поєднання їх ефектів у реалізації протиінфекційного захисту організму. Значення інфекційного індексу прямо корелює із сироватковою концентрацією Ig E, що підкреслює значущість алергії як важливого сприяючого фактора у виникненні рекурентних респіра-

торних захворювань. Між сумарними сироватковими Ig та інтегральним показником доліхостеномелії зафіксовано позитивний кореляційний зв'язок, сила якого зростала за умови виключення впливу окремих або кількох чинників, а саме віку дітей, індексу маси тіла та індексу Вервека.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, сироваткові імуноглобуліни, недиференційована дисплазія сполучної тканини.

Автор, відповідальний за листування: ditlikar@ukr.net

Вступ

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у дітей з огляду на їх вельми широке розповсюдження та суттєві негативні соціально-економічні наслідки, без сумніву, вважаються найбільш актуальною проблемою педіатричної практики. Так, згідно даних статистики, у дітей раннього віку ГРІ є причиною близько 25 % випадків госпіталізації та до 65 % відвідувань лікарів загальної практики [1, 2]. Від цих інфекцій та їх ускладнень у світі щорічно помирає кілька мільйонів дітей віком до 5 років [3, 4]. Водночас досить часто ГРІ у дітей не має тяжкого перебігу, і батьки не завжди звертаються за лікарською допомогою. Як наслідок, реальні статистичні показники щодо ГРІ, певно, є ще вищими [5].

Натепер виділено цілу низку ендо- та екзогенних чинників, що у поєднанні зумовлюють наявність дуже високих показників захворюваності на ГРІ серед дітей, особливо віком до 6–7 років [1, 6–10]. Серед них одне з чільних місць займають вельми виражені і численні вікові особливості функціонування імунної системи дитячого організму. Вони виявляються, зокрема, відносно незрілістю макрофагально-фагоцитарної ланки і схильністю до незавершеного фагоцитозу, послабленням процесів активації компліменту, зменшенням продукції цитокінів, переважанню Th-2-клітинної відповіді, зниженням цитотоксичної активності лімфоцитів (Lym), зменшенням потенціалу сироваткових і секреторних імуноглобулінів (Ig) і дисімуноглобулінемією [10–13]. З іншого боку, натепер немає достатніх підстав, щоб пов'язати часті ГРІ з порушеннями імунітету у більшості дітей [14–16]. Разом з тим встановлено розбалансованість взаємодії вроджених та адаптивних факторів місцевого імунітету у дітей з повторними або рекурентними респіраторними інфекціями, або інакше рекурентними респіраторними захворюваннями (РРЗ) [8]. Загалом, підкреслюється, що вікові особливості

імунної системи у дітей дошкільного віку визначають їх вищу чутливість до інфекцій і менш диференційовану відповідь проти дітей старшого віку та дорослих осіб [11].

Висока сприйнятливості до збудників респіраторних інфекцій у дітей раннього віку також, значною мірою, зумовлена відсутністю імунологічної пам'яті щодо попередніх контактів з цими збудниками. До того ж за наявності респіраторних інфекцій, що повторюються 6–8 та більше разів на рік, не відбувається повноцінного поновлення імунних механізмів [4, 6]. Проте несприятливий вплив РРЗ щодо ефективності імунних реакцій визначається не стільки частотою цих захворювань, а такими факторами, як тяжкість та тривалість клінічного перебігу окремих епізодів ГРІ, наявність ускладнень, тривалість «світлих» проміжків між випадками ГРІ та наявністю персистенції вірусів в організмі дитини.

У якості окремого аспекту слід додати, що проведені дотепер клініко-лабораторні дослідження у дітей свідчать про достатньо значущу взаємопов'язаність недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) з окремими показниками імунітету та захворюваністю на ГРІ [17, 18]. Це є вагомою підставою щодо розширення діапазону пошуку причинно-наслідкових зв'язків на шляху вирішення проблеми РРЗ.

Отже, вивчення стану окремих компонентів імунної системи у дітей з РРЗ залишається вельми актуальним науковим і практично значущим напрямком клінічних досліджень.

Мета. Визначити найбільш суттєві фактори, що мають тісний зв'язок з рівнем сироваткових Ig у дітей дошкільного віку на фоні чергової ГРІ.

Матеріали і методи

Клінічне дослідження проведене на базі дитячих соматичних відділень міських лікарень м. Рубіжного та м. Северодонецька протягом 2018–2020 років. У межах цього дослідження здійснене обстеження 88 дітей (42 хлопчики та

46 дівчинок) віком від 1 року до 4 років, які були госпіталізовані з приводу наявності у них ГРІ. Крім того, згідно з даними анамнезу пацієнти мали від 0 до 9 випадків ГРІ протягом останнього року. За віковою ознакою діти були розподілені на 2 групи: I (молодша) – з 1 року, що вже виповнився, до 2 років 11 місяців ($n = 39$) і II (старша) – з 3 років, що вже виповнилися, до 4 років 11 місяців ($n = 49$). Структура клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася такою: ринофарингіт – 11 (12,50 %), ларинготрахеїт – 5 (5,68 %), бронхіт – 35 (39,77 %), обструктивний бронхіт – 16 (18,18 %) і позалікарняна пневмонія – 21 (23,87 %).

Критерії включення дітей до групи спостереження були наступними: 1) вік – від 1 року, що вже виповнився, до 4 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – хлопчики та дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення у дитини наукових досліджень. Разом з тим у разі виникнення будь-яких гострих ускладнень в процесі здійснення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками стаціонарного лікування дитини до закінчення запланованого обстеження вона виключалася із групи спостереження.

На підставі даних анамнезу у кожної дитини розраховувалися наступні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (InI) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до її віку, вираженому у місяцях; 2) індекс резистентності (InP) – середня кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Враховувалося також значення максимальної температури тіла ($\max t$) під час захворювання. Після вимірювання у пацієнтів маси та довжини тіла, обводу грудної клітки, довжини кисті, довжини стопи, розмаху рук, а також біпаріетального і лобно-потиличного розмірів голови розраховувалися відповідні коефіцієнти: індекс Вервека (InBv), розмах рук/довжина тіла, довжина кисті/довжина тіла, довжина стопи/довжина тіла, біпаріетальний розмір/лобно-потиличний розмір. Відомо, що певні відхилення значень цих коефіцієнтів є маркерами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак НДСТ [19]. У подальшому ці коефіцієнти піддавалися мінімаксному Z-унормуванню [20]. Шляхом сумації унормованих значень антропометричних індексів

був отриманий інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) для кожної обстеженої дитини.

Визначення концентрації Ig класів А, М та G у сироватці крові 62 дітей проведено у клініко-діагностичній лабораторії Товариства з обмеженою відповідальністю «Торговий дім «ОМЕГА-КИЇВ» з використанням імуноферментного аналізатора «Tescan Austria GmbH» (Австрія) та наборів «Вектор-Бест-Україна» (Україна). Дослідження сироваткових Ig класів А, М, G та Е ще у 26 дітей виконане у клініко-діагностичній лабораторії Товариства з обмеженою відповідальністю «СІНЕВО УКРАЇНА» на модульній платформі «Cobas® 8000» (Німеччина) із застосуванням імунотурбідиметричного (Ig А, М, G) та імуноферментного (Ig Е) методів та наборів «Roche Diagnostics» (Швейцарія).

Для отримання відомостей щодо абсолютної кількості лейкоцитів (WBC) та Lym проводився клінічний аналіз венозної крові у лабораторії «Мікротестлаб» (м. Сєвєродонецьк) на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США).

Статистична обробка отриманих первинних цифрових даних здійснена з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 26 на платформі PS IMAGO PRO 6.0 (USA) від компанії «Predictive Solutions». Початковий етап статистичних досліджень полягав у детекції екстремальних викидів (extreme outliers) у варіаційних рядах. Об'єкти спостереження зі значеннями екстремальних викидів виключалися із подальших розрахунків, аби запобігти недостовірності остаточних результатів. Перевірка на нормальність розподілення значень досліджених показників у варіаційних рядах проводилася шляхом визначення критерію Колмогорова-Смірнова. Оскільки за результатами такої перевірки для переважної більшості досліджених показників розподілення виявилось відмінним від нормального, нами використовувалися лише методи непараметричної статистики. Так, для опису варіаційного ряду були застосовані такі числові характеристики, як медіана (Me), Q_1 (25 %) і Q_3 (75 %) квартилі, міжквартильний інтервал (Q_i), відносний показник квартильної варіації (V_q), мінімальне ($X_{\min}$) та максимальне ($X_{\max}$) значення показника. Аналіз відмінності за недискретними показниками між двома дослідженими віковими підгрупами, а також хлопчиками і дівчатками проведено шляхом розрахунку U-критерію Манна-Уїтні. Дослідження ступеня спряженості між показниками із номінальною шкалою розподілення, а саме віко-

вими групами дітей та їх діагнозами, здійснене за допомогою розрахунку ϕ_c -критерію Крамера. Визначення стану взаємозв'язку між окремими показниками проводилося за допомогою обчислення коефіцієнта рангової кореляції τ_b -Кендала. Розраховувалися також парціальні коефіцієнти кореляції ($\tau_{b(xy-z)}$) з метою оцінки тісноти кореляційного зв'язку між окремими показниками за умови виключення впливу інших факторів. Отримані нами результати вважалися статистично вірогідними за $p < 0,05$. У разі, коли імовірність статистичної похибки при розрахунку показника була меншою за 0,001, її точне значення не наводилося і зазначалося як $p < 0,001$.

Результати дослідження та їх обговорення

За допомогою розрахунку ступеня спряженості не підтверджено статистично значущої відмінності між молодшою і старшою підгрупами спостереження за клінічними формами ГРІ ($\phi_c = 0,133$; $p > 0,05$). Визначення U-критерію показало наявність вірогідної різниці ($p < 0,05$) між зазначеними вище віковими підгрупами лише за ІнІ ($U = 680,0$; $p = 0,021$) та сироватковою концентрацією Ig A ($U = 1231,5$; $p = 0,020$). Згідно цих результатів діти молодшого віку, як порівняти з дітьми старшої групи, мають вищий показник

рекурентності ГРІ та нижчий рівень Ig A у крові. Примітно, що не було виявлено вірогідної різниці значень ППД в обох вікових групах. Це узгоджується з відомостями літератури щодо слабкої вираженості проявів НДСТ у дітей протягом перших років життя [21]. Відмінність між хлопчиками і дівчатками встановлена тільки за одним показником – ІнР ($U = 710,5$; $p = 0,031$), і з'ясувалося, що хлопчики протягом останнього року вірогідно частіше хворіли на ГРІ.

У табл. 1 наведені основні параметри описових статистик щодо вивчених клініко-анамнестичних та лабораторних показників у дітей, які знаходилися під спостереженням. Як видно, найменші значення відносної квартильної варіації були зафіксовані для $\max t$ (2,08 %), ІнВв (5,17 %) та індексу маси тіла (ІМТ; 7,27 %). Водночас найвищими вони виявилися для сироваткової концентрації Ig E (93,53 %) та досить високими для ІнІ (46,15 %), ІнР (33,78 %), та Lym (32,60 %). Слід зазначити, що значення V_q для суми Ig A, M і G ($Ig_{\text{сум}}$) виявилось майже втричі нижчим, аніж у випадках з Ig A і M, та лише незначно (в 1,15 рази) було меншим за аналогічний показник для Ig G.

Таблиця 1 – Значення клінічних і лабораторних показників у обстежених дітей (описові статистики)

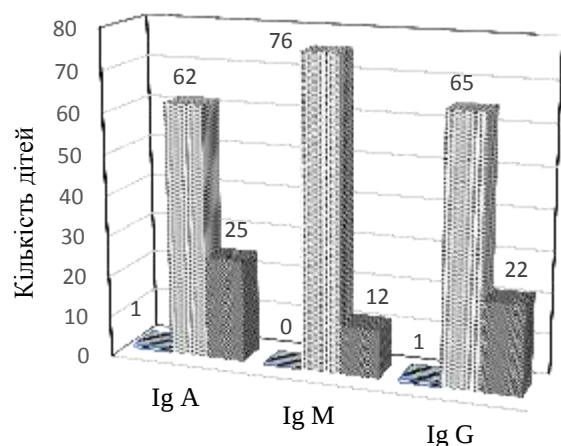
Показники	Статистичні параметри					
	Me	$Q_1; Q_3$	Q_i	$V_q, \%$	$X_{\min}$	$X_{\max}$
ІнІ, в.о.*	0,13	0,08; 0,20	0,12	46,15	0,00	2,00
ІнР, в.о.	0,37	0,25; 0,50	0,25	33,78	0,00	1,00
ІМТ, в.о.	15,96	14,79; 17,11	2,32	7,27	10,62	24,22
ІнВв, в.о.	1,16	1,10; 1,22	0,12	5,17	0,79	1,60
ППД, в.о.	2,44	2,09; 2,65	0,56	11,48	0,33	3,90
$\max t, ^\circ\text{C}$	38,5	37,4; 39,0	1,6	2,08	36,5	40,2
$WBC, \times 10^9/\text{л}$	6,80	5,15; 8,71	3,56	26,18	2,00	18,00
$Lym, \times 10^9/\text{л}$	2,73	1,82; 3,60	1,78	32,60	0,52	9,12
Ig A, г/л	1,30	0,80; 1,40	0,60	23,08	0,06	1,88
Ig M, г/л	0,75	0,68; 2,01	0,33	22,00	0,60	4,03
Ig G, г/л	8,69	7,81; 9,40	1,59	9,15	3,50	11,60
$Ig_{\text{сум}}, \text{г/л}$	10,76	9,88; 11,60	1,72	7,99	4,64	16,76
Ig A/M+G, в.о.	0,14	0,13; 0,15	0,02	7,14	0,11	0,18
Ig M/A+G, в.о.	0,07	0,06; 0,08	0,02	14,29	0,05	0,28
Ig G/A+M, в.о.	4,28	3,93; 4,49	0,56	6,54	2,21	5,18
Ig E, МО/мл	51,25	14,63; 110,50	95,87	93,53	4,45	555,00

Примітка: * – відносна одиниця

На рис. 1 представлено інформацію щодо кількісного розподілу обстежених дітей за трьома рівнями значень досліджених Ig A, M

та G: 1) ті, що перебувають у межах вікової фізіологічної норми, 2) нижчі за нормальні та 3) вищі за нормальні [22]. Так, найчастіше для

усіх зазначених Ig визначалися їх фізіологічні зазначення – Ig A (70,45 %), Ig M (86,36%) та Ig G (73,86 %). Встановлено лише поодинокі випадки, коли сироваткові концентрації Ig виявилися нижчими за нормальні. Захарова Н.И. и соавт. [5] також відзначають, що у дітей раннього віку, хворих на ГРІ, досить рідко виявляється зниження сироваткової концентрації Ig A та Ig M. Водночас згідно за їх даними частота зниженого рівня Ig G у крові цих дітей, порівняно з нашими результатами, є суттєво вищою – близько 50 %. Однією із причин такої відмінності може бути різний ступінь рекурентності ГРІ у групах обстежених дітей. Щодо тих значень Ig, які нами розцінювалися як вищі за нормальні, то частіше вони реєструвалися для Ig A (28,41 %) й Ig G (25,00 %), а найрідше для Ig M (13,64 %). Крім того, у 43 (48,86 %) дітей зафіксовано відхилення від нормальних значень хоча б одного із трьох Ig. Одночасні зміни сироваткової концентрації двох або усіх трьох Ig визначалися відповідно у 19 (21,50 %) та 1 (1,14 %) випадках. Ці дані свідчать про наявність певної розбалансованості системи гуморального імунітету у більшості обстежених дітей.



□ Нижчі за норму ▨ Нормальні ▤ Вищі за норму

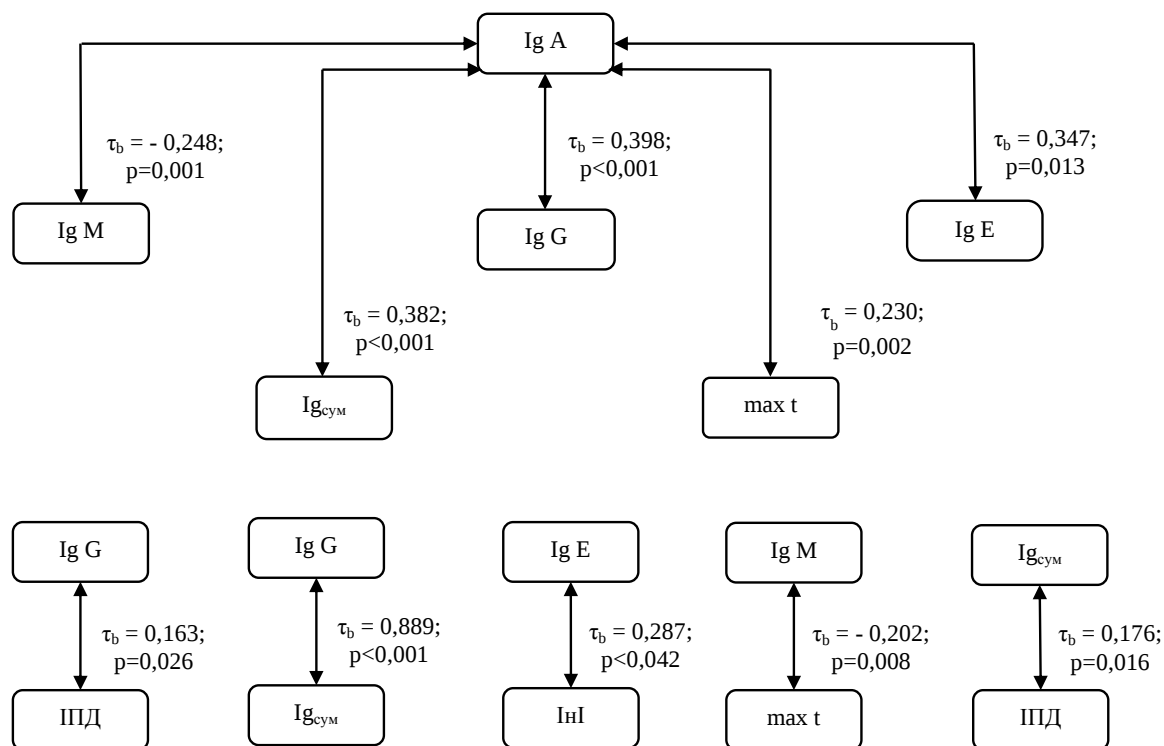
Рисунок 1 - Частота диференційованих рівнів Ig серед обстежених дітей

Було проведено дослідження спрямованості і ступеня парної взаємозалежності між усіма клінічними і лабораторними показниками, що вивчалися у дітей. Найбільш значущі кореляційні зв'язки досліджених Ig наведені на рис. 2. Найперше привертає увагу наявність позитивної кореляційної залежності між Ig A, з одного боку, та Ig G ($\tau_b = 0,398$; $p < 0,001$) й Ig E ($\tau_b = 0,347$; $p = 0,013$), з іншого. Водночас зафіксовано також статистично значущу негативну залежність між

Ig A та M ($\tau_b = -0,248$; $p = 0,001$). Відомості, що наведені Кушнаревою М.В. и соавт. [11], також свідчать про наявність прямої кореляції між Ig A і E у дітей раннього віку без проявів atopії. Слід зазначити, що ступінь і спрямованість взаємозалежності між Ig A та Igsум виявилися приблизно такими ж, як і між Ig A та G. Разом з тим Igsум дуже тісно корелювали з Ig G ($\tau_b = 0,889$; $p < 0,001$), в той час як між ними та Ig M не було зафіксовано статистично значущого зв'язку. Примітно, що відсутність взаємозв'язку між Ig M та G поєднувалась з його наявністю між Ig M та співвідношеннями Ig M/Ig A+G ($\tau_b = 0,392$; $p < 0,001$) та Ig G/Ig A+M ($\tau_b = 0,388$; $p < 0,001$).

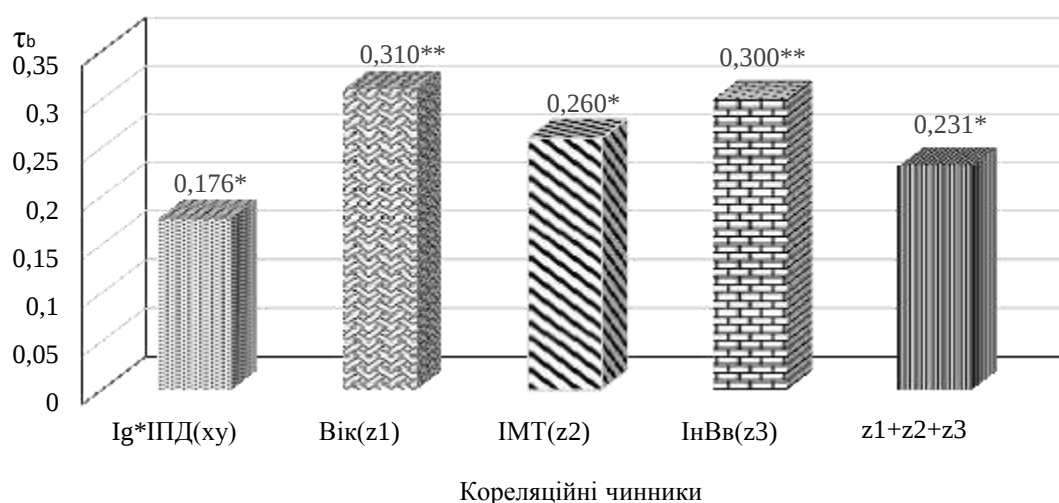
Одночасна пов'язаність max t прямо з Ig A ($\tau_b = 0,230$; $p = 0,002$) та зворотно з Ig M ($\tau_b = -0,202$; $p = 0,008$) свідчить про різноспрямовані зміни окремих компонентів гуморального імунітету на тлі гострого запального процесу у респіраторній системі. Загальноприйнята точка зору щодо поєднання у дітей алергії і запальних респіраторних захворювань [1, 8, 23] в отриманих нами результатах була підтверджена слабким, але статистично вірогідним позитивним зв'язком між Ig E та InI ($\tau_b = 0,287$; $p = 0,042$). Необхідно зауважити, що не було встановлено статистично значущої кореляції між усіма дослідженими Ig та значеннями WBC або абсолютної кількості Lym у крові.

Варто підкреслити, що встановлено наявність дуже слабкої, але статистично вірогідної позитивної кореляції між ПІД, з одного боку, та Ig G ($\tau_b = 0,163$; $p = 0,026$) й Igsум ($\tau_b = 0,176$; $p = 0,016$), з іншого. Додатково було проведено дослідження стану пов'язаності експресії зовнішніх проявів НДСТ, одним з об'єктивних маркерів якої є значення ПІД, з Igsум за умови виключення впливу інших чинників. При цьому було використано метод парціального кореляційного аналізу та відповідний синтаксис у програмі статистичної обробки даних. Як видно із рис. 3, тіснота кореляції між ПІД та Igsум досить суттєво зростала при виключенні впливу таких чинників, як вік дитини та InBв. Аналогічні, але менш значущі збільшення парціальних коефіцієнтів кореляції зафіксовані у разі, коли припустити відсутність впливу або ІМТ, або одночасно усіх трьох зазначених чинників. Із цього випливає, що вивчена тіснота кореляції значною мірою залежить від віку дітей та безпосередньо поєднаних з ним антропометричних показників.

Рисунок 2 – Найбільш значущі кореляційні зв'язки (τ_b) досліджених Іг у обстежених дітей

Таким чином, проведений кореляційний аналіз виявив численні і різноспрямовані взаємозалежності між вивченими Іг, а також окремі їх зв'язки з кількома дослідженими клінічними показниками. Майже завжди кореляція мала слабку або навіть дуже слабку тісноту, проте її статистична вірогідність забезпечувалась достатньо великою кількістю одиниць спостережен-

ня. Цілком очевидно, що показники рекурентності ГРІ у обстежених дітей можуть бути тільки частково пов'язаними зі станом їх гуморального імунітету. Тому вельми доцільним є подальший пошук, аналітичний відбір і комплексне вивчення різноманітних чинників, що визначають ступінь резистентності дитячого організму до ГРІ.



Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Рисунок 3 – Тіснота парної ($\tau_b(xy)$) та парціальної кореляції ($\tau_b(xy-z)$) між Іг сум та ІПД у обстежених дітей

Висновки

1. Найчастіше серед обстежених дітей дошкільного віку виявлялися фізіологічні значення сироваткової концентрації Ig A, M та G.
2. Встановлено наявність низки статистично значущих різноспрямованих взаємозалежностей між вивченими Ig, що свідчить про поєднання їх ефектів у реалізації протиінфекційного захисту організму.

Перспективи подальших досліджень

Планується провести комплексне вивчення стану клітинного імунітету у дітей дошкільного віку щодо визначення у них найбільш значущих чинників, поєднаних з показниками частоти і тяжкості клінічного перебігу РРЗ.

References (список літератури)

1. Kramarov SA, Yevtushenko VV. [Experience with application of nasal interferon in the treatment and prevention of acute respiratory infections]. *Aktual'naâ Infektologîâ*. 2019;7(4):217-223. doi: 10.22141/2312-413x.7.4.2019.178883
2. Tsvirenko SM, Artiomova NS, Ananevych OI, Adruschenko II, Belan OV. [The manifestaton features of acute respiratory diseases in infants]. *Aktualni problemy suchasnoi medytyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2019;19(4):38-42. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.38
3. Ai Chen, Liyao Song, Zhi Chen, Xiaomei Luo, Qing Jiang, Zhan Yang et al. Immunoglobulin M profile of viral and atypical pathogens among children with community acquired lower respiratory tract infections in Luzhou, China. *BMC Pediatrics*. 2019;19:280. doi: 10.1186/s12887-019-1649-6
4. Yulish YeI. [A new approach to immunotherapy of acute respiratory infections in children and to prevention of bacterial complications]. *Zdorovia Dytny*. 2015;2:159-163.
5. Zakharova IN, Goryaynova AN, Koroid NV, Torshkhoyeva LB, Lagadze IB. [Acute respiratory infections therapy in children: novelties]. *Pediatricheskaya farmakologiya – Pediatric pharmacology*. 2014;11(1):31-36.
6. Samsygina GA, Koval' GS. [Current problems of diagnostics and treatment of sickly children]. *Pediatrica. Journal named after G.N. Speransky*. 2010;89(2):137-145.
7. Okhotnikova EN, Rudenko SN, Kolomiets E. [Recurrent respiratory tract infections in children and their immunoprophylaxis in the terms of the modern ideas about the immunomodulatory activity of immunotropic preparations]. *Sovremennaya pediatriya*. 2013;1:42-50.
8. Chernyshova LI. [Recurrent respiratory diseases in children: the physician's action algorithm (lecture)]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;3:92-97. doi: 10.15574/SP.2018.91.92
9. Bulgakova VA. [Acute and recurrent respiratory tract infections: possible reduction of the patient's pill burden]. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current pediatrics*. 2015;14(5):600–605. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1447
10. Jesenak M, Urbancikova I, Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention. *Nutrients*. 2017;9:779. doi:10.3390/nu9070779
11. Kushnareva MV, Vinogradova TV, Keshishian ES, Parfenov VV, Koltsov VD, Bragina GS et al. [Specific features of the immune status and interferon system of infants]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016;61(3):12-21. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-3-12-21
12. Chicoulaa B, Haas H, Viala J, Salvétat M, Olives JP. How French general practitioners manage and prevent recurrent respiratory tract infections in children: the SOURIRRE survey. *International Journal of General*

- Medicine*. 2017;10:61-68.
doi: 10.2147/IJGM.S125806
13. Feleszko W, Marengo R, Vieira AS, Ratajczak K, Mayorga Butrón JL. Immunity-targeted approaches to the management of chronic and recurrent upper respiratory tract disorders in children. *Clinical Otolaryngology*. 2019;44:502-510. doi: 10.1111/coa.13335
14. Karaulov AV. [Immunity dysfunction in respiratory diseases: do frequently ill children need immunomodulators?]. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Current Pediatrics*. 2015; 14(2):260-264. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1295
15. Munteanu AN, Surcel M, Huică R, Isvoranu G, Constantin C, Pîrvu IR et al. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18:1693-1700. doi: 10.3892/etm.2019.7714
16. Pieniawska-Smiech K, Bar K, Babicki M, Smiech K, Lewandowicz-Uszynska A. Assessment of weight and height of patients with primary immunodeficiency disorders and group of children with recurrent respiratory tract infections. *BMC Immunology*. 2020;21(1):42. doi: 10.1186/s12865-020-00372-x
17. Oshlyanska OA, Zadorozhna TD, Pustovalova OI, Vovk VM. [Peculiarities of local cell immunity in children with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Sovremennaya pediatriya*. 2017;5:26-31. doi: 10.15574/SP.2017.85.26
18. Voloshin OM, Chumak OYu. [Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature)]. *Zdorovia Dytyny*. 2017;12(6):720-727. doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842
19. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, Ivanova II, Kadurina TI, Trisvetova EL et al. [Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines]. *Pediatrician*. 2016;7(2):5-39. doi: 10.17816/PED725-39
20. Babichev SA. [Optimization of information preprocessing in clustering systems of high dimension data]. *Radio Electronics, Computer Science, Control*. 2014;2:135-142.
21. Nazarenko LH. [Connective tissue dysplasia: role in human pathology and gestational problems (review)]. *Zhinochyi Likar*. 2010;1:42-48.
22. Sinevo [Synevo]. Retrieved from: <https://spravochnik.synevo.ua/ru/immunnaia-sistema/kompleksnoe-immunnoe-issledovanie.html>
23. Shumna TYe, Nedelska SM, Solovieva SV, Masur VI, Kolesnik OYa. Characteristic of cellular immunity in children with recurrent respiratory diseases, depending on the level of immunoglobulin E production. *Zaporozhye medical journal*. 2017;19(6):769-772. doi: 10.14739/2310-1210

(received 17.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 17.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Волошин Олександр Миколайович – завідувач кафедри педіатрії з дитячими інфекціями, кандидат медичних наук, доцент; ДЗ «Луганський державний медичний університет», вул. Будівельників, 32, м. Рубіжне, Луганська обл., 93012 (тел. (06453) 6-17-32; e-mail: ditlikar@ukr.net)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

Марушко Юрій Володимирович – завідувач кафедри педіатрії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор; Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, бульвар Т.Шевченка, 13, м. Київ, 01601 (тел. (044) 234-40-62; e-mail: iurii.marushko@gmail.com)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

Донцова Катерина Михайлівна – доцент кафедри педіатрії з дитячими інфекціями, кандидат медичних наук; ДЗ «Луганський державний медичний університет», вул. Будівельників, 32, м. Рубіжне, Луганська обл., 93012 (тел. (06453) 6-17-32; e-mail: lodr2sever@i.ua)

Abstract

Rafael Romero-Reverón,
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela

A VENEZUELAN ANATOMIST CITED IN THE HUMAN ANATOMY TREATISE TESTUT-LATARJET

Le traité d'anatomie Testut-Latarjet (The human anatomy Testut-Latarjet treatise) published in 1887, is considered one of the most complete on human anatomy, with detailed descriptions of the human body and anthropological concepts, accompanied by philosophical and anthropological concepts. This anatomy treatise is still a very useful teaching tool in many Latin American and European Medical Faculties. In 1902, this anatomical treatise won the Saintour Prize, awarded by the French Academy of Medicine and since 1910 it has been translated into Spanish, Italian, German and other languages. The Testut-Latarjet treatise on human anatomy consists of four volumes with a total of 4,935 pages in its 1960 Spanish edition, as well as 4,144 highly detailed illustrations in color. The 1960 Spanish edition of Testut-Latarjet treatise in its volume IV included a citing of the doctoral thesis: *El elemento nervioso en el apendice libre. Sus aplicaciones quirurgicas* (External innervation of the cecal appendix: its surgical applications) written in 1943 by Rubén Rodríguez Escovar, M. D., a Venezuelan anatomist and surgeon, who held the Department of Human Anatomy at the Universidad Central de Venezuela, distinguishing himself as teacher and researcher over a period of 40 years. Certainly, Rubén Rodríguez Escovar is not in the greatest group of prominent anatomists mentioned in the Treatise. Nevertheless, on merit alone for his research about meso-appendicular region's innervations, he was cited into *Testut-Latarjet's* treatise. As far as the present author knows, Rubén Rodríguez Escovar is the sole Non-European anatomist to be mentioned in the outstanding Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise.

Keywords: human anatomy, innervation of the cecal appendix, Testut-Latarjet treaty, Rubén Rodríguez Escovar.

Corresponding author: rafa1636@yahoo.es

Introduction

Human anatomy has historically been a cornerstone in medical education world-wide. By learning gross anatomy, medical students get a first approach about the structure of the human

body which is the basis for understanding pathologic and clinical problems. An adequate grasp of human anatomy has always entailed in-depth study and knowledge of the human body as a basis of understanding and applying it in the practice of medicine. Throughout history, many

eminent anatomists have written notable books and treatises on anatomy, among who for example are Andreas Vesalius, Juan Valverde, Jean M. Sappey, Leo Testut, Henry Rouviere, Andre Latarjet, Henry Gray, and many other anatomists. Competent physicians, particularly surgeons, need a deep understanding of human anatomy for safe clinical and surgical procedures. Among many anatomical treatise, the Testut-Latarjet Treatise is qualified as one of the most comprehensive human anatomy treatises ever used to teach and learn in many medical school around Latin America and Europe to develop training of competent physicians and surgeons. The main objective of this paper is to review the information available about Rodriguez Escovar's doctoral thesis cited in the Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise, Spanish edition, in 1960. The Testut-Latarjet human anatomy treatise: its use in the Universidad Central de Venezuela. During the Spanish colonial period in Venezuela, there were no books for the study of human anatomy: there were only notes, written and transmitted over time by Lorenzo Campins y Ballester, Spanish physician who founded medical studies in Caracas, Venezuela in 1763 at the *Real y Pontificia Universidad de Caracas*, which was already established in 1721 [1]. After Venezuela's Independence in 1810, it was not until 1838 when Dr. José Maria Vargas, Venezuelan physician who reformed medical studies in Venezuela wrote the first book of human anatomy, his *Curso de Lecciones y Demostraciones Anatómicas* (Course of Anatomical Lessons and Demonstrations) for teaching use in the *Universidad Central de Caracas*, which was founded in 1827 as successor of the *Real y Pontificia Universidad de Caracas*. Dr José Maria Vargas used for lectures his anatomy text for 15 years [2] and subsequently, his successor Dr. José de Briceño Carmona also used Vargas book for lectures until 1883. In the meantime in Europe as a part of the large rise of the French anatomical sciences for four centuries, in the eighties of the nineteenth century the Testut's Human Anatomy, written in the first instance by Dr Leo Testut, was published in France in 1887. Testut was professor of human anatomy at Faculty of Medicine of Lyon, France from 1886 to 1919 [3]. The French Academy of Medicine named Leo Testut a correspondent member in 1895.

He received the "honorary professor" title in 1919 after retiring from University of Lyon. Testut

also acted as president of the World Association of Anatomists. Leo Testut incorporated his outstanding student André Latarjet as co-author, who lengthened the treatise adding new anatomical knowledges, from 1925 on, came to be called the Human anatomy Testut-Latarjet [4]. This text is considered to be one of the most complete human anatomy treatises (fig. 1), with its meticulous and thorough descriptions of the human body, accompanied by philosophical and anthropological concepts.



In 1893, this outstanding treatise was taken on board as basic human anatomy teaching text by Dr. Pablo Acosta Ortiz at the Universidad Central de Venezuela and endorsed for teaching use by subsequent human anatomy professors in the faculty of Medicine at the Universidad Central de Venezuela throughout the twentieth century [5]. In 1902, this anatomical treatise won the Saintour Prize, awarded by the French Academy of Medicine and since 1910 it has been translated into Spanish, Italian, German and other languages.

In the mid-nineties of the twentieth century, the Testut-Latarjet's Human Anatomy was replaced as anatomy treatise at the Universidad Central de Venezuela. In its place came a whole set of human anatomy books by diverse authors, among whom were Moore, Dalley, Rouviere, Snell, Latarjet-Ruiz along with the mutually complementary atlases on human anatomy by

Sobotta, Netter, Gosling, Mc Minn and others, each with a different emphasis such as teaching based on problems, clinical anatomy, surface anatomy, topographic anatomy and other pedagogical approaches, plus the use of new information technologies to access to many web sites about human anatomy and also to get into Instagram, YouTube and other social networks or social media.

Currently *Le traité d'anatomie Testut-Latarjet* (the Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise) is still seen as a basic consulting and learning text, thereby remaining a valid option today, more than a century after it was first published and is still used as such in many Faculties of Medicine in Latin America and Europe

Rubén Rodríguez Escovar cited in *Le traité d'anatomie Testut-Latarjet*.

Rubén Rodríguez Escovar, M.D. (1918-1994) was an outstanding anatomist who held the Department of Human Anatomy at the Universidad Central de Venezuela, distinguishing himself as teacher and researcher over a period of 40 years during which time he also become known as a outstanding general surgeon [6].



He was born in Sanare, Lara State, in the northwest of Venezuela on January 20th, 1918. Rubén Rodríguez Escovar (also mistaken written still in references as Escobar) was a son of Manuel Rodríguez García and Emperatriz Escobar. He

completed his primary and secondary education in Lara State and went on to Caracas for his medical study at the Faculty of Medicine of the Universidad Central de Venezuela. After he got his medical degree, Rodríguez Escovar started to do appendectomies in the Vargas Hospital in 1943 with dissection of the nervous element to avoid the postoperative appendicular syndrome arising from the amputation neuroma or that it be included in the ligatures [7]. He continued developing this clinical research and used it in his doctoral thesis, *El elemento nervioso en el apendice libre. Sus aplicaciones quirurgicas* (The nervous element in the free appendix, its surgical applications) with which he gained his degree of Doctor of Medical Science [8].

Rodríguez Escovar was founding member of the Panamerican Anatomy Association, member of the French Association of Anatomists and director of the Experimental Surgery Institute of the Universidad Central de Venezuela from 1971 to 1983. He was also founding member of the Venezuelan Atheneum of Morphology, further to which, he gained prominence as a general surgeon, being Assistant Professor of Surgery II at the Vargas Hospital. During his teaching career, Rubén Rodríguez Escovar (Fig. 2) published several papers in Venezuelan and foreign medical journals on surgical and anatomical matters. He was full member of the Venezuelan Surgery Society and, in 1963, elected as correspondent member No. 30 of the Venezuelan Academy of Medicine; he was also an official consultant to the U.S. Peace Corps and corresponding member of the French Society of Surgery [9].

The anatomist José Izquierdo M.D., Rodríguez Escovar's mentor, who fully supported his doctoral thesis *El elemento nervioso en el apendice libre. Sus aplicaciones quirurgicas* (The nervous element in the free appendix: Its surgical applications) to the extent that he submitted it for the consideration of Michel Latarjet, professor of human anatomy at University of Lyon, son of André Latarjet and editor of the Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise until 1978, the date of its final edition.

The Rodríguez Escovar's research in his doctoral thesis is cited in the ninth edition in Spanish, dated 1960, of the Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise in Volume IV, page 429 where it says, *Inervación extrínseca – El profesor doctor Rubén Rodríguez de la Universidad de Caracas, ha descrito un elemento nervioso especial,*

formación extrínseca, que determina la sensibilidad de la región mesoappendicular", "Extrinsic innervation – the professor, Dr. Ruben Rodriguez of Caracas University, has described a special nervous element of extrinsic formation, that determines the sensibility of the mesoappendicular region" [10].

In this paragraph we found a mistake, Salvat's editor's use the inaccurate words *Universidad de Caracas* as an alternative to *Universidad Central de Venezuela*.

Rodriguez Escovar's anatomical description is a contribution to the teaching and learning of human anatomy concerning extrinsic innervation of the cecal appendix with possible clinical-surgical application.

Discussion

Among anatomists the Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise is qualified as one of the most

comprehensive human anatomy treatises. Because of its exhaustive descriptive content and illustrations, the Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise is still a very useful teaching tool in many Latin American and European Medical Faculties. Indeed, certainly Rubén Rodríguez Escovar is not in the greatest group of prominent anatomists mentioned in the Treatise, among who are Vesalius, Valverde, Falopio, Eustaquio, Aranzio, Mondeville, Vacari, Sappey, Broca, Luschka, Scarpa, Orfila, Hunter, Waldeyer, Merckel and others. Nevertheless on merit alone for his research about meso-appendicular region's innervations, he was cited into *Testut-Latarjet's* treatise. As far as the present author knows, Rubén Rodríguez Escovar is the sole Non-European anatomist to be mentioned in the outstanding Testut-Latarjet Human Anatomy Treatise.

References (список літератури)

- Gonzalez M. 2006. Lorenzo Campins y Ballester. Moises, Quijote, Apóstol y Héroe de la medicina venezolana. CDCH, Universidad Central de Venezuela, ISBN 9800023380
- Villanueva L. 1954. Biografía del Doctor José Vargas. Caracas, Imprenta Nacional, 340-62.
- Fernandes R, Babinski M. 2012. Deus criou o homem e Testut o descreveu no seu "Traite d'anatomie humaine"- uma breve biografia do anatomista medico Jean Leo Testut. *Acta Scin Med*; 5(1)17-25.
- Romero Reverón R. 2016. El tratado de Anatomía Humana Testut-Latarjet, más de 100 años de uso y aplicación en Venezuela para la enseñanza y aprendizaje de la Anatomía humana. Colección Razetti v. XVII. 481-490 Editorial Ateproca, Caracas.
- González M. 1998. Los Estudios Médicos en la Universidad Central de Venezuela a partir de 1891. CDCH, Universidad Central de Venezuela, 32.
- Gomez J, Gonzalez J, Briceño-Irragorry L, Rabi Chiari M. 2007. Ruben Rodriguez Escobar. En: *Diccionario Biografico Medico Hispanoamericanos*. 1508. Editorial Ateproca.
- Bejoun O. 1961. Biografía del Hospital Vargas. V. II, 1039. Edited in Caracas by MSAS.
- Romero Reverón R. 2020. Un anatomista Venezolano en el Tratado de Anatomía Humana Testut-Latarjet, Dr. Rubén Rodríguez Escovar. Colección Razetti v. XXIII. 101-110 Editorial Ateproca, Caracas.
- Briceño-Irragorry L, Plaza Rivas F, Plaza Izquierdo F. 2014. Rubén Rodríguez Escobar. En: *Doctores venezolanos de la academia Nacional de Medicina. Datos Biograficos*. Editorial Ateproca. 424-425.
- Testut L.-Latarjet A. 1960, *Tratado de Anatomía Humana*. v. IV, 429. Salvat Spanish edition.

(received 19.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 19.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors**Rafael Romero-Reverón, M.D.**

Titular professor at the department of Human Anatomy, “José María Vargas” Medical School, Universidad Central de Venezuela. Numerous member of Venezuelan society of History of Medicine and courtesy invited at the National Academy of Medicine. Member of anatomical societies in Spain, United States, Germany, Great Britain and Ireland, Russia, Japan, Australia, New Zealand, South Africa, Zimbabwe, Namibia, Mozambique and Venezuela.

e-mail: rafa1636@yahoo.es

<https://orcid.org/0000-0002-6904-5448>

www.researchgate.net/profile/Rafael_Romero_Reveron/

https://scholar.google.com/citations?user=l_B-nj0AAAAJ&hl=es

Abstract

V. V. Kostiuchenko^{1,2},
Y. V. Moskalenko¹,
S. V. Tarasenko³,
O. I. Vynnychenko¹,
V. V. Shevchenko²,
I. O. Vynnychenko¹,

¹Medical Institute of Sumy State University, Sumy, Ukraine;

²Communal Noncommercial Enterprise of Sumy Regional Council "Sumy Regional Clinical Oncologic Dispensary", Sumy, Ukraine;

³Academic and Research Institute of Business Technologies "UAB", Sumy State University, Sumy, Ukraine

ANALYSIS OF THE INCIDENCE RATE OF COLORECTAL CANCER AMONG RESIDENTS OF THE SUMY REGION

Introduction. Before the middle of the 20th century, colorectal cancer (CRC) was a fairly rare disease. A significant increase in the prevalence of this pathology began after this period and was accompanied by a doubling of indicators in each subsequent decade. By 2030, the incidence rate of colorectal cancer is expected to increase by 60% or more than 2.2 million new cases and 1.1 million annual deaths. This situation is due to the development of countries with transitional economies, to which Ukraine also belongs.

Purpose. To analyze the incidence rate of colorectal cancer among residents of the Sumy region during 2009–2018.

Materials and methods. The primary statistical material was the data of the regional cancer registry and the journals of the results of biopsies of the pathological department of the Sumy regional clinical oncological dispensary. To identify trends in the development of colorectal cancer among residents of the Sumy region, the analysis of mean values was used, to assess the spread we used the standard deviation.

Results. The average incidence rate of CRC among residents of the Sumy region in the period from 2009 to 2018 was 23.02 per 100,000 people. At the same time, if we consider this value for individual pathologies, the indicator for patients with colon cancer was 22.76 cases, rectal cancer – 23.28 cases per 100 thousand people, which is 7.4% and 27%, respectively, more than the average morbidity in Ukraine.

Colon cancer is more common among women, whose average age is 60.7 years, while rectal cancer is more common among men. Their average age is 66. In general, colon cancer occurs most often in people over 70 years of age (42.5% of all cases). It should be noted that over the past 10 years, 2 patients of the age group 20–29 had been identified, with rectal cancer and 5 patients with colon cancer. The analysis also revealed that the likelihood of colon cancer among the inhabitants of the region is 1.18 times higher than that of rectal cancer.

In terms of prevalence, the districts of the Sumy region were divided as follows: Sumy, Belopolskyi and Konotopskyi districts had a high prevalence of colon cancer (20.01 ‰ and more). Sumy, Burinsky and Lebedinsky districts had high prevalence of rectal cancer (24.01 ‰ and more).

The average prevalence of colon cancer is 20.10 ± 1.55 ‰, the coefficient of variation is 7.73%, the direct one is 22.24 ± 1.89 ‰, and the

coefficient of variation is 8.48%. There is no clear trend in the dynamics of indicators (decrease or increase); the variation in indicators over 10 years is insignificant (less than 10%).

Conclusions. The general patterns of the incidence rate of colon and rectal cancer among the population of the Sumy region were found and compared with similar Ukrainian and global trends and forecasts. It was found that the average incidence rate of colon and rectal cancer among residents of the Sumy region is higher than the average incidence in Ukraine. At the same time the tendency to prevalence of a rectum cancer over a colon cancer remains. The age structure for both localizations does not differ from the national and global trends, but a peculiarity in the gender distribution of patients was revealed. Total number of colon and rectal cancer is 1.37% higher among women, which requires further research. General pattern in the geographical distribution of both pathologies was not found during the analysis. In total, despite the global prognosis, data analysis over the past 10 years did not reveal a clear trend towards an increase in the number of patients with colorectal cancer among the residents of the region.

Keywords: colorectal cancer, colon cancer, rectal cancer, incidence rate, prevalence.

Corresponding author: vitaliakos@ukr.net

Резюме

В. В. Костюченко^{1,2},
Ю. В. Москаленко¹,
С. В. Тарасенко³,
О. І. Винниченко¹,
В. В. Шевченко²,
І. О. Винниченко¹,

¹Медичний Інститут Сумського державного університету, м. Суми, Україна;

²Комунальне некомерційне підприємство Сумської обласної ради Сумський обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Суми, Україна;

³Навчально-науковий інститут бізнес-технологій «УАБС» Сумського державного університету, м. Суми, Україна

АНАЛІЗ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК СЕРЕД ЖИТЕЛІВ СУМСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Вступ. До середини ХХ століття колоректальний рак (КРР) зустрічався рідко порівняно з іншими онкологічними захворюваннями. Суттєве збільшення поширеності даної патології почалося після цього періоду і супроводжувалося подвоєнням показників у кожен наступну декаду. До 2030 року очікується збільшення захворюваності на КРР на 60 % або більше ніж 2.2 мільйони нових випадків і 1.1 мільйони щорічних смертей. Така ситуація обумовлена розвитком країн з перехідною економікою до яких належить і Україна.

Мета. Проаналізувати захворюваність на колоректальний рак серед жителів Сумської області впродовж 2009–2018 рр.

Матеріали та методи. Первинним статистичним матеріалом виступили дані обласного канцер-реєстру та журнали реєстрації результатів біопсій патологоанатомічного відділення Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру. Для виявлення тенденцій у розвитку колоректального раку серед жителів Сумської області були використані аналіз середніх величин, для оцінки розкиду – стандартне відхилення.

Результати. Середня захворюваність на КРР серед жителів Сумської області у період з 2009 по 2018рр. склала 23,02 на 100 000 населення. При цьому, якщо розглядати дані значення за окремими нозологічними одиницями показник для хворих на рак ободової кишки склав 22,76 випадки, прямої кишки – 23,28 випадки на 100 тис. населення, що на 7,4 % та 27 % відповідно більше, ніж середня захворюваність в Україні.

На рак ободової кишки в зазначений період частіше хворіли жінки, середній вік яких склав 60.7 років. В той час, як на рак прямої кишки частіше хворіли чоловіки. Їх середній вік 66 років. Загалом

найчастіше рак товстої кишки зустрічався у осіб старше 70 років (42,5 % усіх випадків). Слід зазначити, що за останні 10 років було виявлено 2 пацієнти вікової групи 20–29 рр., що захворіли на рак прямої кишки та 5 пацієнтів з раком ободової кишки. В ході проведеного аналізу також з'ясувалося, що ймовірність появи раку ободової кишки серед жителів області у 1,18 разів більше, ніж раку прямої кишки.

За ступенем поширеності райони Сумської області розділилися наступним чином: м. Суми, Білопільський та Конотопський райони мали високий рівень поширеності раку ободової кишки (20,01 % і вище). м. Суми, Буринський та Лебединський райони – високий рівень поширеності раку прямої кишки (24,01 % і вище).

Середня поширеність раку ободової кишки – $20,10 \pm 1,55\%$, коефіцієнт варіації – 7,73 %, прямої – $22,24 \pm 1,89\%$, коефіцієнт варіації – 8,48 %. Чіткої тенденції у динаміці показників (зниження чи підвищення) не прослідковується, варіація показників за 10 років є незначною (менше 10 %).

Висновки. Дане дослідження дало можливість встановити загальні закономірності захворюваності на рак ободової та прямої кишки серед населення Сумської області та порівняти їх з аналогічними загальноукраїнськими та глобальними тенденціями та прогнозами. Так було встановлено, що середня захворюваність на рак ободової та прямої кишки серед жителів Сумської області вище ніж середня захворюваність в Україні. При цьому зберігається тенденція до перевагування раку прямої кишки над раком ободової кишки. Вікова структура для обох локалізацій не відрізняється від даних загальноукраїнської та світової статистики, але в той же час було виявлено особливості в гендерному розподілі хворих. Сумарна кількість випадків раку ободової та прямої кишки на 1.37 % більша серед жінок області, що потребує подальшого вивчення. В ході аналізу не вдалося виявити загальної закономірності в географічному розподілі обох патологій. Сумарно не зважаючи на глобальний прогноз, аналіз даних за останні 10 років не виявив чіткої тенденції до збільшення числа хворих на рак ободової та прямої кишки серед жителів області.

Ключові слова: колоректальний рак, рак ободової кишки, рак прямої кишки, захворюваність, поширеність.

Автор, відповідальний за листування: vitaliakos@ukr.net

Вступ

За даними GLOBOCAN 2018 (The Global Cancer Observatory) населення Землі на 2018 рік складало 7 632 819 272 чоловік, з них впродовж цього року зляжисні пухлини вперше діагностували у 18 078 957, а померло від зляжисних пухлин 9 555 027 чоловік [1].

До середини XX століття колоректальний рак (КРР) зустрічався рідко порівняно з іншими онкологічними захворюваннями. Значне збільшення поширеності даної патології почалося після цього періоду і супроводжувалося подво-

єнням показників у кожну наступну декаду. Ризик розвитку КРР серед представників європейської популяції впродовж усього життя складає для чоловіків 6,0 %, для жінок – 5,3 % з тенденцією до зростання в динаміці з кожним роком життя [2].

КРР на сьогодні займає другу лідируючу позицію по смертності від зляжисних новоутворень у світі. Крім того, захворюваність на нього серед жителів розвинених країн неухильно зростає [1].

Наразі, у структурі світової онкологічної захворюваності на КРР припадає 10,2 %, що є тре-

тью позицією після раку легень (11,6 %) та раку грудної залози (11,6 %). Якщо брати до уваги лише чоловіче населення, то позиція КРР залишається незмінною і складає 10,9 %. Розповсюдженішим є лише рак легень (14,5 %) та рак простати (13,5 %). Серед жінок ситуація дещо інша: перше місце займає рак молочної залози (24,5 %), друге місце – КРР (9,5 %) [1].

У загальній популяції смертність від КРР становить 9,2 % від частки смертей, що спричинені онкопатологією. Суттєвіші показники має лише рак легень (18,4 %). Серед чоловічого населення смертність від КРР складає 9,0 % – четверта позиція після раку легень (22,0 %), печінки (10,2 %) та шлунку (9,5 %). Серед жіночого населення показник смертності від КРР займає третє місце (9,5 %), вищими є показники смертності від раку молочної залози (15,0 %) та раку легень (13,8 %) [1].

Географічні особливості поширення КРР. КРР поширений в постіндустріальних країнах з середнім та високим індексом людського розвитку (ІЛР). Згідно даних за 2018 р. виявлено, що найвищий показник захворюваності – в Угорщині (51,2 на 100 тис. нас.), Південній Кореї (44,5 на 100 тис. нас.), Словаччині (43,8 на 100 тис. нас.). КРР у 2 – 3 рази частіше зустрічається серед чоловічого населення. Наприклад, в Угорщині показник захворюваності серед чоловіків складає 70,6 на 100 тис. населення, тоді як серед жінок – 36,8 на 100 тис., в Словаччині – 60,7 на 100 тис. серед чоловіків та 31,2 на 100 тис. нас. серед жінок [1, 3].

Ситуація в країнах Близького Сходу дещо краща: захворюваність становить 17,6 на 100 тис. населення. Країни Африки мають нижчі показники, які в залежності від регіону коливаються в межах від 3,0 до 5,7 на 100 тис. Значної різниці в захворюваності серед чоловіків та жінок в цих країнах не виявлено [1].

У 2018 році від КРР померло 881 тис. пацієнтів. Країна з найвищими показниками смертності – Угорщина: серед чоловіків – 31,2, серед жінок – 14,8 на 100 тис. населення. [4].

Охарактеризувати співвідношення показників захворюваності та смертності від КРР можна розділивши країни на три категорії. Перша категорія – країни з середнім ІЛР (країни Балтики, Бразилія, Китай, Росія, Латинська Америка), в яких спостерігається зростання захворюваності та смертності. Друга категорія – країни з високим ІЛР (Канада, Великобританія, Данія, Сінгапур), в яких на фоні підвищення захворюваності

знижується смертність. У країнах третьої категорії виявлено зниження як захворюваності, так і смертності (Японія, Франція, США), що пов'язано в першу чергу з модифікацією способу життя (боротьба з адинамією, ожирінням, курінням) та харчових звичок (збільшення в раціоні їжі, багатой на клітковину та зменшення жирів тваринного походження). Крім того, довготривалі програми скринінгу, які були запроваджені та реалізовані в 1990-х роках в Японії та США, значно підвищили рівень діагностики захворювання на I–II стадіях. Не менш важливий внесок належить впровадженню нових програм комбінованого та комплексного лікування КРР [5, 6].

Світові та загальноукраїнські тенденції поширеності КРР. До 2030 року очікується збільшення захворюваності на КРР на 60 % або більше ніж 2,2 мільйони нових випадків і 1,1 мільйони щорічних смертей. Така ситуація обумовлена розвитком країн з перехідною економікою (Україна, Білорусь, Монголія, Китай, В'єтнам) та зростанням ІЛР націй. Як не дивно, але підвищення захворюваності рівномірно збільшується з розвитком економіки, що викликано зміною стану навколишнього середовища, сидячим способом життя, ожирінням, значним вживанням алкоголю та м'ясних виробів і зменшенням в раціоні клітковини [7].

Вікова структура захворюваності має тенденцію до значного збільшення кількості пацієнтів у віці старше 75 років. Наприклад, на 2015 р. показник захворюваності серед людей до 50 років становив 13,0 на 100 тис. нас., а серед населення старше 75 років – 208 на 100 тис. нас. Але слід зазначити, що останні десятиріччя у розвинених країнах Північної Америки та Центральної Європи характеризуються підвищенням захворюваності на КРР серед молоді. Центр контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC) за підтримки канцер-реєстру SEER провели аналіз даних ретроспективного когортного дослідження поширення раку. Повідомляється, що захворюваність на КРР у пацієнтів молодше 50 років у Сполучених Штатах значно зросла. На основі цих даних було зроблено висновок, що показники захворюваності на рак товстої та прямої кишок до 2030 р. підвищаться на 90,0 і 124,2 % серед осіб віком від 20 та 39 років відповідно. Наразі причина цієї тенденції невідома [8, 12].

Показник 5-річної виживаності різниться залежно від стадії захворювання. Для США, наприклад, для I стадії він становить 92 %, для ІІА – 87 %, для ІІВ – 65 %, для ІІІ – 53 %, для ІV – метастатичної стадії – лише 12 % [9].

Згідно з даними за 2017 р. в Україні було зареєстровано 137 266 нових випадків захворюваності на злоякісні пухлини. Серед них хворі на КРР становлять 9160. Грубий показник захворюваності складає 25,5, стандартизований – 23,3 на 100 тис. нас. Загальна кількість померлих за 2017 р. – 4817 пацієнтів з КРР, з яких 2484 жінки та 2333 чоловіки. Серед областей України в лідерах з захворюваності – Запорізька (31,4), Харківська (30,7), Черкаська (30,1) області та місто Київ (32,5). Найнижчі показники виявлені у Волинській (17,2), Рівненській (16,4), Івано-Франківській (18,0) областях. З числа вперше виявлених пацієнтів 46,7 % мали І–ІІ стадію КРР на момент встановлення діагнозу, 23,5 % – ІІІ стадію, 22,9 % – ІV стадію, але з цього моменту не прожили року майже 34 % пацієнтів. Серед 40 країн Європи Україна за показниками захворюваності та смертності від КРР серед чоловіків та жінок займає 37-ме місце. Пояснити даний факт можна насамперед тим, що середня тривалість життя у нашій державі порівняно невисока: чоловіків — 63 роки, жінок — 72, а пік захворюваності припадає на вік 75–80 років [10].

Особливості скринінгових програм та рання діагностика колоректального раку. Історія розробки та впровадження перших скринінгових програм КРР почалася з імен Lockhart-Mummeу та Dukes, двох лондонських хірургів та їх опублікованої в 1927 р. статті «Передракові зміни в прямій та ободовій кишках». Їх відкриття дало початок концепціям виявлення та лікування раку на ранніх, резектабельних стадіях та профілактики раку шляхом поліпектомії, які лягли в основу сучасних скринінгових програм. Згодом був винайдений перший тест калу на приховану кров з використанням бензидину. Проте метод був не надто чутливим, і від нього на щастя дослідників, що проводили тест, згодом відмовилися. Як пізніше виявилось, дана речовина мала канцерогенну дію [11].

Колоноскопія, без якої зараз немислима діагностика КРР, на початку своєї історії не мала широкої популярності як серед лікарів, так і серед пацієнтів. Пояснювалася дана обставина слабким технічним забезпеченням. Перший жорсткий колоноскоп, винайдений Hopkins by

Kelly у 1895 році, мав довжину 25 см. і лише досвідчений та вправний хірург міг використовувати його повну довжину, в процесі спричиняючи пацієнту значний дискомфорт. Однак славу колоноскопії, як ефективному методу скринінгу та діагностики КРР, приніс саме цей інструмент. З його допомогою Gilbertsen з Університету Мінесоти у 1948 р. розпочав першу та наймасштабнішу на той час програму обстеження на КРР серед здорового населення. У ній прийняло участь 21 500 осіб, а результати продемонстрували на 85 % нижчу, ніж очікувана, захворюваність на КРР порівняно із загальною популяцією та 64 % 5 річної виживаності у пацієнтів з виявленим КРР. Hertz та Deddish з клініки Стренг в Нью-Йорку у співпраці з Меморіальною лікарнею повторили дослідження проведене Gilbertsen, провівши сигмоїдоскопічний скринінг 26 000 безсимптомних осіб. Їх результати, опубліковані у 1960 році, засвідчили 90 % показник виживаності 58 виявлених пацієнтів з КРР, який утримувався понад 15 років [11].

Отримані результати надихнули вчених на подальші дослідження та винаходи. Вже у 1967 році доктор David H. Greegor повідомив про новий метод ранньої діагностики КРР – gFOBT (guaiac Fecal Occult Blood Test). За задумом вченого пацієнт за допомогою невеличкого клаптику паперу, просоченого певною речовиною та свіжого зразка калу, може самостійно проводити даний тест вдома. Тест вимагає від пацієнта дотримання певних, не надто обтяжуючих його, умов. За 3 дні до проведення дослідження пацієнт переходить на дієту з високим вмістом клітковини, обмежує вживання м'яса та ліків, таких як аспірин, що можуть спричинити кровотечу. FOBT, на ряду з легкістю використання, показав свою високу ефективність в діагностиці як КРР так і передракових станів й досі використовується, як один з найдоступніших та простих скринінгових методів [11].

1970–1976 рр. були визначними завдяки одразу трьом вченим. Overholt в США створив перший гнучкий ендоскоп. Вчені Wolff та Shinya, завдяки його новаторській розробці, мали можливість довести доцільність колоноскопічної поліпектомії. А вже у 1977 р. колоноскопія була офіційно включена в Американські настанови діагностики та лікування КРР.

У 80-х роках 20 століття до пропаганди скринінгу КРР у високорозвинених країнах приєдналися засоби масової інформації. Тоді ж впе-

рше світ побачило гасло, актуальне і нині: «Колоректальний рак. Мовчання НЕ золото» [11].

Так поступово арсенал онкологів збагачувався новими методами та інструментами діагностики. Багаторічний досвід використання того чи іншого методу, численні рандомізовані дослідження та динамічне вивчення статистичних даних, етнічних та географічних особливостей поширення КРР поступово трансформувалися у національні програми скринінгу КРР. Яскравим прикладом є проведена в Англії у 2006–2009 рр. Bowel Cancer Screening Programme (BCSP), метою якої було зниження смертності від КРР серед запрошених на скринінг осіб віком від 60 до 69 років на 16 %. У результаті у програмі з використанням gFOBT прийняло участь 1.08 мільйонів осіб, з яких 2,5 % чоловіків та 1,5 % скринованих жінок мали абнормальні результати тесту та були у подальшому обстежені з допомогою колоноскопії. Слід зазначити, що 71 % серед виявлених у процесі скринінгу випадків КРР було діагностовано на ранніх стадіях [13].

Незважаючи на етнічні та географічні відмінності у захворюваності та смертності від КРР, сучасні рекомендації щодо скринінгу даної патології мають глобальний характер. Опубліковані у 2018 р. American Cancer Society (ACS) настанови зводяться до наступного: дорослим старше 45 років без будь-яких симптомів з боку ШКТ та середнім ризиком розвитку КРР рекомендовано проходити скринінг шляхом використання тестів калу на приховану кров чи колоноскопію в залежності від вибору пацієнта регулярно до досягнення віку 75 років. Метод для діагностики осіб віком від 76 до 85 років обирає їх лікуючий лікар в залежності від анамнезу пацієнта. Особи старше 85 проходять скринінг за власним бажанням та лише після схвалення лікаря. ACS рекомендує кожного року використовувати фекальний імунохімічний тест або gFOBT та багатоцільовий ДНК тест калу кожні 3 роки у комбінації з колоноскопією кожні 10 років, КТ колонографією або гнучкою сигмоїдоскопією кожні 5 років [14].

Метою даної роботи є аналіз захворюваності на колоректальний рак серед жителів Сумської області впродовж 2009–2018 рр.

Матеріали та методи. Первинний статистичний матеріал був взятий з обласного канцерреєстру та журналів реєстрації результатів біопсій патологоанатомічного відділення Сумського

обласного клінічного онкологічного диспансеру. Для визначення тенденцій у розвитку колоректального раку серед жителів Сумської області були використані аналіз середніх величин, для оцінки розкиду – стандартне відхилення.

Результати дослідження. Епідеміологічні дані захворюваності жителів Сумської області на колоректальний рак за матеріалами канцерреєстру Комунального некомерційного підприємства Сумської обласної ради Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру (КНП СОР СОКОД) за період 2009–2018 рр. дали можливість зробити висновок, що середня захворюваність на КРР складає 23,02 на 100 000 населення. Не зважаючи на те, що в усьому світі існує лише «колоректальний рак», в Україні згідно останньої МКХ 11 продовжує тривати розподіл на рак ободової та прямої кишки як окремих нозологічних одиниць. Тому далі ці локалізації будуть розглядатися та оцінюватися окремо. Отже, показник для хворих на рак ободової кишки склав 22,76 випадки, прямої кишки – 23,28 випадки на 100 тис. населення, що на 7,4 % та 27 % відповідно більше, ніж середня захворюваність в Україні (21,2 та 18,33 на 100 тис населення) (рис.1–2).

Загалом у період з 2009 по 2018 рр. у Сумській області на рак ободової кишки захворіло 2581 особа, серед яких було 1386 жінок (53,7 %) та 1195 чоловіків (46,3 %). У середньому за рік хвороба вперше діагностується у $138,6 \pm 3$ жінок, середній вік яких складає 60,7 років та $119,5 \pm 4$ чоловіків, середній вік яких 59,5 роки.

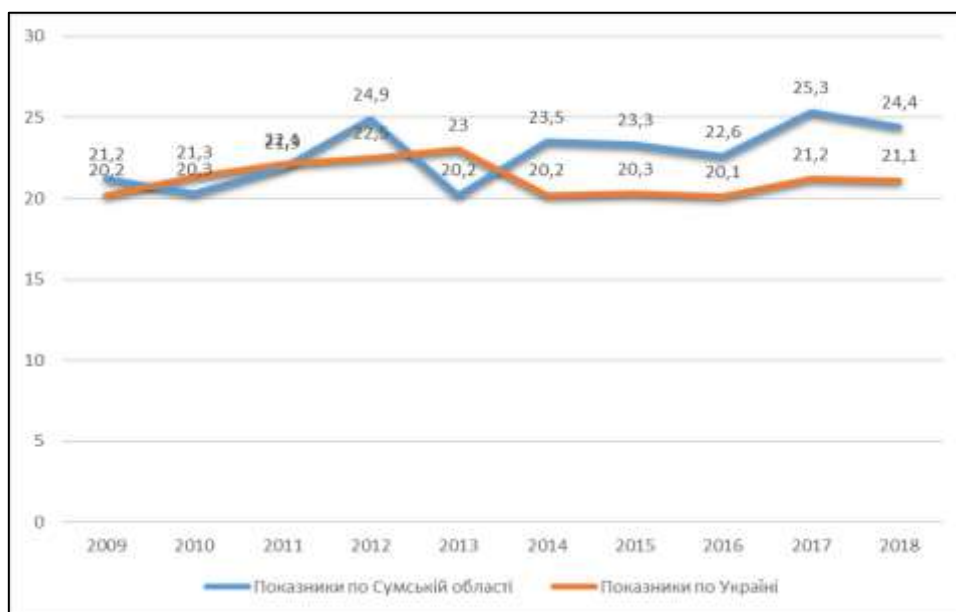
З 2643 випадків захворювання на рак прямої кишки 1399 (53 %) випадків склали чоловіки, та 1244 (47 %) – жінки. За рік на рак прямої кишки у середньому хворіло $124,4 \pm 3,5$ жінок, середній вік яких склав 66,3 років, та $139,9 \pm 3,5$ чоловіків, середній вік яких склав 66 років.

Середнє значення поширеності раку ободової кишки серед жителів м. Суми та Сумської області в 2009–2018 рр. складає $20,10 \pm 1,55\%$, коефіцієнт варіації – 7,73 %. Не прослідковується чіткої тенденції динаміки показника (зниження чи підвищення), незначною є також і варіація показників (менше 10 %) (Табл. 1).

Загалом сумарна кількість жінок, що захворіли на рак ободової та прямої кишки на 1,37 % більша ніж чоловіків, що відрізняє захворюваність в Сумській області від загальноукраїнських та глобальних тенденцій.

Таблиця 1 – Показники поширеності раку ободової кишки серед жителів м. Суми та Сумської області в 2009–2018 рр.

Територія	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Середня захворюваність за 5 років
м. Суми	24,6	24,4	32,2	29,8	22,9	28,8	31,4	25,6	33,6	30	28,33
Білопільський р-н	16,5	14,8	9,3	18,9	19,1	38,7	21,6	21,8	32	24,3	21,70
Буринський р-н	6,9	21,2	21,7	33,1	18,8	23	23,4	27,9	16,2	16,5	20,87
В.-Писаревський р-н	13,7	18,6	33,2	19,3	9,8	14,9	15,2	25,8	20,9	10,7	18,21
Глухівський р-н	22,8	9,9	16,7	16,8	10,2	15,5	26,1	12,4	10,7	18,1	15,92
Конотопський р-н	14,2	22,3	19,2	27,4	20,3	18,8	23,9	24,9	26,8	25,3	22,31
Краснопільський р-н	13,1	23,1	23,3	13,4	23,6	23,8	10,3	34,8	17,5	24,8	20,77
Кролевецький р-н	31,2	17	19,7	24,9	12,6	10,2	10,3	10,4	15,8	13,3	16,54
Лебединський р-н	32	16,2	22,5	28,9	25,1	25,5	21,5	32,6	21,9	26,6	25,28
Липово-Долинський	23,6	14,3	9,7	14,9	20,1	25,6	15,6	21,1	21,3	21,6	18,78
Недригайлівський	7,4	18,7	15,2	34,6	35,1	15,9	0	28,4	32,9	16,7	20,49
Охтирський р-н	18,1	26,1	13,1	17,1	10,6	29,2	21,4	25,5	24,3	23,1	20,85
Путівльський р-н	29,4	6,6	23,5	6,8	17,2	10,5	10,6	14,4	18,2	11,1	14,83
Роменський р-н	30	28,2	26,2	24,1	24,6	25	36,1	31,3	31,6	36,2	29,33
Середино-Будський	11	0	16,9	17	17,2	11,7	11,9	6	6,1	6,2	10,40
Сумський р-н	18,9	7,9	20,6	26,9	17,4	20,7	19,2	16	25,4	20,7	19,37
Тростянецький р-н	23,4	18,4	18,6	21,4	21,7	19,2	13,9	19,8	34,3	31,8	22,25
Шосткинський р-н	22,2	26,2	19,6	31,5	26,8	28	22,2	14,3	16,4	20,7	22,79
Ямпільський р-н	7,5	15,2	3,8	15,6	7,9	4	20,4	16,6	12,6	25,5	12,91
Показники по Сумській області	21,2	20,3	21,9	24,9	20,2	23,5	23,3	22,6	25,3	24,4	22,76
Показники по Україні	20,2	21,3	22,1	22,5	23	20,2	20,3	20,1	21,2	21,1	21,20

**Рисунок 1** – Загальні показники захворюваності на рак ободової кишки серед жителів Сумської області та в Україні впродовж 2009–2018 рр. Вісь абсцис – випадки на 100 тис, вісь ординат – роки

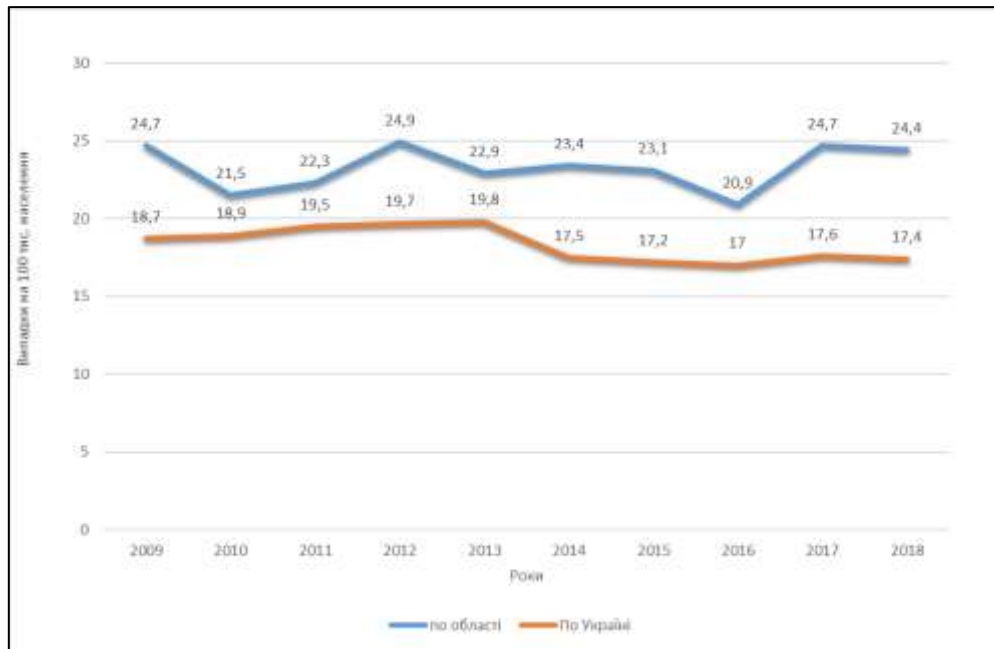


Рисунок 2 – Загальні показники захворюваності на рак прямої кишки серед жителів Сумської області та в Україні впродовж 2009–2018 рр. Вісь абсцис – випадки на 100 тис, вісь ординат – роки

Середнє значення поширеності раку прямої кишки серед жителів м. Суми та Сумської області в 2009–2018 рр. складає $22,24 \pm 1,89$ ‰, коефіцієнт варіації – 8,48 %. Не прослідковується чіткої тенденції динаміки показника (зниження чи підвищення), незначною є також і варіація показників (менше 10 %) (Табл. 2).

З період 2009–2018 рр. показники поширеності раку ободової та прямої кишки серед жителів Сумського регіону більше від загальноукраїнських (22,76 проти 21,2 на 100 000 відповідно та 23,28 проти 18,33 на 100 000 відповідно) (рис.2). Динаміка обох показників (як загальноукраїнського, так і регіонального) не є чітко визначеною.

Співвідношення захворюваності по Україні/захворюваність по області на рак ободової кишки серед населення Сумської області протягом 2009 – 2018 рр. складало 107,35 %, а для раку прямої кишки – 127 % за даними Національного канцер-реєстру. Тобто ймовірність появи раку прямої кишки у 1,18 разів більше, ніж ободової кишки.

Райони Сумської області за ступенем поширеності раку ободової кишки:

1) райони з низьким рівнем поширеності раку ободової кишки (10–15,00 ‰): Середино-Будський ($10,40 \pm 5,48$), Путивльський ($14,83 \pm 6,98$), Ямпільський ($12,91 \pm 6,76$);

2) з середнім рівнем поширеності раку ободової кишки (15,01–20,00 ‰): Буринський ($22,41 \pm 6,83$), Велико-Писарівський ($22,41 \pm 6,83$), Глу-

хівський ($22,41 \pm 6,83$), Кролевецький ($22,41 \pm 6,83$), Липово-Долинський ($22,41 \pm 6,83$), Сумський ($22,41 \pm 6,83$);

3) з високим рівнем поширеності раку ободової кишки (20,01 ‰ і вище): м. Суми ($28,33 \pm 3,52$), Білопільський ($21,70 \pm 8,03$), Конотопський ($22,31 \pm 3,95$), Краснопільський ($20,77 \pm 6,90$), Лебединський ($25,28 \pm 4,79$), Роменський ($29,33 \pm 4,27$), Недригайлівський ($20,49 \pm 11,34$), Охтирський ($20,85 \pm 5,68$), Тростянецький ($22,25 \pm 5,93$), Шосткинський ($22,79 \pm 5,09$).

Райони Сумської області за ступенем поширеності раку прямої кишки:

1) райони з низьким рівнем поширеності раку прямої кишки (14–19,00 ‰): Велико-Писарівський ($18,55 \pm 10,87$), Конотопський ($19,46 \pm 3,95$), Краснопільський ($18,98 \pm 8,67$), Липово-Долинський ($15,43 \pm 9,07$), Середино-Будський ($14,45 \pm 8,19$), Ямпільський ($18,76 \pm 11,34$);

2) з середнім рівнем поширеності раку прямої кишки (19,01–24,00 ‰): Білопільський ($21,92 \pm 5,78$), Глухівський ($23,56 \pm 7,69$), Кролевецький ($22,41 \pm 6,83$), Охтирський ($22,51 \pm 6,35$), Путивльський ($22,27 \pm 8,90$), Сумський ($21,91 \pm 4,07$);

3) з високим рівнем поширеності раку прямої кишки (24,01 ‰ і вище): м. Суми ($24,93 \pm 3,22$), Буринський ($25,89 \pm 8,09$), Лебединський ($26,01 \pm 7,69$), Недригайлівський ($26,72 \pm 9,33$), Роменський ($28,94 \pm 6,19$), Тростянецький ($25,41 \pm 6,28$), Шосткинський ($24,4 \pm 3,71$).

Таблиця 2 – Показники поширеності раку прямої кишки серед жителів м. Суми та Сумської області в 2009–2018 рр.

Територія	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Середня захворюваність за 10 років
м. Суми	28,3	19,7	26,7	24,7	24,3	24,7	24,4	19,6	26,5	30,4	24,93
Білопільський р-н	23,8	31,4	22,4	13,2	15,3	25,2	17,7	15,9	28	26,3	21,92
Буринський р-н	27,5	42,4	25,3	25,8	26,3	23	23,4	8	32,4	24,8	25,89
В.-Писаревський р-н	41,1	14	28,5	14,5	0	19,9	20,3	10,3	26,2	10,7	18,55
Глухівський р-н	17,9	24,7	31,6	21,9	11,9	22,4	19,2	15,9	37,5	32,6	23,56
Конотопський р-н	15,8	15,1	16,8	21,8	18,7	13,1	24,7	24,9	20,9	22,8	19,46
Краснопільський р-н	22,9	23,1	13,3	23,4	26,9	13,6	10,3	3,5	35,1	17,7	18,98
Кролевецький р-н	33,6	19,5	19,7	17,4	30,1	30,5	12,9	23,4	23,7	13,3	22,41
Лебединський р-н	22	28,3	30,7	43,3	25,1	21,3	30,1	13	19,7	26,6	26,01
Липово-Долинський	0	19,1	4,9	9,9	10,1	25,6	25,9	21,1	10,7	27	15,43
Недригайлівський	7,4	26,2	34,2	42,3	35,1	23,8	24,1	20,3	32,9	20,9	26,72
Охтирський р-н	38,8	14,3	21	22,4	19,8	21,3	24	18,8	27	17,7	22,51
Путивльський р-н	19,6	23,3	3,4	40,9	20,6	24,4	17,7	21,5	21,8	29,5	22,27
Роменський р-н	22,8	23,3	24,9	29,2	32,4	36,9	34,8	39,5	23,3	22,3	28,94
Середино-Будський	22,1	5,6	22,5	17	5,7	17,6	29,7	12	6,1	6,2	14,45
Сумський р-н	23,7	19	17,4	17,4	30,1	22,3	17,6	27,1	22,2	22,3	21,91
Тростянецький р-н	33,8	18,4	18,6	34,9	29,8	16,5	30,6	22,7	25,7	23,1	25,41
Шосткинський р-н	27,9	31,1	19,6	23,6	26,8	26	20,2	26,5	19,5	22,8	24,4
Ямпільський р-н	11,3	11,4	15,4	42,9	11,9	36,2	16,4	4,1	16,8	21,2	18,76
Показники по Сумській області	24,7	21,5	22,3	24,9	22,9	23,4	23,1	20,9	24,7	24,4	23,28
По Україні	18,7	18,9	19,5	19,7	19,8	17,5	17,2	17	17,6	17,4	18,33

При проведенні вікового аналізу пацієнтів, хворих на рак ободової кишки виявлено, що найчастіше рак товстої кишки зустрічається у осіб старше 70 років. На їх частку припадає 42,5 % усіх випадків. Також високі показники демонструє вікова група 60–64 років. Треба відмітити, що впродовж десятирічного періоду виявлено 2 пацієнтів вікової групи 20–29 рр., що захворіли на рак прямої кишки та 5 пацієнтів з раком ободової кишки (рис. 3–4).

Аналіз і обговорення результатів. Інновації останніх десятиліть відіграли значну роль у досягненні прогресу в розумінні етіології КРР. Етіологічна картина даної патології специфічна і досить різноманітна. Крім того, існує безліч факторів ризику, що сприяють розвитку канцерогенезу товстої кишки. Лише деякі з факторів підлягають модифікації. Розглянемо ті, що на нашу думку, є найважливішими.

Перш за все слід звернути увагу, що в залежності від етнічної чи расової приналежності ймовірність розвитку КРР, а також рівень 5-ти

річного виживання хворих буде значно різнитися. Були проведені дослідження серед популяцій людей, що належали до двох рас: європеїдна і негроїдна. Станом на 1975 р. показник захворюваності на КРР на 100 тис. населення для європеїдної раси – 60, 2; негроїдної – 56, 9. У сучасних реаліях ця картина змінилася. Так у 2015 р. показник захворюваності на КРР на 100 тис. населення для європейців був 36,2, а для представників негроїдної раси – 44,7. Нетривалий період вважалося, що така різниця в показниках захворюваності та поширеності обумовлена генетичними особливостями. Але з часом дане твердження було спростовано. Натомість з'явилася думка, що така різниця схильності певної раси до розвитку КРР обумовлена такими факторами, як рівень соціально-економічного прогресу тих держав, де проживають досліджувані популяції людей, доступ до якісної медичної допомоги, матеріальне забезпечення населення, рівень гігієни, харчування та ступінь освіченості [15, 16].

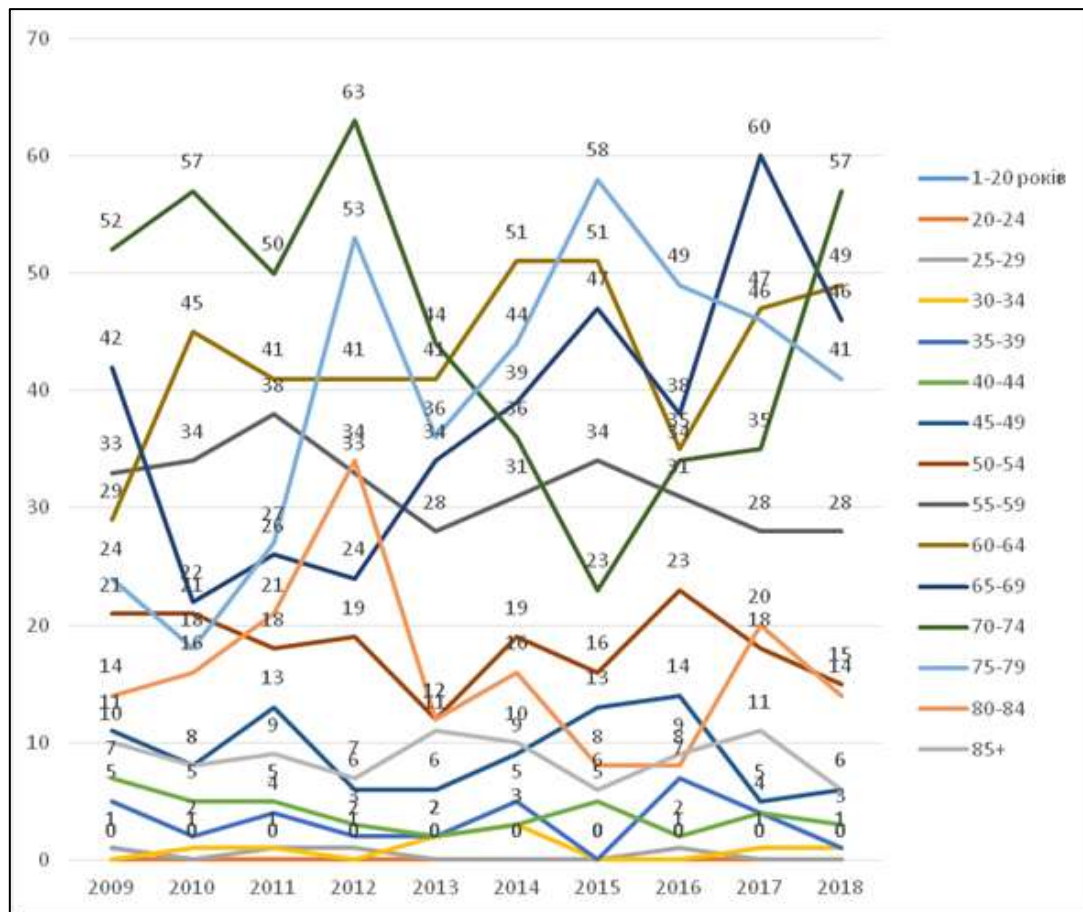


Рисунок 3 – Віковий розподіл осіб, хворих на рак ободової кишки за період 2009–2018 рр. у Сумській області

Населення Сумської області загалом складається з представників європеїдної раси. Показники захворюваності на рак ободової та прямої кишки в нашій області хоч і вищі за загальноукраїнські, але все ж залишаються нижчим за загальноєвропейські. З одного боку така закономірність є обнадійливою, але з іншого скоріше за все свідчить про суттєві недоліки в системі діагностики КРР та загальну неосвіченість населення з приводу даної патології. Для того, щоб реально оцінити стан речей в області та в Україні загалом нам необхідне введення загальнодержавних програм скринінгу на КРР та активна пропаганда ранньої діагностики даної патології серед населення.

Обговоримо гендерність. Відомо, що чоловіки приблизно в 1,5 рази частіше хворіють на КРР, ніж у жінки, хоча ця різниця помітно скорочується серед людей похилого віку. У жінок зазвичай відмічають правосторонню локалізацію пухлин, яку пов'язують з більш агресивним пе-

ребігом захворювання, у той час як для чоловіків більш характерним є лівосторонній КРР. Тому зрозумілою є тенденція до низького рівня 5-ти річної виживаності серед жінок старше 70 років. У осіб старше 65 років приблизно в 3 рази частіше діагностують КРР, ніж у осіб 50–64 років і у 30 разів частіше, ніж у осіб 25–49 років. Сумарно захворюваність на КРР за 10 років знизилась серед осіб старше 50 років та підвищилась серед осіб молодших за 50 років. Дослідники пояснюють дану тенденцію малоактивним способом життя молодого покоління. Тому закономірним було зменшення віку скринінгових обстежень до 45 років для ранньої діагностики випадків КРР серед осіб молодого віку [17,18].

Гендерність серед хворих на КРР в Сумській області відрізняється від глобальних тенденцій. Причину переважання кількості жінок слід окремо та більш детально дослідити з урахуванням середнього віку, харчових звичок, сімейного анамнезу та супутньої патології жінок області.

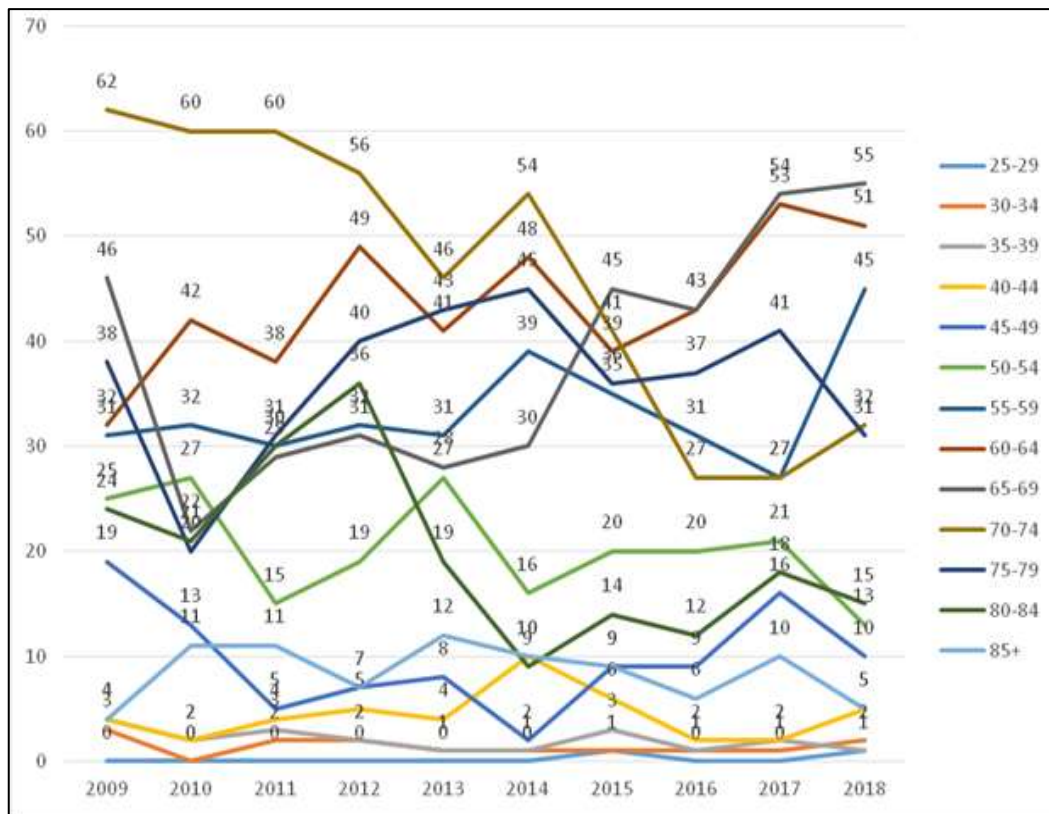


Рисунок 4 – Віковий розподіл осіб, хворих на рак прямої кишки за період 2014–2018 рр. у Сумській області

Приблизно до 30 % пацієнтів з КРР мають обтяжений сімейний анамнез. Причиною цього виступають генетичні мутації. У індивіда, родич 1-ої лінії якого має рак товстої кишки, ризик розвитку КРР підвищується у 3–4 рази. Крім того, підвищений ризик захворіти на КРР поширюється не тільки на родичів 1-ої лінії, а і на 2-гу та 3-тю лінії також. Найпоширенішим спадковим передраком є синдром Лінча, який займає 2–4 % від всіх етіологічних факторів. Передається синдром Лінча за аутосомно-домінантним механізмом. Вчені довели, що у осіб з діагнозом синдром Лінча, ризик розвитку КРР складає – 20 % (до 50 років) і 50 % (до 70 років). Другим за частотою передраковим синдромом є сімейний аденоматозний поліпоз. За даними досліджень у пацієнтів, які мають сімейний аденоматозний поліпоз, ймовірність розвитку КРР до 40-річного віку зростає до 100 %. Стани гамароматозних поліпів, таких як синдром Пейтца-Єгерса, синдром ювенільного поліпозу, синдром пухлини-гамартоми зустрічаються рідко та досліджені недостатньо. Відомо, що ці поліпи слідує «ефекту ландшафтного дизайнера», тобто аномальні зміни починаються не з епітелію, як при аденоматозних

поліпах, а з власної пластинки стінки кишки, а потім поширюються на епітелій. У 70–90 % випадків КРР формується із аденоматозних поліпів. Поліпи діаметром більше 2 см мають ймовірність малігнізації 50 %. Ризик розвитку КРР може бути зменшений шляхом оперативного видалення утворень схильних до переродження [19, 20].

Особи з затяжним перебігом запальних захворювань кишечника також мають високу ймовірність розвитку КРР. Тривале запалення сприяє збільшенню рівня ростових цитокінів, вільних радикалів та підвищує кровообіг ділянки ураження, що в свою чергу ініціює канцерогенез. Згідно досліджень, які проводили вчені США, найвищий ризик розвитку КРР був зареєстрований у хворих на виразковий коліт, стандартизований коефіцієнт захворюваності становив 2,4. Більше того, ймовірність КРР зростає через 8–10 років з моменту появи перших симптомів коліту. Як правило, кумулятивна частота КРР у пацієнта з виразковим колітом має тенденцію до зростання. Наприклад, через 20, 30, 35 років після постановки діагнозу виразковий коліт, відсоток пацієнтів з діагнозом виразковий коліт і колоректальний рак становив 5–10 %, а з власної пластинки стінки кишки, а потім поширюються на епітелій. У 70–90 % випадків КРР формується із аденоматозних поліпів. Поліпи діаметром більше 2 см мають ймовірність малігнізації 50 %. Ризик розвитку КРР може бути зменшений шляхом оперативного видалення утворень схильних до переродження [19, 20].

12–20 %, 30 % відповідно. Тяжкість перебігу первинного захворювання є ключовим фактором, який збільшує ризик розвитку КРР [21, 22].

Були проведені дослідження, які підтверджують зв'язок між холецистектомією і правостороннім раком товстої кишки. Результати дослідження показали, що у значного числа пацієнтів, які підлягали оперативному видаленню жовчного міхура, з часом був встановлений діагноз раку правої частини товстої кишки. Цікаво, що серед них не було виявлено випадків лівостороннього раку товстої кишки. Припускається, що хронічне подразнення слизової оболонки кишки високими концентраціями продуктів метаболізму, таких як жовчні камені, непережарений жир, продукти життєдіяльності мікрофлори товстої кишки підвищує ризик розвитку КРР [23, 24].

В декількох дослідженнях чітко сформульоване твердження про підвищення ризику виникнення колоректальної неоплазії поблизу місця уретероколічного анастомозу після оперативного втручання на уретрі або кишковому тракті. Механізм цього фактору ризику пояснюється дією на слизову оболонку товстої кишки канцерогенів, що знаходяться у сечі [25].

Суб'єкти, з цукровим діабетом в анамнезі, мають більший ризик розвитку КРР в порівнянні з тими, що не хворіють на дане захворювання. Дослідження впродовж 9 років виявили, що з 484 020 осіб віком 50–70 років з цукровим діабетом в анамнезі, 7598 мають діагноз КРР. Аналіз показав, що ризик появи КРР у людей з діабетом на 35 % вищий, ніж у осіб, які не мають даної хвороби. Колоректальному канцерогенезу у цьому випадку сприяють висока концентрація інсуліну та інсуліноподібного фактору, гіперглікемія і тривала дія на слизову оболонку кишки калових жовчних каменів. [26, 27].

Доведено, що довготривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) знижує ризик розвитку КРР. Помічено, що хворі на КРР, які приймають аспірин на постійній основі, мають менш агресивний перебіг захворювання. НПЗЗ гальмують запальний процес і оберігають слизову оболонку від негативної дії факторів запалення. Дана група препаратів не рекомендована для профілактики серед населення, у зв'язку з високим ризиком розвитку шлунково-кишкових кровотеч і серцевих нападів. Дослідники вважають доцільним приймати аспірин в низьких дозах особам, які досягли віку 50 років, мають серцево-судинну патологію в анамнезі та при цьому хворіють на КРР. Також дослідження тривалістю 5

років показало, що комбінація аторвастатину й аспірину знижує ризик виникнення КРР на 62 %, що перевищує ефект застосування окремо кожного з препаратів.

Існувала думка, що колоректальний канцерогенез знижується при застосуванні оральних контрацептивів, але сучасні дослідження спростували дану теорію. Також було з'ясовано, що пероральні бісфосфонати, які призначаються з метою профілактики і лікування остеопорозу, здатні інгібувати канцерогенез. Бісфосфонати інгібують ангиогенез пухлини і знижують адгезивно-інвазивну здатність пухлинних клітин, активуючи при цьому імунну відповідь. Також доведена роль інгібіторів ангіотензинперетворюючих ферментів (АПФ) у зниженні колоректального канцерогенезу, тому за наявності у пацієнтів з КРР гіпертонічної хвороби доцільно застосовувати саме цю групу препаратів [28, 29, 30].

Слід відмітити, що опромінення органів черевної порожнини, яке використовується для лікування раку простати та раку шийки матки, збільшує ризик розвитку КРР у пролікованих цим методом пацієнтів на 70 %, і збільшується з кожним наступним підвищенням дози радіації на 10 Грей. [31].

У пацієнтів з муковісцидозом ймовірність розвитку колоректального канцерогенезу висока. Дослідження показали, що ризик КРР в 10 разів вищий у хворих з муковісцидозом, з частотою захворюваності 0,39 на 1000 людино – років [32].

Пацієнти, які хворіють на рак простати і підлягають лікуванню агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону або орхіектомії, мають підвищений ризик розвитку КРР. Американські вчені дослідили ймовірність колоректального канцерогенезу, яка при застосуванні агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону становить 1,31 усіх випадків, при орхіектомії – 1,37 [33].

Результати досліджень «випадок – контроль» в Північній Каліфорнії показали, що зниження фізичної активності і підвищення ІМТ можуть значно підвищувати ризик виникнення КРР. Висновок ряду інших досліджень полягає у тому, що особи професія, яких не пов'язана з фізичними навантаженнями, мають значно вищу ймовірність розвитку КРР. Механізм даної закономірності точно не з'ясований, але більшість вчених вважають, що фізична активність сприяє зменшенню ІМТ, скороченню часу проходження хімусу через товсту кишку і знижує рівень інсуліну, чим власне і знижує ризик розвитку КРР. Доведено, що у фізично активних осіб ймовірність

виникнення КРК на 20 % нижча. Натомість у осіб, які ведуть малоактивний спосіб життя, ризик КРК зростає на 50 %.

Встановлено чітку кореляцію між зростанням поширеності ожиріння і гіподинамії в країнах з високим ІЛР та підвищенням захворюваності на КРК. Поширеність ожиріння в США зросла в 2 рази з 1975 по 2016 рр.: 1975 рік – 15 %, 2016 – 39, 8 %. 70 % американців на сьогодні мають надлишкову масу тіла або ожиріння 1, 2, 3 ступенів. У розвинених державах (Ісландія, Японія, США) ефективні кампанії проти ожиріння припинили дані тенденції [34, 35, 36].

Вплив сімейного анамнезу, супутньої патології, проведених операцій та вживання ліків на захворюваність в Сумській області на даному етапі не досліджувався, але може бути винесений як мета додаткового дослідження.

Епідеміологічні дослідження підтвердили зв'язок між овочевою дієтою та зниженням ризику розвитку КРК. Результати метааналізу результатів досліджень попередніх років підтвердили, що існує чітка залежність між вживанням їжі з високим вмістом клітковини та зниженням ризику виникнення КРК. Дієта з високим вмістом клітковини може знизити захворюваність на КРК до 50 %. Це пояснюється тим, що клітковина знижує рН кишки, скорочується час проходження хімусу через товсту кишку, збільшується поглинання захисних фолієвої кислоти, антиоксидантів, мікроелементів. Надмірне споживання червоного м'яса (червоні відтінки із-за наявності білка – міоглобіну) і насичених жирів підвищує ймовірність виникнення КРК, раку тонкої кишки, шлунка. Результати дослідження показали, що ризик розвитку КРК значно вищий у людей, які споживають більше 160 г обробленого м'яса кожний день. За висновками інших досліджень особи, які споживають червоне м'ясо більше 5 разів на тиждень, мають в 3 рази більше шансів захворіти на КРК. Доведено, що червоне м'ясо, багате на жири і прозапальні сполуки (омега – 6), які при певному обробленні м'яса ініціюють канцерогенез. Особливо, коли м'ясо піддається копченню чи дії високих температур. Також довготривале приготування м'ясних страв стимулює вироблен-

ня гетероциклічного аміну, який підвищує ризик виникнення КРК. В 2015 р. Міжнародне агентство з дослідження раку (LARC) визначило оброблене м'ясо як «канцерогенне», червоне м'ясо «як вірогідно канцерогенне» [37, 38].

Дослідження підтвердили позитивний зв'язок між вживанням алкоголю і поширеністю КРК. Мета-аналіз 61 когортних досліджень показав, що особи, які вживають 2–3 порції міцного алкоголю в день, підвищують ймовірність виникнення КРК на 20 %, для тих, хто споживає більше 3 порцій в день, – на 40 %. Етанол-вмісні напої підвищують ризик КРК, тому що продукують канцерогени і змінюють нормальний склад жовчі. Спілка американських онкологів дослідила, що надмірне вживання алкоголю у чоловіків підвищує захворюваність на КРК. Крім того, збільшення тривалості і кількості вживання алкоголю безпосередньо пов'язане зі зростанням захворюваності на КРК [39, 40, 41].

Куріння є фактором ризику для більшості онкологічних захворювань. Дослідження показали, що куріння підвищує ймовірність розвитку раку прямої кишки. Мутагени тютюнового диму активують канцерогенні мутації. Метааналіз досліджень підтвердив, що ризик КРК набагато вищий для осіб, які курили в минулому, продовжують курити, ніж для осіб, які взагалі не зловживали тютюновим димом [42, 43].

Всеукраїнське багатоцентрове обсерваційне дослідження ВЕСНА (Вивчення харчових звичок, Споживання напоїв, факторів ризику та стану здоров'я Населення України) у 2015р. дослідило, що харчування сучасних українців не збалансоване вживанням достатньої кількості овочів, фруктів, ягід, молочних продуктів, горіхів, бобових і насіння. Крім того, надмірне споживання виробів з борошна, картоплі та насичених жирів асоційоване із високим ризиком виникнення ожиріння та діабету. Частка споживання червоного м'яса є відносно невеликою у раціоні Українців, але вона переважає над іншими видами м'яса.[44]. В сукупності дані харчові звички є сприятливим фоном для розвитку КРК серед українців.

Висновки

Дане дослідження дало можливість встановити загальні закономірності захворюваності на рак ободової та прямої кишки серед населення Сумської області та порівняти їх з аналогічними

загальноукраїнськими та глобальними тенденціями та прогнозами. Так було встановлено, що середня захворюваність на рак ободової та прямої кишки серед жителів Сумської області вище ніж середня захворюваність в Україні. При цьому зберігається тенденція до превалювання раку

прямої кишки над раком ободової кишки. Вікова структура для обох локалізацій не відрізняється від даних загальноукраїнської та світової статистики, але в той же час було виявлено особливості в гендерному розподілі хворих. Сумарна кількість випадків раку ободової та прямої кишки на 1.37 % більша серед жінок області, що

потребує подальшого вивчення. В ході аналізу не вдалося виявити загальної закономірності в географічному розподілі обох патологій. Сумарно не зважаючи на глобальний прогноз, аналіз даних за останні 10 років не виявив чіткої тенденції до збільшення числа хворих на рак ободової та прямої кишки серед жителів області.

Перспективи подальших досліджень

В ході аналізу було виявлено ряд закономірностей, що вирізняють захворюваність в Сумській області. Дослідження даних відмінностей може дати додаткову інформацію про фактори ризику та особливості перебігу КРР серед населення Сумської області та України в цілому.

Крім того, щоб прослідкувати подальшу динаміку показника захворюваності на рак ободо-

вої та прямої кишки в Україні та Сумській області необхідно проводити подібний аналіз кожні 5–10 років. Дані дослідження дадуть змогу звернути увагу громадськості та медичної спільноти на значущість цієї проблеми на прикладі однієї області, вчасно виявити тенденцію до зростання числа хворих, та заздалегідь підготувати систему охорони здоров'я до подібної ситуації.

References (список літератури)

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. [Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. [Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.] *International Journal of Cancer.* 2015;136(5):E359-E386. doi: 10.1002/ijc.29210
3. Dolatkhan R, Somi MH, Kermani IA, et al. [Increased colorectal cancer incidence in Iran: A systematic review and meta-analysis.] *BMC Public Health.* 2015;15(1):997 doi: 10.1186/s12889-015-2342-9
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Accessed 02 November 2018. Retrieved from: <https://gco.iarc.fr/today>
5. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. [Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality.] *BMJ Journals.Gut.* 2017;66:683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
6. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. [Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes.] *BMJ Journals.Gut.* 2015;64:1637-1649. doi: 10.1136/gutjnl-2014-309086
7. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. [Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality.] *BMJ Journals.Gut.* 2017;66:683–91. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912
8. SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet] Surveillance Research Program, National Cancer Institute; Accessed November 01 2018. Retrieved from: <https://seer.cancer.gov/explorer/>
9. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2015 Sub (1973–2013 varying) – Linked To County Attributes – Total U.S., 1969–2014 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2016, based on the November 2015 submission. Retrieved from: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2015/>
10. Fedorenko ZP, Mikhailovich YuY, Gulak LO et al. [Cancer in Ukraine, 2017–2018. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity.] *Ukr. Bull. Nat. Cancer Registry of Ukraine.* Kiev. 2019; 20: 130.
11. Sidney J, Winawer. [The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal

- Perspective.] *Science+Business Media New York* 2015. doi: 10.1007/s10620-014-3466-y
12. Papamichael D, Audisio RA, Glimelius B, et al. [Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013.] *Ann. Oncol.* 2014;26:463–476. doi: 10.1093/annonc/mdu253
13. Richard FA, Patnick J, Nickerson C, Coleman L, Matt DR, Christian W. *Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests*. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300843>
14. *American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening*. Retrieved from: [https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html#:~:text=The%20ACS%20recommends%20that%20people,rectum%20\(a%20visual%20exam\)](https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/acs-recommendations.html#:~:text=The%20ACS%20recommends%20that%20people,rectum%20(a%20visual%20exam).).
15. Irby K, Anderson WF, Henson DE, Devesa SS. [Emerging and widening colorectal carcinoma disparities between Blacks and Whites in the United States (1975-2002)] *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:792–7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0879
16. Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. [Contribution of screening and survival differences to racial disparities in colorectal cancer rates.] *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21:728–36. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0023
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. [Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.] *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
18. Kim SE, Paik HY, Yoon H, et al. [Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk.] *World J Gastroenterol.* 2015;21:5167–75. doi: 10.3748/wjg.v21.i17.5167
19. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. [Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies.] *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:352–61. doi: 10.1038/nrgastro.2016.56
20. Calva D, Howe JR. [Hamartomatous polyposis syndromes.] *Surg Clin North Am.* 2008;88:779–817. doi: 10.1016/j.suc.2008.05.002
21. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. [Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies.] *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:789–99. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0
22. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. [Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies.] *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:639–45. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.010
23. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. [Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis.] *Gastroenterology.* 2001;121:542–7. doi: 10.1053/gast.2001.27083
24. Zhang Y, Liu H, Li L, et al. [Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies.] *PLoS One.* 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0181852
25. Lin OS. [Acquired risk factors for colorectal cancer.] *Cancer Epidemiology: Modifiable Factors.*; 2009:361-72. doi: 10.1007/978-1-60327-492-0_16
26. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. [Diabetes mellitus and the risk of cancer: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan.] *Archives of Internal Medicine.* 2006; 166(17):1871-1877. doi: 10.1001/archinte.166.17.1871
27. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. [Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis.] *Journal of the National Cancer Institute.* 2005; 97(22):1679-1687. doi: 10.1093/jnci/dji375
28. Chang WL, Jackson C, Riel S, et al. [Differential preventive activity of sulindac and atorvastatin in Apc(+/-Min-FCCC)mice with or without colorectal adenomas.] *BMJ Journals.Gut.* 2018;67:1290–8. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313942
29. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, et al. [Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II.] *Cancer Epidemiol Biomarkers*

- Prev. 2009;18:2835. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0596
30. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, et al. [Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis.] *J Clin Oncol*. 2013;31:623–30. doi: 10.1200/JCO.2012.42.9530
 31. Felder M, Rogge H. [Radiation-induced cancers of the colon and rectum: Assessing the risk.] *Innere Medizin*. 1983;10(4):161–163. PMID: 6847854
 32. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. [Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis.] *Lancet Oncol*. 2018;19:758–67. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30188-8
 33. Gillessen S, Templeton A, Marra G, et al. [Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer.] *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1760–70. doi: 10.1093/jnci/djq419
 34. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, et al. [Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.] *Eur J Cancer Prev*. 2013;22:492–505. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328360f434
 35. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. [Influence of obesity on the risk of developing colon cancer.] *BMJ Journals.Gut*. 2006;55(2):285–291. doi: 10.1136/gut.2005.073163
 36. Liu Z, Uesaka T, Watanabe H, Kato N. [High fat diet enhances colonic cell proliferation and carcinogenesis in rats by elevating serum leptin.] *International Journal of Oncology*. 2001;19(5):1009–1014. doi: 10.3892/ijo.19.5.1009
 37. Kim E, Coelho D, Blachier F. [Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer.] *Nutr Res*. 2013;33:983–94. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.018
 38. Gerhardsson M, Hagman U, Peters RK, Steineck G, Övervik E. [Meat, cooking methods and colorectal cancer: A case-referent study in Stockholm.] *International Journal of Cancer* 1991;49(4):520–525. doi: 10.1002/ijc.2910490408
 39. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, Vioque J, Chalmers TC. [A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer.] *Cancer Causes & Control*. 1990;1(1):59–68. doi: 10.1007/BF00053184
 40. Choi SW, Stickel F, Baik HW, Kim YI, Seitz HK, Mason JB. [Chronic alcohol consumption induces genomic but not p53-specific DNA hypomethylation in rat colon.] *The Journal of Nutrition*. 1999;129(11):1945–1950. doi: 10.1093/jn/129.11.1945
 41. Cho S, Shin A, Park SK, Shin HR, Chang SH, Yoo KY. [Alcohol drinking, cigarette smoking and risk of colorectal cancer in the Korean multi-center cancer cohort.] *Journal of Cancer Prevention*. 2015;20(2):147–152. doi: 10.15430/JCP.2015.20.2.147
 42. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. [Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis.] *JAMA*. 2008;300:2765–78. doi: 10.1001/jama.2008.839
 43. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. [Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes.] *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1012–22. doi: 10.1093/jnci/djq201
 44. SPRING: All-Ukrainian multicenter observational study. Retrieved from: <http://www.uoz.volyn.ua/vesna-vseukrayinske-bagatotsentrove-observatsiyne-doslidzhennya/>

(received 26.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 26.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок роботи з науковими програмами

Дане дослідження було виконано в рамках тематики досліджень кафедри онкології та радіології Сумського державного університету № 0118U003570 «Ефективність рідинної і тканинної біопсії в діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин».

Відомості про авторів

Костюченко Віталія Вікторівна, аспірант кафедри онкології та радіології Медичного інституту СумДУ/ лікар-терапевт КНП СОР СОКОД

Тел. +380957458303

Email: vitaliiaikos@ukr.net

Москаленко Юлія Василівна, к. мед. н., доцент, викладач курсу онкології на кафедрі онкології та радіології Медичного інституту СумДУ

Тел. +380976157396

Email: yl.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Тарасенко Світлана Вікторівна, кандидат економічних наук, доцент, старший викладач кафедри міжнародних економічних відносин «УАБС» СумДУ

Email: svitlana_tarasenko@ukr.net

Винниченко Олександр Ігорович, к. мед. н., доцент, зав. курсу онкології на кафедрі онкології та радіології Медичного інституту СумДУ

Тел. +380509264234

Email: vynnichenkool@ukr.net

Шевченко Володимир Володимирович, директор Комунального некомерційного закладу Сумської обласної ради Сумського обласного клінічного онкологічного диспансеру

Тел. +380542700400

Email: vosha.ua@gmail.com

Винниченко Ігор Олександрович, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри онкології та радіології Медичного інституту СумДУ.

Тел. +380505786949

Email: vynnnych@gmail.com

Abstract

O. O. Potapov,
O. P. Kmyta,
O. O. Tsyndrenko,
M. I. Semenyuk,
A. V. Senchenko,

*Medical Institute of Sumy State
University, Sumy, Ukraine*

**MODERN METHODS OF SURGICAL TREATMENT OF
PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM INJURIES**

Relevance. In Ukraine, 2,500–3,000 people sustain peripheral nerve injuries every year. Often these are young people of working age. In the structure of total injuries, peripheral nerve damage in peacetime makes 1.5–6%, and during military operations (taking into account the situation in the east of Ukraine), this value ranges from 9 to 25% due to gunshot injuries.

Purpose and objectives: selection of the most optimal surgical treatment option for peripheral nerve trauma by comparing the results of studies from literature sources.

Materials and methods. Analysis of medical literature and publications over the past five years was carried out, with due attention to the studies related to modern surgical treatment methods of peripheral nerve traumatic injuries.

The problem of surgical treatment has not been thoroughly studied. Peripheral nerve regeneration is a complex process, and therefore the existing treatment methods are limited due to slow nerve regeneration and insufficient spanning of large post-traumatic nerve defects. To overcome these limitations, a cell therapy has been developed that ensures the presence of supporting cells at the site of the lesion in order to accelerate nerve regeneration. Schwann cells play an important role in many aspects of nerve regeneration. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration represents alternative cell therapy with several regenerative benefits. Various types of stem cell sources are currently being investigated for use for peripheral nerve regeneration in combination with the most optimal nerve guide conduit.

Key words: autoplasty, nerve grafts, nerve conduits, peripheral nerves, surgical restoration of nerve structure.

Corresponding author: Tsyndrenko@ukr.net

Резюме

**О. О. Потапов,
О. П. Кмита,
О. О. Циндренко,
М. І. Семенюк,
А. В. Сенченко,**

*Медичний інститут Сумського
державного університету,
м. Суми, Україна*

СУЧАСНІ МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТРАВМ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Актуальність. В Україні щороку травми периферичних нервів отримують 2,5–3 тис. осіб, частіше це молодий працездатний вік. У структурі загального травматизму ушкодження периферичних нервів у мирний час складає 1,5–6 %, а під час військових дій (беручи до уваги дану ситуацію на Сході України) за рахунок вогнепальних пошкоджень кількість коливається в діапазоні 9–25 %.

Мета та завдання: вибір найоптимальнішого варіанту хірургічного лікування при травматичному ушкодженні периферичного нерва шляхом порівняння результатів досліджень літературних джерел.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз медичної літератури та публікацій за останні п'ять років, із приділенням уваги дослідженням, що стосувались сучасних методик хірургічного лікування травматичних ушкоджень периферичних нервів.

Проблема хірургічного лікування є остаточно не вирішеною, регенерація периферичних нервів – складний процес і тому існує обмеження існуючих методів лікування повільною регенерацією нервів та недостатньою наповненістю великих посттравматичних нервових дефектів. Щоб подолати ці обмеження, була розроблена клітинна терапія, що забезпечує наявність підтримуючих клітин в місці ураження з метою прискорення регенерації нервів. Шванівські клітини відіграють важливу роль у багатьох аспектах регенерації нервів. Трансплантація стовбурових клітин для регенерації периферичних нервів пропонує альтернативну клітинну терапію з декількома регенеративними перевагами. В даний час досліджуються різні типи джерел стовбурових клітин на предмет їх застосування для регенерації периферичних нервів в поєднанні з найоптимальнішим нервовим провідником.

Ключові слова: аутопластика, нервові трансплантати, нервові канали, периферичні нерви, хірургічне відновлення структури нервів.

Автор, відповідальний за листування: Tsyndrenko@ukr.net

Introduction

Traumatic injuries of the peripheral nervous system (PNS) are not only a medical, but also an extremely important social problem because they are characterized by a significant prevalence, severity of consequences that lead to disability and require significant effort and technical support for recovery.

The incidence of PNS injuries in advanced countries ranges from 0.3 to 0.5 per 10,000 population. In Ukraine, 2,500–3,000 people sustain peripheral nerve injuries every year. Often these are young people of working age. In the structure of total injuries, peripheral nerve (PN) damage in peacetime makes 1.5–6%, and during military operations (taking into account the situation in the

east of Ukraine) this value ranges 9 to 25% due to gunshot injuries.

PN injuries rank high among causes of disability, leading to permanent disability in 28–75% of patients.

Open injuries account for the majority of PN injuries (80–85%), stab and cut wounds account for about 70–75%. Closed PN injuries are characterized by compression-ischemic and traction mechanism of damage. Upper limb injuries account for 77% of PN damage cases, and lower limb injuries account for 23% of cases [1].

The purpose and objectives: to determine the most optimal surgical treatment option for peripheral nerve trauma by comparing the results of studies from literature sources.

Materials and methods. Analysis of medical literature and publications over the past five years was carried out, with due attention to the studies related to modern methods of surgical treatment of peripheral nerve traumatic injuries.

The problem of surgical treatment has not been thoroughly studied. Peripheral nerve regeneration is a complex process, and therefore the existing treatment methods are limited due to slow nerve regeneration and insufficient spanning of large post-traumatic nerve defects – nerve gaps [2].

To overcome these limitations, a cell therapy has been developed that ensures the presence of supporting cells at the site of the lesion in order to accelerate nerve regeneration. Schwann cells play an important role in many aspects of nerve regeneration. Stem cell transplantation for peripheral nerve regeneration represents alternative cell therapy with several regenerative benefits. Various types of stem cell sources are currently being investigated for use for peripheral nerve regeneration in combination with the most optimal nerve guide conduit.

Methods of peripheral nerve suturing.

Perineural suturing is a method of joining peripheral nerves, with suturing performed through the perineurium of individual nerve fascicles.

Interfascial suturing is a method of joining peripheral nerves, with adjacent nerve fascicles sutured together via connective tissue.

Epineural suturing (end-to-end suturing) is a method of joining peripheral nerves, with epineural suturing of two disjoined nerve ends and the fascicles joined in a chaotic order. Such suturing leads to excessive nerve tension. Techniques that can help reduce nerve gaps, thereby reducing tension at the repair site: general nerve mobilization, nerve transposition, limb flexion. Nerve transposition provides an additional length of several centimeters. Limb flexion can also provide additional length, while the limb has to be immobilized for some time, and then it is necessary to extend it gradually [13].

End-to-side suturing.

Principle of method: joining of the distal fascicles of the damaged nerve with the lateral fascicles of a healthy nerve by means of perineural sutures; before suturing, epineuria has to be removed on both nerves at the sites of the future joining.

During surgical intervention:

1) reliable signs of the complete destruction of the proximal nerve as a result of injury are

identified; cross-section of the distal part within the intact fascicles is performed;

2) registration of the size, number, localization and sections of nerve fascicles is carried out; the fascicles at the end of the nerve are disconnected to allow access by removing external epineurium;

3) for future suturing the site is determined on a healthy nerve: in the determined area, the external epineurium is removed to expose the appropriate number of fascicles required for cross-linking with the damaged nerve fascicles;

4) PN has a cable-like structure, where epineurium is the outer coating that surrounds a set of fascicles running parallel to the long axis of the "cable", with each fascicle covered with perineurium;

5) when removing epineurium, the number of exposed fascicles is usually less than the number of fascicles in the distal part of the damaged nerve because manipulations are possible only on the surface fascicles; this factor leads to decreased nerve recovery level;

6) in order to involve all the fascicles of a healthy nerve that are necessary before suturing, a thread is passed through the epineurium on both sides of the site; the ends of the thread are strained, thereby reducing the distance between the punctures of the epineurium, and as a result, the superficial fascicles take the form of an outward arc and provide access to fascicles that are located deeper [14].

Side-to-side suturing. The first step is to find a trunk of a donor nerve with a similar function located close to the damaged nerve. Then place the donor nerve close to the damaged nerve. For example, if the lower trunk of the brachial plexus is damaged, the ulnar and median nerves are sutured "side-to-side". Depending on the thickness of the nerves, the epineurium and partially the perineurium are longitudinally dissected. The length of the dissection is 1–2 cm.

Stages of suturing:

1 - longitudinal dissection of epineurium of the nerves being sutured;

2 - interrupted suture of the epineurium of the posterior wall of anastomosis;

3 - dissection of the perineurium on adjacent fascicles of sutured nerves;

4 - posterior wall perineurium suture;

5 - anterior wall perineurium suture;

6 - interrupted suture of the epineurium of the anterior wall of anastomosis;

Side-to-side nerve suturing has only one limitation – no donor nerve in close proximity [15].

Neurolysis is a surgical intervention, which aims to release the nerve from the scar tissue that causes its compression. Most often, it is a blunt injury of a nerve or a bone fracture located next to the nerve. Surgery is performed under the microscope. Cicatricial adhesions and tissue compressing the nerve are dissected with a scalpel in accordance with the nerve projection. Abnormal tissue is removed in its entirety. Anatomical conditions that promote nerve regeneration are created [13].

Autoneuroplasty is a type of restoration of a damaged nerve, when the ends of the peripheral nerve are joined with excessive tension and are used as interposition autologous nerve grafts.

Nerve grafts can be single, cable, trunk, interfascicular, or vascularized.

A single graft is used to join the damaged nerve with a segment of a donor nerve of a similar diameter.

Cable grafts are used to span gaps between large diameter nerves, comprising multiple lengths of a smaller diameter donor nerve to approximate the diameter of the injured nerve.

Interfascicular nerve graft: strands of the grafted nerves are interposed between carefully dissected groups of fascicles in the damaged nerve, creating direct pathways between fascicles for regeneration.

A vascularized nerve graft is a donor nerve that is transposed with its arterial and venous supply into the graft site. Vascularisation allows a nerve graft to avoid the initial period of ischaemia and ensures continuous nutrition of the graft. Intraneural fibrosis is avoided, and axonal regeneration and target connectivity is enhanced.

An autologous nerve graft, that is, a nerve of one's own body, fulfill the criteria for an ideal nerve conduit because they provide a permissive and stimulating scaffold including Schwann cell basal laminae, neurotrophic factors, and adhesion molecules.

An autograft is a functioning nerve (sensory) used to replace a defect of a more important damaged nerve (usually motor). Donor nerve grafts are harvested from expendable sensory nerves, including the sural and medial antebrachial nerves [1].

Disadvantages of autotransplantation: sensory loss and scarring at the donor site and potential for neuroma formation [3].

Cellular therapy serves for the restoration of a PNS defect using the Schwann cells.

Restoration in the peripheral nervous system (PNS) depends on the plasticity of myelinating cells, the Schwann cells, and their ability to differentiate, create axon growth, remyelinate, and restore damaged nerve function.

Schwann cells are PNS glial cells that fall into highly specialized myelinating and non-myelinating cells. When a nerve is damaged, they retain the ability to return to an undifferentiated phenotype. Schwann cells fill the empty endoneurial tubes in organized longitudinal columns called bands of Bungner. The Schwann cells phagocytose axonal and myelin debris until empty endoneurial tubes remain. Macrophages are recruited to the area releasing growth factors, which stimulate Schwann cell and fibroblast proliferation. Plasticity of the Schwann cells is regulated by a complex array of signaling pathways and transcription factors that are activated within Schwann cells in response to injury. They are extracellular-regulated kinase 1/2 (ERK1/2), p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathways, and transcription factors c-Jun and Sox2 as regulators of Schwann cell plasticity and PNS repair [3].

Role of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and extracellular-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)

Mechanical insult to the peripheral nerve initiates a cascade of molecular events in the distal nerve stump that results in myelin degeneration followed by differentiation and proliferation of the Schwann cells. The Schwann cell injury response is accompanied by rapid and sustained activation of the ERK1/2 and p38MAPK pathways.

ERK1/2 (extracellular signal-regulated protein kinase) pathway is activated in the distal stump of the damaged nerve within minutes after damage. Inhibition of this kinase activity using a pharmacological inhibitor blocked injury-induced Schwann cell differentiation and delayed downregulation of the myelin proteins. A study by Napoli et al. demonstrated that the ectopic ERK1/2 activation was sufficient to trigger myelin breakdown, differentiation, and proliferation of Schwann cells in the absence of nerve injury. ERK1/2 activation was sufficient to induce other responses associated with nerve injury and repair. This study strongly indicates that the Schwann cell ERK1/2 activation serves as the signal that initiates the Schwann cell injury response and places the Schwann cell as the key orchestrator of the repair

process in the adult PNS. In addition, another possible upstream activator of ERK1/2 is the Notch receptor on the Schwann cell surface.

P38 MAPK activity has also been shown to increase in Schwann cells of the distal stump after nerve injury. Inhibition of kinase activation preserves the distal myelin and attenuates differentiation of denervated Schwann cells in culture, whereas ectopic activation is sufficient to drive Schwann cell differentiation in vitro. Transcription factor c-Jun promotes the generation of a repair-competent Schwann cell or Bungner cell after injury. AP-1 transcription factor c-Jun is upregulated after injury and plays a significant role in the regeneration of neurons. Schwann cells lacking c-Jun are unable to take on the repair cell state after the loss of contact with axons.[6].

Sox2 (SRY-Box Transcription Factor 2) is one of the groups of transcription factors that induce pluripotent stem cells (SC) from adult somatic cells. During development, Sox2 is expressed in immature Schwann cells, and the expression decreases as the Schwann cell begin to differentiate and form myelin. In adults, PN expression of Sox2 is reactivated in the Schwann cells after injury. For repair, it is necessary to form a "nerve bridge" across the gap to guide the growth of the proximal axons into the distal stump. Parrinello et al. have shown that this process is mediated by EphrinB-EphB2 signaling between the Schwann cells and nerve fibroblasts that initiate Sox2-dependent Schwann cell sorting via relocalization of N-Cadherin, and collective migration out of the transected nerve stumps. This finding highlights the importance of Sox2 in promoting the nerve repair function of adult Schwann cells.

It has been estimated that only 10% of adult patients with nerve transection injury will recover full function even with the suturing together of the nerve ends. Increasing the repair potential of the Schwann cells by targeting the components of the MAPK pathways may prove useful for facilitating myelin clearance and axon regeneration [4].

Peculiarities of restoring the peripheral nervous system using stem cells

Stem cells can differentiate into Schwann cells, which involve macrophages to remove non-viable cells. They can also secrete neurotrophic factors such as nerve growth factor and neurotrophic factor that promote axon growth and remyelination [5].

Stem cells used to repair nerves include embryonic stem cells (ESC), neural stem cells (NSC), bone marrow stem cells (BMSC), adipose

tissue stem cells (ADSC), stem cell originating from skin-derived precursors (SKP-SC), fetal stem cells, hair follicle stem cells (HFSC), dental pulp stem cells (DPSC), muscle-derived stem/progenitor cells (MDSPC), induced pluripotent stem cells (IPSC).

The Schwann cells, bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC), ADSC, and pluripotent stem cells are the main cell types used in scientific research. The importance of SC is conditioned by their versatility in the development and regeneration of the nervous system. They play a crucial role in nerve regeneration by producing neurotrophic factors such as nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), ciliary neurotrophic factor, platelet growth factor, and neuropeptide Y. In addition to being a source of growth factors, stem cells are capable of proliferation, immunomodulation, remyelination, and migration [6].

Methods of implanting stem cells into the area of damage

Microinjection into a damaged nerve ending can be traumatic for both stem cells and neural architecture, leading to abnormal cell division and neuroma formation. Delivery directly to the neural tube: this method is technically more complex for cell delivery. Three-dimensional printing aims to create tissues with multiple cell types inside the framework to mimic native tissue and is also the most advanced step in the development of methods for restoring damaged PN. Three-dimensional printing technology can provide the desired geometry, such as multi-conduit, branched and personalized structures, allowing adjusting the nerve guide conduit (NGC) that exactly matches the specific defect of the patient's damaged nerve [5].

Aspects of nerve guide conduits.

Nerve conduits serve as a bridge between the proximal and distal stumps of the damaged nerve, and are the framework for axon regeneration. The most important advantage of conduits is the ability to provide an ideal microenvironment for neuronal repair. An ideal nerve conduit should have properties such as biocompatibility, permeability, flexibility, biodegradability, malleability, neuroinductivity, and neuroproductivity.

Nerve guide conduits are divided into two groups depending on their structural materials: biological and synthetic. Biological nerve conduits are divided into autogenic and non-autogenic. These biomaterials are widely used to repair minor (<3 cm) nerve injuries [16].

Autogenic biological conduits include vena cava, arterial vessels, and soft tissues, including muscle and tendon grafts. Venous conduits are the best biological conduits.

The problem with muscle grafts is that regenerating axons are not contained in the graft and can form neuromas.

Non-autogenic biological conduits made of type I, III or IV collagens and available for clinical use. Animal studies with collagen "tubes" have shown equivalent efficacy compared to an autograft, but there are no clinical studies [7].

Synthetic nerve conduits include degradable and non-degradable conduits. Non-degradable nerve conduit materials include silicone, elastomeric hydrogel, and porous stainless steel. Degradable materials for nerve conduits are made of collagen, complex polyesters (such as polyglycolic acid (PGA)), chitosan, polylactic acid (PLA), and hydrogel. Collagen nerve tubes are most commonly used [6].

A nerve conduit has the form of a hollow cylinder with smooth edges containing a central part and two terminal cuffs. The tube wall is made of silicone 0.5–2 mm thick. Inside the central part of the cylinder, three rectangular plates are located longitudinally, motionlessly connected to the cylinder wall and converging to the cylinder axis at an angle of 120° . Along the edges of the cuff circumference, there are 6–12 holes in the cylinder wall. The diameter and length of the cylinder depend on the thickness of the damaged nerve and the size of the defect [17].

The use of conduit promotes the germination of nerve fibers in a certain direction; due to the anti-adhesive properties of silicone, it prevents the growth of fibroblasts in the defect area, which reduces the likelihood of neuroma formation [8]. Conduit implantation is performed as follows:

1 - under anesthesia (under aseptic conditions), the proximal and distal parts of the affected nerve are exposed.

2 - epineurium (perineurium) is removed by 1–2 mm, depending on the nerve diameter, from both ends of the defect;

3 - the size of the conduit is selected depending on the size of the defect;

4 - the conduit is placed in the area of the defect;

5 - the distal part of the damaged nerve is placed in the terminal cuff until it is secure with the longitudinal plates of the central part of the conduit;

6 - the distal epineurium of the nerve with conduit is fixed by stay sutures through the holes of the terminal cuff;

7 - similar actions are performed with the proximal part of the nerve, while adhering to the appropriate direction of the nerve fascicles [8].

In the early postoperative period, the conduit cavity is filled with intercellular fluid containing fibrin, neurotrophic and growth factors. By the end of the 1st week of observations, fibrin matrix is formed. During the 2nd week, fibroblasts, leucocytes (Schwann cells), macrophages, and endotheliocytes enter the formed matrix [9].

The advantages of conduits are: peculiarities of structure prevent scar tissue from entering its cavity; flexibility, elasticity, biocompatibility and biodegradability [10].

However, complications may develop, such as rejection of foreign material. Due to the fact that the tube wall is made of thin elastic material, compression of the regenerating nerve by surrounding tissues is possible, and, as a result, compression syndrome occurs, as well as associated increased risk of violation of the integrity of the nerve suture. For this reason, with the advent of implants based on synthetic resorbing biomaterials, the clinical use of silicone conduits is mostly abandoned [9].

It is advisable to use silicone nerve conduits only if the nerve defect is not more than 5 mm. Despite the fact that the silicone tube promotes the regeneration of nerve fibers in a certain direction, disorientation of regenerating nerve fibers inside the conduit itself is possible, which undoubtedly reduces the effectiveness of treatment and the result as a whole.

As for collagen nerve conduits, it is known that the rate of biodegradation of the conduit can be controlled. This depends on the method of its manufacture and additional composition, so the dissolution period can range from 1 month to 3–4 years. Early non-clinical studies have shown that collagen-based conduits can enhance the growth and differentiation of stem cells needed for regeneration. Attention should also be paid to the fact that such conduits are flexible and robust.

Collagen-based nerve conduits based on type I collagen, known as NeuraGen[®], NeuroMatrix[®] and Neuroflex[®], are commercially available in medical and pharmaceutical domains [8].

NeuroGen[®] is a collagen-based neural tube with a satisfactory recovery rate in 43% of treated

patients with expected peripheral nerve defects 2.5–20.0 mm long.

Neuroflex[®] is manufactured by Stryker Corporation (Kalamazoo, Michigan, USA), the only nerve conduit indicated for the treatment of symptomatic neuromas, and has corrugated walls that allow bending by approximately 60 degrees without occlusion. It is designed to interact between the nerve and surrounding tissue to prevent the ingrowing of scar tissue [8].

Chitosan (poly(1,4)-b-D-aminoglucose) is a linear polysaccharide consisting of randomly distributed D-glucosamine molecules (acetylated part). The material is derived from crustacean chitin and is widely used for biomedical purposes. Chitosan demonstrates properties of a biocompatible, non-toxic and non-antigenic material that can be broken down by lysozyme. It supports the growth of neural cells and regeneration of nerve fibers and is used to create nerve conduits, including an environment for neuroactive substances [11].

Reaxon plus[®] (Medovent GmbH, Mainz, Germany) is made from chitosan biopolymer. Chitosan is made from chitin, a biopolymer found naturally in the exoskeleton of crustaceans and in the cell membranes of fungi, yeast, and other microorganisms. Reaxon plus[®] has certain advantages: it prevents nerve compression, it is transparent, thus facilitates nerve implantation and fixation [9].

Polyglycolic acid (PGA) is initially used in medical practice to produce suture material and surgical meshes. On average, biological development takes 90 days. Nerve conduits with PGA, such as Neurotube (Synovis Micro Companies Alliance, Birmingham, Alabama) are dense mesh tubes (2–4 cm long and 2–8 mm in diameter) of a porous structure, permeable to nutrients and neurotrophic factors, but preventing penetration into the fibroblast growth area. It has the only drawback associated with the risk of extrusion of polyglycol conduits before their complete resorption [10].

Manufacture of the above-mentioned nerve conduits is more expensive as compared to the classic suture material. Clinical randomized trials show equally effective results in restoring peripheral nerve motor disorders using both nerve tissue autotransplantation and PGC-based conduits. At the same time, positive results in reconstruction by PGC conduits were achieved even with a larger

nerve defect. Moreover, for nerve diastases of less than 4 mm and more than 8 mm, even better rates of restoration of sensory conduction were noted compared to the data obtained using autologous nerve grafts. Comparison of the effectiveness of PGA therapy with venous-muscle grafts also demonstrated high rates of restoration of motor and sensory function of damaged fibers [8].

Neurotube[®] (Neuroregen LCC, Bel Air, Maryland, USA) and Neurolac[®] (Polyganics BV, Rosenburglan, Netherlands) are nerve cuffs made of polyDL-lactide-ε-caprolactone, approved for surgical reconstruction of nerve defects of up to 3.0 cm long. Neurotube[®] demonstrated successful facial nerve regeneration in several cases with a defect size of 1.0 to 3.0 cm. During restoration of the human facial nerve, there were no signs of tissue rejection or inflammatory processes. Neurolac[®] is a product competing with Neurotube[®], and one report suggests improved regeneration compared to autologous nerve grafts on peripheral nerve defects up to 1.0 cm in rodents [11].

AxoGen Avance[®] (AxoGen, Alachua, Florida, USA) is the only FDA-approved human nerve allograft. Several animal model studies have demonstrated the effectiveness of nerve regeneration using decellularized allografts, but it is still inferior to isografts. Clinical trials have shown that 87% of 132 nerve injuries using Axogen Avance[®] (AxoGen, Alachua, Florida, USA) restored sensory and motor functions with peripheral nerve defect sizes ranging from 5.0 to 50.0 mm. According to the results of Brooks et al., nerve regeneration with restoration of sensory function was observed in 86% of the included cases [11].

All FDA-approved nerve grafts available on the market show a satisfactory recovery result with a defect length of about 3.0 cm with minimal side effects [12].

Discussion. The results of our research are based on the literature sources analyzed during the work on the paper. It should be noted that extensive biomedical and technical research is ultimately needed to fully understand the effectiveness of these methods. It was found that for significant traumatic nerve defects, the best option is to use the nerve conduits of combined composition and appropriate design in combination with cell cultures and growth factors (NGF, ciliary neurotrophic factor, neuropeptide Y).

Conclusions

Selection of management scheme for the injured peripheral nerve has not been definitively determined. Peripheral nerve regeneration is a complex process, and therefore the existing treatment methods are limited due to slow nerve regeneration and insufficient use of integrated

approaches to repair damaged nerves. Timely nerve reconstruction using microsurgical techniques and the most optimal modern biologically compatible materials, such as chitosan, graphene, collagen significantly improves functional recovery.

Prospects for future research

In the field of peripheral nerve surgery, consideration should be given to meeting the requirements of an autograft and to understanding factors that stimulate and prevent nerve regeneration. It is important to use nerve conduits in combination with cell cultures and growth factors.

References

1. Pedachenko EG, Verbovka SA. [Traumatic injuries of the central and peripheral nervous system]. Kyiv, State Institution "INH NAMNU". 2019, pp. 152. (In Ukrainian).
2. Tsymbalyuk VI, Luzan BM, Dmitrenko IP, Marushchenko MO, Medvedev VV, Toryan OI. Neyrokhirurhiya [Neurosurgery]. Vinnytsia: New Book, 2011. 304 p.
3. Grinsell D, Keating C. Peripheral nerve reconstruction after injury: a review of clinical and experimental therapies. *Biomed Research International*. 2014;2014:698256. doi: 10.1155/2014/698256
4. Kim H, Mindos T, Parkinson D. Plastic fantastic: Schwann cells and repair of the peripheral nervous system. *Stem Cells Transl. Med.* 2013; 2(8):553-557. doi: 10.5966/sctm.2013-0011
5. Jiang L, Jones S, Jia X. Stem Cell Transplantation for Peripheral Nerve Regeneration: Current Options and Opportunities. *International Journal of Molecular Sciencer*. 2017, 18, 94. doi: 10.3390/ijms18010094
6. Tezcan A. Peripheral Nerve Injury and Current Treatment Strategies. From Surgery to New Therapeutic Approaches Including Biomaterials and Cell-Based Therapies Development. *Peripheral Nerve Regeneration*. 2016. doi: 10.5772/intechopen.68345
7. Rebowe R, Rogers A, Yang X, Kundu S, Smith T, Li Z. Nerve repair with nerve conduits: problems, solutions, and future directions. *Journal of Hand and Microsurgery*. 2018;10(2):61-65. doi: 10.1055/s-0038-1626687
8. Ramenskiy VV, Grigoriev AV, Belozertsev FYu. Conduit for the regeneration of a damaged peripheral nerve. Russian patent RU2019119548U. 2019.06.21.
9. Pyatin VF, Kolsanov AV, Shirolapov IV. Sovremennyye meditsinskiye tekhnologii vosstanovleniya povrezhdeniy perifericheskikh nervnykh volokon: kliniko-fiziologicheskoye preimushchestva metoda iskustvennykh nervnykh tuneley [Modern medical technologies for restoring peripheral nervous fiber damages: clinical and physiological advantages of the artificial nerve tunnels method]. *Uspekhi gerontologii*. Eskulap, 2016. 742-750 p.
10. Tuturov AO. The role of peripheral nerve surgery in a tissue reinnervation. *Chin Neurosurg J.* 2019;5:5. doi: 10.1186/s41016-019-0151-1. PMID: 32922905
11. Chelyshev YuA, Mukhamedshina YO, Gracheva OA. Mesenchymal stem cells and the neuronal microenvironment in the area of spinal cord injury. *Neural Regen Res*. 2019 Feb; 14(2): 227-237. doi: 10.4103/1673-5374.244778. PMID: 30531002
12. Kornfeld T, Vogt P, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Wien Med Wochenschr*. 2019; 169(9):240-251. doi: 10.1007/s10354-018-0675-6. PMID: 30547373
13. Spinner R, Kline D. Surgery for peripheral nerve and brachial plexus injuries or other nerve lesions. *Journal Muscle Nerve*.

- 2000;23(5):684-688. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200005)23:5<680:aid-mus4>3.0.co;2-h
14. Lysaichuk YS. Ministry of Education and Science of Ukraine, assignee. Technique for joining peripheral nerves. Ukrainian patent UA 9421. 2005 Sep 15.
15. Baitinger VF, Baitinger AV. [Nerve suture: from side-to-end to side-to-side]. *Reconstructive and plastic surgery issues*. 2013;3(46):17-22. Retrieved from: http://journals.tsu.ru/uploads/import/1153/files/3_%282%29.pdf
16. Menorca R, Fussell T, Elfar J. Peripheral nerve trauma: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clinics*. 2013 Aug; 29(3): 317–330. doi: 10.1016/j.hcl.2013.04.002
17. Iijima Yu, Ajiki T, Murayama A, Takeshita K. Effect of artificial nerve conduit vascularization on peripheral nerve in a necrotic bed. *Plastic and reconstructive surgery – global open*. 2016 Mar; 4(3): e665. doi: 10.1097/GOX.0000000000000652

(received 01.12.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 01.12.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Потапов О.О. Завідувач кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту СумДУ, доктор медичних наук, професор (+380505775000; potapov.neiro@gmail.com)

Кмита О.П. Асистент кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту СумДУ, кандидат медичних наук (+380509925353; alex_kmyta@ukr.net)

Циндренко О.О. Аспірант кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту СумДУ (+380508629913; tsyndrenko@ukr.net)

Семенюк М.І. Студентка медичного інституту СумДУ. Група ЛС 611 (+380969116233; marinkasemenuk90@gmail.com)

Сенченко А.В. Студентка медичного інституту СумДУ. Група ЛС 611 (+380952477996; senchenko_anya@ukr.net)

Abstract

A. B. Sukharev,
T. V. Kopytsia,
V. I. Boyko,
*Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

**FEATURES OF THE COURSE OF MULTIPLE PREGNANCY
AGAINST THE BACKGROUND OF FETAL GROWTH
RETARDATION**

In most European countries in recent years, the frequency of multiple births ranges from 11 to 14 per 1000. These pregnancies have a high number of complications. Perinatal mortality in multiple births is more than 6 times higher than in singleton pregnancies. Severe neurological abnormalities under the age of 1 year have from 10% to 25% of twins. According to most researchers, the main cause of perinatal losses in multiple births is deep prematurity and severe fetal growth delay. It has now been proven that placental insufficiency is the main reason of developmental delay, discordant fetal growth, antenatal death of one of the fetuses. A fetus that develops and is born in conditions of chronic placental insufficiency is more vulnerable and at high risk of developing perinatal pathology.

The purpose of the research was to study the frequency and structure of complications of the pregnancy and labor of women with multiple pregnancies, complicated uteroplacental insufficiency and fetal discordance.

The study was carried out at the city clinical maternity house during 2013–2019. The information was gathered from literature and by interviewing pregnant women with twins. 20 pregnant women (group I) with dichorionic, diamniotic twins with the presence of placental insufficiency and fetal discordance of more than 20%. Group II consisted of 20 pregnant women with twins but fetal discordance did not exceed 20%. However, the control group III consisted of 30 women without complications and ended in physiological labor. The general, somatic, obstetric and gynecological anamnesis, especially the course of pregnancy, childbirth, the state of the cervix by vaginal and ultrasound examination were studied.

The results of the study show that in the anamnesis of pregnant women with fetal discordance, take place in vitro fertilization and infections of the respiratory and urinary tract. Multiple pregnancies which were accompanied by fetal discordance exceeding 20% is accompanied by impaired uteroplacental circulation. Labor with twins complicated by impaired uteroplacental circulation occurs in a large number of complications. The results can be applied to the using various medications for the correction of disorders of the uteroplacental circulation.

Key words: multiple pregnancy, placental insufficiency, fetal discordance.

Corresponding author: zalivna7308@gmail.com

Резюме**А. Б. Сухарєв,****Т. В. Копиця,****В. І. Бойко,***Сумський державний університет, м. Суми, Україна***ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БАГАТОПЛІДНОЇ ВАГІТНОСТІ ПРИ ВИЯВЛЕННІ ЗАТРИМКИ РОСТУ ПЛОДІВ**

В більшості європейських країн за останні роки частота багатоплідних вагітностей коливається від 11 до 14 на 1000 [8]. Перинатальна смертність при багатоплідді більш ніж у 6 разів вища, ніж при одноплідній вагітності. Вивчені особливості перебігу вагітності, пологів у жінок з багатоплідною вагітністю, у яких виявлені фізіологічна і патологічна дискордантність росту плодів [9, 10, 12, 14]. Багатоплідні вагітності, які супроводжувалися дискордантністю плодів, що перевищує 20 %, характеризуються порушенням матково-плацентарного кровообігу [4, 5]. Ці вагітності протікають з великою кількістю ускладнень [11–13]. Зокрема відзначена висока частота екстрагенітальної патології та прееклампсії під час вагітності. Велика кількість жінок народжували передчасно, порівняно частіше спостерігалось передчасне відходження навколоплідних вод, слабкість пологової діяльності [1–3, 6, 7]. Майже всі жінки народжували шляхом операції кесаревого розтину.

Метою дослідження було вивчити частоту та структуру ускладнень вагітності та пологів жінок із багатоплідними вагітностями, ускладненими матково-плацентарною недостатністю та дискордантністю плода.

Дослідження проводилось у КНП "Клінічний пологовий будинок Пресвятої Діви Марії" СМР протягом 2013–2019 років. 20 вагітних (група I) з дихоріальною, діамніотичною двійнею з наявністю плацентарної недостатності та дискордантністю плоду понад 20%. II група складалася з 20 вагітних жінок, дискордантність плоду у яких не перевищував 20 %. Група III складалася з 30 жінок без ускладнень. Вивчали загальний, соматичний, акушерський та гінекологічний анамнез, особливо перебіг вагітності, пологів, стан шийки матки за допомогою вагінального та ультразвукового дослідження.

Результати дослідження показали, що в анамнезі вагітних з дискордантністю плода мають місце екстракорпоральне запліднення та інфекції дихальних та сечовивідних шляхів. Багатоплідна вагітність, яка супроводжувалася дискордантністю плоду, що перевищує 20 %, характеризувалась порушенням матково-плацентарного кровообігу. Результати можуть бути застосовані на практиці для призначення корекції порушень матково-плацентарного кровообігу у жінок з багатоплідною вагітністю, ускладненою плацентарною недостатністю.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, плацентарна недостатність, дискордантність росту плодів.

Автор, відповідальний за листування: zalive7308@gmail.com

Introduction

The formation of placental insufficiency is a universal reaction of the fetoplacental system to various extragenital diseases and the pathological course of this pregnancy. It has now been proven that placental insufficiency is the main cause of developmental delay, discordant fetal growth,

hypoxia, antenatal death of one of the fetuses, birth trauma [4]. A fetus that develops and gives birth in conditions of chronic placental insufficiency is more vulnerable and at high risk of developing perinatal pathology [5].

The purpose was to study the frequency and structure of complications of the course of

pregnancy and childbirth in multiple pregnancies with varying degrees of uteroplacental insufficiency, complicated by fetal discordance.

Materials and research methods

The study was conducted on the basis of a city clinical maternity hospital during 2013–2019. Twenty pregnant women (group I) with dichorionic, diamnionic twins were observed. Pregnancy in women of this group proceeded with the presence of placental insufficiency and fetal discordance of more than 20%. Group II consisted of 20 pregnant women with multiple pregnancies in whom pregnancy proceeded with the presence of placental insufficiency, but fetal discordance did not exceed 20%. The control group III consisted of 30 women whose pregnancy proceeded without complications and ended in physiological labor. The general, somatic, obstetric and gynecological anamnesis, especially the course of pregnancy, childbirth, the state of the cervix by vaginal examination were studied. In addition to clinical examination methods and conventional laboratory tests, in order to assess the threat of premature termination of pregnancy, an ultrasound study was carried out. For this, a Mylab Seven ultrasound machine with a 6.5 MHz transvaginal transducer was used. We were guided by order No. 205 dated 8.04.15. "The order of providing medical assistance to women with a multiple pregnancies". During ultrasound examination, attention was paid to the number and position of fetuses, the type of placentation in pregnant women.

We used Demidov's classification of the severity of uteroplacental-fetal blood flow disorders, according to which 3 degrees of severity of hemodynamic disorders were distinguished:

1st degree (A and B) – disturbance of the uteroplacental with preserved fetal-placental blood flow and disturbance of the fetal-placental blood flow with preserved uteroplacental blood flow.

2nd degree – simultaneous disturbance of uteroplacental and fetal-placental blood flow, which does not reach critical disturbances

3rd degree – critical disorders of fetal-placental blood flow with unchanged or altered uteroplacental blood flow.

Mathematical processing of the indicators was carried out using the methods of variation statistics to compare the two populations by mean values using the Student's t test of variation statistics.

Research results and discussion

The average age of the examined group I was 23.0 ± 4.3 years. 8 (40.0%) women were primigravida, 4 (50.0%) of them after. 12 (60.0%) – were secundigravida, 2 (17.0%) of them got pregnant after in vitro fertilization. Previous pregnancies ended in urgent singleton births. There were no cases of spontaneous or artificial termination of pregnancy. All women were followed up in the antenatal clinic with a history of uncomplicated cases of respiratory infection. There were no admissions to an obstetric hospital.

The average age of the examined group II was 24.0 ± 3.8 years. 12 (60.0%) women were primigravida, 7 (35.0%) patients got pregnant after in vitro fertilization. Other women were secundigravida, 4 women got pregnant after in vitro fertilization. Previous pregnancies ended in repeated urgent labor. There were no cases of spontaneous or artificial termination of pregnancy. 12 (60.0%) women were hospitalized during pregnancy due to exacerbation of chronic renal pathology (chronic pyelonephritis, urolithiasis), as well as acute respiratory viral infections, bronchitis.

The average age of the examined group III was 22.0 ± 3.4 years. Pregnancies occurred naturally. 24 (80.0%) women were primigravida, 6 (20.0%) were multigravida. Previous pregnancies ended in urgent singleton births. There were no cases of spontaneous or artificial termination of pregnancy. All women were observed in the antenatal clinic. The history of the presence of extragenital diseases is not burdened. There were no admissions to the obstetric hospital.

Studies have shown that a distinctive feature of pregnant women of groups I and II is the presence of in vitro fertilization and infections of the respiratory and urinary tract in the anamnesis.

The first degree of impairment of the uteroplacental circulation was detected in 10 (50.0%) women of the main group, 14 (70.0%) from the comparison group and in 2 (6.6%) women from the control group.

The second degree of impaired uteroplacental circulation was detected in 8 (40.0%) women of the main group, 2 (10.0%) from the comparison group. In the control group, this degree of circulatory disorders was not noted.

The third degree of impairment of the uteroplacental blood circulation was revealed only in 2 (6.6%) women of the main group; there were no such cases in the comparison group and in the control group.

Thus, all pregnant women in the main group had disorders of the uteroplacental blood circulation, and in two cases it was severe. In the comparison group, the percentage was 80.0 ± 9.2 , but a mild degree of impairment prevailed.

As shown in Table 1, early toxicosis in women with multiple pregnancies with uncomplicated pregnancy in the comparative group is 2 times less common than in the main group.

Table 1 – Complications during pregnancy in women with multiple pregnancies

Course of pregnancies	Main group		Comparative group		Control group	
	n	%	n	%	n	%
Early gestosis	11	$60,0 \pm 11,2$	5	$25,0 \pm 9,9$	4	$13,3 \pm 6,3$
The threat of interruption in the first half	12	$60,0 \pm 11,2$	7	$35,0 \pm 10,9$	1	$3,3 \pm 3,3$
The threat of interruption in the second half	15	$75,0 \pm 9,9^*$	16	$80,0 \pm 9,2$	5	$16,7 \pm 6,9$
Polyhydramnios	8	$40,0 \pm 11,2$	4	$20,0 \pm 9,2$	2	$6,7 \pm 4,6$
Preeclampsia	17	$85,9 \pm 8,2$	7	$35,0 \pm 10,9$	-	-
Total:	20		20		30	

The frequency of hypertension disorders in pregnant women with impaired uteroplacental circulation was $85.9\% \pm 8.2\%$, which is higher than this indicator in the comparison and control groups ($30.0\% \pm 8.4\%$ and 0, respectively) ($p < 0.001$). In our study, the threat of termination of pregnancy in half was noted significantly more often in 12 patients of the main group and amounted to $60.0\% \pm 11.2\%$, which, respectively, is in 3 and 4 times higher than in the comparative and control groups, respectively $35.0\% \pm 10.9\%$ ($p < 0.05$) and $3.3\% \pm 3.3\%$ ($p < 0.001$).

Pregnant women of the main group repeatedly during pregnancy received conserving, antihypertensive therapy on an outpatient and inpatient basis.

Analysis of the course and outcome of labor in women with multiple pregnancies with uteroplacental and without uteroplacental insufficiency shows a decrease in the frequency of urgent labor, an increase in untimely discharge of water, weakness of labor, cesarean section (Table 2).

Table 2 – Labor outcomes in women with multiple pregnancies

Labor outcomes	Main group		Comparative group група		Control group	
	n	%	n	%	n	%
Childbirth:						
- timely	2	$10,0 \pm 6,9$	16	$80,9 \pm 9,2$	29	$96,7 \pm 3,3$
- premature	16	$80,9 \pm 9,2$		$\pm 8,4^\circ$		2,0
- induced	2	$10,0 \pm 6,9$	1	$5,0 \pm 5,0$	1	$3,3 \pm 3,3$
Untimely discharge of amniotic fluid	10	$50,0 \pm 11,5$	9	$45,0 \pm 11,4$	2	$6,7 \pm 4,6$
Weakness of labor	5	$25,0 \pm 9,9$	3	$15,0 \pm 8,2$	2	$6,7 \pm 4,6$
Caesarean section	7	$35,0 \pm 10,9$	6	$30,0 \pm 10,5$	2	$6,7 \pm 4,6$
Average blood loss in ml		$356,6 \pm 17,8$		$398,4 \pm 24,6$		$215,2 \pm 10$
Total:	20	100	20	100	30	100

The average duration of the first period in women with multiple pregnancy in the main and comparative groups was 8.0 ± 1.0 and 8.4 ± 1.3 hours, respectively, in the control group 8.0 ± 0.5 hours ($p < 0.05$).

So, in 2 women in labor ($10.0\% \pm 6.9\%$) of the main group and in 16 ($80.9\% \pm 9.2\%$) of the comparative group, timely delivery was observed,

this was significantly lower than the indicators of the control group 29 ($96.7\% \pm 3.3\%$), ($p < 0.001$). In women with multiple pregnancies with uteroplacental insufficiency, a higher incidence of preterm birth was revealed compared to the comparison and control groups ($67.9\% \pm 6.3\%$, $15.0 \pm 8.2\%$ and 0%, respectively), ($p < 0.05$). Among the complications of childbirth, untimely

drainage of water was most common in 10 (50.0% $\pm$ 11.5%) of the main group and in 9 (45.0% $\pm$ 11.4%) of the comparative group, which 3 and 4 times higher than in the control group.

Planned hospitalization of pregnant women with multiple pregnancies, timely prevention of bleeding with modern reducing agents made it possible to prevent the development of pathological blood loss in the early postpartum period. In three cases in the main group, a manual examination of the uterine cavity was performed in connection with a placental defect, in 2 cases in the postpartum period a hematometer was noted, and therefore an instrumental revision of the uterine cavity was performed under the control of ultrasound diagnostics. Average blood loss in labor in women in labor in the main group was 386.1 ml $\pm$ 19.8 ml, in the comparative group 378.5 ml $\pm$ 25.0 ml, and in the control group - 255.1 ml $\pm$ 18.0 ml.

Delivery by cesarean section with multiple pregnancies did not have significant differences between the main and comparative groups; 7 women in the first group (35.0% $\pm$ 10.9%) and 6 in the second group (30.0% $\pm$ 10.5%), respectively,

and in the control group only in 2 cases (6.7% $\pm$ 4.6%).

When analyzing the indications for operative delivery in the main and comparative groups, it was found that the indications were determined by the following indications: incorrect position of one of the fetuses, premature detachment of a normally located placenta, distress of one of the fetuses during pregnancy, decompensation of extragenital pathology, presence of scars on the uterus, fetal distress during childbirth.

The data obtained make it possible to reveal the presence of a connection between the appearance of fetal growth retardation in multiple pregnancies and in vitro fertilization, the presence of chronic site of infections. Pregnancy in these women was often accompanied by the threat of termination, hypertensive disorders, the presence of impaired uteroplacental circulation. Labor was complicated by weakness of labor, fetal distress. There was a high rate of caesarean section. In further research, we propose to develop an algorithm for the management of pregnant women in order to improve the results of pregnancy.

Conclusions

1. In the history of pregnant women with impaired uteroplacental circulation and fetal discordance, in vitro fertilization and infections of the respiratory and urinary tract take place.
2. Multiple pregnancies complicated by impaired uteroplacental circulation occurs in a large number of complications

3. Multiple pregnancies which were accompanied by fetal discordance exceeding 20% is accompanied by impaired uteroplacental circulation.

4. Childbirth in multiple pregnancies complicated by impaired uteroplacental circulation occurs in a large number of complications.

Prospects for future research

Prospects for further research are related to the study of assessing the effectiveness of using various medications for the correction of disorders of the uteroplacental circulation.

References (список літератури)

1. Saveleva GM, Shalina RI, Kurtser MA, Klimenko PA, Sichinava LG. [Premature birth as a major problem of modern obstetrics]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;19(8):4-10.
2. Romanenko TG, Melnichuk IP. [Multiple pregnancy and isthmio-cervical insufficiency]. *Zdorove zhenshiny*. 2014;6(92):33-40.
3. Scherbina MO, Mu'aviya Salem Naser Almaradat. [New ways to optimize the management of women with isthmio-cervical insufficiency]. *Zbirnik naukovih prats Asotsiatsiyi akusheriv-ginekologiv Ukraini* [Collection of scientific works of the association of obstetricians and gynecologists of Ukraine]. Kyiv Poligraf plyus Publ, 2014, 315-317. (In Ukrainian)
4. Paschinska K. [Modern approaches to drug therapy of fetoplacental insufficiency women with twins]. *Medychnyi aspekt y zdorovja ginky*. 2020;1(130):11-13.
5. Klicheva OI. [Morphofunctional features of the state of the fetoplacental complex in women with fetal developmental delay

- syndrome]. *Modern scientific journal*. 2016;10(16):34-37.
6. Zhabchenko IA. [Algorithm of obstetric actions for isthmocervical insufficiency]. *Aktualni putannya pediatrii akusherstva ta gynecologii*. 2015; 1:58-63. doi: 10.11603/24116-4944.2015.1.4700
 7. Zheng L, Dong J, Dai Y, Shi L, Wei M. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth of women with twins. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1654-1663. doi: 10.1080/14767058.2017. 1414 795
 8. Luchko SA, Mikhalevich SI. [Multiple pregnancy after applying the methods assisted reproduction. Controversial issues]. *Medicinskie novosti*. 2018;6:21-23.
 9. Ashurova NG, Bobokulova SB, Zhumaeva MM. [Peculiarities of obstetric tactics with a multiple pregnancy]. *Biology and integrative medicine*. 2020;5(45):19-23.
 10. Barinov SV, Artymuk NV, Novikova ON, Shamina IV, Tirskaia YI, Belinina AA et al. [Experience in managing pregnant women with multiple pregnancy at high risk for preterm birth, by using a dome-shaped obstetric pessary and cerclage]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019;1:140-148. doi: 10.18565/aig.2019.1.140-148
 11. Dang VO, Nguyen LK, Pham TD, He YTN, Vu KN, Phan M.T.N. et al. Pessary compared with vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin and cervical length less than 38 mm: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;133(3):459-467. doi: 10.1097/A0G.0000000000003136
 12. McLennan AS, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV, Wright JD, Siddiq Z, Friedman A.M. The Role of Maternal Age in Twin Pregnancy Outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):80.e1-80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002
 13. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2918-2925. doi:10.1080/14767058.2016.1268595
 14. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(3):303-314. doi: 10.1002/uog.17397

(received 02.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 02.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Бойко Володимир Іванович, д.м.н., професор, завідувач кафедри акушерства гінекології та планування сім'ї (gin@med.sumdu.edu.ua)

Сухарєв Анатолій Борисович, к.м.н., доцент кафедри акушерства гінекології та планування сім'ї (тел. +380(95)119-74-75; zalivna7308@gmail.com)

Копиця Тетяна Володимирівна, к.м.н., асистент кафедри акушерства гінекології та планування сім'ї (тел. +380(50)160-18-67; t.kopica@med.sumdu.edu.ua)

Abstract

Ie. I. Slynko¹,
O. O. Potapov²,
Yu. V. Derkach¹,
A. I. Ermoliev³,
A. Ya. Andrukhiv³,

¹Department of Spinal Neurosurgery, Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

²Department of Neurosurgery and Neurology, Medical Institute, Sumy State University, Sumy, Ukraine;

³Department of Reanimation and Intensive Care, Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

MANAGEMENT OF LUMBOSACRAL RADICULITIS

Purpose: analysis of management in the patients with discogenic lumbosacral radiculitis.

Materials and methods: 4,000 patients with discogenic lumbosacral radiculitis were treated. 2,000 patients were managed conservatively, 1,000 patients underwent microdiscectomy and 1,000 patients underwent endoscopic discectomy. The authors of the paper compared indications for different types of treatment, effectiveness of treatment, and duration of rehabilitation. The age of patients in both groups ranged 18 to 78 years.

Results. Treatment outcomes were evaluated using the Macnab scale, including the need for additional treatment, duration of rehabilitation treatment, and terms of return to work.

Currently, the results of conservative treatment of lumbar hernias are being discussed in the literature. In general, according to authors, the result of conservative treatment is inversely proportional to the size of hernias: the smaller the hernia, the more successful the treatment results. Moreover, there is no clear correlation with the conservative treatment methods.

At the same time, the results of surgical intervention directly correlate with the size of hernias or sequestrs: the larger the hernia, the better the outcome. Alternatively, microsurgical and endoscopic interventions were used with similar outcomes and relapse rates.

The long-term outcomes were tracked using the Macnab scale. Relapses of hernias in the endoscopic discectomy group were found in 18 patients, which was 1.8%. Relapses of hernias in the microdiscectomy group were found in 11 patients, which was 1.1%.

Conclusions. Modern conservative methods of treatment allow good outcomes for treatment of hernias even up to 8 mm. In patients with hernias 8 mm to 10 mm the results of conservative treatment were generally not satisfactory and relapses occurred quickly. In patients with hernias of more than 10 mm, conservative treatment is not recommended; positive outcomes are possible only with the use of surgical methods.

Key words: removal of herniated discs; peculiarities of surgical treatment; lumbar spine.

Corresponding author: 290986@ukr.net

Резюме

Є. І. Слинько¹,
О. О. Потапов²,
Ю. В. Деркач¹,
А. І. Єрмольєв³,
А. Я. Андрухів³,

¹Відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна;

²Кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна;

³Відділення реанімації та інтенсивної терапії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ПОПЕРЕКОВО-КРИЖОВИХ РАДИКУЛІТІВ

Мета: аналіз тактики лікування у хворих з дискогенними попереково-крижовими радикулітами.

Матеріали та методи. На лікуванні знаходилося 4000 хворих з дискогенними попереково-крижовими радикулітами.

2000 хворих лікувалися консервативно, 1000 хворим виконана мікродиссектомія, 1000 – ендоскопічна диссектомія. В роботі виконано порівняння показань до різних видів лікування, порівняння ефективності лікування, терміну реабілітації. Вік хворих в обох групах варіював від 18 до 78 років.

Результати. Результати лікування оцінювали з використанням шкали Маснаб, необхідності хворому проводити додаткове лікування, терміну реабілітаційного лікування і повернення до трудової діяльності в залежності від терміну.

В даний час в літературі обговорюються результати консервативного лікування гриж поперекового відділу. Звичайно за даними рідних авторів результат консервативного лікування зворотнопропорційно корелює з величиною гриж; чим менше грижі тим успішніші результати лікування. Причому не має чіткої кореляції від методів консервативного лікування.

В той же час результати оперативного втручання прямопропорційно корелюють з розмірами гриж чи секвестрами, чим більше грижа тим краще результат після втручання. Альтернативно застосовують мікрохірургічні та ендоскопічні втручання з близькими результатами та частотою рецидивів.

Віддалені результати простежені за допомогою шкали Макнаб. Рецидиви гриж в групі де виконувалось ендоскопічне видалення були у 18 хворих, що склало 1,8 %. Рецидиви гриж, в групі де виконувалось мікрохірургічне видалення, були у 11 хворих, що склало 1,1 %.

Висновки. Сучасні консервативні методи лікування дозволяють отримати хороші результати при грижах навіть до 8 мм. У хворих з грижами від 8 мм до 10 мм. Результат консервативного лікування в цілому не задовільний, швидко наступають рецидиви. У хворих з грижами більше 10 мм проведення консервативного лікування не доцільне, домогтися позитивного результату можливо тільки із застосуванням оперативних методів лікування.

Ключові слова: видалення гриж дисків; особливості хірургічного лікування; поперековий відділ хребта.

Автор, відповідальний за листування: 290986@ukr.net

Introduction

Discogenic lumbosacral radiculitis in 99% of cases is caused by compression of the lumbar segmental roots by protrusions, hernias, or stenosis of the vertebral canal or intervertebral foramina [1].

Most often, the pathology of intervertebral discs occurs in the lumbosacral region, in 90% of cases – at L4–L5, L5–S1 disc levels, since these

are characterized by greater mobility and loading as compared to other discs. Therefore, the roots at L5 and S1 levels are compressed most often [2].

We analyzed management and outcomes in patients with discogenic lumbosacral radiculitis.

Materials and methods

Four thousand patients with discogenic lumbosacral radiculitis were treated.

Two thousand patients were managed conservatively, 1,000 patients underwent microdiscectomy and 1,000 patients underwent endoscopic discectomy. The authors of the paper compared indications for different types of treatment, the effectiveness of treatment, and the duration of rehabilitation. The age of patients in both groups ranged 18 to 78 years.

All studied cases were single herniated discs at L2–L3, L3–L4, L4–L5 or L5–S1 levels. The presence of lateral recess stenosis was not a contraindication to both microendoscopic and microsurgical techniques. The size of protrusions or hernias were 4 mm to a maximum of 15 mm in the sagittal plane; the sequester sizes varied from 5 to 18 mm. Clinical symptoms in all patients included at least radicular pain; 181 patients had manifestations of radiculopathy in the form of numbness or weakness in the feet. All patients with hernias or sequesters of less than 10 mm were in therapy with a neurologist before surgery for at least 6 weeks without any definite clinical improvement. In the case of hernias or sequesters of more than 10 mm, the patients were directly referred for surgical treatment without prior conservative treatment.

The diagnosis included a general somatic and neurological examination, radiography in two projections, and MRI of the lumbosacral spine. In 217 cases of severe neurological disorders, electroneuromyography was performed.

For different symptoms and different MRI data, different treatment methods were used. However, in cases of a patient's refusal to perform the treatment indicated for the hernia size (mainly surgical treatment), the treatment methods not directly corresponding to standard indications were used. Thus, as a worldwide standard, neurosurgical treatment is indicated for median and paramedian lumbar hernias of more than 6 mm, and for foraminal lumbar hernias of more than 4 mm. A significant part of patients initially refused surgical treatment, despite direct indications for it. In such patients, conservative methods of treatment were usually used at first. Thus, having cases where conservative treatment was performed in patients with hernias of different sizes, we were able to perform this study, namely, to analyze the effectiveness of conservative treatment for hernias of different sizes, as well as surgical treatment. Surgical treatment was performed only according to indications; median and paramedian lumbar

hernias of less than 6 mm, or foraminal hernias of less than 4 mm were not treated surgically.

Study results

Clinical symptoms

Due to the anatomical peculiarities of the lumbar spine, a discal hernia mainly compressed the root located below (for example, the hernia at L4–L5 compressed the root at L5, the hernia at L5–S1 compressed the root at S1). Therefore, according to clinical data, it is possible to determine precisely which of the roots is compressed. L3 root damage syndrome (the hernia at L2–L3) included pain and paresthesia in the L3 dermatome, paresis of the quadriceps femoris, reduction or loss of the patellar reflex. Damage of the L4 root (hernia at the L3–L4 level) was characterized by pain radiating from the lumbar region to the buttock, followed by spreading to the anterior surface of the thigh. Less often, this zone also involved a section of the anteroposterior surface of the thigh. Pain in the anterolateral surface of the thigh was more common. Subsequently, the pain spread to the anterolateral part of the lower leg and the inner ankle, involving the medial surface of the foot (ischialgia). Sensitivity disorders were observed in this area. It was characterized by hypesthesia with hyperpathia in the thigh.

Quite often, hypotension, weakness, and hypotrophy of the quadriceps femoris and the anterior tibialis muscle developed; the knee reflex decreased and subsequently disappeared. When the L5 root was affected (the hernia at L5–L5), the pain localized in the upper gluteal region, spreading to the external surface of the thigh and lower leg, sometimes involving the back of the foot and the second and/or third toe(s). In the same area, sensitivity disorders developed; paresthesia, weakness of the peroneal muscle group could occur, which often turned into atrophy and loss of function in these muscles. The dorsal flexion of the first toe (paresis of the long extensor of the big toe and the short extensor of the toes) was noticeably weakened; posterior tibial reflex was absent. Knee and Achilles reflexes were preserved. When the S1 root was affected (the hernia at L5–S1), the pain localized in the middle gluteal region, along the posterior external surface of the thigh, lower leg, and the external surface of the heel, spreading to the lateral border of the foot and involving the fifth and sometimes the fourth toe. Sensitivity disorders affected the middle part

of the gluteal region, the posterior external surface of the thigh, lower leg, and a part of the foot. Motor disorders usually developed after paresis of the gluteal muscles. The gluteal fold gradually smoothed out and later disappeared.

Afterward, paresis of the triceps tibia and weakness of toe flexor muscles appeared. The Achilles reflex decreased and often disappeared. The plantar reflex decreased or disappeared.

Table 1 – Symptoms of lateral lumbar disc herniation

Disc	Root	Area of pain and paresthesia	Area of hypesthesia	Paresis	Loss of reflexes
L3–L4	L4	Anterior surface of the thigh, inner surface of the lower leg	Anterior inner surface of the thigh, inner surface of the lower leg	Quadriceps femoris	Knee reflex
L4–L5	L5	Radiation along external surface of the thigh and lower leg through the back of the foot to the big toe	External surface of the lower leg and big toe	Long extensor of the big toe, less often – dorsal flexors of the foot and pronators of the foot	Reflexes are preserved
L5–S1	S1	Radiation along posterior surface of the thigh and posterior-external surface of the lower leg to the foot and the 4-th and 5-th toes	External surface of the lower leg, lateral border of the foot and the 4-th and 5-th toes, less often – posterior surface of the thigh	Calf muscle, sometimes foot pronators	Achilles reflex

Conservative treatment was used according to indications, if lumbago, lumbalgia, irritative syndromes, acute pain in the leg (in case of disc protrusion of up to 6 mm), and the absence of sequesters prevailed. In some cases, at the patient's request, conservative treatment was carried out with hernias of up to 10 mm or sequesters of up to 10 mm, or manifestations of radiculopathy. Patients with relative spinal stenosis with a vertebral canal of more than 12 mm were also included in this group. Treatment regimens included non-steroidal anti-inflammatory drugs, diuretics, and painkillers. For significant pain syndromes, short-term hormone therapy was available. Various types of traction and physiotherapy procedures were used.

For moderate manifestations of pain syndromes and hernias of up to 7 mm, we used: 1) Diclofenac 3.0 QD for 10 days, 2) Xefocam 8 mg QD for 5 days (mainly at the bedtime) 3) Sirdalud or Tisalud 2 mg QD or BID depending on arterial pressure (the drug lowers blood pressure), 4) Mydocalm 150 mg QD for 10 days, 5) Verospiron 100 g QD for 10 days, 6) Omez 1 tablet BID for 20 days, 7) amplipulse and magnet therapy on the lumbar region (both are possible on the same day) 15 times, 8) traction of the lumbar spine (underwater traction or using the Yevminov's prophylactic board), 9) physical therapy. For patients engaged in physical therapy and sessions using the Yevminov's

prophylactic board, it was recommended to have physical therapy in the evenings, followed by a session using the Yevminov's prophylactic board, and then to adopt a horizontal position.

For significant clinical manifestations of pain and hernias of more than 7 mm and sequesters, we used: 1) Diclofenac 3.0 QD for 10 days, 2) Movalis 15 mg QD, or Nimesulide 1 tab BID for 10 days (two non-steroidal anti-inflammatory drugs with different action) 3) Sirdalud or Tisalud 2 mg QD or BID depending on arterial pressure (the drug lowers blood pressure), 4) Mydocalm 150 mg QD for 10 days, 5) Verospiron 100 g QD for 10 days, 6) Dexamethasone 4 mg BID for 5 days, 7) Proxium 1 tab BID for 20 days, 8) amplipulse and magnet therapy on the lumbar region (both are possible on the same day) 15 times. When the patient's state improved, traction of the lumbar spine (underwater traction or sessions on the Yevminov's prophylactic board) and physical therapy was performed.

Different types of blockades were performed under the same conditions as conservative treatment, if the effect of conservative treatment was insignificant. Nerve root blockades were performed using Diprosan. They were performed in 185 patients. These were patients from the conservative treatment group: blockades were performed in case of no effect or insignificant effect of conservative treatment.

If conservative treatment proved to be ineffective for 6–8 weeks, surgical intervention was considered. However, if the patient refused surgical treatment, conservative treatment was continued and supplemented with root blockades.

For certain indications, the following surgical procedures were used.

Endoscopic discectomy was performed for the hernias larger than 6 mm in size, with no significant manifestations of degenerative processes in the spine and with relatively wide spaces between vertebral arches. In the presence of sequestrs, endoscopic discectomy was also indicated. This group included patients who had previously undergone conservative treatment with no proper effect. This surgical intervention was available for the patients who had not previously had spinal surgery. The surgery was performed under general anesthesia. A small dilator of 4–5 mm in diameter

was inserted under X-ray guidance. After that, several larger dilators were sequentially inserted through the small dilator. Afterward, an endoscope tube was inserted and fixed to the table. Subsequently, the entire surgical procedure was performed under visual control via an endoscope monitor. The lower part of the upper arch, the yellow ligament, the upper part of the lower arch, and the medial articular process were exposed. Then special endoscopic 2 mm Kerrison rongeurs were used. The lower part of the above-located arch, the upper part of the below-located arch, and, if necessary, the medial articular process were removed. The root and dural sac were identified. With the help of a special hook and endoscopic retractor, the root and dural sac were displaced. With an endoscopic conchotome the central part of the pulpous nucleus was removed (Fig. 1). The wound was closed in layers.

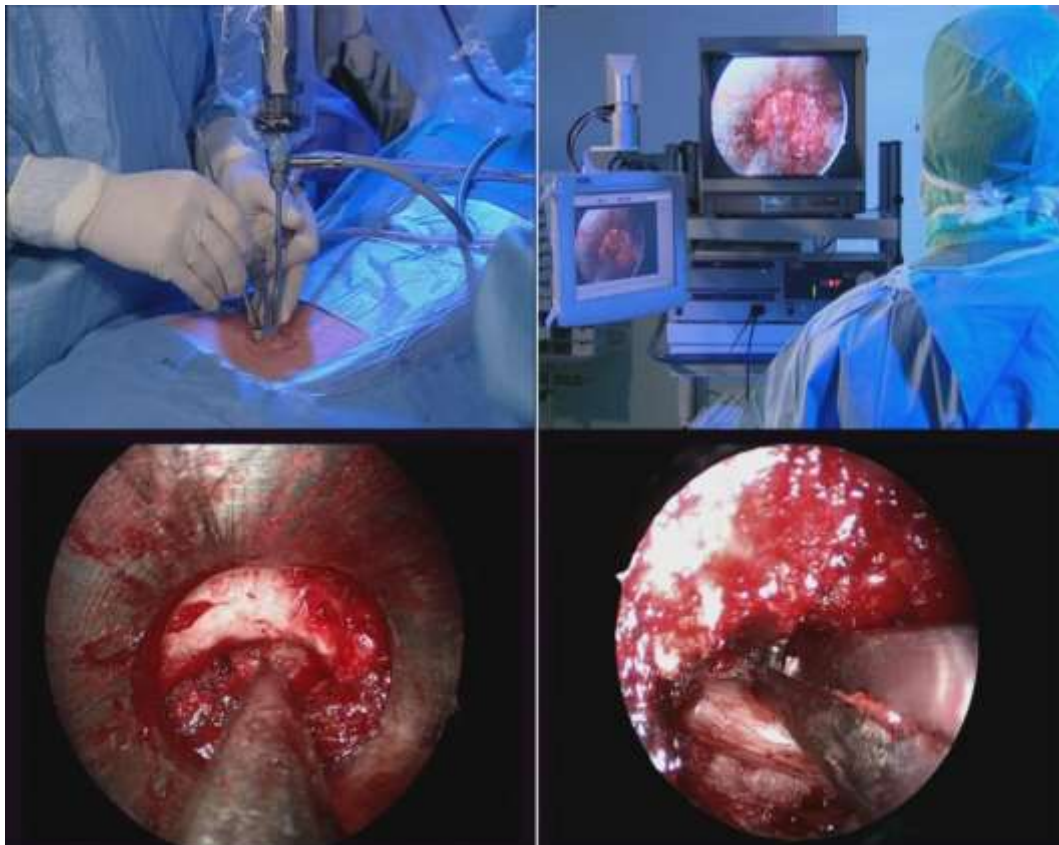


Figure 1 – Stages of endoscopic microdiscectomy

Microdiscectomy was performed for hernias of any size larger than 6 mm, irrespective of manifestations of degenerative processes in the spine and the width of spaces between vertebral arches. Foraminal, extraforaminal lateral herniated discs

were also indications for microdiscectomy, but via paravertebral, distant lateral, or extremely lateral access. A soft tissue incision of up to 30 mm was performed. The lumbar dorsal fascia was cut off from its attachment to the spinous processes.

Subperiosteal dissection was performed. The lower part of the upper arch, the yellow ligament, the upper part of the lower arch, and the medial articular process were exposed. The wound was expanded with a Williams retractor (branch width 1 to 2 cm and length 5 to 7 cm) or a Caspar retractor of similar size. A yellow ligament was exposed after surgical release with a narrow raspatory laterally to the outer edge of the intervertebral joint. Then a microscope magnification of 8–10 was used with a lens focal length of 300 mm. After that, 2–3 mm Kerrison rongeurs were used. The lower part of the above-

located arch, the upper part of the below-located arch, and, if necessary, the medial articular process were removed. Epidural veins were coagulated using low-energy microcoagulation. The hernia and root were identified. Subsequently, root traction was performed in the medial direction. The herniated disc was excised along with the posterior longitudinal ligament, removing free fragments of the disc. The remains of the nucleus pulposus were removed from the disc cavity using conchotome. The last step was to suture the fascia, subcutaneous tissue, and skin (Fig. 2).

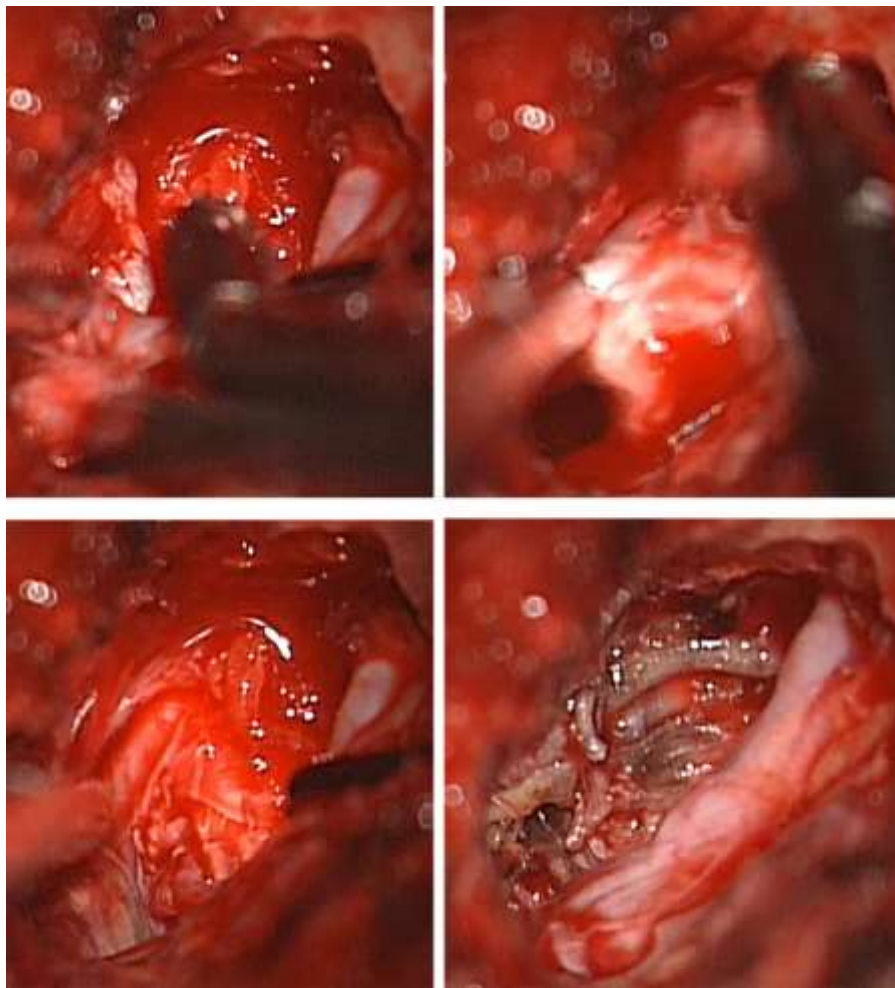


Figure 2 – Stages of endoscopic microdiscectomy

With both methods, patients were mobilized on the next day.

Treatment outcomes were evaluated using the Macnab scale, including the need for additional treatment, duration of rehabilitation treatment, and terms of return to work (Table 2).

Conservative treatment group (2000 patients) was divided into subgroups: 473 patients with hernias or protrusions of ≤ 6 mm, sequesters of ≤ 6 mm in the largest dimension. 544 patients with

hernias of ≤ 7 mm, sequesters of ≤ 7 mm in the largest dimension. 374 patients with hernias of ≤ 8 mm, sequesters of ≤ 8 mm in the largest dimension. 317 patients with hernias of ≤ 9 mm, sequesters of ≤ 9 mm in the largest dimension. 208 patients with hernias of ≤ 10 mm, sequesters of ≤ 10 mm in the largest dimension. 84 patients with hernias of over 10 mm, sequesters of over 10 mm in the largest dimension.

Table 2 – Macnab scale evaluation criteria

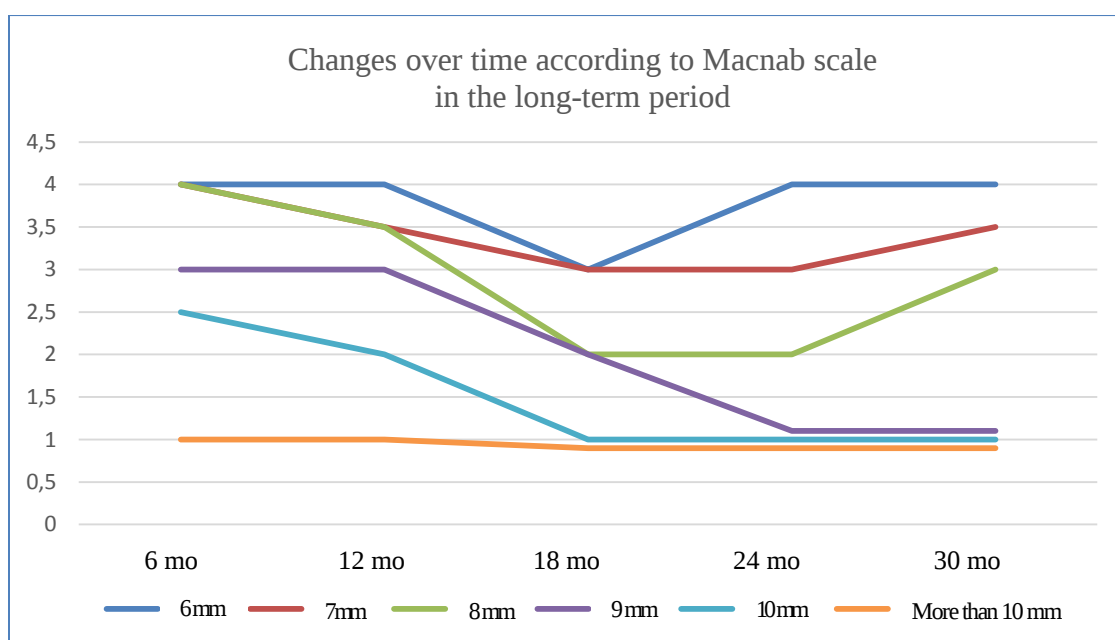
Result		Evaluation criteria
4	Excellent	No pain No restriction of mobility Ability to return to normal work and activities
3	Good	Rare non-radicular pain Relief of symptoms. Ability to return to light work
2	Satisfactory	Some improvement in functionality. However – disability, or inability to work.
1	Unsatisfactory	No relief, the symptoms of compression of nerve root(s) persist, and surgical treatment at this level is required. If the intervention has already been performed, repeated surgical treatment is required.

In 473 patients with hernias/disc protrusions of up to 6 mm, conservative treatment was effective and none of them was referred for surgical treatment. Some patients did not stop working during treatment, while the remaining 184 subjects returned to work in less than 2 weeks after being on sick leave.

27 of 544 patients with hernias of ≤ 7 mm required surgical treatment. 82 of 374 patients with hernias of ≤ 8 mm were surgically treated. 242 of 317 patients with hernias of ≤ 9 mm were

surgically treated. 174 of 208 patients with hernias of ≤ 10 mm required surgical treatment. Out of 84 patients with hernias over 10 mm, surgical treatment was performed in 78 patients.

However, the result of conservative treatment did not remain stable. After a certain period of time, patients experienced relapses, or there was a gradual deterioration in symptoms. The long-term period in the conservative group of patients was analyzed using the Macnab scale.

**Figure 3 – Changes over time according to Macnab scale in the long-term period**

The long-term period is shown in Figure 3. The vertical axis represents groups based on Macnab scale, the horizontal axis represents months after

hernia appearance, colored lines are for groups of patients depending on the size of hernias. As can be seen, relapses occurred in the groups of patients

with 6 mm and 7 mm hernias, but after treatment, their state improved again. Patients with 8 mm hernias had prolonged periods of exacerbation. In patients with hernias of ≥ 9 mm, even though having primary improvement, long-term deterioration eventually occurred.

In the microendoscopic discectomy group, 900 of 1000 patients had excellent results, 60 had good results, 20 had satisfactory results, and 20 had unsatisfactory results. In general, the overall success rate was 98 %. The surgery time ranged from 210 to 60 minutes, averaging 45 minutes. In the microdiscectomy group, 930 of 1000 patients had excellent results according to Macnab scale, 50 had good results, 10 had satisfactory results, and 10 had unsatisfactory results. The overall success rate was 99 %. The surgery time ranged from 120 to 18 minutes, averaging 35 minutes.

Long-term results in this group of patients were also followed up and assessed using the Macnab scale. Relapses of hernias in the endoscopic

discectomy group were found in 18 patients, which was 1.8%. Relapses of hernias in the microsurgical removal group occurred in 11 patients, which was 1.1%.

Discussion

Currently, the results of conservative treatment of lumbar hernias are being discussed in the literature. In general, according to the authors, the result of conservative treatment is inversely proportional to the size of hernias: the smaller the hernia, the more successful the treatment results [1, 2]. Moreover, there is no clear correlation with conservative treatment methods [3].

At the same time, the results of surgical intervention directly correlate with the size of hernias or sequesters: the larger the hernia, the better the outcome [4, 5, 6]. Alternatively, microsurgical and endoscopic interventions were used with similar outcomes and relapse rates [7, 8].

Conclusions

Modern conservative methods of treatment allow obtaining good outcomes with hernias of even ≤ 8 mm. In patients with hernias of 8 mm to 10 mm the results of conservative treatment are generally not satisfactory and relapses occur

quickly. In patients with hernias of over 10 mm, conservative treatment is not recommended; positive outcomes are possible only with the use of surgical methods.

References (список літератури)

1. Harris A, Wilkening M, Marrache M, Passias P, Kelly M, Klineberg EO, Neuman BJ. Adult Lumbar Disk Herniation: Diagnosis, Treatment, Complications, Outcomes, and Evidence-Based Data for Patient and Health Professional Counseling. *Instr Course Lect.* 2020;69:607-624.
2. Kuligowski T, Dębiec-Bąk A, Skrzek A. Effectiveness of Traction in Young Patients Representing Different Stages of Degenerative Disc Disease. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2019 (3):187-195. doi: 10.5604/01.3001.0013.2925.
3. Fortunati M1, Rossi-Mossuti F2, Muroi C3. Everyone Has Low Back Pain: Degenerative Lumbar Spinal Disorders and Their Treatment Options. *Praxis (Bern 1994).* 2020 (2):87-95. doi: 10.1024/1661-8157/a003380.
4. Lagerbäck T, Möller H, Gerdhem P. Lumbar disc herniation surgery in adolescents and young adults: a long-term outcome comparison. *Bone Joint J.* 2019 (12):1534-1541. doi: 10.1302/0301-620X.101B12.BJJ-2019-0621.R1.
5. Zhao L, Manchikanti L, Kaye AD, Abd-Elseyed A. Treatment of Discogenic Low Back Pain: Current Treatment Strategies and Future Options-a Literature Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 (11):86. doi: 10.1007/s11916-019-0821.
6. Pan M, Li Q, Li S, Mao H, Meng B, Zhou F, Yang H. Percutaneous Endoscopic Lumbar Discectomy: Indications and Complications. *Pain Physician.* 2020 (1):49-56.
7. Heo DH, Lee N, Park CW, Kim HS, Chung HJ. Endoscopic unilateral laminotomy with bilateral discectomy using biportal endoscopic approach: Technical report and preliminary clinical results. *World Neurosurg.* 2020 (4):89-95. doi: 10.1016/j.wneu.2020.01.190.

8. MacLean MA1, Touchette CJ2, Han JH1, Christie SD1, Pickett GE1. Gender differences in the surgical management of lumbar degenerative disease: a scoping

review. *J Neurosurg Spine*. 2020 (2):8-18. doi: 10.3171/2019.11.

(received 04.12.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 04.12.2020, опубліковано 29.12.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Слинько Євгеній Ігорович – д.м.н., професор, завідувач відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна (ej.slienco@yahoo.com)

Потапов Олександр Олександрович – д.м.н., професор, завідувач кафедри нейрохірургії та неврології Сумського медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна (potapov.neiro@gmail.com)

Деркач Юрій Володимирович – к.м.н., лікар – нейрохірург відділення патології спинного мозку, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ (290986@ukr.net, 0939938044)

Єрмольєв Артур Ігорович – к.м.н., лікар – анестезіолог відділення реанімації та інтенсивної терапії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

Андрухів Анатолій Ярославович – лікар-анестезіолог відділення реанімації та інтенсивної терапії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ, Україна

Abstract

V. G. Maidannyk,

Y. M. Kryvonos,

I. O. Mityriaeva-Korniiko,

G. V. Gnyloskurenko,

S. Y. Romanenko,

G. V. Saltyikova,

R. V. Terletsnyi,

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**CORRELATIONS OF CARDIOVASCULAR INDICATORS
IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES IN CHILDREN**

In the study we examined children with type 1 diabetes, aged 8 to 17 years, divided into groups depending on the duration of the disease (up to 5 years and over 5 years) in order to study the electrocardiographic changes by daily Holter ECG monitoring depending on the duration of the disease, glycaemia and insulin therapy. Holter ECG monitoring was performed by ECG monitoring complex "DiaCard" ("SOLVAIG" JSC, Kyiv, Ukraine). During the monitoring, the subjects kept a diary of activity with a record of the symptoms, time and dose of insulin and other drugs, as well as indicators of glycaemia, time and quality of sleep. In addition to arrhythmias and conduction parameters, standard parameters of the whole ECG were determined, including ST segment analysis, as well as QT and QT corrected intervals and their dispersion. All ECG parameters per day were evaluated in comparison with the normative values of heart rate in healthy children according to sex and age. The results indicate that regardless of the duration of the disease, there are cardiac dysrhythmias, mainly associated with changes in the automatism of the sinus node and increased activity of ectopic foci of rhythm, which weakens the parasympathetic effects on the heart. Correlation analysis of the detected ECG changes in patients confirmed the progressive effect of the sympathetic part of the autonomic nervous system on heart rate, the relationship of glycaemia with repolarization of ventricles and heart rate, cardiac arrhythmias with changes in sleep structure and awakening according to heart rate. These data can be used to optimize the diagnosis of diabetic heart disease in children and to identify patients who need close attention from cardiologists.

Keywords: children, diabetes mellitus, dysrhythmias, ECG monitoring, Q-T interval, Q-T interval dispersion, heart rate trend, signs of paroxysmal readiness, influence of hypoglycemia, correlation.

Corresponding author: ingamk19@gmail.com

Резюме

В. Г. Майданник,**Ю. М. Кривонос,****І. О. Мітюряєва–Корнійко,****Г. В. Гнилокурченко,****С. Ю. Романенко,****Г. В. Салтикова,****Р. В. Терлецький,***Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна***КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ ПОКАЗНИКІВ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ІНСУЛІН-ЗАЛЕЖНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ У ДІТЕЙ**

З метою вивчення електрокардіографічних змін при добовому холтерівському моніторингу ЕКГ у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання, глікемії та інсулінотерапії з визначенням кореляційних зв'язків між ними, обстежували дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу, віком від 8 до 17 років, які були поділені на групи в залежності від тривалості хвороби (до 5 років та понад 5 років). Проведено добове моніторування ЕКГ за Холтером з використанням холтерівської системи моніторування ЕКГ “DiaCard” (АТЗТ «СОЛЬВЕЙГ», Київ). В процесі моніторування обстежували вели щоденник активності із записом виникаючої в процесі дослідження симптоматики, часу та дози введених препаратів інсуліну та інших ліків, а також показників глікемії, часу та якості сну. Визначали окрім порушень ритму та провідності стандартні параметри добової ЕКГ, включаючи аналіз сегменту ST, а також інтервалів Q-T та Q-T коригованого, та їх дисперсії. Всі параметри ЕКГ за добу оцінювались порівняно з нормативними значеннями ЧСС у здорових дітей відповідно статі та віку. Отримані результати свідчать про те, що незалежно від тривалості захворювання спостерігаються серцеві дизритмії, переважно пов'язані зі змінами автоматизму синусового вузла і посиленням активності ектопічних вогнищ ритму, що ослабленням парасимпатичних впливів на серце. Кореляційний аналіз виявлених змін ЕКГ у пацієнтів підтверджує прогресуючий вплив симпатичної частини вегетативної нервової системи на ритм серця, зв'язок глікемії з показниками реполяризації шлуночків та ЧСС, порушень ритму серця зі змінами структури сну та пробудження за даними тренду ЧСС. Ці дані можуть бути використані для оптимізації діагностики діабетичного ураження серця у дітей та виявлення пацієнтів, що потребують ретельної уваги з боку кардіологів.

Ключові слова: діти, цукровий діабет, дизритмії, моніторування ЕКГ, дисперсія інтервалу Q-T, дисперсія інтервалу Q-Tc, тренд ЧСС, ознаки пароксизмальної готовності, вплив гіпоглікемії, кореляційні зв'язки.

Автор, відповідальний за листування: ingamk19@gmail.com

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є хронічним захворюванням, що посідає 4-те місце у структурі хвороб ендокринної системи у дітей в Україні та є найчастішою причиною інвалідизації хворих внаслідок тяжких хронічних ускладнень [1, 2]. В усьому світі вже давно він визнаний як фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. І хоча ішемічна хвороба серця є найбільш частим ускладненням цукрового діабету, провідна система серця також підпадає під негативний вплив гіперглікемії [3, 4].

Вже на ранніх етапах ЦД 1-го типу у дітей на тлі тяжких розладів таких, як тканинна гіпоксія, дисліпопротеїнемія, гормональний дисбаланс, метаболічний ацидоз, спостерігаються зміни в серцево-судинній системі, в першу чергу в капілярах та артеріолах, які прогресують з розвитком хвороби. В останні роки значна увага приділяється оксидативному стресу (ОС), який призводить до деструкції на клітинному, тканинному, організменному рівнях та приймає участь у патогенезі пізніх хронічних ускладнень ЦД [5].

Діабетичне серце формується внаслідок мікросудинного ураження, а також внаслідок змін

нервової регуляції. У здорової людини функція серця в основному знаходиться під контролем ваготонії, але в періоди коли необхідна мобілізація енергії, функція серця контролюється відповідним тонусом симпатичної нервової системи. Ці обидві системи адаптують серцевий м'яз до постійних змін зовнішнього та внутрішнього середовища, швидко відновлюючи адекватне постачання кисню до периферичних тканин [4, 6, 7].

Відомо, що в дитячому віці існує підвищена схильність до розвитку порушень з боку вегетативної нервової системи. Будь-який стрес, особливо тяжке хронічне захворювання, може спричинити вегетативний дисбаланс. Встановлено, що у дітей із наростанням тривалості ЦД та поглибленням метаболічних розладів змінюється характер вегетативних порушень: прогресивно слабнуть парасимпатичні та посилюються симпатичні впливи [8].

Вегетативний дисбаланс, що розвивається при ЦД, приводить до непропорційного впливу симпатичної та парасимпатичної вегетативної нервової системи на міокард, чим посилює електричну нестабільність і передбачає розвиток аритмій. Пусковим механізмом у формуванні аритмії можуть бути: різкі зміни рівня глікемії (гостра гіпо- чи гіперглікемія), різке порушення електролітного балансу та кислотно-лужної рівноваги, вегето-судинна дистонія [3, 6–9].

Оскільки ЦД робить міокард схильним до виникнення аритмій, ймовірно він же і є пусковим механізмом їх виникнення [3, 9], але такі гіпотези потребують подальшого вивчення.

Метою дослідження стало вивчення електрокардіографічних змін при добовому моніторингу ЕКГ за Холтером у дітей, хворих на ЦД 1 типу, в залежності від тривалості захворювання, глікемії під час дослідження, інсулінотерапії та визначенням кореляційних зв'язків між ними.

Матеріал та методи

Нами було обстежено 53 дитини, хворих на інсулін-залежний цукровий діабет, віком від 8 до 17 (середній вік 13,5 років $\pm$ 2,2) з них 17 хлопчиків (32 %) та 36 дівчаток (68 %). Діти лікувались у відділенні ендокринології ДКЛ№6 м. Києва та були розподілені на дві групи залежно від тривалості основного захворювання. Перша група (28 дітей), в основному підліткового віку від 9 до 17 років, в яких стаж основного захворювання склав від 9 місяців до 5 ро-

ків). В другу групу увійшли 25 дітей, підлітків – від 12 до 17 років, у яких стаж по основному захворюванню склав від 5 до 15 років.

Діагноз встановлювався у відповідності до МКХ Х перегляду. На момент обстеження хворі знаходились в стані субкомпенсації чи декомпенсації основного захворювання без кетозу та кетоацидозу. Комплекс обстеження складався з загальноклінічних обстежень, лабораторних та інструментальних обстежень. Всі діти отримували базисно-болюсну інсулінотерапію, яка включала препарати інсуліну середньої тривалості дії (Хумулін НПХ, Протафан) та короткої і ультракороткої дії (Хумулін Регуляр, Новорапід, Актрапід).

З метою дослідження біоелектричної активності серця на протязі більш тривалого часу застосовано добове моніторування ЕКГ за Холтером (ХМ ЕКГ). Використовувалася Холтерівська система моніторування ЕКГ "DiaCard" (АТЗТ «СОЛЬВЕЙГ», Київ). Реєстрація ЕКГ проводилася за стандартною методикою в модифікованих грудних відведеннях (chest modified) CS-1, CM5 та CS-3 [10, 11, 13, 14]. В процесі моніторування обстежувані вели щоденник активності із записом виникаючої в процесі дослідження симптоматики, часу та дози введення інсуліну та інших ліків, а також показників глікемії, часу сну. Тривалість інтервалу QT, визначалася програмою DiaCard-2 з верифікацією та переоцінкою «вручну» відповідно методики Е. Lepeshkin і В. Surawich [15]. Дисперсія інтервалу QT (QTd) та інтервалу Q-T коригованого (Q-Tcd) визначалася як різниця між максимальним та мінімальним значенням цього інтервалу у одному і тому ж кардіоциклі у всіх відведеннях моніторування і виражена у мілісекундах (мс). Коригований інтервал Q-T (Q-Tc) визначався за формулою Базета: $QTc = QT/\sqrt{RR}$. Виявлені при автоматичному аналізі порушення ритму та діагностично значущі зміщення сегменту ST контролювалися візуально та за необхідності (неадекватний/ помилковий аналіз) коригувалися в ручному режимі. Всі параметри ЕКГ за добу оцінювались порівняно з нормативними статеві-віковими значеннями ЧСС у здорових дітей. Критеріями брадикардії за даними ХМ ЕКГ (по розрахунку 5 послідовних RR-інтервалів) у дітей різного віку являється зниження ЧСС менше 40 уд/хв – у дітей 12–16 років та менше 35 уд/хв – у дітей старше 17 років [10, 14].

Результати та їх обговорення

При поглибленому вивченні скарг шляхом опитування та анкетування виявлено, що болі в

серці відмічали більшість дітей. з них 22 дитини (41,5 %) з них пов'язує з фізичним навантаженням, 21 (39,6 %) – з хвилюванням, 3 (5,6 %) – зі зміною положення тіла у просторі, 15 (28,3 %) – безпричинні. Крім того, діти мали скарги, пов'язані з нестабільністю вегетативної нервової системи та основним захворюванням, а саме:

метеочутливість – 22 (41,5 %), синкопальні стани – 6 (11,3 %), головокружіння – 18 (33,9 %), нестабільність глікемії – 39 (73,5 %).

Аналіз результатів добового моніторування ЕКГ показав, що майже у всіх дітей відмічались номотопні дизритмії у вигляді синусової тахікардії та аритмії (табл. 1).

Таблиця 1 – Номотопні дизритмії у дітей з цукровим діабетом 1 типу в залежності від стажу захворювання

Зміни на ЕКГ за Холтером	I група (n = 28 дітей)	II група (n = 25 дітей)
Синусова аритмія	27(96,4 %)	25(100 %)
Синусова тахікардія	26(92,8 %)	25(100 %)
Синусова брадикардія	4(14,2 %)	1(4 %)

Так, у дітей першої групи (зі стажем захворювання до 5 років) синусова аритмія була зареєстрована у 27 дітей (96,4 %), причому, у значної більшості хворих спостерігалась синусова тахікардія (26 дітей – 92,8 %), значно менше виявлялась синусова брадикардія. У всіх дітей другої групи (із стажем захворювання від 5 до 15 років), в 100 % виявлено синусову аритмію та тахікардію, що свідчить про підвищення симпатичної ланки нервової системи, при цьому синусову брадикардію виявлено лише у 1 пацієнта, на відміну від 4 дітей першої групи. Менша представленість повільних ритмів в другій групі може бути проявом прогресуючого зі збільшенням тривалості захворювання тону симпатич-

ної нервової системи та послаблення парасимпатичних впливів на ритм серця [7, 16]. Міграція водія ритму була зареєстрована у 35,7 %, (10 дітей) у дітей 1-ї групи проти 32 % (8 дітей), переважно нічний циркадний тип. Паузи ритму тривалістю більше 1500 мс, які можна вважати одним із кількісних маркерів синусової аритмії та парасимпатичних впливів на ритм, виявлено у 10,7 % в групі з малою та у 16 % в групі з більшою тривалістю захворювання.

З гетеротопних дизритмій найчастіше зустрічалась суправентрикулярна екстрасистолія. Детальний аналіз по групах представлений в табл. 2

Таблиця 2 – Частота виявлення та структура екстрасистолії у обстежених дітей з ЦД 1 типу

Показники ЕКГ	I група (n = 28)	II група (n = 25)
Ізольовані суправентрикулярні	28(100 %)	22(88 %)
Парні суправентрикулярні екстрасистоли	3(10,7 %)	4(16 %)
Групові суправентрикулярні екстрасистоли	1(3,5 %)	4(16 %)
Шлуночкові екстрасистоли:		
I градації за В. Lown (1971)	11(39,2 %)	6(24 %)
II градації за В. Lown (1971)	-	1(4 %)
III градації за В. Lown (1971)	-	-
IV градації за В. Lown (1971)	2 (7 %)	3(12 %)
V градації за В. Lown (1971)	-	-

Ізольована суправентрикулярна екстрасистолія зустрічалась у всіх дітей (100 %) I групи, проти 88 % дітей другої групи. Усі екстрасистоли класифікувались як рідкі (тобто до 7000 за добу). Але, парні та групові екстрасистоли частіше виявлялись в групі дітей з тривалістю захворювання більше 5 років.

Звертає увагу, що у дітей в обох групах визначалась шлуночкові екстрасистолія. При цьому в I групі виявлено екстрасистолія переважно I градації В. Lown у 39,2 %, а також встановлено парні та групові екстрасистоли, які відповідають IV градації по В. Lown у 2-х дітей (7 %). Переважав денний циркадний тип екстрасистолії

(58,3 %). Нічний циркадний тип спостерігався у 22,16 % дітей, змішаний тип – у 19,4 %. На відміну від першої групи в другій групі виявлено екстрасистолію I, II та IV градацій за B. Lown, що може свідчити про залежність формування порушень міокарду від тривалості захворювання. Переважав денний циркадний тип шлуночкової екстрасистолії.

Також у дітей з ЦД 1 типу під час добового моніторування ЕКГ виявлялась суправентрикулярна тахікардія, яка визначається на ЕКГ за наявністю трьох та більше прискорених скорочення, при яких основним водієм ритму є джерело вище ніжок пучка Гіса [10, 17]. Короткі пароксизми тахікардії були зареєстровані у ді-

тей обох груп: у 5 дітей (17,8 %), в першій групі та у 6 дітей (24 %) в другій. У 6 хворих визначався синдром вкороченого інтервалу PQ (PR), що поєднувався з короткочасними пароксизмами суправентрикулярної тахікардії, яка відносилась до денного циркадного типу.

При аналізі результатів моніторування проводився аналіз динаміки ЧСС з визначенням циркадної динаміки (табл. 3) та аналізом тренду ЧСС та його співвідношення з іншими параметрами ЕКГ, з активністю пацієнтів, інсулінотерапією та рівнями глікемії у визначені періоди доби, а також представленості нічного сну на тренді ЧСС та характеру динаміки серцевих скорочень при пробудженні.

Таблиця 3 – Циркадна динаміка ЧСС у дітей, хворих на цукровий діабет I типу за даними ХМ ЕКГ

	Середня ЧСС за добу	Середня ЧСС за день	Середня ЧСС за ніч	ЦІ
Всі обстежені	92,7±7,6*	98,2±7,9*	75,4±9,5	1,31±0,16
1 група	90,55±8,69**	95,8±8,9*	72,3±10,2	1,33±0,16
2 група	95,2±5,64**	100,88±5,64*,**	78,55±7,95**	1,28±0,14*,**
Нормативні показники	79,1±7,5	92,6±11,3	72,2±9,7	1,32±0,08

Примітка: * – різниця між 1 та 2 (p < 0,05), ** – різниця між групами порівняння і нормою (p < 0,05)

При порівнянні показників ЧСС між 1-ю та 2-ю групами виявлено, що середня ЧСС за день (активний період) у дітей 2-ї групи статистично достовірно перевищує аналогічний показник у дітей 1-ї групи і нормативні. Це свідчить про прогресуюче з наростанням тривалості хвороби зниження активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції серцевої діяльності і є однією з ознак діабетичного ураження серця і в першу чергу – серцевої автономної нервової системи. Крім того, виявлено, що зменшення циркадного індексу (ЦІ) спостерігалось у дітей 1-ї групи у 6 дітей (22 %), а у 2-ї групі – у 10 дітей (40 %). Зниження ЦІ менше 1,2 (що відповідає ригідному циркадному профілю і є ознакою "вегетативної денервації") спостерігалось у 1-й групі у 3 дітей (11 %), а у 2-ї групі – у 7 дітей (28 %), що свідчить про значне ураження переважно парасимпатичної ланки вегетативної інервації серця у частини дітей, хворих на ЦД і спостерігається в більшій кількості випадків з наростанням тривалості захворювання. Збільшення ЦІ понад 1,44, що відповідає посиленому циркадному профілю ритму і свідчить про посилення чутливості ритму серця до симпатич-

них впливів, спостерігалось у 5 (17,8 %) дітей 1-ї групи та 3 дітей (12 %) 2-ї групи.

Аналіз тренду ЧСС з урахуванням тривалості нічного сну показав кількість періодів підвищеної дисперсії ритму (ППД), періодів стабільного ритму (ПСР) та їх відсоткову представленість (тривалість), а також гіперреактивність ЧСС у вигляді різкого приросту при прокиданні. Збільшення тривалості (понад 50 % за ніч) і/або кількості ППД (понад 5) в поєднанні з гіперреактивністю ЧСС при прокиданні об'єднані як ознаки пароксизмальної готовності ритму серця [10]. Виявлено, що середня тривалість нічного сну у обстежених складала 8,3±1,27 год. Погано виражену структуру нічного сну мали 6 дітей (11,3 %), наявність якої свідчить про порушення центральної регуляції серцевої діяльності. У 24 дітей (45,2 %) представленість ППД перевищувала 50 % часу сну і у 33 дітей (62,3 %) виявлено гіперреактивність серцево-судинної системи (різкий приріст ЧСС при пробудженні становив 30 та більше уд/хв). Взагалі ознаки пароксизмальної готовності серцевого ритму виявлено у 11 дітей (20,7 %).

Дуже важливим фактом, згідно аналізу динаміки ЧСС, було виявлено підвищення ЧСС в середньому на 15–25 % через 20–30 хвилин після ін'єкцій препаратів інсуліну короткої тривалості дії (Хумулін Регуляр, Новорапід, Актрапід), що відповідає початку їхньої дії через 60–

120 хвилин, та відповідає піку їхньої дії у 38 дітей (71,6 %). Причиною цього, найбільш імовірно, є дія інсуліну (зниження рівню глюкози крові), яка призводить до активації симпатoadреналової системи, що і проявляється у вигляді приросту ЧСС [18, 19].

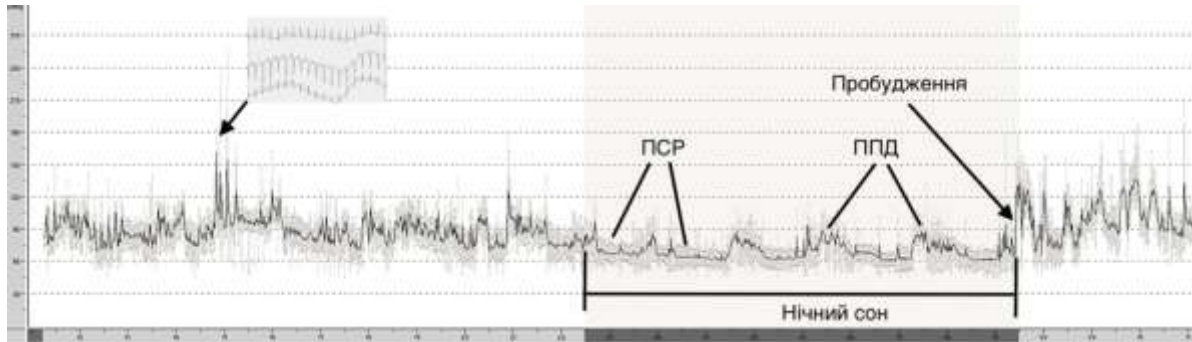


Рисунок 1 – Тренд ЧСС холтерівського моніторування ЕКГ хлопчика А., 12 років з тривалістю ЦД 1 типу 10 років. Тривалість сну 8 год 50 хвилин

Зміни сегменту ST у вигляді горизонтальної, косонисхідної та косовисхідної депресії ≥ 100 мкВ тривалістю 80 мс від точки J виявлено у 25 дітей (47,1 %) під час добового моніторування ЕКГ. Косонисхідна та горизонтальна депресія сегменту спостерігалися у 6 (11,3 %) обстежених дітей, косовисхідна швидка депресія спостерігалась у 32 дітей (60,3 %). Звичайна тривалість епізодів депресії сегменту ST від 1–2 до 5 хвилин. Також у 10 дітей (18,8 %) спостерігалась депресія сегменту ST після ін'єкції препаратів інсуліну короткої дії (через ~30 хв та на піку дії препарату) на тлі підвищення ЧСС, що дає можливість трактувати подібні зміни як з високою імовірністю тахізалежні, але не виключений імовірний ішемічний їх генез, що потребує додаткового вивчення. Подібної реакції на введення препаратів інсуліну середньої тривалості дії (Протафан, Хумулін НПХ) не виявлено, імовірно через менш різкий (швидкий) вплив на рівень глікемії.

При оцінці тривалості інтервалів QT та QTc, між групами з різною тривалістю захворювання статистично значущої різниці виявлено не було. Найбільш інформативним було визначення показника QTc на мінімальному та максимальному значенні ЧСС, з урахуванням тривалості захворювання. Так, в групі 1 подовження інтервалу Q-Tc на максимальній ЧСС виявлено у 39,2 % дітей, а у групі 2 – збільшена у 50 % хворих (табл. 4). Також, звертає увагу, що в групі 2 виявлено більший відсоток дітей, які мають дисперсію QTc на максимальній ЧСС більше 50 мс (22,7 % проти 14,2 % в групі 1). При порівнянні тривалості інтервалу QTc на мінімальній ЧСС, між групами статистично значущої різниці не було виявлено. Важливе значення має оцінка тривалості інтервалу QT та його дисперсії при зміні рівня глікемії та під час інсулінотерапії [20–23].

Таблиця 4 – Збільшення інтервалу QTc та його дисперсії у дітей хворих на ЦД 1 типу в залежності від тривалості захворювання за даними холтерівського моніторування

Показники тривалості інтервалу, мілісекунд	Група 1 n = 28	Група 2 n = 22
QTc max ≥ 450 мс	11(39,2 %)*	11 (50 %)
Дисперсія Q-Tc ≥ 50 мс	4(14,2 %)*	5 (22,7 %)

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні за Критерієм Ст'юдента з урахуванням нормального розподілу даних

При аналізі даних кореляційних зв'язків (за ранговою кореляцією Спірмена) між показниками, які відображають стан серцево-судинної системи за даними холтеровського моніторування, виявлено значний позитивний кореляційний зв'язок з $r = 0.53$ при $p < 0,05$ між тривалістю захворювання та середньою нічною ЧСС у дітей, що свідчить про прогресуючий вплив симпатикотонії при збільшенні тривалості захворювання.

Аналіз кореляцій між показниками дозволив виявити зв'язок між пароксизмами суправентрикулярної тахікардії (ПСТ) та реактивністю серцево-судинної системи в період пробудження ($r = 0.35$ при $p < 0,05$) та ПСТ і відсотковою представленістю ППД на тренді ЧСС під час сну ($r = 0.33$ при $p < 0,05$). Ці дані можуть бути корисними для раннього виявлення пацієнтів з активними гетеротопними порушеннями ритму (наприклад, пароксизми суправентрикулярної тахікардії, яка не завжди може бути виявлена під час 24-годинного моніторування ЕКГ). Подібні зміни ЧСС під час моніторингу дозволять лікарю повернутися до більш прицільного збору клініко-анамнестичних даних та відповідно доповнити програму обстеження хворого.

Приріст ЧСС після пробудження мав корелятивний зв'язок із дисперсією інтервала QT та

QTc на максимальній добовій ЧСС ($r = 0,399$ та $r = 0,414$, $p < 0,05$ відповідно). Показник пароксизмальної готовності за даними тренду ЧСС – із дисперсією інтервала QT та QTc на мінімальній добовій ЧСС ($r = 0,529$ та $r = 0,370$, $p < 0,05$ відповідно). Звертає увагу пряма висока кореляція між дисперсією інтервала QTc на мінімальній добовій ЧСС із рівнем глікемії о 24:00 ($r = 0,78$ при $p < 0,05$), виявлено кореляційний зв'язок між наявністю тахікардії та змінами сегменту ST на тлі гіпоглікемії ($r = -0.493$ при $p < 0,05$). Подібні зв'язки між змінами процесів реполяризації шлуночків з ознаками підвищення пароксизмальної готовності при аналізі тренду ЧСС добового моніторування ЕКГ, а також вплив гіпоглікемії, можуть мати прогностичне значення для визначення пацієнтів у групи ризику з розвитку активних гетеротопних порушень ритму серця, в тому числі й життєзагрозливих шлуночкових, що потребує додаткового подальшого вивчення.

Важливим стало встановлення комплексного корелятивного зв'язку між показником шлуночковою екстрасистолією IV градації за В. Lown (1971) та іншими проявами діабетичної нейрогенної кардіопатії (рис.2).

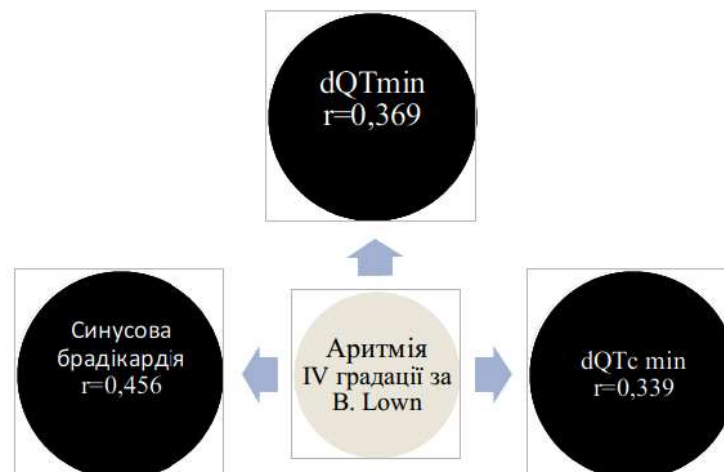


Рисунок 2 – Комплексний корелятивний зв'язок між показником шлуночкової аритмії IV градації за В. Lown та іншими електрокардіографічними порушеннями ($p < 0,05$)

Цей показник мав корелятивний зв'язок із дисперсією інтервалів QT та QTc на мінімальній добовій ЧСС ($r = 0,369$ та $r = 0,339$, $p < 0,05$ відповідно), та наявністю синусової брадикардії ($r = 0,602$ та $r = 0,456$, $p < 0,05$ відповідно). Такий взаємозв'язок показників може пояснюватися неомогенністю електричних процесів в

міокарді, що проявляється у вигляді екстрасистолічної аритмії; оскільки екстрасистолія високих градацій за Lown (1971) є прогностично несприятливою, збільшення дисперсії Q-T та Q-Tc як ознака неомогенності процесів реполяризації міокарду може мати прогностичне значення і потребує подальшого вивчення [23, 25–27].

Таким чином, під час добового моніторування ЕКГ у дітей, хворих на ЦД І типу виявляються залежні як від тривалості хвороби, так і від зміни глікемії та введення інсулінів короткої дії

Висновки

1. При збільшенні тривалості хвороби у пацієнтів з ЦД І типу посилюється вплив симпатичної частини ВНС на тлі зниження активності парасимпатичної ланки, що виявляється характерними скаргами та при аналізі добової динаміки ЧСС може бути однією з ознак автономної діабетичної нейропатії серця у цих пацієнтів і виявлятися навіть фахівцями, що не володіють методикою аналізу варіабельності серцевого ритму.

2. Аналіз тренду ЧСС при добовому моніторингу ЕКГ з вивченням структури нічного сну та особливостей динаміки ЧСС при прокиданні, можуть бути корисними для своєчасного виявлення пацієнтів з активними гетеротопними порушеннями ритму (наприклад, пароксизми суправентрикулярної тахікардії, яка часто не визначається під час 24-годинного моніторування ЕКГ). Подібні зміни ЧСС дозволять лікарю звернути увагу до більш прицільного збору клініко-анамнестичних даних та доповнити відповідно програму обстеження з боку кардіологів.

3. Виявлено, що у пацієнтів з ЦД І типу та проявами пароксизмальної готовності за даними аналізу тренду ЧСС визначається кореляція з дисперсією інтервалів Q-T та Q-Tc, які є ознаками електричної негомогенності міокарду та провокують виникнення гетеротопних активних дизритмій у вигляді екстрасистолії (переважно шлуночкової), і шлуночкових тахікардій, в по-

різноманітні порушення ритму серця та процесів реполяризації міокарду, особливі зміни добової динаміки ЧСС.

дальшому формувати загрози для життя стани.

4. Встановлено вплив базисно-болусної інсулінотерапії на результати добового моніторування ЕКГ у вигляді змін ЧСС та реполяризації на початку та піку дії препаратів інсуліну короткої та ультракороткої дії, що потребує ретельної фіксації та контролю показників глікемії, часу та доз введення препаратів інсуліну, а також обґрунтовує широке впровадження в практику безпровідної та провідної помпи з обов'язковим проведенням холтерівського моніторування для визначення оптимальної схеми лікування.

5. Встановлений кореляційний зв'язок стану гіпоглікемії з наявністю тахікардії й змінами сегменту ST ($r = -0.493$ при $p < 0,05$) та з дисперсією інтервала QTc на мінімальній добовій ЧСС ($r = 0.78$ при $p < 0,05$) може вказувати як на інтенсивну активацію симпто-адреналової системи при зниженні рівню глюкози в крові, так і на імовірне зниження коронарного кровотоку, збільшення потреби міокарду в кисню, сприяти підвищенню аритмогенності міокарду з розвитком порушень серцевого ритму, в т.ч. і загрозливих для життя (шлуночкові тахікардії, фібриляція шлуночків). Подібні прояви можуть бути причиною раптової смерті в ліжку у дітей з цукровим діабетом (death in bed syndrom). Це потребує особливої уваги як до глікемічного контролю, так і до змін стану серцево-судинної системи у таких хворих з боку клініцистів та науковців.

References (список літератури)

1. Zelinska NB, Globa EV, Pogadaieva NL. [Statistics of diabetes in children in Ukraine]. *Klinichna endokrinologija ta endokrinna khirurgija*. 2013;42(1): p.80–83.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, and all. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Grisanti, L. A. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol*. 2018;9. doi: 10.3389/fphys.2018.01669
4. Ritchie Rebecca H, Abel EDale. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circulation Research*. 2020;126(11):1501–1525. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913>
5. Shevchenko TA, Majdannik VG. [Parameters of oxidative homeostasis in children with type I diabetes depending on duration of the disease and complications]. *Ukr. nauk.-med. molodizh. zhurn*. 2018;(3–4):11–5.

6. Polilova TA, Savenkova MS, Smirnov VV. [Modern views on the influence of diabetes mellitus in children on cardio-vascular system]. *Lechashchii Vrach* 2013;(03). Retrieved from: <https://www.lvrach.ru/2013/03/15435648>
7. Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J Diabetes*. 2013;4(5):177–189. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.177
8. Smijan IS, Furdela VB. [Peculiarities of autonomic nervous system disorders in children with diabetes mellitus]. *Zdorovia dytny*. 2008;(6). Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7624>
9. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, et al. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes*. 2016;7(3):45–49. doi: 10.4239/wjd.v7.i3.45
10. Makarov LM. *Kholterovskoie monitirovaniie* [Holter monitoring] 2nd. Moskva: ID “Medpraktika-M” Publ., 2003. 340p.
11. Zharinov OY, Sorokivskyi MS, Cherniaha-Roiko UP. [Holter ECG monitoring]. *Ukr. Card. Journ.* 2004; (1). Retrieved from: http://www.journal.ukrcardio.org/cardio_archive/2004/1/zharinov.htm
12. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(3):912–948. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00354-x
13. Sandau KE, Funk M, Auerbach A, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(19). doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000527>
14. Steinberg JS, Varma N, Cygankiewicz I, et al. 2017 ISHNE-HRS expert consensus statement on ambulatory ECG and external cardiac monitoring/telemetry. *Heart Rhythm*. 2017;14(7):e55–e96. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.03.038
15. Lepeschkin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation*. 1952;6(3):378–388. doi: 10.1161/01.cir.6.3.378
16. Smijan IS, Furdela VB. *Diabetychna kardiomiopatiia u ditei: Monohrafiia* [Diabetic cardiomyopathy in children: Monograph]. Lviv: KINPATRI LTD, 2007. 240p.
17. Makarov LM. *EKG v pediatrii* [ECG in pediatrics]. Moskva: ID “Medpraktika-M” Publ., 2006. 544p.
18. Festa A, D’Agostino R, Hales CN, et al. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2000;23(5):624–628. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.5.624>
19. Charles LE, Andrew ME, Sarkisian K, et al. Associations Between Insulin and Heart Rate Variability in Police Officers. *Am J Hum Biol*. 2014;26(1):56–63. doi: 10.1002/ajhb.22475
20. Aytemir K, Aksöyek S, Ozer N, et al. QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *International Journal of Cardiology*. 1998;65(1):45–50. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00091-6
21. Youssef OI, Farid SM. QTc and QTd in Children with Type 1 Diabetes Mellitus during Diabetic Ketoacidosis. *ISRN pediatr*. 2012;2012:619107. doi: 10.5402/2012/619107
22. Clemente D, Pereira T, Ribeiro S. Ventricular repolarization in diabetic patients: characterization and clinical implications. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(5):1015–1022. doi: 10.1590/s0066-782x2012005000095
23. Jain H, Avasthi R. Correlation between dispersion of repolarization (QT dispersion) and ventricular ectopic beat frequency in patients with acute myocardial infarction: a marker for risk of arrhythmogenesis? *International Journal of Cardiology*. 2004;93(1): 69–73. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(03\)00127-X](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(03)00127-X)
24. Mozos I. *Ventricular Arrhythmia Risk in Noncardiac Diseases*. In Tech Publ., 2014. pp. 89-109. Retrieved from: https://www.researchgate.net/publication/260184954_Ventricular_Arrhythmia_Risk_in_Noncardiac_Diseases doi: 10.5772/57164

25. Tan HL, Dongen LHvan, Zimmerman DS. Sudden cardiac death in young patients with diabetes: a call to study additional causes beyond ischaemic heart disease. *European Heart Journal*. 2020;41(28):2707–2709. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa011
26. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo Perin P. The clinical utility of QT interval assessment in diabetes. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2000;13(6):356–365.
27. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991;8(1): 49–58. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1991.tb01516.x>

(received 19.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 19.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Подяка

Колектив авторів висловлює вдячність лікарям ендокринологічного відділення Дитячої клінічної лікарні №6 Шевченківського району м. Києва Вікторії Володимирівні Довгодько,

Лілії Олексіївні Лантух за сприяння та допомогу в розробці та реалізації даного клінічного дослідження.

Відомості про авторів

Майданник Віталій Григорович: академік НАМН України, професор, д.мед.н., завідувач кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Кривонос Юрій Миколайович: асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Мітюряєва–Корнійко Інга Олександрівна: д.мед.н., професор кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця (тел.: +38(067)321-13-10, e-mail: ingamk19@gmail.com)

Гнилокурєнко Ганна Валеріївна: к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Романенко Світлана Юріївна: к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Салтикова Галина Володимирівна: к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Терлецький Роман Валерійович: к.мед.н., доцент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

Abstract

T. A. Kharchenko,
A. S. Ivanova,
O. K. Melekhovets,
V. F. Orlovskiy,
I. V. Melekhovets,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

PATHOGENETIC APPROACH IN TREATMENT OF DIABETIC AND VENOUS TROPHIC ULCERS USING PLASMATHERAPY AND LASER THERAPY

Introduction. In Ukraine more than 13,000 lower limb amputations are performed per year, of which about 8,000 are due to vascular lesions, and more than 3,000 are associated with diabetes mellitus (DM).

Objective: to improve the effectiveness of treatment of patients with diabetic and venous trophic ulcers (TU) of the lower extremities by applying a pathogenetic approach using plasma therapy and laser therapy.

Materials and methods. The study involved 63 patients with TU, of which 32 were with chronic venous insufficiency (CVI) (group 1) and 31 patients with T2DM, moderate severity, compensation stage with diabetic foot syndrome II (group 2).

Results. The effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in group 1 was assessed by the VCSS-1 and VCSS-2 scales. At baseline, the total score of clinical severity of CVI was 20.9 points, and two weeks later – 15.71 points, which shows an improvement by 24.83% ($p \leq 0.05$). The effectiveness of PDT in group 2 was assessed by the S(AD) SAD-1 scales at baseline and S(AD) SAD-2 at 2 weeks. The overall score on the scale S(AD) SAD-1 was 13.91 points, two weeks later it improved by 11.65% (12.29 points), which shows a much slower rate of normalization of the clinical picture in patients with diabetes compared with CVI.

The effectiveness of plasma therapy in group 1 was assessed by the VCSS-1 and VCSS-3 scales. The total score of clinical severity of CVI after 6 weeks of treatment was 9.72 points, indicating an improvement in clinical status by 53.49% from baseline (20.9 points) ($p \leq 0.05$). In group 2, the evaluation of the effectiveness of plasma therapy was based on a comparison of the scales S(AD) SAD-1 and S(AD) SAD-3. The overall score of clinical severity at 6 weeks was 6.39 points, indicating an improvement by 54.06% from baseline (13.91 points).

Analysis of the ulcer healing dynamics in group 1 revealed 0 points (no active ulcers) in 87.5% of patients (28 patients), while in the remaining 4 patients the size of active ulcers was 1 point. In group 2, the dynamics of the area reduction showed slower results: in 74.2% of patients the TU area was 2 points, 0 points were achieved in 12.9% patients, in the remaining patients (12.9%) – 4 points.

Conclusions. Due to using of combined scheme of basic therapy, supplemented with PDT at the initial stage and plasma therapy in the granulation phase, it was possible to improve the dynamics of the rate of healing of TU and reduce the duration of treatment.

Keywords: trophic ulcers, diabetes mellitus, chronic venous insufficiency, photodynamic therapy, plasma therapy.

Corresponding author: melekhovets.oksana@gmail.com

Резюме

Т. А. Харченко,
А. С. Іванова,
О. К. Мелеховець,
В. Ф. Орловський,
Ю. В. Мелеховець,
Сумський державний університет, м. Суми, Україна

ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД В ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ДІАБЕТИЧНОГО ТА ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ПЛАЗМОТЕРАПІЇ ТА ЛАЗЕРОТЕРАПІЇ

Вступ. В Україні за рік проводиться більше 13 тисяч ампутацій нижніх кінцівок, з них близько 8 тисяч – через судинні ураження, а більше 3 тисяч пов'язані з цукровим діабетом (ЦД).

Мета: покращення ефективності лікування хворих з трофічними виразками (ТВ) нижніх кінцівок діабетичного та венозного генезу шляхом застосування патогенетичного підходу із використанням плазмотерапії та лазеротерапії.

Матеріали і методи. 63 пацієнти з ТВ розподілено на 1 групу (32 пацієнта з варикозною хворобою нижніх кінцівок (ВХНК) та 2 групу (31 хворий з ЦД 2 типу).

Результати. Ефективність фотодинамічної терапії (ФДТ) у 1 групі оцінена шкалами VCSS-1 та VCSS-2, що демонструє покращення на 24,83 % ($p \leq 0,05$). У пацієнтів 2 групи оцінка проводилась за шкалами S(AD)SAD-1 на початку дослідження та S(AD)SAD-2 через 2 тижні: покращення тяжкості клінічної картини відбулося на 11,65 %, що демонструє значно повільніші темпи нормалізації клінічної картини у хворих на ЦД у порівнянні з ВХНК.

Ефективність плазмотерапії у 1 групі оцінена шкалами VCSS-1 та VCSS-3. Динаміка загального показника ВХНК свідчить про покращення клінічного статусу на 53,49 % від початкового ($p \leq 0,05$). У 2 групі спостерігалось покращення 54,06 % від початкового за шкалами S(AD)SAD-1 та S(AD)SAD-3.

Аналіз динаміки загоєння площі виразкової поверхні у 1 групі виявив 0 балів (відсутні активні виразки) у 87,5 % пацієнтів (28 хворих). У 2 групі динаміка зменшення площі продемонструвала нижчі результати: 0 балів було досягнуто лише у 12,9 %.

Висновки. Завдяки застосуванню комбінованої схеми з використанням базисної терапії, доповненої ФДТ на початковому етапі та плазмотерапії у фазу грануляції, вдалося покращити динаміку темпів загоєння ТВ та скоротити терміни лікування.

Ключові слова: трофічні виразки, цукровий діабет, хронічна варикозна хвороба нижніх кінцівок, фотодинамічна терапія, плазмотерапія.

Автор, відповідальний за листування: melekhovets.oksana@gmail.com

Вступ

Міжнародна федерація діабету у 2019 році офіційно повідомила про 463 мільйони хворих серед населення віком 20–79 років (1 особа з 11 у світі). ЦД призводить до значного збільшення

ризиків розвитку трофічних виразок (ТВ) та гангрен нижніх кінцівок, що часто закінчуються проведенням ампутацій. Частота ампутацій у популяції з діагнованим цукровим діабетом, як правило, в 10–20 разів перевищує цей показник у групі осіб без даного захворювання, і за

останнє десятиліття коливалася від 1,5 до 3,5 даних операцій на 1000 осіб. [1, 2, 3]. Варикозна хвороба нижніх кінцівок (ВХНК) – патологія судин нижніх кінцівок, що має значний медичний та соціально-економічний вплив, уражаючи значну частину населення у всьому світі (поширеність досягає 73 % серед жінок та 56 % у чоловіків) та суттєво знижує якість життя пацієнтів. У 2 % хворих з даною патологією розвиваються трофічні виразки, після 65 років цей показник зростає до 3–6 % [4, 5]. У різних західних країнах було проведено ряд епідеміологічних досліджень, які підтвердили, що ВХНК є найпоширенішою причиною трофічних виразок, що становить приблизно 65 % виразок нижніх кінцівок різного генезу [6]. В Україні у 2016 р. було проведено більше 13 тисяч ампутацій нижніх кінцівок, з них, згідно з офіційними даними, близько 8 тисяч – через судинні ураження, а більше 3 тисяч пов'язані з цукровим діабетом. Відсоток післяопераційних ускладнень залишається дуже високим (30–37 %), а післяопераційна летальність досягає 9–26 % [7].

Існує чимало способів лікування трофічних виразок різного генезу, включаючи місцеву обробку ранового дефекту, патогенетичне лікування та хірургічні методи, зокрема аутодермапластику [8]. Однак, незважаючи на широке впровадження новітніх хірургічних та консервативних методів лікування, у ряді випадків відсутня можливість їх застосування [9, 10]. Крім того, хірургічне лікування ТВ і аутодермопластика можуть супроводжуватися такими ускладненнями, як некрозом шкіри, відторгненням і лізісом аутодермальних клаптів у 25–40 % прооперованих пацієнтів. У 11 % хворих після операції реєструються від 2 до 4 рецидивів протягом року [11].

Тому останнім часом зростає зацікавленість у розробці нових та вдосконаленні існуючих способів лікування пацієнтів з трофічними виразками, особливо на фоні ЦД та ВХНК, з метою скорочення термінів загоєння ранового дефекту та попередження розвитку ускладнень та рецидивів.

Метою дослідження є покращення ефективності лікування хворих з трофічними виразками нижніх кінцівок діабетичного та венозного генезу шляхом застосування патогенетичного підходу із використанням плазмотерапії та лазеротерапії.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 63 пацієнти, з яких 32 – з діагнозом хронічна варикозна хвороба нижніх кінцівок (ВХВ) С6 ЕрAsPr (1 група) та 31 хворий з діагнозом цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня тяжкості, у

стадії компенсації з синдромом діабетичної стопи II ст. за E.Wagner (2 група). Усі особи надали інформовану згоду на участь у дослідженні згідно з Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Критерієм включення у дослідження була наявність у перелічених категорій хворих трофічних виразок, що тривало не загоюються протягом 1–3 останніх років, з діаметром відкритої ранової поверхні до 7 см. До критеріїв виключення відносились гостра декомпенсація основного захворювання та коморбідні стани, що могли вплинути на результати дослідження.

Пацієнтам обох груп проводилося основне лікування, яке включало первинну хірургічну обробку ранового дефекту, застосування антибіотикотерапії (відповідно до результатів бактеріологічного дослідження виділень із ранової поверхні), мазевих композицій згідно з фазою загоєння трофічної виразки.

Пацієнтам 1 групи додатково до основного лікування застосували венотоніки, компресійний трикотаж із різним ступенем стиснення та розвантаження кінцівки.

Пацієнтам 2 групи додатково призначали вазоактивні препарати, вітамінотерапію, розвантаження нижньої кінцівки. Окрім того проводили компенсацію рівня глікемії у 75 % хворих 2 групи із застосуванням пероральних гіпоглікемічних препаратів груп сульфанілсечовини, метформіну, у 25 % – при застосуванні комбінованої терапії пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну [11].

ФДТ проводилась за допомогою лазерного апарату «Ліка-хірург М» (виробництва «Фотоніка плюс», Україна, м. Черкаси) з довжиною хвилі 660 нм у постійному режимі. Використовувалась потужність 0,8–1,5 Вт, флюєнс 20–30 Дж/см². Щільність енергії на одну процедуру складала 300–450 Дж у залежності від площі ранового дефекту. У якості фотосенсибілізатора використовувався 1 % водний розчин метиленового синього. Курс складав 8 процедур з інтервалом в один день.

Через два тижні з метою стимуляції епітелізації до комплексного лікування було включено плазмотерапію. Під час її проведення використовувались 18 мл крові, що центрифугувалися 15 хвилин зі швидкістю 3000 об/хв. Методика включала введення 12 мл аутологічної плазми 1 раз на тиждень протягом одного місяця.

Враховуючи відмінності у патогенезі розвитку трофічних виразок у досліджуваних групах, нами було використано різні шкали для оцінки клінічного перебігу з однаковою кількістю балів: у 1 групі ступінь клінічної тяжкості визначався за допомогою VCSS [12], у 2 групі використовували класифікацію S(AD)SAD [13].

Результати оцінювання на початку лікування визначались шкалами VCSS-1 та S S(AD)SAD-1; через два тижні VCSS-2 та S(AD)SAD-2; через 6 тижнів лікування VCSS-3 та S(AD)SAD-3 відповідно у 1 та 2 групах.

Шкала VCSS оцінює наступні специфічні для ВХНК показники: біль, наявність варикозних вен, венозний набряк, пігментацію шкіри, запалення, індурацію, кількість, розмір та тривалість існування активних виразок, а також використання компресійного трикотажу, у кількісному еквіваленті від 0 до 3 балів. За даною шкалою оцінювання за 0 вважали відсутність клінічних проявів і, відповідно, гарну якість життя, за 3 бали – тяжкі прояви, з максимальним загальним балом 30.

Класифікація S(AD)SAD враховує як особливості локальних трофічних змін у хворих на цукровий діабет за двома категоріями по 2 бали (Size (Area, Depth), Sepsis), так і патогенетичні аспекти їх розвитку, також за двома категоріями по 2 бали (Arteriopathy, Denervation). Максимально можливі 30 балів характеризують найтяжчий стан.

Розмір (0 – шкіра інтактна; 2 – $< 1 \text{ cm}^2$; 4 – $1 - 3 \text{ cm}^2$; 6 – $> 3 \text{ cm}^2$) та глибину ранової поверхні (0 – шкіра інтактна; 2 – поверхнева – залучає шкіру і підшкірну клітковину; 4 – проникає в сухожилля, окістя або суглобову капсулу; 6 – залучення кісток або суглобових проміжків), наявність інфекційного процесу (0 – відсутність інфекції; 2 – поверхнева інфекція, що позначається ексудатом, без клінічних підозр на целюліт або остеомієліт; 4 – целюліт; 6 – остеомієліт), ангіопатію (оцінювали за показниками гомілково-плечовому індексу, де показник 0,7–0,9 відповідав 1 балу, показник $\leq 0,6$ – 2 бали) та нейропатію (оцінка проводилася за допомогою шкали неврологічного дефіциту – NDS, де 0 балам відповідає відсутність проявів нейропатії, 1 бал – помірна, 2 бали – виражена нейропатія).

Динаміку скорочення площі виразкового дефекту оцінювали на початку дослідження та під час кожного наступного візиту пацієнта із застосуванням додатку для електронних девайсів LesionMeter.

Оцінка інфекційного запалення у пацієнтів 1 та 2 груп проводилася за даними бактеріологічного аналізу.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Windows 10 – програмне забезпечення Office Professional Plus з використанням параметричних та непараметричних методів статистики варіацій. Для визначення відмінностей між групами був використаний двовибірковий t-критерій достовірності Стьюдента із середнім значенням імовірності 0,05. Для порівняння динаміки загоєння виразок у двох групах був використаний метод відносних змін.

Результати. Кожна з вищезазначених патогенетичних класифікаційних категорій впливає на загальний термін загоєння ТВ. Традиційне медикаментозне лікування має таргетну спрямованість на окремі ланки патогенезу, що зумовлює поліпрагмазію та зменшує комплаєнс пацієнтів. Додавання комплементарної фізіотерапії відповідно до етапів ранового процесу прямо або опосередковано забезпечує реалізацію імунно-захисних, репараційних та регенераційних процесів на клітинному, тканинному та органному рівнях.

Враховуючи хронічний перебіг трофічних виразок, для активізації місцевої та системної відповіді на запалення, у обох групах було проведено фотодинамічну терапію (ФДТ), ефективність якої у 1 групі була оцінена шляхом порівняння результатів VCSS-1 та VCSS-2.

Якщо на момент включення у дослідження загальний показник клінічної тяжкості варикозної хвороби у пацієнтів 1 групи склав 20,9 балів, то через два тижні цей показник становив 15,71 балів, що демонструє покращення на 24,83 % ($p \leq 0,05$).

Ретельний аналіз окремих класифікаційних категорій виявив, що вплив фотодинамічної терапії на клінічну симптоматику у 1 групі відбувалося за рахунок зменшення проявів больового синдрому (з 2,94 до 0,94 балів), венозного набряку (з 2,09 бали (гомілка або стегно) до 0,81 балу (стопа або відсутність набряку вен), індурації (з 2,06 до 1,09 балів), запалення (з 2,88 до 1 балу). Хоча статистично достовірної динаміки зменшення площі виразкової поверхні на цьому етапі лікування у пацієнтів 1 групи виявлено не було ($p \geq 0,05$).

Ефективність застосування ФДТ у пацієнтів 2 групи оцінювалась за шкалами S(AD)SAD-1 при включенні в дослідження та S(AD)SAD-2 через 2 тижні.

Загальний бал оцінки клінічної тяжкості за шкалою S(AD)SAD-1 складав 13,91 балів, через два тижні він покращився на 11,65 % (12,29 балів), що демонструє значно повільніші темпи нормалізації клінічної картини у хворих на цукровий діабет у порівнянні з ВХНК.

Покращення клінічного статусу у пацієнтів 2 групи при застосуванні фотодинамічної терапії відбулося за рахунок зменшення проявів інфекційного процесу з 3,81 до 2,19 балів у 90,3 % пацієнтів (28 хворих). На даному етапі лікування значної динаміки зменшення площі (середній показник 4,26 балів) та глибини виразкового дефекту (середній показник 2 бали), а також проявів ангіо- та нейропатії не спостерігалось ($p \geq 0,05$).

Проведення ФДТ обумовило зниження мікробного обсіменіння ранової поверхні. При мікробіологічному дослідженні ексудату ран було встановлено наявність змішаної бактеріальної інфекції. Титр бактеріальних клітин складав від 104 до 108 КОЕ. На 8 день у пацієнтів 1 групи ранова поверхня була повністю очищена від усіх видів бактерій, що приймали участь у гнійно-запальному процесі, у 2 групі, після завершення курсу ФДТ (через 2 тижні від початку дослідження), було досягнуто ерадикації ранової поверхні від *Escherichia coli* и *Enterobacter cloacae*, а

титр *Staphylococcus epidermidis* складав 102 КОЕ/г, що на 62,5 % довше.

На наступному патогенетичному етапі, у фазу грануляції виразкового дефекту, було включено плазмотерапію з метою стимуляції епітелізації ранової поверхні.

Ефективність додавання аутологічної плазми як етапу комплексного лікування у 1 групі була оцінена шляхом порівняння результатів на момент включення у дослідження VCSS-1 та VCSS-3. Загальний показник клінічної тяжкості варикозної хвороби у пацієнтів 1 групи через 6 тижнів лікування склав 9,72 бали, що свідчить про покращення клінічного статусу на 53,49 % від початкового (20,9 балів) ($p \leq 0,05$).

Оцінка окремих категорій клінічної картини через 6 тижнів від початку лікування, виявила зменшення больового синдрому з 0,94 до 0,06 балів, рівня венозного набряку з 0,81 до 0,03 балів індурації з 1,09 до 0,03 бали, запалення з 1 до 0,03 бали.

Аналіз динаміки загоєння площі виразкової поверхні виявив 0 балів (відсутні активні виразки) у 87,5 % пацієнтів (28 хворих), при цьому у решти 4 пацієнтів розмір активних виразок відповідав 1 балу (рис. 1).



Рисунок 1 – Динаміка загоєння ранового процесу після курсу ФДТ (а) та плазмотерапії (б) у пацієнта 1 групи

У 2 групі оцінка ефективності плазмотерапії ґрунтувалась на порівнянні шкал S(AD)SAD-1 та S(AD)SAD-3. Встановлено, що загальний бал оцінки клінічної тяжкості через 6 тижнів склав 6,39 балів, що свідчить про покращення клінічного стану на 54,06 % від початкового (13,91 балів). Було встановлено покращення динаміки

загоєння ранового дефекту, що проявлялося у зменшенні площі виразкового дефекту від 4,26 до 2 балів, глибини з 2 до 1,81 балів у 83,8 % (26 хворих) (рис. 2), проявів інфекційного запалення з 2,19 до 0 балів у всіх пацієнтів. Зменшення проявів ангіопатії з 2 до 1 балу, що відповідає ГПІ $\geq 0,7-0,9$, відбулося у 90,3 % (28 хворих).



Рисунок 2 – Динаміка загоєння ранового процесу до лікування (а) та після комбінованого лікування (б) у пацієнта 2 групи

Зменшення неврологічної симптоматики, які пацієнти вважали суб'єктивно найбільш вагомими при оцінці якості життя (біль, печіння, оніміння, парестезії) відбулося у всіх пацієнтів 2 групи.

Аналіз сенсомоторних порушень, оцінених за шкалою NDS, показав, що 45,1 % пацієнтів 2 групи на момент включення мали виражену нейропатію нижніх кінцівок (індекс за шкалою NDS 14–28 балів), помірну (індекс за шкалою NDS 5–13 балів) – 54,9 % пацієнтів.

На тлі проведеної терапії нормалізувались показники NDS у 77,4 % пацієнтів за рахунок покращення больової, температурної та вібраційної чутливості, нормалізація сухожильних рефлексів. Помірна нейропатія спостерігалася у 87,1 % пацієнтів, а симптоми важкої – не були виявлені.

Аналіз динаміки зменшення площі виразкового дефекту показав: у 74,2 % пацієнтів площа ТВ становила 2 бали, 0 балів було досягнуто у 12,9 % пацієнтів, у решти пацієнтів (12,9 %) 4 бали.

Обговорення. На даний час обмежена кількість інформації, в якій порівнюються механізми та темпи загоєння трофічних виразок на тлі цукрового діабету та хронічної варикозної хвороби нижніх кінцівок та немає точних статистичних даних щодо комбінованого перебігу двох нозологій. Відомо, що за даними сучасної статистики, середній термін загоєння трофічних

виразок складає 20–24–48 тижні за умови адекватної терапії. Однак, від 25 до 50 % виразок нижніх кінцівок не загоюються повністю протягом 6 місяців, а рівень нетравматичних ампутацій у хворих сягає 10–15 % [12, 13]. На темп епітелізації впливає не лише локалізація виразкового дефекту, його глибина, площа та тривалість існування, а й патогенетичний механізм, що призвів до формування трофічної виразки. Тому предметом нашого інтересу була порівняльна характеристика процесу загоєння при застосуванні етапного лікування. Для цього в залежності від стадії ранового процесу використовували два різних методи. Фотодинамічна терапія впливає на темпи очищення поверхні виразки та перехід у фазу грануляції, використання аутологічної плазми стимулює репаративні процеси та сприяє підведенню пулу біологічно активних білків безпосередньо у ранову поверхню, запускаючи каскад біологічно активних процесів, включаючи ріст та диференціацію клітин. В ході дослідження встановлено, що очищення ранової поверхні у пацієнтів 1 групи на 62,5 % швидше у порівнянні з 2 групою, а рівень епітелізації на 45 % більший, ніж у пацієнтів 2 групи. При застосуванні комплексного лікування з використанням ФДТ та аутологічної плазми темпи загоєння трофічних виразок на тлі ЦД значно уповільнені, у порівнянні з виразками на тлі хронічної варикозної хвороби

Висновки

Завдяки застосуванню комбінованої схеми з використанням базисної терапії, доповненої ФДТ на початковому етапі та плазмотерапії у фазу грануляції, вдалося покращити динаміку темпів загоєння трофічних виразок та скоротити

терміни лікування. Комбінована схема лікування з ФДТ на першій стадії загоєння виразки та плазмотерапії на другій стадії може розглядатися як додатковий підхід до традиційних схем для вдосконалення алгоритму лікування.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується застосування іммуногістохімічних обстежень для уточнення впливу запропонованої комбінованої терапії на цільові структури в залежності від стадії ранового процесу.

References (список літератури)

1. Chan M. *Global report on diabetes: World Health Organization 2016*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016, pp. 6-31.
2. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes research and clinical practice*. 2019;157:107843:2-10. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Narres M, Kvitkina T, Claessen H, Droste S, Schuster B, Morbach S. Incidence of lower extremity amputations in the diabetic compared with the non-diabetic population: A systematic review. *PLoS ONE*. 2017;12(8):1-28. doi: 10.1371/journal.pone.0182081
4. Ligi D, Croce L, Mannello F. Molecular Sciences Chronic Venous Disorders: The Dangerous, the Good, and the Diverse. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(9):2-9. doi: 10.3390/ijms19092544
5. Wittens C, Davies A, Broholm R, Cavezzi A. Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;49(6):678-737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007
6. Stacey M. Chronic Venous Insufficiency and Leg Ulceration: Principles and Vascular Biology. *Mechanism of vascular disease: a reference book for vascular specialist*. Vol. 25. Australia: University of Adelaide Press, 2011, pp.459-474.
7. Gorobeyko MB. [Diabetic foot syndrome. A contrived or real threat]. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2017;4(1):81-89.
8. Ivanova YuV, Pulyaeva IV, Cherkasheninov EG. [Complex treatment of trophic ulcers of venous etiology]. *Harkivska hirurgichna shkola*. 2020;5-6(92-93):127-130.
9. Sinha S, Sreedharan S. Management of venous leg ulcers in general practice - a practical guideline. *Australian Family Physician*. 2014;43(9):594-598.
10. Alavi A, Sibbald RG, Phillips TJ. What's new: management of venous leg ulcers: approach to venous leg ulcers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;74:627-640.
11. Riddle MC. Diabetes Advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes. *American Diabetes Association. Diabetes Care*. 2019;42(1):182-183. doi:10.2337/dc19-S016.
12. Passman M, McLafferty R, Lentz M. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. *Journal of Vascular Surgery*. 2011;54(6):2-9. doi:10.1016/j.jvs.2011.05.117
13. Duzhiy ID, Nikolaenko AS, Popadynets VP, Kravets OV, Hresko IY, Holubnichyi SO. Reparative processes features in trophic ulcers caused by diabetes mellitus with the use of platelet-rich plasma. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2150-5.

(received 19.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 19.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Харченко Т.О., аспірант каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2.

ORCID ID: 0000-0002-7690-2954 Kharchenko Tetyana

Іванова А.С., студентка 6-го курсу групи ЛС-530, Сумський державний університет МОН України, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2.

ORCID ID: 0000-0001-9628-616X Ivanova Anna.

Мелеховець О. К., к. мед. наук, доцент. каф. сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2.

ORCID ID: 0000-0001-9031-7009 Melekhovets Oksana

Орловський В.Ф., д. мед. наук, професор, завідувач кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології, Сумський державний університет МОН України, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2.

ORCID ID: 0000-0002-5951-5047 Orlovskyi Victor

Мелеховець Ю. В., к. мед. наук, асистент каф. хірургії, травматології, ортопедії та фтизіатрії, Сумський державний університет МОН України, м. Суми, вул. Римського-Корсакова 2.

ORCID ID: 0000-0002-3219-9021 Melekhovets Iurii

Abstract

V. A. Malakhov¹,
A. K. Tyagniryadko¹,
Y. A. Isaeva²,

¹Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine;

²Kupyansk Central District Hospital, Kupyansk, Ukraine

OSTEOPOROSIS AND SARCOPENIA: COMMON ETIOPATHOGENETIC FACTORS, PREVENTION AND NON-DRUG TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

Introduction. The problem of osteoporosis and sarcopenia is one of the leading problems in world medicine. There is a significant increase in the number of patients with these pathologies, which is associated with increased life expectancy. Osteoporosis and sarcopenia are among the most common diseases in old age. Moreover, if earlier these pathologies, especially osteoporosis, were observed mainly in the elderly, now these diagnoses have significantly rejuvenated. Thus, early diagnosis, methods of prevention, early treatment and rehabilitation of these diseases become relevant. Equally important is the relationship between these diseases and the commonality of their etiology and pathogenesis, and, accordingly, the identity of methods of prevention and treatment.

Purpose. Based on the analysis of theoretical aspects to identify the most susceptible to these pathologies of the population, to study and implement methods of early prevention and non-drug treatment of osteoporosis and sarcopenia.

Methods. Theoretical analysis of literature sources and results of modern research presented in electronic scientific publications included in scientometric databases PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline and others.

Results. In the context of medical and preventive care, the commonalities and differences of genetic, biochemical and age factors and nosological units that lead to the development of these pathologies are analyzed. Methods of prevention and non-drug treatment of osteoporosis and sarcopenia are considered in detail. The most effective methods of prevention and non-drug treatment of osteoporosis and sarcopenia have been identified.

Conclusions. The common etiopathogenetic factors of sarcopenia and osteoporosis, disorders of fat metabolism and, ultimately, reduced physical activity, suggests the presence of osteosarcopenia and osteosarcopenic obesity. The same commonality leads to almost identical approaches in the treatment and prevention of these diseases

Keywords: osteosarcopenia, osteosarcopenic obesity, prevention, disorders of fat metabolism.

Corresponding author: atagniradko@gmail.com

Резюме

В. О. Малахов¹,
А. К. Тягнирядко¹,
Я. А. Ісаєва²,

¹Кафедра фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків;

²Куп'янська центральна районна лікарня, м. Куп'янськ

ОСТЕОПОРОЗ І САРКОПЕНІЯ: СПІЛЬНІСТЬ ЕтіОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ, ПРОФІЛАКТИКИ ТА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Актуальність. Проблема остеопорозу і саркопенії є однією з провідних проблем світової медицини. Відзначається значне збільшення кількості хворих з даними патологіями, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя. Остеопороз та саркопенія є одними з найбільш розповсюджених захворювань у похилому віці. Причому, якщо раніше дані патології, особливо остеопороз, відзначалися в основному у літніх людей, то зараз ці діагнози значно помолодшали. Таким чином набуває актуальність рання діагностика, методи профілактики, раннього лікування і реабілітації даних захворювань. Не менш важливим є питання взаємозв'язку даних захворювань і спільності їх етіології і патогенезу, а відповідно і тотожності методів профілактики і лікування.

Мета. На основі аналізу теоретичних аспектів виявити найбільш піддану даним патологіям групу населення, вивчити та впровадити в практику методи ранньої профілактики і немедикаментозного лікування остеопорозу і саркопенії.

Методи. Теоретичний аналіз літературних джерел та результатів сучасних досліджень, представлених в електронних наукових виданнях, включених до наукометричних баз даних PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline та ін.

Результати. У контексті надання лікувальної та профілактичної допомоги проаналізовані спільність і відмінності генетичних, біохімічних і вікових чинників та нозологічних одиниць, що призводять до розвитку даних патологій. Детально розглянуто методи профілактики і немедикаментозного лікування остеопорозу і саркопенії. Визначені найбільш ефективні методи профілактики і немедикаментозного лікування остеопорозу і саркопенії.

Висновки. Спільність етіопатогенетичних факторів саркопенії і остеопорозу, порушення жирового обміну речовин і, в кінцевому підсумку, зниження фізичної діяльності, дозволяє говорити про наявність синдрому остеосаркопенії і остеосаркопенічного ожиріння. Ця ж спільність обумовлює практично ідентичні підходи в лікуванні та профілактиці даних захворювань

Ключові слова: остеосаркопенія, остеосаркопенічне ожиріння, профілактика, порушення жирового обміну.

Автор, відповідальний за листування: atagniradko@gmail.com

Вступ

Проблема остеопорозу і саркопенії є однією з провідних проблем світової медицини. Відзначається значне збільшення кількості хворих з даними патологіями, що пов'язано зі збільшенням тривалості життя. Остеопороз та саркопенія є одними з найбільш розповсюджених захворювань у похилому віці. Причому, якщо раніше дані патології, особливо остеопороз, відзнача-

лися в основному у літніх людей, то зараз ці діагнози значно помолодшали. [1] Крім того, є значна різниця поширення остеопорозу та саркопенії у залежності від расової належності. Так, за даними Gita Shafiee and al., які вивчали розповсюдження саркопенії у світі, загальна поширеність була вище серед неазіатського людей, ніж серед азіатського населення у обох статей (11 % проти 10 % у чоловіків, 12 % проти

9 % у жінок) [1, 2]. Ці результати можна віднести до режиму харчування і способу життя літніх людей, культури, і расових характеристик, таких як розміри тіла, що розрізняються між азіатськими і неазіатськими особами в різних країнах. На додаток, середня маса апендікулярних м'язів молодих азіатів становила приблизно на 15 % нижче, ніж у неазіатів [2].

Отже, низька м'язова маса у молодих азіатів знижує поширеність саркопенії у людей похилого віку. Крім того, саркопенія може бути менш поширеною в азіатів через відмінності в способі життя, наприклад, кращий дієтичний аспект і високий рівень активності, ніж у західного населення, що відіграє роль захисного фактору проти саркопенії [1, 2]. Також було відзначено, що розповсюдження остеопорозу в європейській популяції складає 12 % для жінок і 12,2 % для чоловіків у віці 50–79 років, а загальна стандартизована за віком захворюваність 10,7 на 1000 людино-років у жінок і 5,7 на 1000 людино-років у чоловіків і очікується збільшення до більш ніж 14 мільйонів у всьому світі до 2020 року [3]. Зазначено також, що ці два захворювання часто розвиваються одночасно. В цьому випадку можна говорити про наявність синдрому остеосаркопенії. Вперше термін сарко-остеопенія було введено у 2009 році Бінклі та Бюрінгом [4]. Він стосувався хворих із підвищеним ризиком падінь та переломів кісток, пов'язаних зі слабкими м'язами та кістками (саркопенія, остеопенія/остеопороз). У подальшому ця концепція була розвинута і зараз відома як остеосаркопенія. Остеосаркопенія – це відносно нове поняття, яке включає в себе поєднання низької м'язової маси і зниженої мінеральної щільності кісткової тканини (МЩК), пов'язане зі старінням і загальним патогенезом. З огляду на підвищення ризику розвитку як саркопенії, так і остеопорозу у літніх осіб, потрібна оцінка стану м'язової тканини у таких пацієнтів [4, 5].

Мета дослідження: На основі аналізу теоретичних аспектів виявити найбільш піддану даним патологіям групу населення, вивчити та впровадити в практику методи ранньої профілактики і немедикаментозного лікування остеопорозу та саркопенії.

Результати дослідження та їх обговорення

Найбільш поширеними захворюваннями в літньому віці, що призводять до медичних і соціальних витрат є саркопенія і остеопороз. Так саркопенія є причиною зростання показників інвалідності, зниження мобільності і зростання

випадків госпіталізацій. Наприклад в Сполучених Штатах Америки в 2001 році додаткові витрати охорони здоров'я на саркопенія склали понад 18 мільярдів доларів. Крім того, як і остеопороз, саркопенія може призводити до зростання смертності в середньому і літньому віці. З огляду на тенденції до збільшення тривалості життя, може відзначатися і зростання остеопорозу і саркопенія, а, відповідно, тягар остеопорозу і саркопенія може продовжувати зростати [6]. Оскільки взаємозв'язок і взаємодія кісток і м'язів відзначається не тільки анатомічно, але і метаболічно, і, крім того, відзначалися патофізіологічні зміни, характерні як для саркопенії, так і для остеопорозу – жирова інфільтрація і зміна диференціювання стовбурових клітин – це дозволило припустити, що ці два захворювання тісно пов'язані. Тому було запропоновано використовувати термін «остеосаркопенія» для опису хворих з обома захворюваннями [7].

Крім віку, існує ряд інших факторів, які сприяють розвитку остеосаркопенії. Генетичний поліморфізм *GLYAT*, *METTL21C*, *MTSN*, *ACTN3* *PGC-1α* і *MEF-2C* пов'язаний із втратою кісткової і м'язової тканини. Ендокринні захворювання (в основному цукровий діабет, порушення функції щитовидної залози і низький рівень вітаміну D, статевих гормонів, гормону росту й інсуліноподібного фактору росту (ІФР)-1), аліментарна недостатність, ожиріння і прийом кортикостероїдів також впливають на розвиток остеосаркопенії [7, 8]. Відзначено, що саркопенія і м'язова слабкість, так само як і частота переломів, зустрічаються частіше у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу, ніж у здорових людей [8]. Жирова інфільтрація м'язів у літніх вносить свій внесок в розвиток остеосаркопенії, що, можливо пов'язано з негативним впливом продукції запальних цитокінів кістковим мозком і жировою тканиною [9]. Встановлено, що пацієнти з саркопенією й остеопенією мають високі концентрації запальних цитокінів, переважання інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактора некрозу пухлин альфа (ФНП)-α, які пов'язані як з системною, так і з локальною ліпотоксичністю [9].

Кістякова і м'язова тканини взаємодіють механічно, фізично, а також біохімічно за допомогою паракринних і ендокринних чинників. У цьому процесі існує багато можливих шляхів, які можуть пояснити розвиток і прогресування остеосаркопенії. Один із них включає остеокальцин, який стимулює проліферацію β-клітин, секрецію інсуліну і діє безпосередньо на кістко-

ві м'язи, корелюючи з м'язовою силою. Іншим внутрішнім механізмом, що зв'язує м'язи і кістки, є секреція судинного ендотеліального фактору росту (VEGF) за допомогою мезенхімальних стромальних клітин кісткового мозку, що стимулює проліферацію міобластів. М'язи також секретують кілька гормонів і активних речовин, що впливають на кістки, таких як ІФР-1, остеогліцин, ірисін, остеонектин, фактор росту фібробластів-2, ІЛ-6, ІЛ-15 і міостатин. Останній є членом надсімейства β -трансформуючого фактору росту, що експресується в основному в скелетних м'язах. Вивчено його ефект на ріст м'язів і вплив на кісткову тканину [8, 10, 11].

Згідно визначення ВООЗ остеопороз – це системне захворювання скелета, що характеризується малою масою і мікроархітектурним руйнуванням кісткової тканини, що призводить до підвищеної ламкості кісток і, як наслідок, збільшення ризику переломів [12]. Саркопенія – синдром, який характеризується прогресуючою втратою загальної м'язової маси і сили скелета з ризиком несприятливих виходів таких, як інвалідність, низька якість життя і смерть [1, 13]. Це новий геріатричний синдром, пов'язаний зі старінням. Крім того, міжнародна робоча група по саркопенії (EWGSOP2) надала узгоджене визначення її як «пов'язаної з віком втрати маси і функцій скелетних м'язів». При виявленні низької м'язової сили, низької кількості або якості м'язів, низької фізичної працездатності саркопенія вважається тяжкою [13].

В окрему ухвалу було виведено поняття «саркопенії з обмеженою рухливістю», що визначається як людина з втратою м'язової маси, швидкість ходьби якої дорівнює або є меншою за 1 м/с, або яка проходить менше 400 м за 6 хвилин. У людини також повинна бути м'язова маса апендікулярії з поправкою на квадрат зростання більше, ніж на 2 стандартних відхилення у здорових людей у віці від 20 до 30 років тієї ж етнічної групи. Певні обмеження є довільними, оскільки зв'язок маси і швидкості ходи з інвалідністю носить безперервний характер. Було зазначено, що саркопенія з обмеженою рухливістю є синдромом, а не хворобою [14].

Даний стан, що приводить до вираженої слабкості, і, як результат, до погіршення якості життя, аж до інвалідизації, є однією з основних проблем у населення похилого віку. Так, за даними Panita Limpawattana et al., втрата м'язової маси у людей у віці 40 років відбувається з розрахунку 8 % на десятиліття і збільшується до

15 % за десятиліття після 70 років [2, 15]. Саркопенія в першу чергу пов'язана з такими метаболічними захворюваннями, як діабет, ожиріння, кахексія, хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність і хронічна обструктивна хвороба легень [15].

Патогенез даного стану вивчений недостатньо, проте вже відомо, що на розвиток саркопенії значущий вплив робить зниження рівня гормону росту (ГР), ІФР-1, статевих гормонів, вітаміну D, інсулінорезистентність. У той же час активно вивчаються такі фактори, що сприяють розвитку саркопенії, як особливості способу життя (якість харчування, фізична активність, іммобілізація) [15]. Зниження харчового статусу призводить до недостатнього синтезу білка, розвитку дегенеративних процесів, мітохондріальної дисфункції й атрофії м'язових волокон, внаслідок чого відбувається втрата м'язової маси і сили [15]. На розвиток саркопенії також може впливати навколишнє середовище в ранньому дитячому віці, вага тіла при народженні і в дитинстві, яке прямо пов'язане з м'язовою масою і її функціональними можливостями в старшому віці [15, 16]. Крім того на розвиток саркопенії впливає недостатня вага, похилий вік, куріння сигарет, хронічна обструктивна хвороба легень (ХОЗЛ), атеросклероз відсутність фізичної активності [17, 18]. Також відіграє роль генетична схильність, чим пояснюються індивідуальні та групові відмінності в частоті розвитку саркопенії [19].

В основі патогенезу саркопенії лежить втрата м'язової маси [2, 20]. Зрілі м'язові волокна складаються з багатоядерних клітин, ще не здатні до поділу, тому зростання і регенерація м'язів відбуваються за рахунок проліферації клітин-сателітів. При саркопенії в першу чергу знижується кількість клітин-сателітів і волокон II типу, що призводить до неможливості здійснення пацієнтом швидких рухів. Будучи ключовою ланкою більшості клітинних процесів (забезпечення енергією, регуляція внутрішньоклітинного гомеостазу кальцію, активація клітинної проліферації), мітохондріальна дисфункція і подальша втрата цілісності мітохондрій в міоцитах призводять до зниження окислювальної здатності, наростання рівня окислативного стресу, пошкодження клітин і розвитку атрофії м'язових волокон [19]. Значну роль відіграють системне запалення, трансформація мітохондрій і їх взаємне посилення дегенеративного впливу на м'язи. У скелетних м'язах відбувається пошко-

дження транспортного ланцюга електронів, яке може визначатися фокально в міоцитах або в дискретних частинах окремої клітини, і призводить до зниження активності цитохрома С-оксидази і підвищенню активності сукцинат-дегідрогенази (СДГ) [19, 20].

Багато хто вважає саркопенію м'язовим аналогом остеопорозу в зв'язку з наявністю перехресних факторів ризику, загальних патофізіологічних механізмів розвитку, підходів в діагностиці і несприятливих наслідків. Вікове хронічне запалення призводить до зниження як м'язової маси, так і сили, а також до втрати кісткової маси, наприклад, до зниження рівня статевих стероїдів і гормону росту [21].

Саркопенія й остеопороз – залежні від віку, мультифакторіальні захворювання, які мають багато клініко-патогенетичних паралелей, що дозволяє думати про їх можливий взаємозв'язок. Під час старіння м'язові волокна зменшуються в розмірі і кількості, змінюється склад скелетних м'язів. Підвищена жирова інфільтрація в них призводить до саркопенічного ожиріння. При ньому надлишок жирової тканини визначає дисрегульовану продукцію кількох адипокінів, які в поєднанні з цитокінами створюють місцевий прозапальний статус. Крім того, через надмірну продукцію ліпідів відбувається інфільтрація жирових м'язів зі зниженням резистентності до інсуліну, що призводить до секреції прозапальних міокінів. Це посилює запалення жирової тканини і підтримує хронічне системне запалення, створюючи згубне порочне коло [21].

Також спостерігається зміна диференціювання мезенхімальних стовбурових клітин, яка характеризується високим диференціюванням адипоцитів, що призводить до зниження м'язового поновлення. Також статеві стероїди беруть участь в патогенезі саркопенії. Фактично, зниження рівня естрогену після менопаузи підсилює збільшення запальних маркерів (ІЛ-6 і ФНП-α), а оскільки міоцити експресують рецептори естрогену-β, було запропоновано прямий вплив естрогенів на м'язову масу [22, 23].

Остеопороз є поліетіологічним захворюванням, розвиток якого залежить від генетичної схильності, способу життя, фізичної активності, ендокринного статусу, наявності супутніх захворювань, прийому лікарських препаратів, старіння людини й індивідуальної тривалості життя. Кісткова тканина знаходиться в стані постійної зміни. Одночасно відбуваються два протилежні процеси: кісткоутворення і кісткова

резорбція, від балансу яких залежить МЩК, якість і міцність кістки. В умовах дефіциту естрогенів даний баланс зміщується в бік втрати кісткової маси. Однак дефіцит естрогенів не є єдиною причиною втрати МЩК, як вважали раніше [23]. Ремоделювання кісткової тканини залежить від стану фосфорно-кальцієвого обміну, паратгормону, вітаміну D, гормону росту, кальцитоніну, тиреоїдних гормонів, глюкокортикоїдів. В цілому, всі ефекти на стан метаболізму кісткової тканини реалізуються через основні регуляторні системи остеобластогенезу і остеокластогенезу (RANKL/RANK/OPG). Зміни експресії молекул-регуляторів остеобластогенезу і остеокластогенезу з віком призводять до зниження кісткової маси, МЩК і/або порушенням внутрішньої мікроархітектури, і, як наслідок, переломів при мінімальній травмі [24].

У розвитку обох станів ключову роль відіграють прозапальні цитокіни, які здатні індукувати не тільки кісткову резорбцію, а й м'язову атрофію. До м'язово-активних цитокінів або міоцитокінів відносять ФНП-α, ІЛ-1b, ІЛ-6, інтерферон G, які запускають катаболічні процеси з розвитком дисбалансу між синтезом і розпадом білків скелетної мускулатури, що призводить до її атрофії. До значущих чинників ризику відносяться функціональна недостатність суглобів, низька фізична активність, зниження рівня циркулюючих анаболічних гормонів, таких як гормони росту, андрогени, естрогени і дефіцит вітаміну D. Катаболічний ефект мають і глюкокортикоїди (ГК), які призводять до ГК-індукованої міопатії з остеопорозом. При дефіциті 25(OH) вітаміну D (менше 25 нмоль/л) ризик розвитку саркопенії збільшується в 2 рази [25]. Разом з тим призначення вітаміну D особам похилого віку попереджає розвиток саркопенії, функціональних порушень і знижує ризик падінь [26].

Патофізіологічна основа втрати м'язової маси і сили включає безліч чинників і шляхів, таких як фактори навколишнього середовища, гормональні зміни, втрата моторних нейронів і м'язових волокон, зниження синтезу білка і/або посилення катаболізму білка, активація запальних шляхів, зниження кількості сателітних клітин і мітохондріальна дисфункція. Активні форми кисню (mitochondrial reactive oxygen species (mtROS)) тісно пов'язані з окислювальним стресом у віковій м'язовій масі і силі. Відкладення mtROS в старих м'язах визначає пошкодження тканин, атрофію м'язів, м'язову дисфункцію і

збільшення фіброзної тканини. Більш того, мітохондрії діють безпосередньо на апоптоз, а їх зміни і mtROS сприяють деградації клітин, скороченню м'язових волокон і атрофії м'язів [27].

Було відзначено, що у саркопенії й остеопорозу є багато спільного в патогенезі, зокрема чутливість до зниженої секреції анаболічного гормону, підвищену активність запальних цитокінів, анаболічні або катаболічні молекули, що виділяються скелетними м'язами або кістковими клітинами (тобто міокінами і остеокінами) і, в кінцевому підсумку, зниження фізичної діяльності [28]. У зв'язку з цим було запропоновано ввести новий термін «остеосаркопенічне ожиріння» (OSO) [28]. Одним із критеріїв розвитку остеосаркопенії може бути інфільтрація жиру в м'язову тканину і кістковий мозок. Високі рівні розвитку жирової тканини кісткового мозку (marrow adipose tissue (MAT)) пов'язані з втратою кісткової маси і розвитком остеопорозу. MAT секретує адипоцитокіни і жирні кислоти, які є токсичними для довколишніх клітин, і, як результат, відбувається зменшення утворення і посилення резорбції кісткової тканини [5, 29].

Аналогічні процеси відбуваються в м'язових тканинах при інфільтрації їх жирами. Таким чином ще раз підтверджується спільність етіопатогенезу ураження м'язової і кісткової тканини, що дозволяє говорити про єдиний процес остеосаркопенії й остеосаркопенічного ожиріння [29]. На жаль, діагностика саркопенії продовжує бажати кращого. Однак, виходячи з даних, отриманих в дослідженнях, незважаючи на явну гіподіагностику даної патології, поширеність саркопенії оцінюється в 13 % у осіб від 60 до 70 років, і може досягати майже 50 % у людей старше 80 років [30]. На сьогоднішній день продовжує залишатися остаточно не вирішеним питання терапії остеосаркопенії. Однак, з огляду на спільність патофізіології цих захворювань, можна припустити, що терапевтичні стратегії в першу чергу повинні впливати на мішені, які мають вплив як на кісткову, так і на м'язову систему. Такими мішенями представляються ІФН-1, андрогени, селективні модулятори андрогенних рецепторів (SARM) або вітамін D, і/або мішені, які беруть участь у взаємодії між м'язами і кісткою, наприклад, інгібітори передачі сигналу активіну, що нейтралізують міостатинові антитіла, рекомбінантні похідні фоллістатину і розчинні рецептори активіну або міокініну [4].

Важливе значення в питаннях профілактики і лікування остеосаркопенії відіграє харчування. Так проводились дослідження впливу кальцію і білка на кістково-м'язову систему. При дослідженні кальцію був отриманий результат, який демонструє, що отримання кальцію з їжею і в якості добавок незначно впливає на мінеральну щільність кісткової тканини, тому терапевтична ефективність добавок, які містять кальцій, ще знаходиться в стадії вивчення. Однак, є рекомендації щодо вживання кальцію. Адекватним вважається споживання кальцію з їжею для оптимального здоров'я кісток в кількості 1000–1300 мг на день [31]. Якщо споживання кальцію буде нижче наведених цифр, літнім людям рекомендується додати його в харчових добавках з розрахунку 500–600 мг/день. Однак існують розбіжності щодо доповнення дієти більш високими дозами кальцію (> 2000 мг/день), оскільки це пов'язано зі збільшенням побічних ефектів з боку серцево-судинної системи у літніх людей у віці старше 50 років [31]. Важливу роль в питаннях остеосаркопенії відіграє білок, оскільки він не тільки є джерелом кісткового і м'язового матриксу, але і надає прямий вплив на регуляторні білки і фактори росту, сприяючи всмоктуванню кальцію, і беручи участь в придушенні паратгормону і вивільненню ІФР-1 [31].

У Фрамінгемі проводилося дослідження впливу дієтичного білка на кістки при остеопорозі. Результат дослідження показав, що низьке споживання білка пов'язане з втратою кісткової маси в проксимальних відділах стегна і хребта протягом 4 років [32, 33]. З інших досліджень були отримані дані, що низький рівень споживання білка ($\leq 0,45$ г/кг/день) у літніх людей у віці старше 65 років був безпосередньо пов'язаний з втратою м'язової маси і атрофією м'язів [32, 33], а помірне або високе споживання білка (> 1,0 г/кг/день) у людей 70–75 років сприяло більш високій працездатності нижніх кінцівок, ніж у тих, хто споживав 0,8 г/кг білка на день [33, 34]. З огляду на вищесказане, було запропоновано використання дієтичних добавок, що містять протеїн, у хворих з остеосаркопенією. В результаті клінічних досліджень були розроблені наступні рекомендації – щоденне споживання білка повинне становити 0,8 г/кг/день для здорового населення, незалежно від віку і статі. Для осіб, старших за 65 років, ця доза збільшується до 1,2 г/кг/день [32–34].

Важливими для лікування остеосаркопенії є фізичні вправи. Але не всі вправи корисні. Що

стосується остеопенії, то аеробні вправи і вправи з малим ударним навантаженням, такі як їзда на велосипеді або хода, не показали позитивного впливу на МЩК на будь-якій ділянці [35], однак вправи з обтяженням або вправи з високим ударним навантаженням, такі як хода, біг,

Висновки

Таким чином, спільність етіопатогенетичних факторів саркопенії і остеопорозу (метаболічні захворювання, такі як діабет, ожиріння, кахексія, а також хронічна ниркова недостатність, застійна серцева недостатність і хронічна обструктивна хвороба легень, чутливість до зниженої секреції анаболічного гормону, підвищена активність запальних цитокінів, анаболічні або катаболічні молекули, що виділяються скелетними м'язами або кістковими клітинами (тобто міокінами і остеокінами)), порушення жирового обміну речовин і, в кінцевому підсумку, зни-

теніс, тайцзи і танці [35], позитивно впливають на кістки, покращуючи МЩК [35, 36]. Крім того, було доведено, що вправи з навантаженням 3 рази на тиждень у огрядних людей похилого віку, які дотримуються дієти з обмеженням калорій, запобігають втраті м'язової маси [36].

ження фізичної активності, дозволяє говорити про наявність синдрому остеосаркопенії й остеосаркопенічного ожиріння. Ця ж спільність обумовлює практично ідентичні підходи в лікуванні та профілактиці даних захворювань, як окремо, так і за наявності вищевказаних синдромів (дієтотерапія, лікувальна гімнастика, активний спосіб життя, особливо в літньому віці, використання препаратів та харчових добавок, які містять протеїни і кальцій, профілактика і лікування основних захворювань, що призводять до розвитку даних захворювань, як окремо, так і у вигляді вищевказаних синдромів).

References (список літератури)

1. Shafiee Gita, Keshtkar Abbasali, Soltani Akbar, Ahadi Zeinab, Larijani Bagher and Heshmat Ramin. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* (2017) 16:21 doi 10.1186/s40200-017-0302-x.
2. Limpawattana Panita, Kotruchin Praew, Pongchaiyakul Chatlert Sarcopenia in Asia *Osteoporosis and Sarcopenia* 1 (2015) 92-97 doi: 10.1016/j.afos.2015.10.001.
3. La Tegola Luciana, Mattera Maria, Cornacchia Samantha, Cheng Xiaoguang, Guglielmi Giuseppe Diagnostic imaging of two related chronic diseases: Sarcopenia and Osteoporosis *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls* September 2018 Vol. 3, No. 3 p. 138-147 doi: 10.22540/JFSF-03-138.
4. Mizhgan F, Sharon L. Brennan-Olsen, Gustavo Duque Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease* 2019, Vol. 11: 1–15 doi: 10.1177/1759720X19867009.
5. Al Saedi Ahmed, Hassan Ebrahim Bani, Duque Gustavo The diagnostic role of fat in osteosarcopenia *Journal of Laboratory and Precision Medicine*. Vol 4 (February 2019) Retrieved from: <http://jlp.m.amegroups.com/article/view/4911/pdf>.
6. Edwards MH, Dennison EM, Sayer A Aihie, Fielding R, Cooper C Osteoporosis and Sarcopenia in Older Age. *Bone*. 2015 Nov;80:126-130. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.016.
7. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide *Osteoporosis International*. 2017 Oct;28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
8. Borba VZC, Costa TL, Moreira CA, Boguszewski CL Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders. *European journal of endocrinology* 2019 May 1;180(5):R185-R199. doi: 10.1530/EJE-18-0937.
9. Fornelli G, Isaia GC, D'Amelio P. Ageing, muscle and bone *Journal Gerontology & Geriatrics* 2016;64:75-80.
10. Choi YJ, Lee Y, Kim K-M, Park S, Chung Y-S. Higher free thyroxine levels are associated with sarcopenia in elderly Koreans. *Osteoporosis and Sarcopenia* 1 (2015): 127-133 doi: 10.1016/j.afos.2015.11.001.
11. Sheng Y, Ma D, Zhou Q, Wang L, Sun Minne, Wang S, Qi H, Liu J, Ding G, Duan Y Association of thyroid function with sarcopenia in elderly Chinese euthyroid subjects *Aging clinical and experimental*

- research 2019 Aug;31(8):1113-1120. doi: 10.1007/s40520-018-1057-z.
12. Kanis JA *Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report.* World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007 – 337 p.
 13. Cruz-Jentoft Alfonso J, Baeyens Jean Pierre, Bauer Jürgen M, Boirie Yves, Cederholm Tommy, Landi Francesco, Martin Finbarr C, Michel Jean-Pierre, Rolland Yves, Schneider Stéphane M, Topinková Eva, Vandewoude Maurits, Zamboni Mauro, Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034.
 14. Morley John E, Abbatecola Angela Marie, Argiles Josep M, Yeh Shing-Shing, Anker Stefan D, and others. The Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders Trialist Workshop. Sarcopenia with limited mobility: an international consensus. *Journal of the American Medical Directors Association* 2011 Jul;12(6):403-9. doi: 10.1016/j.jamda.2011.04.014.
 15. Limpawattana Panita, Kotruchin Praew, Pongchaiyakul Chatlert Sarcopenia in Asia *Osteoporosis and Sarcopenia* 1 (2015) 92-97 DOI: 10.1016/j.afos.2015.10.001.
 16. Beaudart C, Rizzoli R, Bruyere O, Reginster JY, Biver E. Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Archives of public health* 2014 Dec 18;72(1):45. doi: 10.1186/2049-3258-72-45.
 17. Lau EM, Lynn HS, Woo JW, Kwok TC, Melton 3rd L.J. Prevalence of and risk factors for sarcopenia in elderly Chinese men and women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 2005 Feb;60(2):213-216. doi: 10.1093/gerona/60.2.213.
 18. Lee JS, Auyeung TW, Kwok T, Lau EM, Leung PC, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older Chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology*, 2007;53(6):404-410. doi: 10.1159/000107355.
 19. Rolland Y, Czerwinski S, Van Kan GA, Morley JE, Cesari M, Onder G, Woo J, Baumgartner R, Pillard F, Boirie Y, Chumlea WMC, Vellas B. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The journal of nutrition, health & aging.* Aug-Sep 2008;12(7):433-50. doi: 10.1007/BF02982704.
 20. Sayer AA, Robinson SM, Pate HPL, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age and Ageing* 2013;42:145–150 doi: 10.1093/ageing/afs191.
 21. Greco EA, Pietschmann P, Migliaccio S Osteoporosis and sarcopenia increase frailty syndrome in the elderly. *Frontiers in endocrinology* 2019 Apr 24;10:255. doi: 10.3389/fendo.2019.00255.
 22. Tiidus PM. Benefits of Estrogen Replacement for Skeletal Muscle Mass and Function in Post-Menopausal Females: Evidence from Human and Animal Studies. *The Eurasian journal of medicine* 2011 Aug; 43(2): 109–114. doi: 10.5152/eajm.2011.24.
 23. Khosla S. Pathogenesis of Osteoporosis. *Translational endocrinology & metabolism* 2010 Apr;1(1):55–86. doi: 10.1210/TEAM.9781879225718.ch2.
 24. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects *The Journal of clinical investigation* 2005 Dec 1; 115(12): 3318–3325. doi: 10.1172/JCI27071.
 25. Rosen CJ. *The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis* Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279134>.
 26. Xia W-B, Xu L, Su H. Vitamin D deficiency and osteoporosis *International Journal of Rheumatic Diseases* 2008; 11 : 366–373 doi: 10.1111/j.1756-185X.2008.00398.x.
 27. Yakabe M, Ogawa S, Akishita M. Clinical Manifestations and Pathophysiology of Sarcopenia. *Biomedical Sciences*. Vol. 1, No. 2, 2015, pp. 10-17. doi: 10.11648/j.bs.20150102.11.
 28. Bruyère O, Cavalier E, Reginster J-Y. Vitamin D and osteosarcopenia an update from epidemiological studies. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*: November 2017 20(6):498-503 doi: 10.1097/MCO.0000000000000411.
 29. Kirk B, Miller S, Zanker J, Duque G. A clinical guide to the pathophysiology,

- diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas* 2020 Oct;140:27-33. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.012.
30. Edwards MH, Dennison EM, Sayer A Aihie, Fielding R, Cooper C Osteoporosis and Sarcopenia in Older Age. *Bone* 2015 Nov;80:126-130. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.016.
31. Kirk B, Zanker J, Duque G Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *Journal of Cachexia Sarcopenia Muscle* 2020 Jun; 11(3):609-618. doi: 10.1002/jcsm.12567.
32. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *Journal of bone and mineral research* 2000 Dec;15(12):2504-12. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.12.2504.
33. Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC, de Groot LCPGM High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2019 Jul 22;17:1101-1112. doi: 10.1016/j.csbj.2019.07.005.
34. Bonjour J-P. The dietary protein, IGF-I, skeletal health axis *Hormone molecular biology and clinical investigation*. 2016 Oct 1;28(1):39-53. doi: 10.1515/hmbci-2016-0003.
35. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zuniga C, Arai H, Boirie Y, Chen L-K, Fielding RA, Martin FC, Michel J-P, Sieber C, Stout JR, Studenski SA, Vellas B, Woo J, Zamboni M, Cederholm T. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748-59 doi: 10.1093/ageing/afu115.
36. Araz H, Eghbali E (2018) Osteosarcopenia and Physical Activity *Annals of Sports Medicine and Research* 5(1): 1130 Retrieved from: <https://www.jsmedcentral.com/SportsMedicine/sportsmedicine-5-1130.pdf>.

(received 06.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 06.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Малахов Володимир Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, Харківська область, 61176

Тягнирядко Андрій Костянтинович – кандидат медичних наук, асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківська медична академія післядипломної освіти

Проспект Науки 64А, кв. 126, м. Харків, Україна, 61103

e-mail: atagniradko@gmail.com

Ісаєва Ярослава Андріївна – лікар-ендокринолог, Куп'янська центральна районна лікарня, вул. Лікарняна, 2, м. Куп'янськ, Харківська область, 63701

Abstract

A. P. Denysenko,
O. O. Haikova,
R. A. Moskalenko,
*Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

**ROLE OF PATHOGENIC PROTEINS AND CHRONIC
INFLAMMATION IN THE OCCURRENCE OF ALZHEIMER'S
DISEASE (LITERATURE REVIEW)**

Alzheimer's disease is the most common form of dementia affecting up to 70% of all patients with dementia. Currently, the relevance of this neurodegenerative disease has increased due to its prevalence and lack of etiological and effective treatment. The consequence of this is an increase in the number of studies and scientific works aimed at studying this disease. The aim of the study was to analyze and systematize data on the prevalence, socioeconomic significance, theories of origin, as well as the role of pathogenic proteins in the development of Alzheimer's disease.

The authors searched for information in electronic databases such as PubMed and Google Scholar, with scientific papers and articles from the last 25 years on such key terms as Alzheimer's disease, β -amyloid, tau-peptide, metals, inflammation, S100 proteins.

There are more than 56 million people with Alzheimer's disease in the world and the risk increases with age. Among the causes of death, Alzheimer's disease ranks sixth, and the costs of care about person with this diagnosis are three times higher than for other diseases in the same age group. That is why this issue has significant socio-economic significance. Many hypotheses have emerged in recent decades. For a long time, the theory of β -amyloid aggregation and the theory of tau protein were considered main, but later the priorities began to change.

It has been found that the presence of pathogenic microorganisms can pose a risk for Alzheimer's disease. Also, some studies indicate the role of acetylcholine in the development of the disease, however, clinical trials have not confirmed this. There is a violation of metal homeostasis, which contributes to cognitive deficits and the development of neurodegeneration. Microglia, astrocytes and neurons are involved in the inflammatory process in Alzheimer's disease. There is a vicious circle when $A\beta$ causes vascular insufficiency, which in turn leads to an increase in $A\beta$ accumulation. Also there is evidence of a direct relationship between oxidative stress and neuronal dysfunction.

Undoubtedly, pathogenic proteins, including $A\beta$ -peptide, tau-peptide and proteins of the S100 family, play a leading role in the development of Alzheimer's disease.

Despite numerous studies, the causal or consequential role of various pathological factors and changes in Alzheimer's disease is still ambiguous and inconsistent. All this gives grounds for further scientific research in this direction.

Keywords: Alzheimer's disease, neurodegeneration, inflammation, amyloid, tau-peptide, metals, pathogenic proteins, pathogenic microorganisms.

Corresponding author: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

А. П. Денисенко,
О. О. Гайкова,
Р. А. Москаленко,
Сумський державний університет, м. Суми, Україна

РОЛЬ ПАТОГЕННИХ БІЛКІВ ТА ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ВИНИКНЕННІ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Хвороба Альцгеймера – найпоширеніша форма деменції, якою страждає до 70 % від всіх хворих на деменцію. Наразі актуальність цього нейродегенеративного захворювання зростає через його поширеність та відсутність етіологічного і ефективного лікування. Наслідком цього є зростання кількості досліджень і наукових праць націлених на вивчення цієї хвороби. Метою роботи було провести аналіз та систематизувати дані щодо поширення, соціально-економічного значення, теорій виникнення, а також ролі патогенних білків в розвитку хвороби Альцгеймера.

Автори провели пошук інформації в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, з науковими працями і статтями останніх 25 років за такими ключовими термінами, як хвороба Альцгеймера, β -амілоїд, тау-пептид, метали, запалення, білки S100.

У світі нараховують більше 56 мільйонів людей з хворобою Альцгеймера, її має кожен 10 житель США старше 65 років, причому з віком ризик збільшується. Серед причин смерті хвороба Альцгеймера займає шосту позицію, а витрати на хвору людину з таким діагнозом втричі перевищують за звичайні в тій же віковій групі. Саме тому це питання має значне соціально-економічне значення. Протягом останніх десятиліть було висунуто багато гіпотез виникнення хвороби. Довгий час ключовими вважалися теорія агрегації β -амілоїду та теорія білка тау, але згодом пріоритети почали змінюватися.

Було виявлено що наявність патогенних мікроорганізмів може становити ризик для виникнення хвороби Альцгеймера. Також деякі дослідження вказують на роль ацетилхоліну в розвитку хвороби, однак, дані клінічних випробувань це не підтвердили. Має місце порушення гомеостазу металів, що сприяє когнітивному дефіциту та розвитку нейродегенерації. Мікроглія, астроцити і нейрони беруть участь у запальному процесі при хворобі Альцгеймера. Наявне зачароване коло, коли А β спричиняє судинну недостатність, що в свою чергу призводить до збільшення накопичення А β . Є дані про пряму залежність між оксидативним стресом та дисфункцією нейронів. Безсумнівно в розвитку хвороби Альцгеймера провідну роль відіграють патогенні білки, в тому числі А β -пептид, тау-пептид та білки родини S100.

Незважаючи на численні дослідження, визначення причинної чи наслідкової ролі різноманітних патологічних чинників та змін

при хворобі Альцгеймера є досі неоднозначними і неостаточними. Все це дає підстави для подальшого наукового пошуку в цьому напрямку.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, нейродегенерація, запалення, амілоїд, тау-пептид, метали, патогенні білки, патогенні мікроорганізми.

Автор, відповідальний за листування: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Вступ

Хвороба Альцгеймера (надалі ХА) – найпоширеніша форма деменції, якою страждає до 70 % від всіх хворих на деменцію. Вперше це було зафіксовано в 1907 році доктором Алоїсом Альцгеймером. Доктор Альцгеймер повідомив про випадок з Огест Детер, жінкою середнього віку з деменцією та специфічними змінами в мозку [1]. Протягом наступних 60 років хвороба Альцгеймера вважалася рідкісним захворюванням, яке вражало людей віком до 65 років. Лише в 1970-х рр. Д-р Роберт Кацман заявив, що "стареча деменція" та ХА є однаковими станами і що жодна з них не була нормальною частиною старіння [2].

Наразі актуальність цього нейродегенеративного захворювання зросла через його поширеність та відсутність етіологічного і ефективного лікування. Наслідком цього є зростання кількості досліджень і наукових праць націлених на вивчення ХА.

Мета: аналіз та систематизація даних щодо поширення, соціально-економічного значення, теорій виникнення, а також ролі патогенних білків в розвитку ХА.

Матеріали та методи: автори провели пошук інформації щодо ХА в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, за останні 25 років за такими ключовими термінами, як хвороба Альцгеймера, β -амілоїд, тау-пептид, метали, запалення, білки S100.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність та соціально-економічне значення хвороби Альцгеймера.

Світова «спільнота» людей з ХА це 56 млн осіб. Їх кількість невідомо зростає, бо кожні 3 секунди виявляють новий випадок захворювання. Загальна орієнтовна вартість витрат за 2019 рік склала 1 трильон доларів США [3]. Це короткі відомості про хворобу у світі, проте існує більш інформативна статистична характеристика хвороби Альцгеймера – по Сполученим Штатам Америки. В США виявлено 5,8

млн хворих, з яких 5,6 млн пацієнти 65 років та старше. Тобто кожна 10 людина у віці старше 65 років має ХА [4].

З віком поширеність захворювання збільшується: 3 % – 65–74 років, 17 % – 75–84 років, 32 % – 85 і більше. Ймовірний ризик для людей віком 45 років складає 10,3 % для чоловіків та 19,5 % для жінок, а для 65 років – 11,6 % для чоловіків та 21,1 % для жінок. Було виявлено що жінки хворіють частіше (серед 5,8 млн хворих – жінок 3,6 млн, а чоловіків – 2,2 млн) [5].

Згідно інформації наданої Центром по контролю і профілактиці хвороб (надалі – CDC) 121 404 людини померло від ХА у 2017 році. CDC вважає, що людина померла від ХА, якщо у свідоцтві про смерть в переліку є ХА як основна причина смерті або визначається як «хвороба або травма, яка ініціювала зміни, що безпосередньо призводять до смерті» [6].

Серед причин смерті ХА займає 6-ту позицію, що по кількості більше ніж рак молочної залози та рак простати в сумі. Кількість смертей від ХА зростає і в 2018 році становила 146 % порівняно з 2000 роком. Смертність у 2017 році становила 37,3 на 100 000 населення, а 1 з 3 людей старшого віку помирає з ХА. Дослідження показують, що люди віком від 65 років і старше проживають в середньому від 4 до 8 років після діагностики ХА, але деякі живуть до 20 років. При цьому в середньому 40 % тривалості життя з захворюванням вони перебуватимуть у найбільш тяжкій формі ХА [7].

Загальна вартість догляду на одну людину з ХА впродовж життя (після поставленого діагнозу – ХА) складає \$350 тис. Витрати на людей у 2018 р. з ХА були втричі більші, ніж витрати для інших у тій же віковій групі (\$ 49 тис. на людину для осіб з деменцією у порівнянні з \$ 14 тис. на людину без деменції). Загальні витрати в 2018 р. становили приблизно \$234 мільярдів, а у 2019 р. оцінені у \$290 мільярдів [3].

Теорії виникнення хвороби Альцгеймера

Протягом останніх десятиліть було висунуто багато гіпотез виникнення ХА. Довгий час

ключовими вважалися теорія агрегації β -амілоїду та теорія білка тау, але згодом пріоритети почали змінюватися. Це можна прослідкувати за розподілом грантів Національного інституту старіння на базові дослідження ХА з 2008 по 2017 роки (Рисунок 1) [8].

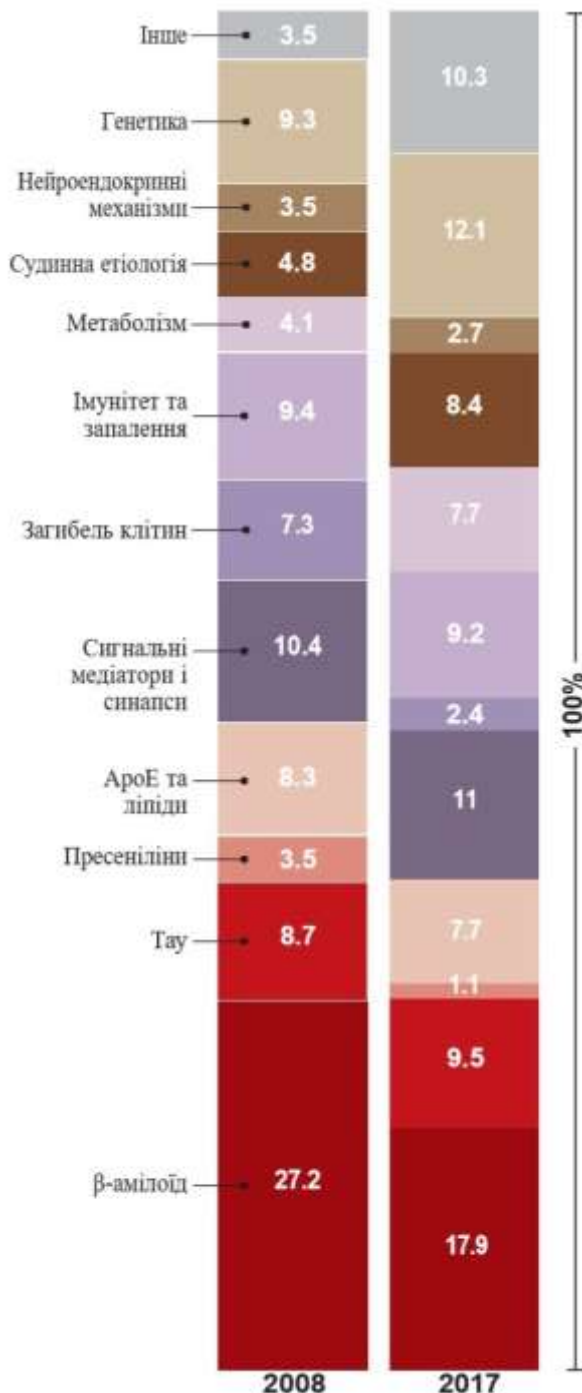


Рисунок 1 – Розподіл грантів Національного інституту старіння на базові дослідження хвороби Альцгеймера з 2008 по 2017 роки

Гіпотеза амілоїдного каскаду

Гіпотеза амілоїдного каскаду («амілоїдна гіпотеза») безсумнівно мала найбільший вплив на дослідження ХА протягом майже трьох десятиліть. Вона була вперше запропонована в 1991 р. Джоном Харді та Девідом Олсопом [9]. Амілоїдна гіпотеза постулює, що нейродегенерація при хворобі Альцгеймера, спричинена аномальним накопиченням амілоїдних бета ($A\beta$) бляшок у різних ділянках мозку [10]. Було запропоновано багато механізмів того, як саме накопичення $A\beta$ може викликати ХА. Серед них: токсичні ефекти, що пов'язані з порушенням синаптичної пластичності та втратами синаптичних зв'язків [11, 12]; зміни в регуляції гомеостазу кальцію, що призводять до синаптичних порушень [13, 14]; дисфункціональний аксональний транспорт [15]; функціональне збудження лізосом, ендоплазматичного ретикулула, апарату Гольджі та мітохондрій [16, 17]; індукція нейрозапалення та нейродегенерації [18]. Сумніви щодо основної ролі $A\beta$ в патогенезі ХА викликає наступне: погана кореляція між кількістю амілоїдних бляшок та зниження когнітивних функцій [19]; β -амілоїдні моделі ХА на тваринах не пояснюють утворення нейро-фібрилярних комплексів [20]; клінічні дослідження препаратів, що орієнтовані на β -амілоїд, виявляють незначну ефективність [21].

Невідповідність між амілоїдними бляшками та когнітивними порушеннями можна пояснити патогенною синергією між $A\beta$ і білком тау [22]. Моделі на тваринах не можуть точно відтворювати ХА через різницю між видами білка тау та короткий, на відміну від людей, термін життя гризунів. А на відсутність позитивних результатів клінічних випробувань могли вплинути такі фактори як: пізні стадії захворювання у досліджених осіб, націленість ліків лише на один певний вид білку $A\beta$, а також сама ефективність препаратів [23]. Спільна думка прихильників теорії полягає в тому, що це правильне лікування, але висока ефективність досягається лише при умові надання допомоги пацієнтам ранніх стадій захворювання [24].

Головним контраргументом щодо амілоїдної гіпотези є те, що у мозку багатьох людей похилого віку з нормальними когнітивними функціями також можуть виявлятися бляшки. Однак прихильники гіпотези мають правдоподібне пояснення: здорові люди, які мають такі бляшки, уже можуть мати пресимптоматичну стадію хвороби Альцгеймера. Також важливою знахід-

кою є те, що не всі бляшки є однакові. Численні дослідження припускають, що розчинні олігомери більш токсичні, ніж відкладені фіксовані бляшки, особливо з точки зору погіршення швидкості синаптичної передачі у ділянках мозку, що відповідають за формування пам'яті і механізми запам'ятовування [24].

Гіпотеза білка тау

Гіпотеза білка тау припускає, що він один є основним чинником, який ініціює всі подальші ланки патогенезу ХА. На відміну від амілоїдних бляшок, виникнення нейрофібрилярних комплексів, що містять в основному гіперфосфорильований білок тау, має більшу кореляцію із частотою прояву когнітивних порушень та з тяжкістю інших симптомів ХА [25]. Вважається, що тау-дисфункція в першу чергу спричиняється порушенням зв'язування мікротрубочок, що призводить до багатьох наступних ланок клітинної дисрегуляції, таких як порушення мітохондріального транспорту та інших функцій [26], синаптичний дефіцит [27], дефект аксонального транспортування [28] та посилене утворення гранул стресу [29].

Пропонується також роль тау в асоційованому з ХА нейрозападенні, де воно може бути як захисним так і шкідливим для функціонування ЦНС залежно від тривалості та реактивності [30]. Було запропоновано пріоноподібні механізми поширення тау-агрегатів, але це не пояснило всіх просторово-часових аспектів утворення нейрофібрилярних комплексів. А тому розповсюдження агрегатів тау в мозку все ще активно вивчається [31].

Генетичні дослідження показали, що мутації тау пов'язані з такими захворюваннями як лобно-скроневая дольова дегенерація з включеннями тау (FTLD-tau), хвороба Піка, прогресуючий над'ядерний параліч (PSP), кортикобазальна дегенерація (CBD) та хронічна травматична енцефалопатія без накопичення амілоїдів, але вони не пов'язані з ХА. Це свідчить про те, що патологія тау може бути наслідком, а не причиною початку ХА [32].

Також гіперфосфорильований тау можна виявити у мозку молодої людини за відсутності клубків вже у віці 14 років, що вказує на те, що розвиток патології тау не обов'язково залежить від віку та наявності ХА [33]. Це також свідчить про те, що сам по собі тау може бути недостатньою рушійною силою для початку ХА. Щоб

ускладнити ситуацію, захисний варіант АРОЕ при ХА, АРОЕ $\epsilon 2$, пов'язаний із підвищеним ризиком таких таупатичних розладів, як прогресуючий над'ядерний параліч (PSP) та кортикобазальна дегенерація (CBD) [34]. Якщо тау є пусковим механізмом для початку ХА, буде важко пояснити, наскільки захисні варіанти АРОЕ можуть бути фактором ризику таупатії. Кілька досліджень біомаркерів із використанням ліквору пацієнтів демонструють, що співвідношення, що включає $A\beta 42$ / загальний тау та $A\beta 42$ / фосфорильований тау, може точно вказувати на перехід від нормального до легкого когнітивного порушення та початку розвитку ХА, підтверджуючи важливість обох біомаркерів у діагностиці [35]. Роль гіперфосфорильованого білка тау в розвитку ХА схематично представлена на Рисунку 2 [36].

На сьогоднішній день досі незрозуміло, як $A\beta$ і тау взаємодіють, і як ці взаємодії призводять до проявів кінцевих когнітивних порушень, пов'язаних з ХА.

Інфекційна гіпотеза

Інфекційна гіпотеза («гіпотеза патогенного мікроорганізму» або «гіпотеза антимікробного захисту») припускає, що хронічне зараження вірусними, бактеріальними, грибовими агентами може бути пусковим механізмом для спорадичного розвитку ХА під час старіння. Протягом багатьох років у літературі на цю роль пропонували чимало патогенних мікроорганізмів: вірус простого герпесу типу 1 (HSV-1), генітальний герпес (HSV-2), людський герпесвірус 6А (HHV-6А) та HHV-7, вірус Епштейна-Барр (EBV), цитомегаловірус, вірус імунodefіциту людини (HIV), кишкові бактерії, *Helicobacter pylori*, пародонтальні патогени (бактерії, які спричиняють гінгівіт) та інші [37–40]. Ці патогени можуть проникати до ЦНС через гематоенцефалічний бар'єр, СМР, трійчастий нерв та орально-назальний шлях, або шляхом проникнення в шлунково-кишковий тракт [41]. Більше того, вони можуть виділяти токсини, що потім циркулюючи у мозку викликають порушення регуляції неврологічних функцій, що пов'язані з ХА [42]. Цю концепцію спочатку висував доктор Оскар Фішер, який був конкурентом доктора Альцгеймера, коли той самостійно повідомляв про спостереження патологічних ознак, пов'язаних з 12 випадками деменції у 1907 р. [43].

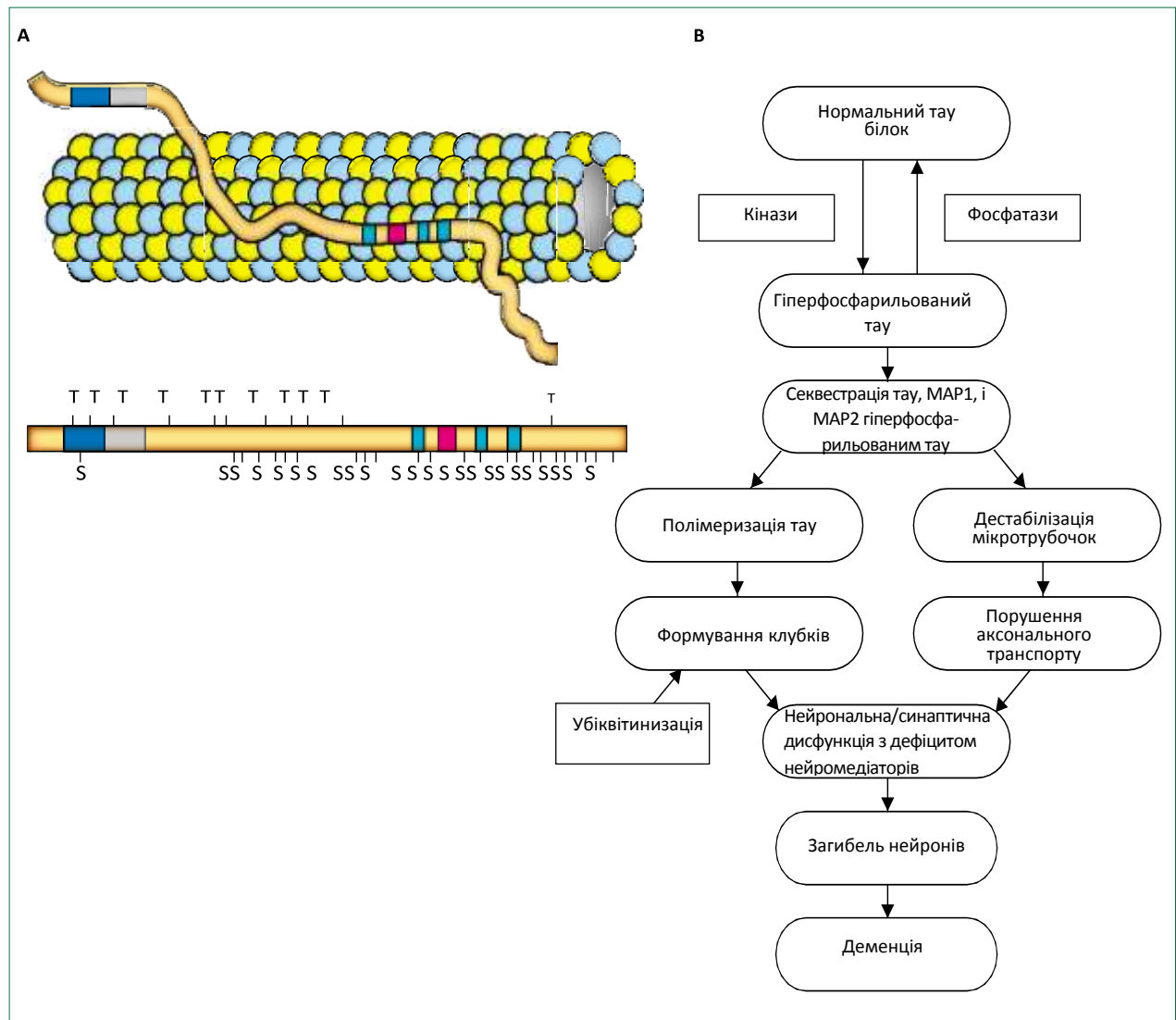


Рисунок 2 – Білок тау при хворобі Альцгеймера

А: Схематичне зображення білка тау, зв'язаного з мікротрубочкою через її домени. Показана найбільша з шести ізоформ тау, що містить чотири домени, що зв'язуються з мікротрубочками, і зрізані екзони 2 і 3. Нижче наведено схематичне зображення гіперфосфорильованого тау з місцями фосфорильовання, це або треонін (Т) або серин (S).

В: Блок-схема тау-гіперфосфорильовання та утворення клубків. Фосфорильовання тау регулюється балансом між множинними кіназами та фосфатами. Гіперфосфорильовані тау-секвестри нормального тау та інших асоційованих з мікротрубочками білків викликають розбирання мікротрубочок і порушують аксональний транспорт. Гіперфосфорильований тау також стає схильним до агрегації в нерозчинні фібрили, що утворює ще більші агрегати в клубках. Втрата стабілізації мікротрубочок і утворення клубків порушують нейрональну та синаптичну функції. Тау в клубках стає убіквітинованим для нелізосомальної деградації, але цей процес недостатньо ефективний, і уражені нейрони гинуть через накопичення клубків.

Докази для підтвердження інфекційної гіпотези вперше з'явилися в 1991 році від групи, яку очолила доктор Рут Ітжайкі. Незважаючи на це наукова спільнота майже не брала до уваги цю гіпотезу більше двох десятиліть. Скептицизм щодо патогенних мікроорганізмів у галузі ХА, ймовірно, походить від ранніх опублікованих

досліджень, які отримували дані з невеликих груп та розмірів вибірки, та суперечливих результатів різних груп [23].

Гіпотеза патогенного мікроорганізму отримала підтримку і в нещодавньому дослідженні, де було використано велику базу даних у кількох незалежних клінічних групах. Під час дос-

лідження було помічені часті випадки виникнення вірусних інфекцій у нормальному мозку людини. Цікаво, що ДНК та РНК деяких вірусних штамів, а саме людського герпесвірусу 6 (HHV-6) та герпесвірусу 7 (HHV-7), були більш поширеними у зразках з ХА [44].

Про ризик розвитку ХА також повідомлялося у зв'язку з хронічним пародонтитом у десятирічному ретроспективному популяційному дослідженні (Тайвань) у 9291 пацієнта з діагнозом хронічний пародонтит порівняно з 18 672 неінфікованими пацієнтами [45].

Ще одне дослідження, що відстежувало HSV-інфекцію у 8362 інфікованих осіб на відміну від 25 086 неінфікованих осіб, контрольованих за статтю та віком, у популяції Тайваню зафіксувало, що зараження HSV суттєво корелює з вищим ризиком розвитку деменції в подальшому житті, а антигерпетичне лікування може його значно зменшити. Хоча однозначних висновків щодо етіологічної ролі HSV-інфекції при ХА неможливо зробити, оскільки в дослідженні відсутній статус АРОЕ та клінічна характеристика ХА, а різке зниження ризику деменції при антигерпетичному лікуванні свідчить про те, що вірусна інфекція може бути серйозним фактором ризику, який збільшує ймовірність настання деменції, якщо її не лікувати [46].

Ще одним аргументом на користь інфекційної гіпотези може слугувати зв'язок між АРОЕ та патогенними мікроорганізмами. Хоча роль АРОЕ в ХА ще потребує подальших досліджень, на сьогоднішній день встановлено, що АРОЕ $\epsilon 4$ є найсильнішим фактором ризику розвитку спорадичної форми ХА [47]. Наприклад, результати, що вказують на позитивну кореляцію між інфекцією HSV1 та ризиком розвитку ХА, включають дисбаланс у носіях АРОЕ $\epsilon 4$ в групі з ХА та контролі; де було виявлено, що відсоток алелів АРОЕ $\epsilon 4$ був у 10 разів вищий, ніж у контрольній групі (у дослідженні серед 46 пацієнтів з ХА та 77 контрольних пацієнтів) [48].

Взаємодія мікроорганізмів та вірусів може провокувати виникнення токсичних метаболітів, які порушують епітеліальний бар'єр, впливають на роботу мозку, сприяють місцевому та системному запаленню та спричиняють порушення регуляції метаболізму триптофану в кишечнику, що впливає на продукцію нейромедіаторів, включаючи ацетилхолін, гамма-аміномасляну кислоту (ГАМК) та серотонін [49].

Шляхом комбінованого лікування антибіотиками було зменшено концентрація амілоїдних бляшок у мишей [50]. У трансгенних мишей, що не містять власної кишкової мікробіоти, спостерігалася різко знижена патологія зубного нальоту та як наслідок зменшення паталогічних амілоїдних бляшок [51]. Ці спостереження та експериментальні дослідження *in vivo* підтверджують думку, що патогенні мікроорганізми (бактерії, віруси, бактеріофаги тощо), що мешкають в організмі людини, можуть сприяти розвитку ХА. Паралельно з недавнім прогресом у підтримку інфекційної гіпотези була виявлена захисна фізіологічна роль А β як протигерпетичного агента [52].

Підсумовуючи, на сьогоднішній день докази на підтвердження інфекційної гіпотези вказують на те, що наявність патогенних мікроорганізмів може становити ризик для виникнення ХА; однак, через їх поширеність у людському організмі протягом усього життя, відсутні чіткі дані, що саме інфекція є причиною розвитку ХА. Подібно до амілоїдної гіпотези, антимікробна гіпотеза вказує на те, що накопичення А β є ключем до патогенезу ХА. Визначення причинної чи наслідкової ролі патогенної інфекції залишається без остаточної відповіді [23].

Холінергічна гіпотеза

Холінергічна гіпотеза була запропонована Peter Davies та A.J.F. Maloney у 1976 році. Вони вивчили та порівняли активність ключових ферментів синтезу нейромедіаторів, включаючи ацетилхолін, γ -аміномасляну кислоту, дофамін, норадреналін та 5-гідрокситриптамін у 20 ділянках мозку в групі з ХА та контрольній [53].

Активність декарбоксилази глутамінової кислоти, тирозингідроксилази, ароматичної аміно- та декарбоксилази, дофамін- β -гідроксилази та моноаміноксидази у всіх досліджуваних ділянках виявилася в межах норми. Активність холінацетилтрансферази в мозку з ХА була значно зниженою в мигдалинах, гіпокампі та корі [54]. Про це також повідомляли при інших неврологічних та психічних розладах, таких як хвороба Паркінсона (PD) та депресія [55].

Дослідження *in vitro* показали, що амілоїдний бета-пептид пригнічує холінергічну нейромедіацію [56]. Інші дослідження продемонстрували, що зменшення кількості нікотинових та мускаринових рецепторів ацетилхоліну, розташованих на пресинаптичних мембранах, знижує когнітивні функції [57].

Все це вказує на певну роль ацетилхоліну в розвитку ХА. Однак, дані клінічних випробувань, заснованих на тривалому введенні інгібіторів холінестерази пацієнтам з легкими когнітивними порушеннями, показали, що вони не зменшують ризик та не відтермінують початок розвитку ХА [58].

Гіпотеза впливу металів

Гомеостаз перехідних металів в ЦНС сильно порушується при хворобі Альцгеймера. Відбувається позаклітинне накопичення цинку та міді в амілоїді, а також заліза всередині нейронів. Лише самі ці порушення можуть суттєво сприяти когнітивному дефіциту та розвитку нейродегенерації. Зараз є вагомі докази того, що кожен з основних білків-учасників патології ХА має фізіологічно важливу взаємодію з перехідними металами: Аβ – це нейрональна фероксидаза, що взаємодіє з ферропортином, пресеніліни необхідні для імпорту $\approx 50\%$ клітинної міді і цинку, а тау сприяє експорту нейронного заліза, сприяючи виведенню Аβ на поверхню. Амілоїдна та тау-патологія виникає в середовищі постійного обміну металів, і як основні компоненти патології ХА можуть сприяти захворюванню внаслідок не виконання своїх транспортних ролей [59].

В амілоїдних бляшках спостерігається високий вміст міді (Cu), заліза (Fe) та цинку (Zn). Мікромолекулярні концентрації Zn^{2+} можуть призвести до осадження β-амілоїду при фізіологічному рН. Вікова гіперактивність транспортера ZnT3 у жінок пояснює більш підвищену частоту розвитку ХА, на відміну від чоловіків. Комплекси АβCu та бляшки, які зв'язані з Zn, можуть зменшити вироблення та токсичність H_2O_2 [60].

Мікромолекулярні концентрації Cu і Fe, з іншого боку, осаджують β-амілоїд при слабкокислому рН. Cu та Fe також є факторами, що впливають на β-амілоїд у процесі оксидативного стресу. Аβ завдяки зв'язуванню з Cu^{2+} та Fe^{3+} перетворює їх на Cu^+ і Fe^{2+} відповідно, а потім відбувається синтез H_2O_2 шляхом подвійного перенесення електронів на кисень. Так створюється ідеальне середовище для утворення високореактивних гідроксильних радикалів (OH $\cdot$). Таким чином, такі метали, як Zn, Cu та Fe, комплексно взаємодіють з β-амілоїдом. Однак ефективність хелатоутворюючих речовин, таких як кліохінол, при ХА була поставлена під сумнів [61].

Гіпотеза запалення

Мікроглія, астроцити і, можливо, меншою мірою нейрони, беруть участь у запальному

процесі при ХА. Аβ може активувати процеси у мікроглії, які призводять до збільшення експресії на поверхні клітин основного комплексу гістосумісності II (МНС II) поряд із посиленою секрецією прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1β (IL-1β), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин α (TNF α), а також хемокинів – інтерлейкін-8 (IL-8), запальний білок макрофагів-1 α (MIP-1 α) та білок хемоатриктант моноцитів-1 [62]. Аβ також індукуює фагоцитарну відповідь у мікроглії та експресію синтази оксиду азоту (NOS), що призводить до пошкодження нейронів. Мікроглія також може відігравати певну роль у деградації β шляхом виділення ферменту, що розщеплює інсулін (IDE) [63]. Астроцити також скупчуються в місцях відкладення β і виділяють інтерлейкіни, простагландини, лейкотрієни, тромбосани, фактори згортання та інгібітори протеази. Самі нейрони здатні виражати значно вищі рівні класичного шляху комплементу та прозапальних продуктів. Проте про причинну чи наслідкову роль нейрозапалення в патогенезі ХА питання залишається відкритим [64].

Нейроваскулярна гіпотеза

Гомеостаз в мозку залежить від доставки субстратів та дренажу відходів через кров; нейрони, астроцити та судинні клітини утворюють делікатну функціональну одиницю, яка підтримує цілісність будови та функції мозку [65]. Порушення мозково-судинної функції характерні як для цереброваскулярних патологій, так і нейродегенеративних захворювань, включаючи ХА [66]. У 1994 році було продемонстровано, що при ХА пошкоджується мозкова мікроциркуляторна система [67]. Виявлено, що Аβ може провокувати звуження мозкових артерій [68]. Нейровізуалізація у хворих на ХА продемонструвала, що дисфункція нервово-судинної системи виявляється до початку нейродегенерації [69].

Кліренс Аβ має вирішальне значення для підтримки його низької концентрації в мозку та цереброваскулярному кровообігу. В свою чергу зниження кровообігу у мозку може бути основною причиною збільшення відкладення Аβ у мозку при ХА [70]. Механізми, що задіяні в кліренсі Аβ з мозку, включають транспорт через ГЕБ та переміщення білка з ліквору та паренхіми у кров [71]. Якщо в цереброваскулярній системі є порушення, то це може перешкоджати кліренсу Аβ і призводити до збільшення його концентрації в мозку. Таким чином, можна передбачити зачароване коло, коли Аβ негативно

впливає на кровообіг, що, в свою чергу, зменшує кліренс Аβ і збільшує його токсичний ефект.

Іншою можливою ланкою судинної патології, що веде до розвитку ХА, може бути порушення ГЕБ [72]. Цей стан дозволяє білкам плазми, включаючи фібриноген, отримати доступ до паренхіми мозку [73], де вони сприяють запаленню та нейродегенерації. Також зменшення кровотоку може призвести до гіпоксії тканин та індукції фактору HIF-1α. Цей фактор транскрипції може активувати γ-секретазу, що призведе до збільшення продукції Аβ [74].

Таким чином, виникає зачароване коло, коли Аβ спричиняє судинну недостатність, що в свою чергу призводить до збільшення накопичення Аβ.

Гіпотеза мітохондріального каскаду

У 2004 році Swerdlow та Khan вперше запропонували гіпотезу мітохондріального каскаду [75] і заявили, що мітохондрії можуть впливати на експресію та обробку APP та накопичення Аβ при ХА.

Гіпотеза включає три основні частини. По-перше, вихідна мітохондріальна функція людини визначається генетичним успадкуванням. По-друге, швидкість вікових змін мітохондрій визначається спадковими та екологічними факторами. Більш того, зниження функції та ефективності мітохондрій зумовлює фенотипові прояви старіння [76]. По-третє, мітохондріальна функція змінюється у осіб з ХА.

Оксидативний стрес визначається як «дисбаланс прооксидантів та антиоксидантів та пов'язане з цим порушення окисно-відновних процесів з пошкодженням макромолекул» [77]. Оксидативний стрес головним чином спричинений підвищеним рівнем вільних радикалів, включаючи супероксид-аніон радикали ($O_2^{\cdot-}$), перекис водню (H_2O_2), гідроксильні радикали ($HO^{\cdot}$), оксид азоту (NO) та пероксинітрил ($ONOO^{\cdot}$). ХА також характеризується дефіцитом антиоксидантної здатності. Активність ферментів Cu/Zn супероксиддисмутази знижується, і спостерігається дефіцит глутатіону. Таким чином, вільні радикали здатні спричинити пошкодження клітин без протидії антиоксидантів [78]. До появи клінічних симптомів ХА та проявів патології Аβ є дані, що продукція активних форм кисню збільшується через пошкодження мітохондрій [79]. Рівень як мтДНК, так і цитохромоксидази зростає при ХА, а кількість інтактних мітохондрій значно зменшується [80]. Є

дані про пряму залежність між оксидативним стресом та дисфункцією нейронів [81].

Патогенні білки

Аβ-пептид

Амілоїд-β був вперше виділений Джорджем Гленнером у 1984 році. Разом зі своїм колегою Кейном Вонгом Гленнер показав, що він утворений з більшого білка, який називається білком-попередником амілоїду (APP) [24]. У результаті послідовної ферментативної дії β-секретази та γ-секретази на трансмембранний білок-попередник амілоїду (APP) утворюються амілоїдні бета-пептиди, що складаються з 39–43 залишків амінокислот [82].

Довжина Аβ-пептиду змінюється на С-кінці відповідно до структури розщеплення APP. Найбільш розповсюдженою є ізоформа Аβ₄₀, далі – Аβ₄₂, яка за своєю природою гідрофобна і агрегується швидше, ніж Аβ₄₀ [83]. Всі аутосомно-домінантні мутації локалізовані у трьох генах: APP, PSEN1 та PSEN2. Останні два кодують каталітичну субодиницю комплексу γ-секретази. Ці мутації незмінно пов'язані зі збільшенням синтезу та накопичення схильного до агрегації пептиду Аβ₄₂ [84].

Тау-пептид

Білок тау був відкритий в середині 70-х років 20 століття при вивченні процесу утворення мікротрубочок. Білок тау є одним з основних компонентів нейроцитоскелета, який визначає морфологію та забезпечує структурну підтримку нейронів [85]. Білки тау складають сімейство з шести варіантів ізоформ склад яких у діапазоні від 352–441 амінокислоти. Найдовша ізоформа в ЦНС має чотири повтори (R1, R2, R3 та R4) і дві вставки (441 амінокислота в цілому), тоді як найкоротша ізоформа має три повтори (R1, R3 та R4) і не має вставки (352 амінокислоти) [61].

Білок тау переважно локалізується в аксонах нейронів дорослих за нормальних фізіологічних умов. Також він є у дендритах, плазматичній мембрані, комплексі Гольджі, ендоплазматичному ретикулумі, ядрі та ядерці [86]. Функції тау виходять за межі мікротрубочок та включають роль у регулюванні функції синапсів [87], захист РНК і ДНК в ранній реакції на стрес [88], і вплив на нуклеоцитоплазматичний транспорт шляхом безпосередньої взаємодії з нуклеопоринами [89].

Більшість досліджень зосереджені на гіперфосфорилюванні тау, оскільки ці патологічні форми схильні до агрегації та мають домінуючий вплив на токсичність [90]. Гіперфосфори-

лювання тау глікогенсинтазкіназою 3 β (GSK-3 β), циклінозалежною кіназою (cdk5) призводить до дестабілізації мікротрубочок з подальшим відокремленням тау та самоагрегацією в парні гвинтові нитки та нейрофібрилярні комплекси [91].

На додаток до гіперфосфорилювання, ацетилювання та глікозилювання тау можуть також посилювати патологію тау, пов'язану з ХА, тоді як модифікація тау O-GlcNAc, ймовірно, є захисною і, як виявляється, зменшує патологічну дію білка на декількох моделях [92]. Повідомлялося про додаткові посттрансляційні модифікації, такі як усічення [93], убіквітинізація [94] та нітрування [95].

Білки родини S100

Білки S100 – це сімейство низькомолекулярних кальційзв'язуючих білків, які експресуються різними способами. Вони беруть участь у безлічі внутрішньоклітинних функцій, включаючи проліферацію клітин, диференціювання, фосфорилювання білків, складання та розбирання цитоскелета та гомеостаз кальцію у клітинах. Білки S100 впливають на когнітивні процеси в здоровому мозку і відіграють роль у роз-

витку та підтримці нейронів. В патологічні стани вони можуть експресуватись у клітинному типі, де вони не експресуються в звичайних умовах [96].

Крім того, деякі білки S100 секретуються і регулюють функції клітин автокринним або паракринним шляхом шляхом активації поверхневих рецепторів, таких як рецептор RAGE, тим самим сприяючи передачі сигналів NF- κ B, важливого пускового механізму запальних процесів, рекрутування та активації клітинних проти-запальних ефекторів [97].

Хоча S100 білків не є цитокінами in stricto sensu, у цих випадках вони виконують такі функції і виступають як позаклітинні сигнали тривоги або як фактори, пов'язані з пошкодженням молекулярного малюнка (DAMP), які можуть бути корисними або згубними залежно від концентрації та молекулярної та клітинної групи. Із двадцяти п'яти протеїнів S100, описаних на сьогоднішній день, декілька присутні в мозку, і з них сім були причетні до шляхів розвитку ХА: S100B, S100A1, S100A6, S100A7, S100A8, S100A9 та S100A12 (Таблиця 1) [98, 99].

Таблиця 1 – Роль білків S100 при хворобі Альцгеймера

Білок	Вплив
S100B	Дія залежить від його концентрації. При наномолярній концентрації S100B виявляє нейротрофічні ефекти, що призводить до сприяння виживанню нейронів та ефективно захищає клітини від А β -опосередкованої цитотоксичності. При мікромольних концентраціях S100B має шкідливі ефекти, що викликають нейрональний апоптоз. S100B також регулює внутрішньоклітинний рівень вільного кальцію в нейронах та астроцитах.
S100A1	Індукує фосфорилювання глікоген-синтази кінази 3 (GSK3), що бере участь в метаболізмі глікогену та транскрипції генів. Гіперактивація GSK3 також пов'язана з погіршенням пам'яті та іншими ознаками, пов'язаними з ХА. Зв'язується з кохapersоном Hsp90, який присутній поблизу олігомерів А β , запобігаючи А β -індукованій синаптичній втраті та нейронній смерті в первинних нейронах.
S100A6	Позитивно корелює з фенотипом ХА. S100A6 виконує функцію секвестрування цинку, чим попереджує його токсичність.
S100A7	Збільшується експресія у пацієнтів з легким когнітивними порушеннями і у хворих з ХА.
S100A8	Зв'язує безпосередньо А β 40 і перешкоджає утворенню амілоїдів, але ніякого ефекту при агрегації А β 42 не спостерігається.
S100A9	Активізує в реактивній мікроглії регульований білком р38 мітоген-активованій протеїнкіназний каскад, NF- κ B або кальцій-залежну передачу сигналу, бере участь у виробленні прозапальних цитокінів (IL-1 та TNF-) та iNOS. Індукція S100A9 регулює розповсюдження невритів, міграцію клітин, і гомеостаз кальцію.
S100A12	Асоційований із амілоїдними бляшками, реактивною глією та нейронами в мозку спорадичних хворих та хворих на спадкову форму ХА.

Висновки

У зв'язку зі загальним старінням світової людської популяції соціально-економічне значення хвороби Альцгеймера зростає через збільшення кількості пацієнтів та зростання фінансових видатків на їх лікування та догляд.

Протягом останніх десятиліть було висунуто багато гіпотез виникнення хвороби Альцгеймера. До найбільш поширених гіпотез відноситься теорія білкової агрегації β -амілоїду білка тау та білків родини S100. Вчені також розглядають

інфекційну, холінергічну, запальну, нейроваскулярну гіпотези та гіпотези впливу іонів металів та мітохондріального каскаду з окисативним стресом.

Незважаючи на численні дослідження, визначення причинної чи наслідкової ролі різноманітних патологічних змін при хворобі Альцгеймера залишається без остаточної відповіді. Все це дає основи для подальшого наукового пошуку в цьому напрямку.

References (список літератури)

1. Graeber MB, Kösel S, Egensperger R, Banati RB, Müller U, Bise K, Hoff P, Möller HJ, Fujisawa K, Mehraein P. Rediscovery of the case described by Alois Alzheimer in 1911: historical, histological and molecular genetic analysis. *Neurogenetics*. 1997 May;1(1):73-80. <https://doi.org/10.1007/s100480050011>
2. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017 Oct;23(9-10):818-831. doi: 10.1017/S135561771700100X
3. Joseph Gaugler, Bryan James, Tricia Johnson, Allison Marin, and Jennifer Weuve, 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's Association, 2020. 94 p.
4. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, et al. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology* 2010;75:786-91.
5. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census. *Neurology* 2013;80(19):1778-83.
6. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. CDC WONDER online database: About Underlying Cause of Death, 1999-2018. Available at. <https://wonder.cdc.gov/ucd-icd10.html>. Accessed February 14, 2020
7. Tejada-Vera B. Mortality from Alzheimer's disease in the United States: Data for 2000 and 2010. National Center for Health Statistics Data Brief, No. 116. National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD; 2013.
8. Kaiser J. (2018). The Alzheimer's gamble. *Science*, 361(6405), 838–841.
9. Hardy J. & Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 12, 383–388 (1991). DOI: 10.1126/science.361.6405.838
10. Hardy JA, Higgins GA, 1992. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256, 184–185. DOI: 10.1126/science.1566067
11. Mucke L, Selkoe DJ. Neurotoxicity of amyloid beta-protein: synaptic and network dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006338.; DOI: 10.1101/cshperspect.a006338
12. Tu S, Okamoto S, Lipton SA, Xu H. Oligomeric Abeta-induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2014;9:48. DOI: 10.1186/1750-1326-9-48
13. Mattson MP. ER calcium and Alzheimer's disease: in a state of flux. *Sci Signal*. 2010;3:pe10. doi: 10.1126/scisignal.3114pe10
14. Ferrarelli LK. New connections: amyloid-beta, calcium, and the synapse. *Sci Signal*. 2017;10. doi: 10.1186/s40035-018-0139-3
15. Choi H, Kim HJ, Kim J, Kim S, Yang J, Lee W, Park Y, Hyeon SJ, Lee DS, Ryu H, Chung J, Mook-Jung I. Increased acetylation of Peroxiredoxin1 by HDAC6 inhibition leads to recovery of Abeta-induced impaired axonal transport. *Mol Neurodegener*. 2017;12:23. doi: 10.1186/s13024-017-0164-1
16. Joshi G, Chi Y, Huang Z, Wang Y. Abeta-induced Golgi fragmentation in Alzheimer's disease enhances Abeta production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:E1230–9; DOI: 10.1073/pnas.1320192111

17. Park J, Choi H, Min JS, Kim B, Lee SR, Yun JW, Choi MS, Chang KT, Lee DS. Loss of mitofusin 2 links beta-amyloid-mediated mitochondrial fragmentation and Cdk5-induced oxidative stress in neuron cells. *J Neurochem.* 2015;132:687–702. DOI: 10.1111/jnc.12984
18. Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ. Human amyloid beta-induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia.* 2006;53:484–90. DOI: 10.1002/glia.20306
19. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD. Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA.* 2000;283:1571–7. DOI: 10.1001/jama.283.12.1571
20. Jankowsky JL, Zheng H. Practical considerations for choosing a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener.* 2017;12:89. DOI: 10.1186/s13024-017-0231-7
21. Cummings J. Lessons learned from Alzheimer Disease: clinical trials with negative outcomes. *Clin Transl Sci.* 2018;11:147–52. doi: 10.1111/cts.12491
22. Malek-Ahmadi M, Perez SE, Chen K, Mufson EJ. Neuritic and diffuse plaque associations with memory in non-cognitively impaired elderly. *J Alzheimers Dis.* 2016;53:1641–52. doi: 10.3233/JAD-160365
23. Li, H., Liu, C., Zheng, H. et al. Amyloid, tau, pathogen infection and antimicrobial protection in Alzheimer's disease – conformist, nonconformist, and realistic prospects for AD pathogenesis. *Transl Neurodegener* 7, 34 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0139-3>
24. Makin S. (2018). The amyloid hypothesis on trial. *Nature*, 559(7715), S4–S7. DOI: 10.1038/d41586-018-05719-4
25. Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, Bouras C, Kovari E, Perl DP, Morrison JH, Gold G, Hof PR. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2003;60:1495–500. DOI: 10.1212/01.wnl.0000063311.58879.01
26. Cheng Y, Bai F. The Association of tau with Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2018;12:163. DOI: 10.3389/fnins.2018.00163
27. Liao D, Miller EC, Teravskis PJ. Tau acts as a mediator for Alzheimer's disease-related synaptic deficits. *Eur J Neurosci.* 2014;39:1202–13 DOI: 10.1111/ejn.12504
28. Talmat-Amar Y, Arribat Y, Parmentier ML. Vesicular Axonal Transport is Modified In Vivo by Tau Deletion or Overexpression in Drosophila. *Int J Mol Sci.* 2018;19. doi: 10.3390/ijms19030744
29. Brunello CA, Yan X, Huttunen HJ. Internalized tau sensitizes cells to stress by promoting formation and stability of stress granules. *Sci Rep.* 2016;6:30498. <https://doi.org/10.1038/srep30498>
30. Woodling NS, Andreasson KI. Untangling the web: toxic and protective effects of Neuroinflammation and PGE2 signaling in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci.* 2016;7:454–63 DOI: 10.1021/acscchemneuro.6b00016
31. Frost B, Jacks RL, Diamond MI. Propagation of tau misfolding from the outside to the inside of a cell. *J Biol Chem.* 2009;284:12845–52. DOI: 10.1074/jbc.M808759200
32. Holtzman DM, Carrillo MC, Hendrix JA, Bain LJ, Catafau AM, Gault LM, Goedert M, Mandelkow E, Mandelkow EM, Miller DS, Ostrowitzki S, Polydoro M, Smith S, Wittmann M, Hutton M. Tau: from research to clinical development. *Alzheimers Dement.* 2016;12:1033–9.
33. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 2011;121:171–81 DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.018
34. Zhao N, Liu CC, Van Ingelgom AJ, Linares C, Kurti A, Knight JA, Heckman MG, Diehl NN, Shinohara M, Martens YA, Attrebi ON, Petrucelli L, Fryer JD, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Caselli RJ, Sanchez-Contreras MY, Rademakers R, Murray ME, Koga S, Dickson DW, Ross OA, Bu G. APOE epsilon2 is associated with increased tau pathology in primary tauopathy. *Nat Commun.* 2018;9:4388. DOI: 10.1038/s41467-018-06783-0
35. Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, Cairns NJ, Morris JC, Holtzman DM, Fagan AM. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.*

- 2013;12:957–65. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70194-7
36. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006 Jul 29;368(9533):387-403. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69113-7
37. Fulop T, Itzhaki RF, Balin BJ, Miklossy J, Barron AE. Role of microbes in the development of Alzheimer's Disease: state of the art - an international symposium presented at the 2017 IAGG congress in San Francisco. *Front Genet*. 2018;9:362. doi: 10.3389/fgene.2018.00362
38. Doulberis M, Kotronis G, Thomann R, Polyzos SA, Boziki M, Gialamprinou D, Deretzi G, Katsinelos P, Kountouras J. Review: impact of helicobacter pylori on Alzheimer's disease: what do we know so far? *Helicobacter*. 2018;23. doi: 10.3390/microorganisms8060894
39. Harris SA, Harris EA. Molecular mechanisms for herpes simplex virus type 1 pathogenesis in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:48. doi: 10.3389/fnagi.2018.00048
40. Itzhaki RF, Lathe R, Balin BJ, Ball MJ, Bearer EL, Braak H, Bullido MJ, Carter C, Clerici M, Cosby SL, Del Tredici K, Field H, Fulop T, Grassi C, Griffin WS, Haas J, Hudson AP, Kamer AR, Kell DB, Licastro F, Letenneur L, Lovheim H, Mancuso R, Miklossy J, Otth C, Palamara AT, Perry G, Preston C, Pretorius E, Strandberg T, Tabet N, Taylor-Robinson SD, Whittum-Hudson JA. Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2016;51:979–84. doi: 10.3233/JAD-160152
41. Dando SJ, Mackay-Sim A, Norton R, Currie BJ, St John JA, Ekberg JA, Batzloff M, Ulett GC, Beacham IR. Pathogens penetrating the central nervous system: infection pathways and the cellular and molecular mechanisms of invasion. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27:691–726. DOI: 10.1128/CMR.00118-13
42. Harding A, Gonder U, Robinson SJ, Crean S, Singhrao SK. Exploring the association between Alzheimer's Disease, Oral Health, Microbial Endocrinology and Nutrition. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:398. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00398
43. Buxbaum JN. Alzheimer's Disease: It's more than Aβ. *FASEB J*. 2017;31:2–4.
44. Readhead B, Haure-Mirande JV, Funk CC, Richards MA, Shannon P, Haroutunian V, Sano M, Liang WS, Beckmann ND, Price ND, Reiman EM, Schadt EE, Ehrlich ME, Gandy S, Dudley JT. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus. *Neuron*. 2018;99:64–82 e67. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>
45. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched cohort study. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9:56. doi: 10.1186/s13195-017-0282-6
46. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Chiang CP, Yeh CB, Huang SY, Lu RB, Chang HA, Kao YC, Yeh HW, Chiang WS, Chou YC, Tsao CH, Wu YF, Chien WC. Antiherpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections - a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Neurotherapeutics*. 2018;15:417–29. DOI: 10.1007/s13311-018-0611-x
47. Yamazaki Y, Painter MM, Bu G, Kanekiyo T. Apolipoprotein E as a therapeutic target in Alzheimer's Disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2016;30:773–89. DOI: 10.1007/s40263-016-0361-4
48. Itzhaki RF, Lin WR, Shang D, Wilcock GK, Faragher B, Jamieson GA. Herpes simplex virus type 1 in brain and risk of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349:241–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)10149-5
49. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's Disease - a critical review. *Mol Neurobiol*. 2018. DOI: 10.1007/s12035-018-1188-4
50. Minter MR, Hinterleitner R, Meisel M, Zhang C, Leone V, Zhang X, Oyler-Castrillo P, Zhang X, Musch MW, Shen X, Jabri B, Chang EB, Tanzi RE, Sisodia SS. Antibiotic-induced perturbations in microbial diversity during post-natal development alters amyloid pathology in an aged APPSWE/PS1DeltaE9 murine model of Alzheimer's disease. *Sci Rep*.

- 2017;7:10411. DOI: 10.1038/s41598-017-11047-w
51. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fak F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T. Reduction of Aβ amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep*. 2017;7:41802. doi: 10.1038/srep41802
52. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, Rodriguez AS, Mitchell T, Washicosky KJ, Gyorgy B, Breakefield XO, Tanzi RE, Moir RD. Alzheimer's Disease-associated beta-amyloid is rapidly seeded by Herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron*. 2018;99:56–63 e53. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.06.030
53. Davies P & Maloney AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2, 1403 (1976).]. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
54. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR. & Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Curr. Neuropharmacol*. 14, 101–115 (2016).
55. White P. et al. Neocortical cholinergic neurons in elderly people. *Lancet* 1, 668–671 (1977).
56. Kar S, Issa AM, Seto D, Auld DS, Collier B, Quirion R, 1998. Amyloid β-peptide inhibits high-affinity choline uptake and acetylcholine release in rat hippocampal slices. *J. Neurochem*. 70, 2179–2187. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1998.70052179.x
57. Whitehouse PJ, Martion AM, Marcus KA, Zweig RM, Singer HS, Price DL, Kellar KJ, 1988. Reductions in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Arch. Neurol*. 45, 722–724.
58. Barage SH & Sonawane KD (2015). Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*, 52, 1–18.
59. Bush AI. (2012). The Metal Theory of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 33(s1), S277–S281.
60. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 18. 2003;26:207-14.
61. Mohandas E, Rajmohan V and Raghunath B. (2009) Neurobiology of Alzheimer's Disease. *Indian Journal of Psychiatry*, 51, 55-61.
62. Moore AH, O'Banion MK. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1627–56.
63. Ballatore C, M-Y Lee V, Trojanowski JQ. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience* 2007;8:663-72.
64. Toppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:289–305.
65. Guo S & Lo EH. Dysfunctional cell-cell signaling in the neurovascular unit as a paradigm for central nervous system disease. *Stroke* 40, S4-S7 (2009)].
66. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci*. 5, 347–360 (2004).
67. Buee L. et al. Pathological alterations of the cerebral microvasculature in Alzheimer's disease and related dementing disorders. *Acta Neuropathol* 87, 469–480 (1994).
68. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T & Mullan M. beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 380, 168–171 (1996).
69. Knopman D S. & Roberts R. Vascular risk factors: imaging and neuropathologic correlates. *J. Alzheimer's. Dis*. 20, 699–709 (2010).
70. Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, Evans AC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Epidemic spreading model to characterize misfolded proteins propagation in aging and associated neurodegenerative disorders. *PLoS Comput Biol*. 2014;10(11):e1003956.
71. Zhao Z, Nelson AR, Betsholtz C, Zlokovic BV. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell*. 2015;163(5):1064–1078.
72. Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*. 2015;85(2):296–302.
73. Deane R, et al. RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*. 2003;9(7):907–913.
74. Villa JC, et al. Nontranscriptional role of Hif-1α in activation of γ-secretase and notch signaling in breast cancer. *Cell Rep*. 2014;8(4):1077–1092.

75. Swerdlow RH & Khan SM. A "mitochondrial cascade hypothesis" for sporadic Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses* 63,8–20 (2004).
76. Ross JM. et al. Germline mitochondrial DNA mutations aggravate ageing and can impair brain development. *Nature* 501, 412–415 (2013).
77. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 8, 1865–1879 (2006).
78. Aliev G, Smith MA, Seyidov D, Neal ML, Lamb BT, Nunomura A, 13. et al. The Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Cerebrovascular Lesions in Alzheimer's Disease. *Brain Pathol* 2002;12:21-35.
79. Uttara B, Singh AV, Zamboni P & Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr. Neuropharmacol.* 7, 65
80. Hirai K et al. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 21, 3017–3023 (2001).
81. Kamat PK. et al. Mechanism of oxidative stress and synapse dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: understanding the therapeutics strategies. *Mol. Neurobiol.* 53, 648–661 (2016).
82. Coulson, E.J., Paliga, K., Beyreuther, K., Masters, C.L., 2000. What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem. Int.* 36, 175–184.
83. Perl DP, 2010. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J. Med.* (New York) 77, 32–42.
84. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2013;12:92–104.
85. Kosik KS, "The molecular and cellular biology of tau," *Brain Pathology*, vol. 3, no. 1, pp. 39–43, 1993
86. Sotiropoulos I, Galas MC, Silva JM, Skoulakis E, Wegmann S, Maina MB, Blum D, Sayas CL, Mandelkow EM, Mandelkow E, Spillantini MG, Sousa N, Avila J, Medina M, Mudher A, Buee L. Atypical, non-standard functions of the microtubule associated tau protein. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5:91.
87. Pooler AM, Noble W, Hanger DP. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neuropharmacology.* 2014;76(Pt A):1–8.
88. Violet M, Chauderlier A, Delattre L, Tardivel M, Chouala MS, Sultan A, Marciniak E, Humez S, Binder L, Kayed R, Lefebvre B, Bonnefoy E, Buee L, Galas MC. Prefibrillar tau oligomers alter the nucleic acid protective function of tau in hippocampal neurons in vivo. *Neurobiol Dis.* 2015;82:540–51.
89. Eftekharzadeh B, Daigle JG, Kapinos LE, Coyne A, Schiantarelli J, Carlomagno Y, Cook C, Miller SJ, Dujardin S, Amaral AS, Grima JC, Bennett RE, Tepper K, DeTure M, Vanderburgh CR, Corjuc BT, DeVos SL, Gonzalez JA, Chew J, Vidensky S, Gage FH, Mertens J, Troncoso J, Mandelkow E, Salvatella X, Lim RYH, Petrucelli L, Wegmann S, Rothstein JD, Hyman BT. Tau protein disrupts nucleocytoplasmic transport in Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2018;99:925–40 e927.
90. Hu W, Zhang X, Tung YC, Xie S, Liu F, Iqbal K. Hyperphosphorylation determines both the spread and the morphology of tau pathology. *Alzheimers Dement.* 2016;12:1066–77.
91. Henry, W., Querfurth, M.D., LaFerla, F.M., 2010. Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 362, 329–344.
92. Tracy TE, Gan L. Acetylated tau in Alzheimer's disease: An instigator of synaptic dysfunction underlying memory loss: Increased levels of acetylated tau blocks the postsynaptic signaling required for plasticity and promotes memory deficits associated with tauopathy. *Bioessays.* 2017;39.
93. Zhang Z, Song M, Liu X, Kang SS, Kwon IS, Duong DM, Seyfried NT, Hu WT, Liu Z, Wang JZ, Cheng L, Sun YE, Yu SP, Levey AI, Ye K. Cleavage of tau by asparagine endopeptidase mediates the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2014;20:1254–62.
94. Cripps D, Thomas SN, Jeng Y, Yang F, Davies P, Yang AJ. Alzheimer diseasespecific conformation of hyperphosphorylated paired helical filament-tau is polyubiquitinated through Lys-48, Lys-11, and Lys-6 ubiquitin conjugation. *J Biol Chem.* 2006;281:10825–38.

95. Reyes JF, Geula C, Vana L, Binder LI. Selective tau tyrosine nitration in nonAD tauopathies. *Acta Neuropathol.* 2012;123:119–32.
96. Mrak RE and Griffinbc WS. (2001). The role of activated astrocytes and of the neurotrophic cytokine S100B in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 22, 915-922.
97. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW and Heizmann CW. (2009). Binding of S100 proteins to RAGE: An update. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research* 1793, 993-1007.
98. Cristóvão JS, Gomes CM. S100 Proteins in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019 May 16;13:463. doi: 10.3389/fnins.2019.00463. PMID: 31156365; PMCID: PMC6532343.
99. Chang KA, Kim HJ, Suh YH. The role of S100a9 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: the therapeutic effects of S100a9 knockdown or knockout. *Neurodegener Dis.* 2012;10(1-4):27-9.

(received 14.11.2020, published online 29.12.2020)

(одержано 14.11.2020, опубліковано 29.12.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Денисенко Анастасія Петрівна – студентка шостого курсу Медичного інституту СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: andenisenko98@gmail.com; тел.: +38(050)948-14-69).

Гайкова Ольга Олексіївна - студентка п'ятого курсу Медичного інституту СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: haikova.helga@gmail.com; тел.: +380(50)915-29-10).

Москаленко Роман Андрійович - доктор медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua; тел.: +38(097)9802731)

Наукове видання

Eastern Ukrainian Medical Journal

Науковий журнал

e-mail: eumj@med.sumdu.edu.ua
<http://eumj.med.sumdu.edu.ua>

Стиль та орфографія авторів збережені

Технічний редактор – Коваль М. В.

Комп'ютерне складання та верстання – Красько Н. А.

Художник-оформлювач – Коваль М. В.

Підписано до друку 29.12.2020. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 17,5.
Наклад 100 пр. Замовлення № _____

Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру
ДК № 3062 від 17.12.2007.

Надруковано у друкарні СумДУ
Вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007.