

ISSN: 2663-5909 (друк)
2664-4231 (онлайн)



EASTERN
U KRAINIAN
M EDICAL
J OURNAL

eumj.med.sumdu.edu.ua

8 - 3 (2020)



ISSN 2663-5909



83

9 772663 590006

© Sumy State University

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

**EASTERN UKRAINIAN
MEDICAL JOURNAL**

**СХІДНОУКРАЇНСЬКИЙ
МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**

Том 8 № 3' 2020
Volume 8 № 3' 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.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

**Ю. А. Ткаченко, Ю. В. Шкатула,
Ю. О. Бадіон, С. Е. Лекішвілі, Я. В. Хижня**

242

СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПРАВЦЯ

**Y. Tkachenko, Y. Shkatula, Y. Badion,
S. Lekishvili, Y. Khizhnya**

CURRENT CONCEPTS IN THE
MANAGEMENT OF TETANUS

**Ю. А. Боднарчук, М. В. Хижняк,
О. О. Потапов, Н. Г. Чопик**

249

БІОХІМІЧНІ ТА БІОМЕХАНІЧНІ
ОБґРУНТУВАННЯ РЕПАРАТИВНОЇ
РЕГЕНЕРАЦІЇ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ У
ХВОРИХ З ДЕГЕНЕРАТИВНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ХРЕБТА

**J. A. Bodnarchuk, M. V. Khyzhnjak,
O. O. Potapov, N. G. Chopik**

BIOCHEMICAL AND BIOMECHANICAL
SUBSTANTIATION OF REPARATIVE
REGENERATION OF INTERVERTEBRAL
DISCS IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE
DISC DISEASES

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

В. Б. Фурдела, І. С. Сміян, М. Я. Фурдела
МЕТАБОЛІЧНО ЗДОРОВЕ ТА НЕЗДОРОВЕ
ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ
МЕДИЦИНИ

255

V. Furdela, I. Smiian, M. Furdela

METABOLICALLY HEALTHY AND
UNHEALTHY OBESITY IN CHILDREN FROM
THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED
MEDICINE

Л. М. Стрільчук, О. О. Зімба, І. Б. Жакун
ЗМЕНШЕННЯ БІЛРУБІНУ СИРОВАТКИ ЯК
НЕСПРИЯТЛИВИЙ МАРКЕР УРАЖЕННЯ
СЕРЦЯ ТА СУДИН

268

L. M. Strilchuk, O. O. Zimba, I. B. Zhakun

DECREASE IN SERUM BILIRUBIN AS AN
UNFAVORABLE MARKER OF
CARDIOVASCULAR DISORDERS

В. П. Литовченко

276

V. P. Litovchenko

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЗАХОДИ КОНТРОЛЮ В
СТОМАТОЛОГІЇ В УМОВАХ COVID-19

PREVENTION AND CONTROL MEASURES IN
DENTISTRY UNDER COVID-19 CONDITIONS

Т. С. Гурбанова

286

T. S. Hurbanova

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ
ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНА В
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕДИКО-
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА АНАМНЕСТИЧНИХ
ХАРАКТЕРИСТИК

PREDICTION OF OUTCOME IN PATIENTS
WITH FRACTURES OF THE PROXIMAL
FEMUR DEPENDING ON MEDICAL AND
EPIDEMIOLOGICAL AND ANAMNESTIC
CHARACTERISTICS

**І. Д. Дужий, Г. І. П'ятикоп, І. Я. Гресько,
О. В. Кравець, О. О. Перерва, О. Л. Ситнік**

299

**I. D. Duzhiy, H. I. Piatykop, I. Ya. Gresko,
O. V. Kravets, O. O. Pererva, O. L. Sytnik**

FEATURES OF DIAGNOSIS OF EXTERNAL
DIROFILARIASIS

В. І. Поцелуєв	307	V. I. Potseluev
ОЦІНКА ТА ВПЛИВ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ НА СТАН ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ОБ'ЄДНАНИХ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ГРОМАД		ASSESSMENT AND INFLUENCE OF A FAMILY PHYSICIAN ON THE HEALTH STATUS OF THE POPULATION OF AMALGAMATED TERRITORIAL COMMUNITIES
А. В. Бережна, С. Д. Новіков, Т. О. Чумаченко	314	A. V. Berezhna, S. D. Novikov, T. O. Chumachenko
МОНІТОРИНГ ВИКОРИСТАННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ ВЕНОЗНИХ КАТЕТЕРІВ У ХІРУРГІЧНОМУ СТАЦІОНАРІ		MONITORING OF PERIPHERAL VENOUS CATHETERIZATION AT THE SURGICAL HOSPITAL
І. М. Лукавенко	324	I. M. Lukavenko
ПОЛІМОРФІЗМ PVUІІ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЕСТРАДІОЛУ АЛЬФА ЯК ПОКАЗНИК ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНУ ДИСПЛАЗІЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ		PVUІІ POLYMORPHISM IN THE ESTROGEN RECEPTOR ALPHA GENE AS AN INDICATOR FOR SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH BENIGN MAMMARY DYSPLASIA
В. С. Личко	334	V. Lychko
БІОФІЗИЧНІ МАРКЕРИ ІНФАРКТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ		BIOPHYSICAL MARKERS OF ISCHEMIC STROKE

Abstract

Y. Tkachenko,
Y. Shkatula,
Y. Badion,
S. Lekishvili,
Y. Khizhnya,

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

CURRENT CONCEPTS IN THE MANAGEMENT OF TETANUS

The study focuses on the problem of severe tetanus cases, which continue to be reported worldwide. The population of countries with low vaccination rates, including Ukraine, is particularly at risk. Despite the increase in the level of DPT vaccination in our country among adults and children, it remains insufficient, which leads to the registration of new cases of tetanus.

The aim of the study was to analyze the main directions in the treatment of tetanus. The authors searched for information in electronic databases such as MEDLINE/Pub Med and Google Scholar for the last 20 years. The search was performed on such terms as tetanus, treatment, benzodiazepines, tetanus immunoglobulin (medical topics). The main components of modern treatment are analyzed in the paper, which include removal of the pathogen by careful surgical treatment of wounds, rational antibiotic therapy. Drugs of choice for the eradication of vegetative forms of the pathogen are benzylpenicillin and metronidazole, but can also be used antibacterial drugs of other groups (macrolides, tetracyclines, cephalosporins). Specific immunotherapy with tetanus immunoglobulin can neutralize the toxin that freely circulates in the blood. Those who do not have vaccination data are also indicated for the introduction of tetanus toxoid. Intrathecal administration of anti-tetanus immunoglobulin remains a debatable issue. In the treatment of convulsions, drugs of the benzodiazepine group are preferred. Infusions of high doses of magnesium, dexmetomedin, baclofen, propofol or their combination can also be used. In the case of severe muscular rigidity, muscle relaxants of nondepolarizing action are used. If the spasms are prolonged, botulinum toxin A may be recommended as an injection into peripheral muscles. B-blockers (esmolol), dexmetomedin, clonidine are used to overcome autonomic dysfunction of the nervous system. Supportive therapy is important. It is aimed at providing the patient with complete nutrition. Adequate ventilation with early tracheostomy helps to avoid complications of prolonged intubation.

The above methods can significantly reduce mortality from tetanus from 100% (in the absence of treatment) to 10%–20%.

Keywords: tetanus, management, benzodiazepines, magnesium sulfate, tetanus immunoglobulin, tracheostomy.

Corresponding author: y.tkachenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме**Ю. А. Ткаченко,****Ю. В. Шкатула,****Ю. О. Бадіон,****С. Е. Лекішвілі,****Я. В. Хижня,***Сумський державний університет, м. Суми, Україна***СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ В ЛІКУВАННІ ПРАВЦЯ**

Дослідження присвячене проблемі поширення випадків важких форм правця, які продовжують реєструватися по всьому світу. Особливо схильне до ризику захворюти населення країн з низьким рівнем вакцинації, включаючи і Україну. Незважаючи на зростання рівня вакцинації АКДП в нашій країні серед дорослих і дітей, він залишається недостатнім, що призводить реєстрації нових випадків правця.

Метою дослідження був аналіз основних напрямків в лікуванні правця. Автори провели пошук інформації в електронних базах даних, таких як MEDLINE/Pub Med і Google Scholar за останні 20 років. Пошук проводився за такими термінами, як правець, лікування, бензодіазепіни, протиправцевий імуноглобулін, магnezії сульфат, трахеостомія (медичні тематичні рубрики). В роботі проаналізовано основні компоненти сучасного лікування, які включають видалення збудника шляхом ретельної хірургічної обробки ран, раціональну антибіотикотерапію. Препаратами вибору для знищення вегетативних форм збудника є бензилпеніцилін і метронідазол, але також можуть бути використані антибактеріальні препарати інших груп (макроліди, тетрацикліни, цефалоспорини). Специфічна імунотерапія протиправцевим імуноглобуліном дозволяє нейтралізувати токсин, що вільно циркулює в крові. Особам, які не мають даних про вакцинацію, також показано введення правцевого анатоксину. Дискусійним питанням залишається інтратекальне введення протиправцевого імуноглобуліну. У лікуванні судом перевагу мають препарати групи бензодіазепінів. Також можуть бути використані інфузії високих доз магnezії, дексметомедіна, баклофена, пропофолу або їх комбінація. При вираженій м'язовій ригідності використовуються міорелаксанти недеполяризуючої дії. У разі розвитку тривалого спазму може бути рекомендований ботулотоксин А у вигляді ін'єкції в периферичні м'язи. Для боротьби з автономною дисфункцією нервової системи застосовуються b-блокатори (есмолол), дексметомедін, клонідин. Важливе значення має підтримуюча терапія, спрямована на забезпечення хворого повноцінним харчуванням. Адекватна вентиляція з проведенням ранньої трахеостомії дозволяє уникнути ускладнень тривалої інтубації.

Перераховані вище методи дозволяють істотно знизити летальність від правця зі 100% (у разі відсутності лікування) до 10%–20%.

Ключові слова: правець, лікування, бензодіазепіни, сульфат магnezію, протиправцевий імуноглобулін, трахеостомія.

Автор, відповідальний за листування: y.tkachenko@med.sumdu.edu.ua

Introduction

According to the European Center for the Prevention and Control of Disease in the European Union, 82 cases of tetanus were recorded in 2017, 54% of cases were reported in Italy and Poland [1]. There were no reported cases of this disease in 10 countries: Germany, Belgium, Finland, etc., where the level of vaccinated people ranged from 91 to 98%. In the world in 2017, 86% of infants were

vaccinated with 3 doses of DTP vaccine. At the same time, according to the Ministry of Health of Ukraine in 2017, about half of children under 18 months of age were not vaccinated against diphtheria, pertussis and tetanus and less than half of adults underwent routine booster vaccination against the mentioned infections. And although by 2018 the total level of DTP vaccination among adults and children in Ukraine has grown to 69%

(in 2017 – 50%), cases of tetanus are regularly recorded in the country. So in Ukraine in 2018, 17 cases of this disease were registered [2].

The seriousness of the problem lies in the high mortality rate, which among infectious diseases is second only to botulism and pulmonary plague. Mortality cannot be reduced due to the development of complications associated with the action of the bacterial toxin. The overall incidence of tetanus deaths varies between 10% and 70%, depending on the treatment, age and general health of the patient. Without hospitalization and intensive treatment, mortality is almost 100% among elderly and pediatric patients. When conducting the most optimal treatment, mortality can be reduced to 10%–20% [3].

Evidence of a successful tetanus control program worldwide is a reduction in infant mortality. If in 1988, 787 000 newborns died from tetanus, then in 2015, 34 000 died, that is, mortality due to large-scale vaccination decreased on 96% [3].

Purpose: analysis of the main recommendation devoted to the treatment of tetanus.

Methods: The authors searched for information in electronic databases such as MEDLINE/Pub Med and Google Scholar for the last 20 years. The search was performed on such terms as tetanus, management, benzodiazepines, tetanus immunoglobulin, magnesium sulfate, tracheostomy (medical topics).

Research results and discussion:

Tetanus treatment is supportive and in most cases should be carried out in intensive care units. The treatment strategy is based on the following therapies principles:

- eradication of the pathogen to prevent further secretion of the toxin;
- neutralization of the toxin outside the CNS by specific immunotherapy;
- detoxification therapy to neutralize the toxin that has already entered the CNS cells;
- therapy of muscle rigidity and convulsive syndrome;
- reducing of autonomic dysfunction;
- other supportive measures of intensive care [4].

Etiopathogenetic treatment consists in thorough primary surgical treatment of the wound, as well as antibiotic eradication of *Clostridium tetani*. Properly performed surgical treatment of wounds leads to a significant elimination of the pathogen. The debatable issue is the use of antibiotic therapy to protect from vegetative forms. This type of

treatment is not primary, because the vegetative form of bacteria multiplies locally and is not disseminated through blood and lymph (as opposed to a toxin). According to the recommendations of the European protocols, penicillin and metronidazole should be used as antibiotic prophylaxis and treatment, but tetracyclines, macrolides, clindamycin, cephalosporins and chloramphenicol can also be effective [5]. However, benzylpenicillin is a GABA antagonist and enhances the action of tetanospasmin, causing convulsions. Therefore, metronidazole has been proposed as an alternative to the treatment [6]. According to studies by other authors, the use of metronidazole, benzylpenicillin, and penicillin benzathine was characterized by approximately the same efficacy and prognosis [7].

Specific immunotherapy by the human anti-tetanus immunoglobulin TIG is administered in the treatment of tetanus (3,000 to 6,000 IU). TIG is also indicated in the treatment of tetanus neonatorum [8]. The antitoxin is given for inactivation any free tetanus toxin. The toxin that has been taken up into CNS is probably not available to the TIG. Anti-tetanus serum can be used in the absence of specific human anti-tetanus immunoglobulin; however, its administration is often accompanied by severe allergic manifestations. It is necessary to take into account the presence of pyrogenic substances in horse serum. In addition, anti-tetanus serum is characterized by instability, which can lead to a decrease in antitoxin levels during storage of the drug [9, 10]. Anti-tetanus serum is recommended in the dose 50,000 to 100,000 U. Also tetanus toxoid (TT) is administrated for patients without a history of primary vaccination in dose 0.5 ml by intramuscular injection, a second dose 1–2 months later, and a third dose 6–12 months after first injection [8]. Human polyvalent intravenous immunoglobulin is recommended only for prophylaxis tetanus, not for treatment due to the variable levels of tetanus antitoxin [11].

According to some authors, an intrathecally administered epidural or subarachnoid drug anti-tetanus immunoglobulin increased the survival of patients with a generalized form of tetanus, probably blocking the transmission of toxin within the synapses. The benefits from receiving intrathecal antitoxin are - decrease in mortality and complications (nosocomial infection, myocardial infarction, hyper- and hypotension), improvement of long-term outcomes [12, 13, 14]. One of the variants for specific treatment is the simultaneous

administration of intramuscular (3000 IU) and intrathecal (1000 IU) TIG, which led to a decrease in the severity of convulsive syndrome and a decrease in the hospital stay [15]. Although, according to other authors, the effectiveness of intrathecal administration of anti-tetanus immunoglobulin has not been proven [16].

Another problem in treatment of tetanus is associated with great difficulties related to muscle spasms relief. Benzodiazepines are the standard choice for the treatment of tetanus muscle spasms due to their anticonvulsant, sedative and muscle relaxant effects. For adults, diazepam is administered intravenously with a gradual increase in dose by 5 mg every 2-6 hours. In some cases, large doses of up to 600 mg/day are required. The initial dose of diazepam for children is 0.1–0.2 mg/kg. Lorazepam may also be used in increments of 2 mg [5].

In cases of severe spasms, it is possible to use magnesium sulfate in the form of a continuous infusion while maintaining the level of this electrolyte in the blood from 2 to 4 mmol/l. The smallest number of patients receiving magnesium therapy needed mechanical ventilation. The mechanism of action of magnesium sulfate is the presynaptic blockade of nerve impulses and the stabilization of the autonomic nervous system by inhibiting the secretion of catecholamines and reducing the sensitivity of receptors to their effects. The recommended loading dose of magnesia for adult patients is 40 mg/kg in 30 minutes, then a maintenance dose of 2 g/hour [13, 17, 18].

To stop the convulsive syndrome, baclofen, which is a centrally acting muscle relaxant, a derivative of gamma-aminobutyric acid (GABA-b stimulator), can also be used. It blocks polysynaptic spinal reflexes, reducing muscle tension. Oral administration of this drug is not effective (it does not cross the blood-brain barrier). However, its intrathecal administration can reduce muscle tone, especially in combination with benzodiazepines. The disadvantage of intrathecal administration of baclofen is the risk of secondary infection of the central nervous system and respiratory depression, requiring respiratory support [13]. Endolumbally administered baclofen can be successfully combined with epidurally administered fentanyl and bupivacaine. Using this method, the authors were able to reduce both pain and spasmodic syndrome [19].

The use of a dexdor (dexmedetomidine) – selective alpha-2 adrenergic agonist has not been

fully studied. Some authors provide observations of a decrease in the frequency and severity of convulsive syndrome and a decrease in the dosage of sedation drugs when using it. In addition, it successfully helps overcome autonomic dysfunction, stopping the manifestations of arterial hypertension and tachycardia. The development of bradyarrhythmia, which requires a dose reduction, may be a side effect [20, 21].

The combined use of propofol and dexdor, described by a team of authors, also demonstrated efficacy in the treatment of convulsive syndrome and autonomic disorders without the use of muscle relaxants and other anticonvulsants [22].

With the ineffectiveness of the above methods of dealing with the convulsive syndrome, muscle relaxants are recommended. Pancuronium, traditionally used in such cases, can enhance the dysfunction of the autonomic nervous system, because it inhibits the reuptake of catecholamines, leading to the development of tachyarrhythmias and arterial hypertension. At the same time, pipecuronium and rocuronium are more preferable, because they have a more prolonged effect and less often cause autonomic disorders. Rocuronium at a dose of 10 mg/kg/min in combination with midazolam can be successfully used for obstinate convulsion to benzodiazepines [20, 23].

Botulinum toxin A can also be used to treat muscle stiffness and spasms, which inhibits acetylcholine release and skeletal muscle hyperactivation. Injections into the temporalis and masseter muscles were used to overcome trismus, and in the cricopharyngeal muscles to stop dysphagia. Botulinum toxin A was also administered to treat painful neck stiffness by injecting it into the trapezius, levator scapula and sternocleidomastoid muscle. These measures prevented the development of aspiration pneumonia, facilitated oral hygiene and food intake [24, 25]. In addition the successful use of botulinum toxin A to manage long-term joint deformities by injection of this agent in peripheral muscle has been reported too [26].

Autonomic dysfunction is characterized by overactivity of the both sympathetic and parasympathetic nervous system. It is manifested through lability of pulse and blood pressure, profuse sweating and hyperpyrexia. The use of magnesium sulfate or morphine is recommended to overcome vegetative instability. The prescription of β -blocker esmolol is in priority. Propranolol is no longer used due to the risk of hypotension and

sudden death [5]. The antisymphathetic effect of dexmedetomidine is associated with blocking the release of norepinephrine by stimulation of the presynaptic α -2 receptor. It explains its efficacy in maintaining hemodynamic stability [27, 28]. Clonidine (the central α -receptor agonist) decreases peripheral arteriolar tone and has also been used to manage cardiovascular instability [29].

Supportive care should be provided, including keeping patients in a calm environment. A

Conclusions

For the management of generalized forms of tetanus, the evidence favours the administration of the human anti-tetanus immunoglobulin binding the unbound toxin, use the benzodiazepines for controlling muscle spasm, esmolol for autonomic

minimum of sensory stimulation will help avoid muscle cramps. For enteral feeding, a gastrostomy tube is preferred over a nasogastric tube, as it can provoke gastroesophageal reflux. For adequate ventilation, early tracheostomy is recommended, because prolonged endotracheal intubation is associated with immobility of vocal cord, subglottic stenosis and laryngeal granuloma. Anticoagulant therapy should be prescribed in advance to prevent thromboembolism [30, 31, 32].

instability and early tracheostomy for airway management. For eradication of the pathogen and prevention further secretion of the toxin all tetanus-prone wounds should undergo surgical debridement and adequate antibiotic therapy should be provided.

References (список літератури)

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Tetanus. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/tetanus-annual-epidemiological-report-2017>
2. WHO Immunological Basis for Immunization Series Module 3: Tetanus Update 2018. Retrieved from: <https://www.who.int/immunization/documents/ISBN9789241513616/en/>
3. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Tetanus. Retrieved from: <https://www.who.int/immunization/diseases/tetanus/en/>
4. Itzhak Brook. Current concepts in the management of Clostridium tetani infection. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2008;6:3, 327-336, doi:10.1586/14787210.6.3.327
5. Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies, WHO Technical Note, 2010. Retrieved from: https://www.who.int/diseasecontrol_emergencies/publications/who_hse_gar_dce_.2/en/.
6. Communicable Disease Management Protocols, 2017. Retrieved from: <http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/>
7. Ganesh Kumar AV, Kothari VM, Krishnan A, Karnad DR. Benzathine penicillin, metronidazole and benzyl penicillin in the treatment of tetanus: a randomized, controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol*. 2004;98:59–63. doi: 10.1179/000349804225003037
8. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. Retrieved from: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/
9. Farrer JJ, Yen LM, Cook T. et al. Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(3):292–301. doi: 10.1136/jnnp.69.3.292
10. Thwaites CL. Tetanus. *Practical Neurology*. 2002;2(3):130–7.
11. Lee DC, Lederman HM. Anti-tetanus toxoid antibodies in intravenous gamma globulin: an alternative to tetanus immune globulin. *J Infect Dis*. 1992;166:642–645. doi:10.1093/infdis/166.3.642
12. Loan, Huynh & Yen, Lam & Thwaites. A Pilot Study to Assess Safety and Feasibility of Intrathecal Immunoglobulin for the Treatment of Adults with Tetanus. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99(2): 323–326. doi: 10.4269/ajtmh.18-0153
13. Rodrigo C, Fernando D, Rajapakse S. Pharmacological management of tetanus an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(2): 217. doi: 10.1186/cc13797
14. Geeta MG, Krishnakumar P, Mathews L. Intrathecal tetanus immunoglobulins in the management of tetanus. *Indian J Pediatr*. 2007, 74, 43–45 doi: 10.1007/s12098-007-0025-y

15. Miranda-Filho Dde B, Ximenes RA, Barone AA, Vaz VL, Vieira AG, Albuquerque VM. Randomised controlled trial of tetanus treatment with anti-tetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *BMJ*. 2004;328:615. doi: 10.1136/bmj.38027.560347.7C.
16. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Retrieved from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tetanus/facts>
17. Govindaraj GM, Riyaz A. Current practice in the management of tetanus. *Crit Care*. 2014;18:145. doi: 10.1186/cc13894
18. Hassel B. Tetanus: Pathophysiology, Treatment, and the Possibility of Using Botulinum Toxin against Tetanus-Induced Rigidity and Spasms. *Toxins (Basel)*. 2013;5(1):73–83. doi: 10.3390/toxins5010073
19. James S. Salonia, Mohammed Ahmed, John Cardasis. Tetanus: An Innovative Treatment Strategy for Refractory Spasticity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;195:A2017. Retrieved from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2017
20. Girgin NK, Iscimen R, Gurbet A, Kahveci F, Kutlay O. Dexmedetomidine sedation for the treatment of tetanus in the intensive care unit. *Br J Anaesth*. 2007;99:599-600. doi: 10.1093/bja/aem251
21. Ozer-Cinar S, Surhan, Isil CT, Paksoy I. Dexmedetomidine in the management of severe tetanus. *Indian J Anaesth*. 2014;58(1):96-7. doi: 10.4103/0019-5049.126847
22. Miya K, Shimojo N, Koyama Y, Enomoto Y, Hagiya K, Yamasaki Y, Nishino T, Kawano S, Mizutani T. Efficacy of concomitant use of dexmedetomidine and propofol in tetanus. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015, 33(12):1848.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.04.069
23. Enriquez CA, Abejero JE, Ramiro P, Dioquino-Maligas CP. Rocuronium for control of refractory muscle spasms in a tetanus patient with substance abuse disorder: A case report. *JNS*. 2017;Vol:381:69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.249>
24. Matak I. Evidence for central antispastic effect of botulinum toxin type A. *Br J Pharmacol*. 2020;177(1):65-76. doi:10.1111/bph.14846
25. Restivo, DA, Marchese–Ragona R. Botulinum toxin treatment for oropharyngeal dysphagia due to tetanus. *J Neurol*. 2006;253, 388–389. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0975-9>
26. Botulinum toxin for muscle spasm after tetanus Tarek A-Z K Gaber, Sailaja Mannemela. *J R Soc Med*. 2005; Feb; 98(2): 63. doi: 10.1258/jrsm.98.2.63
27. Hogue CW Jr, Talke P, Stein PK, Richardson C, Domitrovich PP, Sessler DI. Autonomic nervous system response during sedative infusions of dexmedetomidine. *Anesthesiology*. 2002;97(3):592-598. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200209000-00012>
28. Goddeau RP Jr, Silverman SB, Sims JR. Dexmedetomidine for the treatment of paroxysmal autonomic instability with dystonia. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):217-220. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-007-0066-0>
29. Maryke Spruyt GL, Van Den Heever T. The treatment of autonomic dysfunction in tetanus. *S Afr J Crit Care*. 2017;vol.33, n.1, pp.28-31. doi: <http://dx.doi.org/10.7196/SAJCC.2017.v33i1.274>
30. Elizabeth Rhinesmith and Linda Fu. Tetanus Disease, Treatment, Management. *Pediatrics in Review*. August 2018;39 (8) 430-432. doi: <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0238>
31. Manica D, Schweiger C, Maróstica PJ, Kuhl G, Carvalho PR Association Between Length of Intubation and Subglottic Stenosis in Children. *Laryngoscope*. 2013;123: 1049-1054. doi: 10.1002/lary.23771
32. Awan NU, M. Sohail Z, Sarwar MM. Bashir MA. Outcome of early Tracheostomy in the management of grade II (moderate) tetanus patient. *Annals of King Edward Medical University*, 2017;23(4): 519-523. doi: <http://dx.doi.org/10.21649/journal.akemu/2017/23.4.519.523>

(received 16.07.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 16.07.2020, опубліковано 29.09.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів

Ткаченко Юлія Анатоліївна – к. мед. н., асистент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: y.tkachenko@med.sumdu.edu.ua; тел.+380660065580).

Шкатула Юрій Васильович – д. мед. н, професор, завідуючий кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007.

Бадіон Юрій Олексійович – к. мед. н., асистент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007.

Лекішвілі Софія Егнатіївна – к. мед. н., асистент кафедри онкології СумДУ, м. Суми, Україна.

Хижня Ярослава Володимирівна – к. мед. н., доцент кафедри екстреної медичної допомоги та медицини катастроф, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007.

Abstract

J. A. Bodnarchuk³,
M. V. Khyzhnjak¹,
O. O. Potapov²,
N. G. Chopik¹,

¹SI "Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine;

²Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine;

³Vinnitsa City Clinical Emergency Hospital, Vinnitsia, Ukraine

BIOCHEMICAL AND BIOMECHANICAL SUBSTANTIATION OF REPARATIVE REGENERATION OF INTERVERTEBRAL DISCS IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISC DISEASES

Degenerative disc diseases occupy the second place in the overall structure of morbidity with temporary disability. In 40% of patients with spinal osteochondrosis, diseases of the locomotor apparatus and connective tissue cause primary disability. Disc degeneration is a pathological process that is the main cause of low back pain and is observed in the vast majority of people at some point in their lives. The influence of mechanical stress leads to degenerative changes in the tissues of the nucleus pulposus of the intervertebral disc. Limited transport and low cellular saturation of the discs hinder recovery, make the intervertebral disc particularly vulnerable to injury, and contribute to the appearance of morphological tissue damage associated with the processes of biological aging. The pathological process involves all structural elements of the intervertebral disc. The earliest manifestations of disc degeneration usually occur in the nucleus pulposus, where a reduced content of proteoglycans disrupts mechanical function, which leads to progressive morphological degeneration of the entire intervertebral segment. Existing treatment methods (both surgical and conservative) are not able to adjust the number of cells in the nucleus pulposus and are unable to stop the pathological process in the intervertebral disc. Prevention of degeneration or repair of the intervertebral disc is a potential treatment for lumbar pain syndromes. Cell therapy has become a subject of great interest, as new research reports significant regenerative potential for many cellular sources, including the regeneration of the nucleus pulposus region of the intervertebral disc. The use and implementation of modern cell therapy in practical neurosurgery allows us to approach the problem of intervertebral disc degeneration at a new qualitative level with the use of multipotent cells, biochemical peptides in the reparative processes of the nucleus pulposus, as a possibility of treatment and prevention of vertebrogenic pain syndromes in the future.

Keywords: intervertebral disc, nucleus pulposus, cell therapy, transplantation, degenerative changes, reparation.

Corresponding author: jurabod@bigmir.net

Резюме

Ю. А. Боднарчук³⁾,
М. В. Хижняк¹⁾,
О. О. Потапов²⁾,
Н. Г. Чопик¹⁾,

¹⁾ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. А. П. Роговського НАМН
України», м. Київ, Україна;

²⁾Сумський державний універ-
ситет, медичний інститут,
м. Суми, Україна;

³⁾Вінницька міська клінічна
лікарня швидкої медичної допо-
моги, м. Вінниця, Україна

БІОХІМІЧНІ ТА БІОМЕХАНІЧНІ ОБҐРУНТУВАННЯ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ МІЖХРЕБЦЕВИХ ДИСКІВ У ХВОРИХ З ДЕГЕНЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ХРЕБТА

Дегенеративні захворювання хребта займають друге місце в загальній структурі захворюваності з тимчасовою втратою працездатності. Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини у 40 % пацієнтів з остеохондрозом хребта викликають первинну інвалідність. Дегенерація диску – це патологічний процес, який є основною причиною виникнення болю в попереку та турбує переважну більшість людей в певний момент їхнього життя. Вплив механічного навантаження призводить до дегенеративних змін в тканинах пульпозного ядра міжхребцевого диску. Обмежений транспорт і низька клітинна насиченість дисків перешкоджають відновленню, роблять міжхребцевий диск особливо вразливим до травм та сприяють появі морфологічних ушкоджень тканин пов'язаних з процесами біологічного старіння. Патологічний процес поширюється на всі структурні елементи міжхребцевого диску. Найбільш ранні прояви дегенерації диску зазвичай відбуваються в пульпозному ядрі, де знижений вміст протеогліканів порушує механічну функцію, що призводить до прогресуючої морфологічної дегенерації всього міжхребцевого сегменту. Існуючі методи лікування (як хірургічні, так і консервативні) не здатні корегувати кількість клітин пульпозного ядра та не можуть зупинити патологічний процес у міжхребцевому диску. Профілактика дегенерації або репарація міжхребцевого диску є потенційним лікуванням для поперекових больових синдромів. Клітинна терапія стала предметом великого інтересу, оскільки нові дослідження повідомляють про великий регенеративний потенціал для багатьох клітинних джерел, в тому числі і для регенерації області пульпозного ядра міжхребцевого диску. Використання і впровадження в практичну нейрохірургію сучасної клітинної терапії, дозволяє підійти до вирішення проблеми дегенерації міжхребцевого диску, на новому якісному рівні із застосуванням мультипотентних клітин, біохімічних пептидів в репаративних процесах пульпозного ядра, як можливості лікування і профілактики в майбутньому вертеброгенних больових синдромів.

Ключові слова: міжхребцевий диск, пульпозне ядро, клітинна терапія, трансплантація, дегенеративні зміни, репарація.

Автор, відповідальний за листування: jurabod@bigmir.net

Introduction

Epidemiology. In Ukraine, degenerative disc diseases occupy the second place in the overall structure of morbidity with temporary disability, second only to respiratory diseases. In the structure of peripheral nervous system diseases, the specific weight of spinal osteochondrosis (degenerative-dystrophic changes of the spine accompanied by pain syndrome) it takes up approximately 70% [1]. Every year, more than 320 thousand new cases of spinal osteochondrosis are registered in Ukraine,

which is about 4% in the structure of locomotor apparatus diseases [2]. In 40% of patients with spinal osteochondrosis, diseases of the locomotor apparatus and connective tissue cause primary disability [3].

Intervertebral disc (IVD) injuries and age-related degeneration contribute to lower back pain [4]. Disc degeneration is a pathological process that is a common cause of lower back pain, a painful condition that occurs in about 85% of all people at a certain period of their life [1, 2]. Intervertebral

disc degeneration (IVDD) is one of the most common causes of persistent disability associated with debilitating pain in the elderly [2, 3].

Anatomical features of the vertebral-motor segment. Being located between two adjacent vertebrae, the discs consist of an external fibrous ring (FR) that surrounds the central gelatinous nucleus pulposus (NP). The fibrous ring is populated by fibroblast-like and stem cells, in the outer part it consists mainly of type I collagen, while type II collagen is contained mainly in the inner part (closer to the NP). Along with this type of collagen, it also contains a small amount of type V (3%), VI (10%) and IX type (1-2%) collagen. The FR's main function is to contain the circular loads that occur when the NP swells, and the extensional forces that occur during bending or twisting. NP consists mainly of negatively charged proteoglycans and type II collagen fibers, irregularly located in the hydrated matrix, rich in proteoglycans (about 80% of water by dry weight). Type II collagen amounts for about 80% of the nucleus pulposus collagen, 15% is type VI collagen, 1–2% is type IX collagen, close to 3% – type XI collagen, and 1% – type III collagen. The NP functions mainly to counteract and distribute compressive loads at high swelling pressure [5].

Limited transport and low cellular saturation of the discs prevent recovery and make IVD particularly sensitive to injuries, contribute to the appearance of morphological tissue damage associated with the processes of biological aging. [6, 7].

IVD degeneration is a widely recognized factor for lower back pain and is characterized by an early decrease in the number of cells in the NP area and associated changes in the extracellular matrix, decreased hydration, and progressive degeneration. Pathological changes in the IVD affect all its structures. The earliest manifestations of disc degeneration usually occur in the NP, where reduced proteoglycan content disrupts mechanical function, which leads to progressive structural deterioration of the entire intervertebral joint [7,8]. Prevention or reparation of IVDD is a potential treatment for lumbar pain syndromes. While the main cause of IVDD is usually associated with a decrease in the number of NP cells, modern treatment strategies (both surgical and conservative) cannot replenish NP cells or stop the pathological process and are mostly aimed at relieving symptoms, rather than restoring the structure and function of the disc [4, 9]

Cellular therapy and biochemical substantiation. Cellular IVD therapy has been the subject of extensive research, as recent research reports great regenerative potential for many cellular sources, namely autologous or halogen chondrocytes, primary IVD cells, and stem cells. There is considerable interest in cellular strategies for the regeneration of the NP region of the IVD [4,10].

NP cells originate from notochordal cells, which either disappear or are replaced by chondrocytic NP cells during development and differ from neighboring intervertebral disc cells in the expression of phenotypic markers and morphology. It is proved that NP cells retain some notochordal molecular markers. Adult human NP cells (nucleus pulposus) lose this phenotype and morphology with age, which contributes to progressive disc degeneration and the occurrence of pathological changes [10].

Cellular therapy by transplantation of progenitor cells / notochordal NP cells has been proposed as a way to stop the progression of disc degeneration. It was found that the number of CD24-positive NP cells significantly decreases with increasing degree of disc degeneration. In addition, CD24-positive NP cells have been shown to retain their multipotency before differentiation and self-renewal potential *in vitro*, suggesting that CD24-positive NP cells are progenitor cells in NP. Further *in vivo* experiments have shown that CD24-positive cell transplantation can restore degenerative discs, as evidenced by the increase in disc height detected by magnetic resonance imaging, the restoration of the T2-weighted signal intensity and the NP structure [11].

The influence of mechanical stress leads to degenerative changes in the tissues of the NP of IVD. As a result of *in vitro* study, it was found that prolonged IVD compression significantly reduces the expression of n-CDH markers (N-cadherin) and specific NP markers (Brachyury, Laminin, Glypican-3 and Keratin 19), reduces the level of glycosaminoglycan (GAG) and hydroxyproline (HYP), as well as the expression of matrix macromolecules (aggrecan and type II collagen) [12].

It is proved that the NP cells are located in an environment rich in laminin, which changes significantly with age, including loss of water content and changes in the structure of the extracellular matrix, which can lead to the development of IVD degeneration. There is a great interest in methods of reactivation of healthy

biosynthetic active cells of the NP using biomimetic peptides derived from laminin, in order to use autologous cell sources for tissue regeneration [4, 12].

It has been proved that the interaction of NP cells with laminin promotes their adhesion and biosynthesis, as a result of which the biomaterial induced by laminin can be used to promote or maintain the phenotype of NP cells [4]. The selected laminin-mimetic peptide ligands were studied for their ability to regulate the phenotype and biosynthesis of human NP cells by expressing the NP-specific markers *agrecan*, *N-cadherins*, type I and II collagen, and *GLUT1* (Glucosetransporter 1) [12].

As a result of further research, laminin-111 (PEG-LM111) hydrogel was developed. The mechanical properties of the PEG-LM111 hydrogel may be adjusted in the range of dynamic loads previously set for the human IVD [4]. The substrates conjugated with the peptide demonstrated the ability to stimulate the expression of specific markers of healthy NP, as well as increased biosynthetic activity [12, 13].

The use of human umbilical cord mesenchymal stromal cells (HUCMSCs), which have their origin in Wharton jelly, remains a priority due to their ability to differentiate into multiple lines. Mesenchymal stem cells (MSCs) have been studied as a potential source for disc tissue regeneration. The data showed that pseudo-three-dimensional culture conditions (enriched with laminin-1) in the absence of serum promote differentiation of HUCMSCs. Starting from day 1 of the study, HUCMSCs demonstrated a cell clustering morphology similar to that of immature NP cells in a similar laminin-rich culture system [13]. It was found that differentiated HUCMSCs contain glycosaminoglycans that express the extracellular matrix proteins collagen II and laminin $\alpha 5$, laminin receptors (integrin $\alpha 3$ and $\beta 4$ subunits), and therefore have the potential to differentiate into

cells with general properties identical to immature cells in a laminin-rich environment, and therefore may be used for cellular therapy of IVD [10, 13].

Many studies have shown that growth factor injections and mesenchymal stem cell (MSC) transplantation are promising biological treatments for IVD degeneration. Growth factors stimulate cell proliferation and matrix synthesis by IVD cells, stimulate the differentiation of MSCs in the direction of an NP-like phenotype, and therefore increase the number of functional cells in the IVD or enhance the function of endogenous disc cells, which leads to the regeneration of degenerative discs. Among many factors, the isolated growth and differentiation factor-5 (GDF-5), which increases anabolism in IVD cells and induces differentiation of MSCs in the direction of NP-like cells. In the experiment, it was found that defects in the GDF-5 gene lead to abnormalities of collagen and proteoglycan in the discs of mice, which suggests the role of GDF-5 in the structural and functional support of IVD. Thus, GDF-5 is a promising therapeutic agent in the treatment of IVD pathology [8].

There are known studies where the introduction of IVD cells, chondrocytes, or MSCs into various models of degenerative discs is often not successful. As an alternative to the above methods of cellular therapy, pluripotent stem cells (PSCs) may be used, including induced pluripotent stem cells (iPSCs) and embryonic stem cells (ESCs), which have great potential for regenerative medicine. NP precursors derived from the embryonic chord may not only exist in the harsh hypoxic environment of IVD, but also effectively differentiate into NP-like cells. The ability to induce differentiation of human iPSCs in the direction of NP-like cells can give an insight into the processes of differentiation of NP cells and provide a source of cells for the development of new methods for the treatment of IVD diseases [13, 14].

cells, biomimetic peptides in the reparative processes of NP, as a possibility of treatment and prevention of vertebrogenic pain syndromes.

Conclusions

Thus, the use of modern cellular therapy allows us to approach the problem of IVD degeneration at a new qualitative level with the use of multipotent

References (список літератури)

1. Popelyanskii JU. *Ortopedicheskaya neurologia* [Orthopedic neurology]. Moskwa: Medpress-inform Publ., 2003. 670 p.
2. Marunich VV, Ipatov AV, Korobkin II. *Osnovni pokaznyky invalidnosti ta dijalnosti medico-socialnyh ekspertnyh komisii*

- Ukraini za 2011 rik* [The main indicators of disability and the activities of medical and social expert commissions of Ukraine in 2011]. Dnipropetrovsk. Porogy Publ. 2012. 150 p.
3. Chernjak SI, Ipatov AV, Moroz EM. *Osnovni pokaznyky invalidnosti ta dijalnosti medico-socialnyh ekspertnyh komisii Ukraini za 2012 rik* [The main indicators of disability and the activities of medical and social expert commissions of Ukraine in 2012]. Dnipropetrovsk. Porogy Publ. 2013. 149 p.
 4. Francisco AT, Hwang PY, Jeong CG, Jing L, Chen J, Setton LA. Photocrosslinkable laminin-functionalized polyethylene glycol hydrogel for intervertebral disc regeneration. *Acta Biomater J.* 2014;10(3):1102–1111.
 5. Boos N, Aebi M. *Spinal disorders*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg Publisher, 2008. 1166 p.
 6. Lewandrowski KU, Michael J, Yaszemski I, Kalfas H. *Spinal reconstruction: clinical examples of applied basic science, biomechanics and engineering*. New York: Informa healthcare Publisher, 2007. 480 p.
 7. Tang X, Jing L, Richardson WJ, Issacs RE, Fitch RD, Brown SR, Ericson CR, Setton LA, Chen J. Identifying molecular phenotype of nucleus pulposus cells in human intervertebral disc with aging and degeneration. *J. Korean. Orthop. Res.* 2016; 34(8):1316–1326.
 8. Feng C, Liu H, Yang Y, Huang B, Zhou Y. Growth and differentiation factor-5 contributes to the structural and functional maintenance of the intervertebral disc. *J. Cell. Physiol. Biochem.* 2015; 35(1):1–15.
 9. Xia K, Gong Z, Zhu J, Yu W, Wang Y, Wang J, Xu A, Zhou X, Tao H, Li F, Liang C. Differentiation of pluripotent stem cells into nucleus pulposus progenitor cells for intervertebral disc regeneration. *J. Curr. Stem. Cells. Res. Ther.* 2019; 14(1):57–64.
 10. Bridgen DT, Fearing BV, Jing L, Sanches-Adams J, Cohan MC, Guilak F, Chen J, Setton LA. Regulation of human nucleus pulposus cells by peptide-coupled substrates. *Acta Biomater J.* 2017; 55:100–108.
 11. Zhuochao L, Zhiyong Z, Jin Q, Jun W, Qi Z, Fangqiong H, Jing L. CD24 identifies nucleus pulposus progenitors/notochordal cells for disc regeneration. *J. Biol. Eng.* 2018; 12(35):135–144.
 12. Li P, Zhang R, Wang L, Gan Y, Xu Y, Song L, Luo L, Zhao C, Zhang C, Ouyang B, Tu B, Zhou Q. Long-term load duration induces N-cadherin down-regulation and loss of cell phenotype of nucleus pulposus cells in a disc bioreactor culture. *Biosci Rep. J.* 2017;37(2): BSR20160582. doi: 10.1042/BSR20160582.
 13. Chon B, Lee E, Jing L, Setton LA, Chen J. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells exhibition mature nucleus pulposus cell phenotype in a laminin-rich pseudo-three-dimensional culture system. *Journal Stem Cell Research & Therapy.* 2013;4(5):120. doi: 10.1186/s13287-018-0797-1.
 14. Tang R, Jing L, Willard V, Wu C, Guilak F, Chen J, Setton L. Differentiation of human induced pluripotent stem cells in to nucleus pulposus-like cells. *Journal Stem Cell Research & Therapy.* 2018;9(1):61. doi: 10.1186/s13287-018-0797-1.

(received 26.06.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 26.06.2020, опубліковано 29.09.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів

К. мед. н. Боднарчук Юрій Анатолійович, лікар-нейрохірург Вінницької міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги, Україна, 21032, м. Вінниця, вул. Київська, 68 (e-mail: jurabod@bigmir.net; tel.: +390962385546);

Д. мед. н. проф. Хижняк Михайло Віталійович, завідувачий відділенням малоінвазивної лазерної спинальної нейрохірургії з рентгеноопераційною ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», Україна, 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32;

Д. мед. н. проф. Потапов Олександр Олександрович, завідувач кафедри неврології та нейрохірургії Сумського державного університету, медичний інститут, Україна, 40000, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2;

Чопик Наталія Григорівна, провідний науковий співробітник відділу нейробіохімії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова НАМН України», Україна, 04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 32

Abstract

V. Furdela,
I. Smiian,
M. Furdela,

*I. Horbachevsky Ternopil National
Medical University, Ternopil,
Ukraine*

**METABOLICALLY HEALTHY AND UNHEALTHY OBESITY
IN CHILDREN FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-
BASED MEDICINE**

Introduction. Childhood obesity and associated metabolic comorbidities is a major global health concern. Metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic abnormalities that confers a substantial increase in cardiovascular disease risk. In the context of the childhood obesity pandemic, a distinct subgroup of youth with obesity less prone to the development of metabolic disturbances, called “metabolically healthy obese” (MHO), recently has come into focus. However, the diagnostic criteria of both conditions are still controversial in children. Therefore, the purpose of our research is to estimate the prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in school-age boys using international reference standards and to recognize the most sensitive metabolic markers.

Materials and methods. This study was carried out at the Ternopil regional hospital (Western Ukraine) and involved randomly chosen 112 boys from rural and urban population; aged 10–17 years (mean \pm SD, 14.6 ± 0.25). Height, weight and waist and hip circumferences were measured by standard methods in each patient. Body mass index (BMI, kg/m^2), waist-to-height ratio (WtHR), waist-to-hip ratio (WHR) were calculated by common formulas. Obesity was defined as a BMI $\geq 2\text{SD}$ for age and gender. Blood pressure was measured and estimated according to European Society of Hypertension guidelines (2016). Biomarkers of carbohydrate and lipid metabolism were tested.

Discussion. The study identified prominent physical and metabolic differences in groups of patients with MHO and manifested MS, as well as in the high-risk group for the realization of MS. As a result of this project, MHO and MS were confirmed in 49.11 % and 9.82 % surveyed boys, respectively. The rest of teenagers (32.14 %) based on metabolic disturbances, formed a cluster of the high-risk realization of MS. Moreover, fasting hyperglycemia and glucose intolerance were identified only in patients with manifested MS in 10.91 % and 5.45 % cases, respectively. It was found that the waist-to-height ratio > 0.5 is an informative test of obesity in general, and the waist-to-hip ratio > 0.9 is a sensitive screening tool for abdominal obesity in boys in our population. Based on the results, the triglyceride index is the most sensitive biomarker of insulin resistance compared to triglyceride-to-high density lipids cholesterol ratio and atherogenic coefficient in school-age boys.

The results can be applied in pediatric practice for early identification of patients with metabolically unhealthy obesity with WHR and the triglyceride index at the early preclinical stage of MS manifestation.

Keywords: children, metabolically healthy obesity, metabolic syndrome, triglyceride index.

Corresponding author: furdela_v@tdmu.edu.ua

Резюме

**В. Б. Фурдела,
І. С. Сміян,
М. Я. Фурдела,**
*Тернопільський національний
медичний університет
ім. І. Я. Горбачевського, м. Терно-
піль, Україна*

МЕТАБОЛІЧНО ЗДОРОВЕ ТА НЕЗДОРОВЕ ОЖИРІННЯ У ДІТЕЙ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Актуальність. Глобальна епідемія дитячого ожиріння з супутнім зростанням поширеності ендокринних, метаболічних та серцево-судинних захворювань у молодому віці є однією із найважливіших проблем охорони здоров'я в сучасному світі. Поява у ранньому віці та стрімке поширення як дитячого ожиріння загалом, так і метаболічного синдрому зокрема, веде до потенційного зниження тривалості життя. За даними державної офіційної статистики в Україні поширеність ожиріння серед дітей від 0 до 17 років становить лише 1,34 % від дитячого населення, зокрема 1,79 % серед дітей 7–14 років і 3,01 % серед підлітків 15–17 років. Хоча, як показують епідеміологічні дослідження, ці цифри дещо вищі (3,2–4,8 %) серед дітей шкільного віку і залежать від регіону України. Враховуючи новітні погляди на гетерогенність, патогенез та прогноз для життя пацієнтів виникає необхідність досліджень поширеності та клініко-лабораторних проявів різних типів ожиріння серед сучасного покоління дітей та підлітків. Метою роботи було встановити поширеність метаболічно здорового ожиріння та метаболічного синдрому серед підлітків з надлишковою масою тіла та ожирінням Тернопільської області, використовуючи критерії міжнародних стандартів, та дослідити особливості їх метаболічних профілів.

Матеріали і методи дослідження. Нами проведено обстеження 112 хлопців віком від 10 до 17 років з надлишковою масою тіла та ожирінням, без супутніх хронічних захворювань, які були госпіталізовані у педіатричне відділення ендокринологічного профілю обласного підпорядкування. Це були пацієнти міського та сільського населення, включені у дослідження за особистою згодою і принципом рандомізованого відбору. Дане дослідження вперше демонструє частоту поширення та клініко-лабораторні особливості хлопців з метаболічно здоровим ожирінням та метаболічним синдромом серед школярів з надлишковою масою тіла та ожирінням Тернопільської області. Результати нашого дослідження встановили характерні фізикальні та метаболічні відмінності у групах пацієнтів з метаболічно здоровим ожирінням і маніфестним метаболічним синдромом, а також у групі високого ризику з реалізації метаболічного синдрому. Серед обстежених стаціонарних пацієнтів метаболічний синдром виявлено у 49,11 % хлопців з ожирінням, та 16,36 % з надлишковою масою тіла, метаболічно здорове ожиріння – у 9,82 % хлопців. Гіперглікемія натще та порушення толерантності до вуглеводів нами діагностовано лише серед хлопців з метаболічним синдромом у 10,91 % та 5,45 % відповідно. Групу високого ризику з реалізації метаболічного синдрому склали 32,14 % обстежених школярів. Встановлено, що співвідношення обводу талії до зросту $>0,5$

є інформативним індикатором ожиріння загалом, а співвідношення обводу талії до обводу стегон $> 0,9$ у хлопців є чутливим скринінг-тестом абдомінального ожиріння. Показано, що тригліцеридовий індекс є більш чутливим маркерами інсулінорезистентності, ніж коефіцієнт атерогенності чи співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ у хлопців шкільного віку. Встановлені дані можуть бути використані у педіатричній практиці для диференціації метаболічно здорового ожиріння, типового метаболічного синдрому та своєчасно виділяти пацієнтів з групи високого ризику маніфестації метаболічного синдрому у дитячому та підлітковому віці.

Ключові слова: дитяче ожиріння, метаболічний синдром, метаболічно здорове ожиріння, тригліцеридовий індекс.

Автор, відповідальний за листування: furdela_v@tdmu.edu.ua

Вступ

Стрімке зростання захворюваності на ожиріння та його ускладнень в усьому світі призвели до зміни нашого погляду на етіопатогенетичні фактори та необхідність їх активного моделювання серед дітей та підлітків. Глобальна епідемія дитячого ожиріння з супутнім зростанням поширеності ендокринних, метаболічних та серцево-судинних захворювань у молодому віці є однією із найважливіших проблем охорони здоров'я в сучасному світі [1, 2, 3, 4]. Поява у ранньому віці та стрімке поширення як дитячого ожиріння загалом, так і метаболічного синдрому зокрема, веде до потенційного зниження тривалості життя. Це означає, що сучасна молодь може бути першим поколінням, яке проживе коротше життя, ніж їхні батьки [4, 5, 6].

У 2017 році були опубліковані результати дослідження, проведеного в Імперському коледжі Лондона з аналізом антропометрії майже 130 мільйонів осіб у віці старше п'яти років (31,5 мільйона дітей у віці від п'яти до 19 років та 97,4 мільйона людей у віці понад 20 років), що робить його найбільшим за кількістю учасників епідеміологічним дослідженням [2]. Було продемонстровано, що поширеність ожиріння в світі зросла майже втричі з 1975 і досягнула рівня неінфекційної епідемії. Так, у 2016 році понад 1,9 мільярда дорослих мали надлишкову масу. З них понад 650 мільйонів (13 %) населення страждають ожирінням. Серед дитячого населення у віці 5–19 років цей приріст становив з 4 % у 1975 р. до 18 % у 2016 р. Понад 340 мільйонів дітей та підлітків мають надлишкову вагу або ожиріння і експерти прогнозують, що за такої динаміки до 2022 року кількість дитячого населення Землі з ожирінням переважатиме над кількістю з гіпот-

рофією та дефіцитом маси тіла [4]. Однак чи всі випадки дитячого ожиріння мають однаковий ризик реалізації серцево-судинної патології у молодому віці?

За даними державної офіційної статистики в Україні поширеність ожиріння серед дітей від 0 до 17 років становить лише 1,34 % від дитячого населення, зокрема 1,79 % серед дітей 7–14 років і 3,01 % серед підлітків 15–17 років [7]. Хоча, як показують епідеміологічні дослідження проведені у під егідою Асоціації педіатрів України [10, 11], ці цифри дещо вищі (3,2–4,8 %) серед дітей шкільного віку і залежать від регіону України [8, 9].

Важливо пам'ятати, що не все ожиріння однорідне за причинами, наслідками і прогнозами для життя пацієнтів. За етіологією традиційно виділяємо аліментарно-конституційне ожиріння, вторинне ендокринне ожиріння (при дієнцезальному синдромі, гіперкортицизмі, гіпотиреозі, гіпогонадізмі), генетично детерміноване ожиріння (с-м Прадера-Віллі, с-м Лоуренса-Муна-Барде-Бідля, с-м Фреліха-Морган'ї-Стюарта-Мореля тощо), ожиріння внаслідок інсулінорезистентності (метаболічно нездорове ожиріння, метаболічний синдром) і змішане [12].

Вважається, що метаболічний синдром (МС) в сучасному розумінні вперше описаний американським ендокринологом Gerald Reaven у 1988 році як «синдром X» або «синдром інсулінорезистентності» [13], хоча дослідження взаємозв'язків ожиріння, цукрового діабету та кардіоваскулярних порушень проводилися ще з 50-х років минулого століття [14]. Міжнародні медичні товариства надають свої рекомендації стосовно оцінки синдрому, проте всі вони містять комбінацію симптомів ожиріння (загального чи абдомінального), гіперліпідемії, артеріальної гіпертензії та гіперглікемії, в основі яких лежать спі-

льні патогенетичні механізми: збільшення маси вісцерального жиру, зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну і гіперінсулінемія, що викликають каскад порушення вуглеводно-ліпідного обміну [4, 14].

На сьогодні немає єдиної думки щодо визначення та діагностичних критеріїв МС для дітей та підлітків. Більшість запропонованих класифікацій МС у дітей ґрунтуються на дорослих критеріях МС [15]. У клінічній практиці та наукових дослідженнях найчастіше використовуються критерії Міжнародної діабетичної асоціації (2007) [4], хоча все ще ведуться дискусії щодо пограничних значень та додаткових діагностичних критеріїв, особливо в дитячому віці. Поширеність МС в загальній популяції стрімко зросла протягом останніх кількох десятиліть серед дорослих та дітей і коливається в межах 6–39 % в залежності від діагностичних критеріїв, що застосовуються та контингенту обстежених [4, 16, 17, 18, 19].

Своєчасна діагностика синдрому інсулінорезистентності має велике клінічне значення, оскільки, з одного боку, цей стан є зворотним, тобто відповідним лікуванням можна досягнути ефективного контролю і зменшення основних його проявів; з іншого боку, без належної уваги він передуює таким патологіям, як ЦД 2 типу і атеросклероз, що нерозривно пов'язані із зростанням передчасної смертності в популяції.

Діти з метаболічно здоровим (аліментарно-конституційним) ожирінням – окрема когорта пацієнтів, яка має низький ризик розвитку кардіометаболічних ускладнень. Хоча цей фенотип, який зараз асоціюється з відсутністю компонентів метаболічного синдрому або синдрому інсулінорезистентності, вивчається давно [20, 21, 22], вперше визначення дитячого метаболічно здорового ожиріння (МЗО) на основі консенсусу було введено лише у 2018 році [23].

Враховуючи новітні погляди на гетерогенність, патогенез та прогноз для життя пацієнтів виникає необхідність подальших досліджень поширеності та клініко-лабораторних особливостей різних типів ожиріння серед сучасного покоління дітей та підлітків.

Метою роботи було встановити поширеність МЗО та МС серед підлітків з надлишковою масою тіла та ожирінням Тернопільської області, використовуючи критерії міжнародних стандартів, та дослідити особливості їх метаболічних профілів.

Матеріали і методи дослідження. Нами проведено обстеження 112 хлопців віком від 10 до 17 років з надлишковою масою тіла та ожирінням, без супутніх хронічних захворювань, які були госпіталізовані у педіатричне відділення ендокринологічного профілю обласного підпорядкування. Це були пацієнти міського та сільського населення, включені у дослідження за особистою згодою і принципом рандомізованого відбору. Критеріями виключення з дослідження були: жіноча стать, вік менше 10 років, підтверджений діагноз ендокринного чи генетично обумовленого ожиріння. Дослідження проводилось відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації 1975 р. та її перегляду 1983 р. Контрольну групу склали 20 практично здорових хлопців, відповідного без ознак ендокринної патології.

Антропометричні показники (ріст, маса тіла) з подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) оцінювали індивідуально для кожної дитини за допомогою програмного забезпечення BOO3 AnthroPlus software [24]. Пропорції тіла пацієнтів інтерпретували за таблицями стандартних відхилень (SD) BOO3 2007 для дітей і підлітків 5–19 років з встановленням нормальної маси тіла при ІМТ від -2 SD до +1 SD, надлишкової маси тіла при ІМТ від 1 SD до 2 SD і ожирінням при ІМТ > 2 SD. Вимірювали обвід талії (ОТ) згідно рекомендацій BOO3 сантиметровою нееластичною стрічкою горизонтально на середині відстані між нижнім краєм реберної дуги та клубової кістки і оцінювали згідно центильних таблиць IDF, 2007 для європейських та американських дітей і підлітків відповідного віку [4]. Згідно цих рекомендацій постановка діагнозу МС у дітей можлива за наявності обов'язково абдомінального ожиріння та ще 2 критерії із запропонованого списку. Також ми визначали співвідношення ОТ до зросту (ОТР) та ОТ до обводу стегон (ОТС), які використовуються у дослідженнях як альтернативні скринінг-тести абдомінального ожиріння [25, 26, 27, 28].

Вимірювання та оцінка артеріального тиску (АТ) кожного пацієнта проведено згідно рекомендацій для дітей і підлітків Європейського товариства з гіпертензії (2016) [29]. Комплекс лабораторного обстеження включав двохкратне визначення глікемії натще, рівня тригліцеридів, загального холестерину та його фракцій: ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) стандартизованим ферментним методом за допомогою багатоканального біохімічного аналізатора Cobas c111.

Глюкозо-толерантний тест проводили за стандартною методикою з розрахунку глюкози 1,75 г/кг маси тіл, але не більше 75 г з подальшою оцінкою глікемії через 1 та через 2 год.

Статистична обробка результатів проводилась стандартними методиками варіаційної статистики для медико-біологічних досліджень з використанням пакету програми Excel для Windows. Для встановлення різниці між групами використовували параметричний метод з розрахунком критерію Стьюдента.

Результати дослідження. За результатами проведених досліджень усі пацієнти розподілені

на 4 групи залежно від метаболічного статусу. У першу групу увійшло 55 пацієнтів (49,11 %) з підтвердженим МС (рекомендації IDF), у другу групу увійшло 11 хлопців (9,82 %) з метаболічно здоровим ожирінням. Третя група – 36 пацієнтів (32,14 %) з надлишковою масою тіла і ОТ > 90 перцентилля, у яких виявлені ознаки порушення вуглеводнево-ліпідного обміну, проте в недостатній кількості для підтвердження МС. Решта 10 пацієнтів (8,93 %) з ОТ < 90 перцентилля склали четверту групу.

Порівняльна характеристика груп пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика фізикальних параметрів обстеження у групах пацієнтів

Показники	Група 1 МС	Група 2 МЗО	Група 3 ОТ > 90	Група 4 ОТ < 90	Контроль
	n = 55	n = 11	n = 36	n = 10	n = 20
	49,11 %	9,82 %	32,14 %	8,93 %	
Середній вік, роки	15,13 ± 0,24	13,82 ± 0,80	14,82 ± 0,30	15,77 ± 0,44	14,70 ± 0,36
з контролем	0,99	0,73	0,26	1,88	
	p = 0,324	p = 0,472	p = 0,799	p = 0,071	
з групою 1	--	3,41	0,81	1,28	
	--	p = 0,004	p = 0,422	p = 0,206	
Блок антропометричних показників					
НМТ/ожиріння	8/47	0/11	6/30	10/0	0/0
Ріст, см	176,44 ± 1,34	162,82 ± 4,26	175,94 ± 1,78	175,54 ± 2,84	167,05 ± 2,73
з контролем	3,09	0,60	2,73	2,16	
	p = 0,003	p = 0,550	p = 0,009	p = 0,040	
з групою 1	--	3,05	0,22	0,29	
	--	p = 0,003	p = 0,823	p = 0,775	
Вага, кг	100,13 ± 2,87	80,86 ± 6,29	97,66 ± 3,72	76,88 ± 3,44	54,57 ± 2,07
з контролем	12,88	4,08	10,12	5,56	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1		2,79	0,53	5,19	
		p = 0,007	p = 0,600	p = 0,000	
ІМТ, кг/м ²	31,97 ± 0,76	29,78 ± 1,22	31,39 ± 0,92	25,75 ± 0,60	19,37 ± 0,29
з контролем	15,49	8,61	12,46	9,57	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1		1,52	0,49	6,42	
		p = 0,133	p = 0,628	p = 0,000	
Перцентиль ІМТ	96,96 ± 1,70	99,38 ± 0,12	98,21 ± 0,58	93,00 ± 1,01	42,70 ± 4,63
з контролем	11,00	11,59	11,90	10,61	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1		1,42	0,70	2,00	
		p = 0,161	p = 0,488	p = 0,005	
Стандартні відхилення ІМТ, SD	2,69 ± 0,87	2,66 ± 0,10	2,68 ± 0,14	1,53 ± 0,08	-0,22 ± 0,23
ІМТ > 1 SD	14,54 %	0	16,67 %	100,0 %	0
ІМТ > 2 SD	85,45 %	100,0 %	83,33 %	0	0

Показники	Група 1 МС	Група 2 МЗО	Група 3 ОТ > 90	Група 4 ОТ < 90	Контроль
ОТ, см	106,00 ± 1,41	91,45 ± 3,48	104,18 ± 1,73	90,42 ± 1,20	75,12 ± 1,34
з контролем	15,88	4,66	13,28	8,51	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1	--	3,88	0,82	8,41	
	--	p = 0,000	p = 0,417	p = 0,000	
ОТ > 90 перцентиля	100,00 %	36,36 %	100,00 %	0,00 %	0,00 %
ОС, см	114,76 ± 1,44	105,25 ± 3,39	113,47 ± 1,75	105,08 ± 1,78	91,28 ± 1,25
з контролем	12,31	4,42	10,32	6,34	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1	--	2,58	0,57	4,23	
	--	p = 0,012	p = 0,570	p = 0,000	
ОТС	0,91 ± 0,01	0,85 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,86 ± 0,01	0,82 ± 0,01
з контролем	6,36	2,12	7,07	2,83	
	p = 0,000	p = 0,004	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1	--	4,24	0,71	3,54	
	--	p = 0,000	p = 0,481	p = 0,000	
ОТС > 0,9	70,90 %	9,09 %	75,00 %	0,00 %	0,00 %
ОТР	0,60 ± 0,01	0,56 ± 0,01	0,59 ± 0,01	0,51 ± 0,01	0,45 ± 0,01
з контролем	10,61	7,78	9,90	4,24	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1		2,83	0,71	6,36	
		p = 0,006	p = 0,481	p = 0,000	
ОТР > 0,5	94,54 %	91,67 %	100,00 %	60,00 %	5,00 %
Артеріальна гіпертензія					
АТ > 90 перцентиля	85,45 %	0,00 %	0,00 %	20,00 %	0,00 %
САТ, мм рт.ст	142,67 ± 1,81	120,42 ± 2,92	140,03 ± 1,57	126,25 ± 2,31	114,75 ± 1,52
з контролем	11,81	1,72	11,57	4,16	
	p = 0,000	p = 0,091	p = 0,000	p = 0,000	
з групою 1		6,48	1,10	5,60	
		p = 0,000	p = 0,274	p = 0,000	
ДАТ, мм рт.ст	84,44 ± 1,18	75,42 ± 1,79	84,32 ± 1,29	75,83 ± 1,72	67,20 ± 1,81
з контролем	7,98	3,23	7,70	3,46	
	p = 0,000	p = 0,003	p = 0,000	p = 0,002	
з групою 1		4,21	0,07	4,13	
		p = 0,000	p = 0,945	p = 0,000	

Як бачимо з таблиці 1, виділені групи не мали статистичної відмінності за віком з групою контролю, проте хлопці з МЗО є достовірно молодшими порівняно з групою пацієнтів з МС. Найбільш чисельними є перша та третя групи. За середніми антропометричними показниками (масою тіла, ІМТ, ОТ, ОТР, ОС, ОТС) ці групи не мають статистичної відмінності між собою, проте достовірно відмінні від груп 2 і 4. Привертає увагу однаково висока частота артеріальної гіпертензії у пацієнтів груп 1 і 3, на відміну від інших груп. Важливо відмітити, що МС нами діагностовано у 9 хлопців з НМТ, що склало 16,36 % пацієнтів цієї групи.

Частота МЗО (група 2) серед обстежених склала лише 9,82 %. У всіх пацієнтів даної когорти не зафіксовано артеріальної гіпертензії. Хоча у кількох хворих ОТ був більше 90 центиля, проте ОТС не перевищував 0,9, як і у групі контролю та 4 групі. Що свідчить про достатню інформативність даного скринінг-тесту. Тоді як ОТР > 0,5 зустрічається майже в усіх пацієнтів перших трьох груп з ожирінням та у 60,00 % пацієнтів з надлишковою масою тіла, і не характерний для хлопців з групи контролю.

У таблиці 2 представлена порівняльна характеристика біохімічних параметрів обстежених груп пацієнтів.

Таблиця 2 – Порівняльна характеристика метаболічних параметрів обстежених груп пацієнтів

Показники	Група 1 МС	Група 2 МЗО	Група 3 ОТ > 90	Група 4 ОТ < 90	Контроль
	n = 55	n = 11	n = 36	n = 10	n = 20
Глюкоза, ммоль/л	5,32 ± 0,09	4,46 ± 0,18	5,08 ± 0,15	5,11 ± 0,18	4,69 ± 0,11
з контролем	4,43	0,42	2,10	1,99	
	p = 0,000	p = 0,676	p = 0,041	p = 0,057	
з групою 1		4,27	1,37	1,04	
		p = 0,000	p = 0,173	p = 0,300	
Глікемія натще > 5,6 ммоль/л	10,91 %	0	0	0	0
Порушення толерантності до вуглеводів	5,45 %	0	0	0	0
Тригліцериди, ммоль/л	1,84 ± 0,13	0,86 ± 0,07	1,10 ± 0,06	0,85 ± 0,07	1,00 ± 0,05
з контролем	6,03	1,63	1,28	1,74	
	p = 0,000	p = 0,114	p = 0,206	p = 0,093	
з групою 1		6,64	5,17	6,71	
		p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
Тригліцериди > 1,7 ммоль/л	54,55 %	0	0	0	0
ЛПВЩ, ммоль/л	0,99 ± 0,03	1,41 ± 0,05	1,28 ± 0,04	1,33 ± 0,04	1,32 ± 0,02
з контролем	8,32	1,67	0,89	0,22	
	p = 0,000	p = 0,105	p = 0,375	p = 0,285	
з групою 1		7,2	5,8	6,8	
		p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
ЛПВЩ, < 1,03 ммоль/л	72,72 %	0	2,78 %	0	0
Загальний холестерин, ммоль/л	4,14 ± 0,13	4,18 ± 0,16	4,24 ± 0,17	3,62 ± 0,13	3,87 ± 0,10
з контролем	1,65	1,64	1,88	1,00	
	p = 0,104	p = 0,111	p = 0,066	p = 0,328	
ЛПНЩ, ммоль/л	2,72 ± 0,10	2,48 ± 0,16	2,66 ± 0,17	2,24 ± 0,15	1,76 ± 0,06
з контролем	8,23	4,21	4,99	2,97	
	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,007	
з групою 1		1,27	0,30	2,66	
		p = 0,208	p = 0,762	p = 0,010	
Коефіцієнт атерогенності	3,29 ± 0,17	1,99 ± 0,14	2,43 ± 0,15	1,69 ± 0,17	1,72 ± 0,06
з контролем	8,71	1,77	4,39	0,17	
	p = 0,000	p = 0,077	p = 0,000	p = 0,869	
з групою 1		5,90	3,79	6,66	
		p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
Коефіцієнт атерогенності > 3	56,36 %	0	5,50 %	0	0
Тригліцеридовий індекс	8,85 ± 0,06	7,95 ± 0,08	8,32 ± 0,06	8,1 ± 0,06	8,1 ± 0,04
з контролем	10,4	1,68	3,05	0,00	
	p = 0,000	p = 0,105	p = 0,004	p = 1,000	
з групою 1		9,00	6,25	8,84	
		p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	
Тригліцериди/ ЛПВЩ	4,45 ± 0,45	1,39 ± 0,16	2,05 ± 0,15	1,48 ± 0,15	1,76 ± 0,06
з контролем	5,93	1,64	1,32	1,73	
	p = 0,000	p = 0,116	p = 0,193	p = 0,098	
з групою 1		6,41	5,06	6,26	
		p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	

Як бачимо з таблиці 2, у групі 1 присутні усі типові для метаболічного синдрому порушення вуглеводного та ліпідного обміну, а саме: підвищення рівня глюкози натще понад 5,6 ммоль/л та порушення толерантності до вуглеводів зафіксовано у 10,91 % та 5,45 % відповідно; підвищення рівня тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л виявлено у кожного другого пацієнта, зниження рівня ЛПВЩ $< 1,03$ ммоль/л у 72,72 %. За вказаними параметрами перша група достовірно і суттєво відрізняється з контролем та рештою груп. Привертає увагу той факт, що рівень загального холестерину достовірно не змінюється серед пацієнтів з ожирінням чи надлишковою масою тіла порівняно з групою контролю. Рівні ЛПНЩ в усіх групах дослідження достовірно не відрізняються, проте є суттєво вищими від групи контролю.

Ми проаналізували ряд біохімічних показників, які активно досліджуються у дорослих і дітей при синдромі інсулінорезистентності та можуть бути альтернативними маркерами, проте не входять в IDF критерії МС. Зокрема, коефіцієнт атерогенності достовірно вищий у групі 1 та у групі 3, порівняно з іншими групами. Групи 2 і 4 за цим показником не відрізняються між собою та з контрольною групою. Тригліцеридовий індекс у наших пацієнтів достовірно вищий у 1 та 3 групах порівняно з контролем. Важливо відмітити, що цей показник у 1 групі суттєво вищий порівняно з усіма іншими групами. Інший маркер інсулінорезистентності (співвідношення рівня тригліцеридів до ЛПВЩ) також значно підвищений у 1 групі в порівнянні з контролем та усіма іншими групами. За цими усіма показниками, ми виявили, що групи 1 і 3, а також 2 і 4 відповідно є досить схожими, оскільки в них прослідковуються однотипні зміни метаболічних параметрів.

Обговорення результатів. Дане дослідження вперше демонструє частоту поширення та клініко-лабораторні особливості хлопців з МЗО та МС серед школярів з надлишковою масою тіла та ожирінням Тернопільської області. Поширеність МЗО серед хлопців середнього та старшого шкільного віку з ожирінням в нашому дослідженні склало 9,82 %, а за даними літератури варіює від 3 до 87 % залежно від контингенту та віку обстежених [23, 30, 31]. Очевидно, що в загальній популяції поширеність МЗО у дітей є дещо вищою, ані ж серед госпіталізованих хворих, оскільки не викликає скарг та занепокоєння у батьків. За нашими даними, діти з

МЗО є достовірно молодшими, ніж з МС, що також підтверджено іншими дослідженнями [31]. Зокрема, китайські дослідники, які обстежили 7926 дітей віком 6-17 років різної тілобудови, показали, що діти з МЗО були молодшими, мали нижчий ІМТ та менші стандартні відхилення ІМТ, менший ОТ [32].

Поширеність типового МС за критеріями IDF серед обстежених нами пацієнтів склало 49,10 % серед хлопців з ожирінням, та у 16,36 % хлопців з НМТ, що безумовно є досить значущим, проте співзвучне з іншими науковими дослідженнями [33, 34, 35, 36].

Найбільш часто вживаним критерієм для встановлення надлишкової маси тіла чи ожиріння у міжнародних дослідженнях є показник ІМТ, адаптований до віку і статі за перцентильними таблицями та таблицями стандартних відхилень (SD). Безумовно, цей аналіз потребує часу, вміння і наявності таблиць під рукою. Тому виникла потреба в альтернативних скринінг-тестах для оцінки ожиріння у дитячому та підлітковому віці. Окрім того, ІМТ слабо корелює з кількістю жирової тканини в організмі [37]. Багатьма дослідженнями з різних країн світу було запропоновано та вивчено інформативність розрахунку співвідношення обводу талії до зросту (ОТР) та співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТС) [25, 37, 38, 39]. ОТР є простим, швидким та чутливим індикатором ожиріння загалом [26, 27, 28, 40, 41, 42]. Співвідношення ОТС, як маркер ожиріння, був затверджений експертами ВООЗ для дорослих без вікових обмежень і з високою чутливістю у молодих [25]. Ведуться ще дискусії про оцінку цих параметрів у дітей, зокрема більшість досліджень підтримують використання коефіцієнту ОТР менше 0,5 у здорових пропорційних дітей, як і у дорослих [27, 40, 41], хоча частина дослідників аргументують доцільність використання нижчих значень, задля уникнення хибно-негативних результатів [28, 32, 39, 43]. Чисельними дослідженнями у дітей було протестовано індекс ОТС $> 0,9$ для хлопців шкільного віку, як достовірний критерій ожиріння у дитячому віці [39, 43, 44], проте чутливість показників ОТР та ОТС має деякі етнічні та расові особливості [25, 45]. Як показали результати нашого дослідження, в нашій популяції ОТС є більш показовим для діагностики абдомінального ожиріння, а ОТР – ожиріння загалом.

За результатами аналізу літературних даних встановлено, що тривають активні пошуки

ранніх біохімічних критеріїв інсуліно-резистентності у дітей: індекс НОМА, коефіцієнт атерогенності, тригліцеридовий індекс тощо [46, 47, 48, 49], а також цілий спектр ранніх доклінічних маркерів МС для своєчасної ідентифікації, моніторингу та своєчасного застосування ефективної терапії у пацієнтів з високим ризиком. Прикладом таких біомаркерів є адипокіни (лептин, адипонектин), нейропептиди (грелін), прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α), протизапальні цитокіни (IL-10), маркери антиоксидантного захисту (OxLDL, PON-1, сечова кислота) та протромбіновий фактор (PAI-1) [19, 50]. Усі вони мають різну чутливість та специфічність, залежність від віку та етнічної приналежності.

Однак показники, які добре себе зарекомендували як критерії кардіоваскулярного ризику у осіб старшого віку не завжди є показовими у дитячому чи підлітковому віці. Рівень загального холестерину у нашому дослідженні достовірно не відрізнявся у групах обстежених хворих та групі контролю. Проте, тригліцеридовий індекс та співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ показали високу чутливість та інформативність у дитячому та підлітковому віці [47, 48, 49] і були достовірно відмінними між групами обстежених нами пацієнтів. У дослідженні Kang та ін. серед корейських підлітків, було показано, що тригліцеридовий індекс добре корелює з НОМА ($r = 0,41$; $P < 0,001$) і має сильну позитивну кореляцію з співвідношенням тригліцеридів до ЛПВЩ ($r = 0,84$; $P < 0,001$). Межа тригліцеридового індексу для діагностики інсуліно-резистентності становила 8,18 [49]. Маштабне дослідження за участю 14400 учнів віком 7–18 років з 30 провінцій Ірану, показало високу

інформативність тригліцеридового індексу, діагностичною межею для хлопців цього віку визначено 8,47 [47]. У групі хлопців з МС нашого дослідження тригліцеридовий індекс в середньому склав $8,85 \pm 0,06$, у третій групі $8,32 \pm 0,06$, що достовірно вище в порівнянні з групою контролю і рештою груп, що свідчить про його чутливість та ефективність для визначення інсулінорезистентності. Співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ у групі хворих з МС склало в середньому $4,45 \pm 0,45$, що в 2,5 рази вище порівняно з групою контролю.

Важливо зауважити, що метаболічний синдром – це прогресуюче захворювання, що охоплює широкий спектр розладів із специфічними порушеннями обміну речовин, які можуть проявлятися з часом. Тому важливо виявляти пацієнтів у дитячому віці не лише з маніфестним МС, але й групу високого ризику з реалізації симптомокомплексу у підлітковому чи молодому віці. Як показало наше дослідження, для пацієнтів 1 та 3 групи притаманні ознаки інсулінорезистентності, проте вони є більш виражені саме у 1 групі, а пацієнти 3 групи становлять когорту високого ризику з реалізації повної картини МС в найближчому часі.

Варто відзначити, що гіперглікемія натще та порушення толерантності до вуглеводів нами діагностовано лише серед хлопців першої групи у 10,91 % та 5,45 % відповідно, що знаходить підтвердження у літературі [35].

Таким чином, результати нашого дослідження встановили характерні фізикальні та метаболічні відмінності у групах пацієнтів з метаболічно здоровим ожирінням і маніфестним метаболічним синдромом, а також у групі високого ризику з реалізації метаболічного синдрому.

обводу талії до зросту $> 0,5$ є інформативним індикатором ожиріння загалом, а співвідношення обводу талії до обводу стегон $> 0,9$ у хлопців є чутливим скринінг-тестом абдомінального ожиріння.

4. Тригліцеридовий індекс є більш чутливим маркерами інсулінорезистентності, ніж коефіцієнт атерогенності чи співвідношення тригліцеридів до ліпопротеїдів високої щільності у хлопців шкільного віку.

Висновки

1. Серед обстежених стаціонарних пацієнтів метаболічний синдром виявлено у 49,11 % хлопців, з них у 16,36 % з надлишковою масою тіла, метаболічно здорове ожиріння – у 9,82 % хлопців.

2. Групу високого ризику з реалізації метаболічного синдрому склали 32,14 % обстежених школярів.

3. Нами встановлено, що співвідношення

References (список літератури)

1. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts*. 2019;12:244–258 doi: 10.1159/000500436
2. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390: 2627–42 doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3. Epub 2017 Oct 10.
3. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(1):11-25.
4. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents - an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes*. 2007; 8:299–306. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x
5. Bluher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - does weight status alone matter? *Metabolism*. 2014;63:1084–92. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.009
6. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005; 352:1138–45. doi: 10.1056/NEJMs043743
7. Zelinska N, Rudenko N, Rudenko O. Statystychno-analitychnyi dovidnyk z dytiachoi endokrynolohii za 2017 rik. 2018;2:5-17.
8. Senatorova HS, Chaichenko TV, Onikiienko OL, Sanina IO, Tsymbal VM. Fizychnyi rozvytok i antropometrychni parametry pidlitkiv mista Kharkova *Medical Practice*. 2012;1/2:95-101.
9. Dereń K, Nyankovskyy S, Nyankovska O et al. The prevalence of underweight, overweight and obesity in children and adolescents from Ukraine. *Sci Rep*. 2018;26,8(1):3625. doi: 10.1038/s41598-018-21773-4.
10. Maydannik VG, Haytovych NV, Pavlyshyn GA. Prevalence of overweight and high blood pressure among schoolchildren in different regions of Ukraine. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2013; 3(1):33-39.
11. Pavlyshyn H, Furdela V, Kovalchuk T. et al. Epidemiological aspects of obesity and systemic hypertension among school children of Western Ukraine. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2017;23,4:181-187 doi: 10.18544/PEDM-23.04.0091
12. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 27.04.06 № 254 v redaktsii nakazu MOZ Ukrainy vid 03.02.2009 № 55 «Pro zatverdzhennia protokoliv likuvannia ditei z endokrynnymy zakhvoriuvanniamy». Retrieved from: <http://www.uazakon.com/big/text363/pg1.htm>
13. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
14. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *Journal of Hypertension*. 2006; 24(4): 621-626 doi: 10.1097/01.hjh.0000217840.26971.b6
15. Zelinska NB Metabolichniy syndrom u ditei. *Zdorovia Ukrainy*. 2013; 8:43-51
16. Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, Aminae T. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eat Weight Disord*. 2018;23(6):877-883. doi: 10.1007/s40519-018-0488-z.
17. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro J, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population *Int. J. Med. Sci*. 2016;13(1): 25-38. doi: 10.7150/ijms.13800
18. Giannini C, Santoro N, Caprio S, Kim G, Lartaud D, Shaw M, Pierpont B et al. The Triglyceride-to-HDL Cholesterol Ratio. Association with insulin resistance in obese youths of different ethnic backgrounds. *Diabetes Care*. 2011; 34:1869 – 1874
19. Pavlyshyn HA, Kozak KA. Integrated approach to diagnosis of metabolic syndrome in children with overweight and obesity. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo mediczynskogo universiteta*. 2013; 2:69-71.

20. Smiian IS, Khodorchuk NIa Vplyv ozhyrinnia na funktsionalnyi stan deiakykh orhaniv i system u dytiachomu vitsi. *Pediatrica, akusherstvo i hinekolohiia*. 1977; №2: 28-31.
21. Bluher S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood - does weight status alone matter? *Metabolism*. 2014;63:1084–1092. doi: 10.1016/j.metabol.2014.06.009
22. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes*. 2011;35:971–981. doi: 10.1038/ijo.2010.216
23. Damanhoury S, Newton AS, Rashid M, Hartling L, Byrne JLS, Ball GDC. Defining metabolically healthy obesity in children: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(11):1476-1491. doi: 10.1111/obr.12721
24. WHO, Anthro Plus for personal computers. Manual Software for assessing growth of the world's children, and adolescents. Geneva, 2009. Retrieved from: <https://www.who.int/growthref/tools/en/>
25. Waist circumference and waist-hip ratio. report of a WHO Expert Consultation, Geneva. 2008. Retrieved from: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_report_waistcircumference_and_waisthip_ratio/en/ ISBN: 978 92 4 150149 1
26. Blüher S, Molz E, Wiegand S, Otto KP, Sergejev E, Tuschy S. Body mass index, waist circumference, and waist-to-height ratio as predictors of cardiometabolic risk in childhood obesity depending on pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3384-93. doi: 10.1210/jc.2013-1389.
27. Kilinc A, Col N, Demircioglu-Kilic B, Aydin N, Balat A, Keskin M. Waist to height ratio as a screening tool for identifying childhood obesity and associated factors. *Pak J Med Sci*. 2019;35(6):1652-1658. doi: 10.12669/pjms.35.6.748.
28. Lober Cancelier AC, Trevisol D, Schuelter-Trevisol F. Waist-To-Height Ratio as a Screening Tool for Childhood Obesity: A Systematic Literature Review. *Ann Pediatr Child Health*. 2018; 6(1): 1141.
29. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920. doi: 10.1097/HJH.0000000000001039.
30. Vukovic R, Dos Santos TJ, Ybarra M and Atar M. Children With Metabolically Healthy Obesity: A Review. *Front. Endocrinol*. 2019;(10):865 Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6914809/>. doi: 10.3389/fendo.2019.00865
31. Khokhar A, Chin V, Perez-Colon S, Farook T, Bansal S, Kochummen E, Umpaichitra V. Differences between Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Children and Adolescents. *J Natl Med Assoc*. 2017; Autumn;109(3):203-210. doi: 10.1016/j.jnma.2017.02.008.
32. Chen F, Liu J, Yan Y, Mi J. CCACH Study Group. Abnormal Metabolic Phenotypes Among Urban Chinese Children: Epidemiology and the Impact of DXA-Measured Body Composition. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 27(5):837-844. doi: 10.1002/oby.22426.
33. Shlyahova T, Budreyko O. Age and gender features of the metabolic syndrome in children and adolescents. *Ukrainian journal of pediatric endocrinology* 2014; № 2:14-20.
34. Rodrigues LG, Mattos AP, Koifman S. Prevalence of metabolic syndrome in overweight and obese outpatient children and adolescents: comparative analysis using different clinical definitions. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(2):178-85. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000200008>
35. Rotteveel J, Felius A, van Weissenbruch MM, Delemarre-Van de Waal HA. Insulin resistance and the metabolic syndrome in obese children referred to an obesity center. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(9):943-51.
36. Graf Ch., Ferrari N. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents *Visc Med* 2016;32:357–362 doi: 10.1159/000449268
37. Suliga E, Ciesla E, Głuszek-Osuch M, Rogula T, Głuszek S, Kozieł D. The Usefulness of Anthropometric Indices to Identify the Risk of Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11, 2598. Retrieved from: www.mdpi.com/journal/nutrients doi:10.3390/nu11112598

38. Vieira SA, Ribeiro AQ, Hermsdorff HHM, Pereira PF, Priore SE, Franceschini SDCC. Waist-to-height ratio index or the prediction of overweight in children. *Rev Paul Pediatr.* 2018; 36: 52-8.
39. Rakić R, Pavlica T, Bjelanović J, Vasiljević P. Predictive ability of waist-to-hip-ratio and waist-to-height-ratio in relation to overweight/obesity in adolescents from Vojvodina (the Republic of Serbia) predictive ability of waist-to-hip-ratio and waist-to-height-ratio. *Progress in Nutrition.* 2019; Vol.21, N. 4: 992-998 doi: 10.23751/pn.v21i4.8928
40. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2005; 56: 303-7. doi: 10.1080/09637480500195066.
41. Santomauro F, Lorini C, Pieralli F, Niccolai, Picciolli P, Vezzosi S, Bonaccorsi G. Waist-to-height ratio and its associations with body mass index in a sample of Tuscan children in primary school. *Italian Journal of Pediatrics.* 2017; 43:53. doi: 10.1186/s13052-017-0372-x
42. Dong-Hyun Choi, Yang-Im Hur, Jae-Heon Kang, Kyoungwoo Kim, Young Gyu Cho, Soo-Min Hong, Eun Byul Cho. Usefulness of the Waist Circumference-to-Height Ratio in Screening for Obesity and Metabolic Syndrome among Korean Children and Adolescents: Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010–2014 *Nutrients.* 2017;9,256. doi:10.3390/nu9030256
43. Bacopoulou F, Efthymiou V, Landis G, Rentoumis A, Chrousos GP. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *BMC Pediatr.* 2015; (4)15:50. doi: 10.1186/s12887-015-0366-z.
44. Mukhopadhyay S, Bhattacharjee P, Joshi P. School based screening tools for childhood obesity: a comparison of TSFT, WHR and BMI. *Int J Contemp Pediatr.* 2017; 4(2):370-373 doi; <http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20170525>
45. Yakovenko V, Henn L, Bettendorf M, Zelinska N et al. Risk Factors for Childhood Overweight and Obesity in Ukraine and Germany *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2019;11(3):247-252. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2018.0157
46. Siqueira de Andrade MI, Oliveira JS, Leal VS et al. Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review *Revista Paulista de Pediatria* . 2016; 34 (2): 234-242.
47. Angoorani P, Heshmat R, Ejtahed HS, Motlagh ME, Ziaodini H, Taheri M, Aminae T. Validity of triglyceride-glucose index as an indicator for metabolic syndrome in children and adolescents: the CASPIAN-V study. *Eat Weight Disord.* 2018;23(6):877-883. doi: 10.1007/s40519-018-0488-z.
48. Mohd Nor NS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic-euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(6):458-65. doi: 10.1111/pedi.12303.
49. Kang B, Yang Y, Lee EY, Yang HK, Kim HS, Lim SY, Lee JH, et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2017; 41(5):789-792. doi: 10.1038/ijo.2017.14.
50. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro J, Sodhi K. Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population *Int. J. Med. Sci.* 2016;13(1): 25-38. doi: 10.7150/ijms.13800

(received 02.06.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 02.06.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Сміян Іван Семенович

Доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (smiyan_is@tdmu.edu.ua)

Фурдела Вікторія Богданівна

Кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії №2, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (furdela_v@tdmu.edu.ua)

Фурдела Михайло Ярославович

Кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, Україна, 46001 (furdela@tdmu.edu.ua)

Abstract

L. M. Strilchuk,

O. O. Zimba,

I. B. Zhakun,

*Danylo Halytsky Lviv National
Medical University, Lviv, Ukraine*

**DECREASE IN SERUM BILIRUBIN AS AN UNFAVORABLE
MARKER OF CARDIOVASCULAR DISORDERS**

Serum bilirubin, the end product of heme metabolism, is a routine biochemical parameter. Bilirubin is not a liver function parameter exclusively: its concentration correlates with ischemic heart disease (IHD) risk, estimated glomerular filtration rate, retinopathy or neuropathy in diabetes mellitus, atherosclerosis etc.

The aim of this paper was to estimate the clinical value of bilirubin analysis according to literature data and own clinical observations in patients with IHD and acute and chronic rheumatologic diseases.

Materials and methods. We conducted a literature overview in Pubmed database and domestic sources and also analyzed the standard examinations of 515 patients: 353 patients with coronary heart disease (acute forms, coronary bypass grafting – 98; acute myocardial infarction, pharmacotherapy – 75; unstable angina pectoris – 101; stable angina pectoris – 79) and 162 rheumatologic patients (haemorrhagic vasculitis – 71; rheumatic fever – 57; chronic rheumatic heart disease with valvular defects – 34). Control group consisted of 22 patients with gastroduodenal zone diseases without helicobacter (esophagitis, gastritis, peptic ulcer).

Results and discussion. It was revealed that in case of diseases with oxidative stress in their pathogenesis (acute forms of coronary heart disease, haemorrhagic vasculitis, rheumatic fever) bilirubin level was lower than in case of non-oxidative disorders (non-infectious esophagitis, gastritis, ulcer). Increase of inflammation potency was accompanied by bilirubin decrease. Correlation analysis showed that both bilirubin increase and decrease were unfavourable.

Conclusions. Bilirubin concentration correlated with parameters of cytotoxicity, intoxication, anemia, inflammation, carbohydrate and lipid metabolism, heart structure. Bilirubin decrease associated with the increase of stenosis of coronary arteries (left, left circumflex and anterior interventricular) in a logarithmic way. Hypobilirubinemia (< 9.6 $\mu\text{mol/L}$) significantly more often accompanied diseases with oxidative stress in pathogenesis, acute forms and more active systemic inflammation.

Keywords: total bilirubin, hypobilirubinemia, coronary heart disease, haemorrhagic vasculitis, rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease.

Corresponding author: larysa.stril4uk@ukr.net

Резюме

Л. М. Стрільчук,
О. О. Зімба,
І. Б. Жакун,

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

ЗМЕНШЕННЯ БІЛІРУБІНУ СИРОВАТКИ ЯК НЕСПРИЯТЛИВИЙ МАРКЕР УРАЖЕННЯ СЕРЦЯ ТА СУДИН

Одним з рутинних біохімічних показників є рівень білірубину крові, який є кінцевим продуктом метаболізму гема. Білірубін не є виключно показником функції печінки: виявлено зв'язки його концентрації з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС), швидкістю клубочкової фільтрації, розвитком ретинопатії чи нейропатії при цукровому діабеті, атеросклерозом тощо.

Метою даного дослідження є оцінка клінічного значення визначення білірубину за даними літератури та власними клінічними спостереженнями при ІХС, а також гострих та хронічних ревматологічних ураженнях.

Матеріали та методи: проведено огляд літератури в базі Pubmed та вітчизняних джерелах, а також власний аналіз стандартних обстежень 515 хворих: 353 осіб з ІХС (гострі форми, при яких проведено аортокоронарне шунтування – 98, гострий інфаркт міокарда, лікований медикаментозно – 75, нестабільна стенокардія – 101, стабільна стенокардія – 79) та 162 ревматологічних пацієнти (геморагічний васкуліт – 71, ревматична гарячка – 57, хронічна ревматична хвороба серця з вадами – 34). Групою контролю обрані 22 пацієнти з хворобами гастродуоденальної зони без інфікування гелікобактером (езофагіт, гастрит, пептична виразка).

Результати та обговорення. Встановлено, що за умов хвороб із окисним стресом у патогенезі (гострі форми ІХС, геморагічний васкуліт, ревматична гарячка) вміст білірубину менший, ніж при ураженнях без окисного стресу (неінфекційні езофагіти, гастрити, виразки). Із збільшенням активності та поширеності запалення вміст білірубину сироватки зменшувався. За кореляційним аналізом, несприятливим було як збільшення білірубину, так і його зменшення.

Висновки. Білірубін крові корелював з параметрами цитолізу, інтоксикації, анемії, запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму, структури серця, а зменшення його вмісту логарифмічно асоціювалось із зростанням вираженості стенозів вільцевих артерій (лівої, огинаючої та передньої міжшлуночкової). Гіпобілірубінемія < 9,6 мкмоль/л істотно частіше зустрічалась за умов хвороб з окисним стресом у патогенезі та при гострих формах чи більш активному системному запаленні.

Ключові слова: загальний білірубін, гіпобілірубінемія, ішемічна хвороба серця, геморагічний васкуліт, ревматична гарячка, хронічна ревматична хвороба серця.

Автор, відповідальний за листування: larysa.stril4uk@ukr.net

Вступ

Одним із рутинних біохімічних показників є рівень білірубину крові, який являє собою кінцевий продукт метаболізму гема. Вміст білірубину збільшується переважно за умов уражень печінки, однак, значення його рівня в організмі є набагато ширшим, що останнім часом привернуло увагу науковців [1–5]. Зокрема, виявлено

зв'язки концентрації загального білірубину з ризиком ішемічної хвороби серця (ІХС) [6], швидкістю клубочкової фільтрації та розвитком ретинопатії чи нейропатії при цукровому діабеті (ЦД) [4, 7], іншими судинними ураженнями [2, 8], атеросклерозом [5]. Однак на практиці ці дані недостатньо використовуються, а визначення вмісту білірубину використовується лише

для оцінки стану печінки, що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета: оцінити клінічне значення визначення загального білірубину (ЗБ) у клініці за даними літератури та власними клінічними спостереженнями при ішемічній хворобі серця, гострих та хронічних ревматологічних ураженнях.

Матеріали та методи. Огляд літератури проведено в базі даних Pubmed та у вітчизняних наукових джерелах за ключовими словами «білірубін + окиснення»; «білірубін + серце»; «загальний білірубін + кардіоаскулярний», де було знайдено понад 2 тисячі джерел, з яких обрано ті, що відповідали меті. Власні результати містять аналіз обстежень 515 хворих з кардіологічними та ревматологічними патологічними станами: 353 осіб з ІХС (гострі форми, при яких проведено аортокоронарне шунтування (АКШ), $n = 98$; гострий інфаркт міокарда (ГІМ), який ліковано лише медикаментозно, $n = 75$; нестабільна стенокардія (НС), $n = 101$; стабільна стенокардія (СС), $n = 79$) та 162 ревматологічні пацієнти (геморагічний васкуліт (ГВ), $n = 71$; ревматична гарячка (РГ), $n = 57$; хронічна ревматична хвороба серця з вадами (ХРХС); $n = 34$). Групу контролю склали 22 гелікобактер-негативні пацієнти з хворобами гастроудоденальної зони, у патогенезі яких не відіграє значення окисний стрес (езофагіт, гастрит, пептична виразка). Критеріями виключення слугували клінічні ознаки ураження печінки; печінкова, ниркова чи дихальна недостатність; серцева недостатність ІV функціонального класу; онкологічні процеси; вагітність; анемія середньої важкості та важка; розлади психіки та поведінки. Усі пацієнти були обстежені відповідно до нормативних документів за нозологіями, дослідження не вимагало збільшення обсягу лабораторно-інструментальних вимірів і відповідало засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, 2004, 2013) та Наказам МОЗ України №690 від 23.09.2009. №944 від 14.12.2009 р. та №616 від 03.08.2012. Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0; міжгрупова різниця визначена за критерієм Стьюдента; кореляції оцінені за Спірменом та Пірсоном; за поріг істотності прийнято $p < 0,05$.

Стан проблеми. Жовчний пігмент білірубін утворюється внаслідок розщеплення білків, які містять гем (гемоглобін, цитохром, метгемогло-

бін) у ретикулярно-макрофагальних клітинах печінки, кісткового мозку, селезінки та лімфатичних вузлів під впливом ферменту білівердин-редуктази. Далі він захоплюється гепатоцитами, кон'югується на гладкому ендоплазматичному ретикулумі під впливом глюкуронілтрансферази та виводиться у жовч. Білірубін здатний дуже легко приєднувати радикали кисню та внаслідок цього перетворюватись знову на білівердин, що забезпечує його антиоксидантні властивості [9, 10], зумовлені кон'югованими подвійними зв'язками в молекулі, здатністю пригнічувати фосфорилування білків і зв'язуватися з ядерними рецепторами PPAR α та арилгідрокарбоним рецептором (aryl hydrocarbon receptor, AhR). Це робить білірубін універсальним регулятором багатьох процесів, зокрема, гомеостазу енергії, функцій мембран та ферментів клітини, синтезу білків, метаболізму нуклеїнових кислот, імунної реактивності [10–13], а також активності запалення [2].

Безумовно, надмірне зростання білірубину є ознакою пошкодження гепатоцитів чи гемолізу і не тільки зв'язує надмір радикалів кисню, а й має безпосередню пошкоджувальну дію. Однак показано, що навіть незначне підвищення білірубину на 1 мкмоль/л може зменшувати ризик хвороб, зумовлених окисним стресом, передусім, атеросклерозу [3, 9]. Доказом антиоксидантних властивостей білірубину також є те, що за умов доброякісних гіпербілірубінемій удвічі зменшувався ризик смерті від асоційованих із старінням хвороб [12]. Цей процес залежить і від генотипу: зменшення кардіоаскулярного ризику в осіб з синдромом Жільбера більшою мірою стосувалося осіб з генотипом (TA) $_7$ /(TA) $_7$ на відміну від нормального генотипу (TA) $_6$ /(TA) $_6$ [14]. Помірне підвищення вмісту білірубину може бути спричинене або активацією гем-оксигенази, яка перетворює гем на білівердин, або пригніченням глюкуронілтрансферази (UGT1A1), яка зв'язує білірубін у печінці [11]. Існує гіпотеза, що низка ліків здатна змінювати активність UGT1A1, впливаючи на метаболізм білірубину. Так, статини, пригнічуючи UGT1A1, спричиняють помірне збільшення білірубину [11], що і може зумовлювати їх плейотропні ефекти.

Зменшення загального білірубину (ЗБ), хоч і в межах норми – з 15,7 до 12,7 мкмоль/л ($p < 0,001$), поруч з зростанням інших маркерів окисного стресу (загальна антиоксидантна активність, вміст малонового діальдегіду та відно-

шення його до рівня сульфгідрильних білкових груп) було виявлено у пацієнтів з ішемічною кардіопатією на відміну від неішемічної [5]. У пацієнтів з коронарним атеросклерозом вміст ЗБ був істотно нижчим, ніж в осіб з інтактними коронарними артеріями ($6,67$ мкмоль/л проти $13,00$ мкмоль/л, $p < 0,001$) [9]. Зменшення ЗБ навіть виявилось більш тісно пов'язаним з ІХС, ніж зростання високочутливого С-реактивного протеїну [9, 15]. Також описана обернена кореляція рівня ЗБ з артеріальною жорсткістю [8]. Усе наведене стосується не лише ЗБ, а й прямого білірубіну, який також був пов'язаним з кардіоваскулярним ризиком [6], у тому числі у пацієнтів з ЦД [16].

Незважаючи на те, що білірубін вже визнано маркером активності окисного стресу, і, відповідно, кардіоваскулярного ризику, використання його у цій ролі у реальних клінічних умовах не отримало розповсюдження, що може бути зумовлено нелінійним характером таких взаємодій. За сучасними уявленнями, вміст ЗБ та кардіоваскулярний ризик мають U-подібну залежність [6].

Власні результати та обговорення. Встановлено, що за умов кардіо- та ревматологічних хвороб з окисним стресом у патогенезі вміст білірубіну був завжди нижчим, ніж в пацієнтів з гастроудоденальними ураженнями, де він становив $15,53 \pm 1,50$ мкмоль/л (ІХС АКШ: $10,62 \pm 0,24$ мкмоль/л, $p < 0,05$; ІХС ГІМ: $12,20 \pm 0,96$ мкмоль/л, $p = 0,09$; ІХС НС: $11,48 \pm 0,87$ мкмоль/л, $p < 0,05$; ІХС СС $13,95 \pm 1,16$ мкмоль/л, $p > 0,05$; ГВ $10,74 \pm 0,69$ мкмоль/л, $p < 0,05$; РГ $11,22 \pm 0,78$ мкмоль/л, $p < 0,05$; ХРХС $12,96 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p > 0,05$). Отже, за умов хвороб, у патогенезі яких бере участь окисний стрес (гострі форми ІХС, ГВ, РГ), вміст білірубіну був меншим, ніж за умов уражень без впливу окисного стресу (неінфекційні езофагіти, гастрити, виразки).

Те, що рівня істотності не досягла відмінність між групами пацієнтів із стабільними формами ІХС та ХРХС, спонукало нас перевірити вміст ЗБ залежно від нозології та її форми (активності). Серед 379 пацієнтів з ІХС найнижчим був вміст білірубіну у пацієнтів, яким проведено хірургічну реваскуляризацію ($10,62 \pm 0,24$ мкмоль/л), а найвищим – у хворих на стабільні форми ІХС ($13,95 \pm 1,16$ мкмоль/л, $p < 0,05$), тоді як у хворих на ГІМ, які лікувались медикаментозно, та пацієнтів із НС значення були проміжними ($12,20 \pm 0,96$ мкмоль/л та

$11,48 \pm 0,87$ мкмоль/л, усі $p > 0,05$). Аналогічна тенденція спостерігалась і серед 127 пацієнтів ревматологічного профілю. Так, найнижчим рівень ЗБ виявився в осіб з найбільш активним системним запаленням при геморагічному васкуліті ($10,74 \pm 0,69$ мкмоль/л), а найвищим – за умов мінімальної активності запалення при ХРХС з вадами ($12,96 \pm 0,99$ мкмоль/л, $p = 0,08$). У пацієнтів з ревматичною лихоманкою значення рівня ЗБ було проміжним ($11,22 \pm 0,78$ мкмоль/л, обидва $p > 0,05$). Отже, створюється враження, що із збільшенням активності та поширеності запалення (системні ураження), більш гострих його форм вміст білірубіну сироватки крові зменшується.

Проведений *кореляційний аналіз вмісту білірубіну* показав, що у пацієнтів з ІХС збільшення вмісту ЗБ було більш несприятливим, оскільки у хворих, яким проведено АКШ, це асоціювалось зі збільшенням правого шлуночка ($r = 0,24$, $p < 0,05$), інтоксикацією (кореляція з рівнем сечовини: $r = 0,21$, $p < 0,05$) та порушенням вуглеводного метаболізму (з усіма вимірами орального глюкозо-толерантного тесту: $r = 0,40$, $p < 0,01$, $r = 0,42$, $p < 0,01$, $r = 0,30$, $p < 0,05$ відповідно); у пацієнтів з ГІМ, які лікувались медикаментозно, – з розвитком анемічного синдрому (з гемоглобіном: $r = -0,32$, $p < 0,01$); в осіб з НС – з вираженістю цитолізу (з АСТ: $r = 0,26$, $p < 0,01$), ліпідним метаболізмом (з ліпопротеїнами низької щільності: $r = 0,22$, $p < 0,05$): $r = 0,22$, $p < 0,05$) та чоловічою статтю ($r = -0,20$, $p < 0,05$). Цікаво, що стабільні форми ІХС взагалі не супроводжувались формуванням істотних зв'язків вмісту ЗБ з іншими лабораторно-структурними показниками.

У пацієнтів ревматологічного профілю вміст ЗБ асоціювався передусім з структурними параметрами серця. Так, при геморагічному васкуліті найбільш несприятливим було не збільшення, а зменшення вмісту ЗБ, який корелював з анемічним синдромом (з гемоглобіном: $r = 0,28$, $p < 0,05$) та переважанням електричної активності правого шлуночка (з відхиленням електричної осі серця вправо: $r = -0,26$, $p < 0,05$). Натомість у осіб з РГ та ХРХС більш несприятливим можна вважати зростання ЗБ, яке асоціювалось зі збільшенням об'єму лівого шлуночка ($r = 0,38$ та $r = 0,37$, обидва $p < 0,05$) та товщини його задньої стінки (ХРХС: $r = 0,56$, $p < 0,05$), лівого передсердя (РГ: $r = 0,28$, $p < 0,05$), правого шлуночка (РГ: $r = 0,38$, $p < 0,05$). Крім того, спостерігалось зростання вмісту ЗБ з віком пацієнтів

(РГ: $r = 0,31$, $p < 0,05$). Однак, при ХРХС несприятливим виявилось і зниження ЗБ, що проявлялось його прямим відношенням з індексом де Рітиса ($r = 0,41$, $p < 0,05$). Це підтверджує дані співробітників кафедри внутрішньої медицини № 2 ЛНМУ ім. Данила Галицького Панчишин Ю.М. та Гук-Лешневської З. О. (2014) [17], за якими у хворих на СС з індексом де Рітиса $< 1,0$ захворювання перебігало тяжче: частіше спостерігалась анемія ($\chi^2 = 6,51$, $p = 0,01$), гіпокаліємія, гіперфібриногенемія, зниження антиоксидантних сил організму за величиною білірубину крові, збільшення лівого передсердя.

За нашими даними, у пацієнтів контрольної групи вміст ЗБ корелював тільки з кількістю гемоглобіну ($r = 0,50$, $p < 0,05$) та еритроцитів ($r = 0,52$, $p < 0,05$), не змінюючись залежно від віку, метаболічних та функціональних параметрів.

Таким чином, проведений кореляційний аналіз зв'язків рівня ЗБ показав, що несприятливим виявилось як його збільшення, так і зменшення, що підтвердило точку зору науковців про U-подібну кореляцію вмісту ЗБ та кардіоваскулярного ризику [1, 6]. Виявлені зв'язки концентрації ЗБ з параметрами синдромів цитолізу, інтоксикації, анемії, вуглеводним та ліпідним метаболізмом, структурою серця підтверджують його роль як універсального регулятора гомеостазу енергії, активності клітинних мембран та внутрішньоклітинних ферментів, метаболізму

білків, нуклеїнових кислот, імунної реактивності та запалення [2, 10–13].

Оскільки описано, що у пацієнтів з коронарним атеросклерозом вміст ЗБ був істотно нижчим, ніж в осіб з інтактними коронарними артеріями [9], було перевірено зв'язок вмісту ЗБ з вираженістю стенозів вінцевих артерій у пацієнтів, які підлягали АКШ. Встановлено нелінійний логарифмічний характер залежності, яка показує збільшення вираженості стенозів із зменшенням вмісту ЗБ. Дана залежність максимальною мірою стосувалася лівої коронарної артерії та в однакових ступенях огинаючої та передньої міжшлуночкової гілки. Логарифмічна залежність не реєструвалась для кореляцій із стенозами правої вінцевої артерії, кількість яких практично лінійно зростала за умов підвищення вмісту ЗБ (рис.1). Отже, зменшення ЗБ логарифмічно асоціюється із зростанням вираженості стенозів лівої вінцевої, огинаючої та передньої міжшлуночкової гілки. Тобто, знаючи рівень ЗБ, який входить до стандартних обстежень пацієнтів з ІХС, за формулами на рис.1 можна обчислити ймовірну вираженість стенозів лівої вінцевої, огинаючої та передньої міжшлуночкової артерій, що має практичне значення. Це може бути зумовлено більш вираженим окисним стресом (загальна антиоксидантна активність, малоновий альдегід та відношення його до сульфгідрильних білкових груп), описаним у літературі за умов зменшення ЗБ [5, 9].

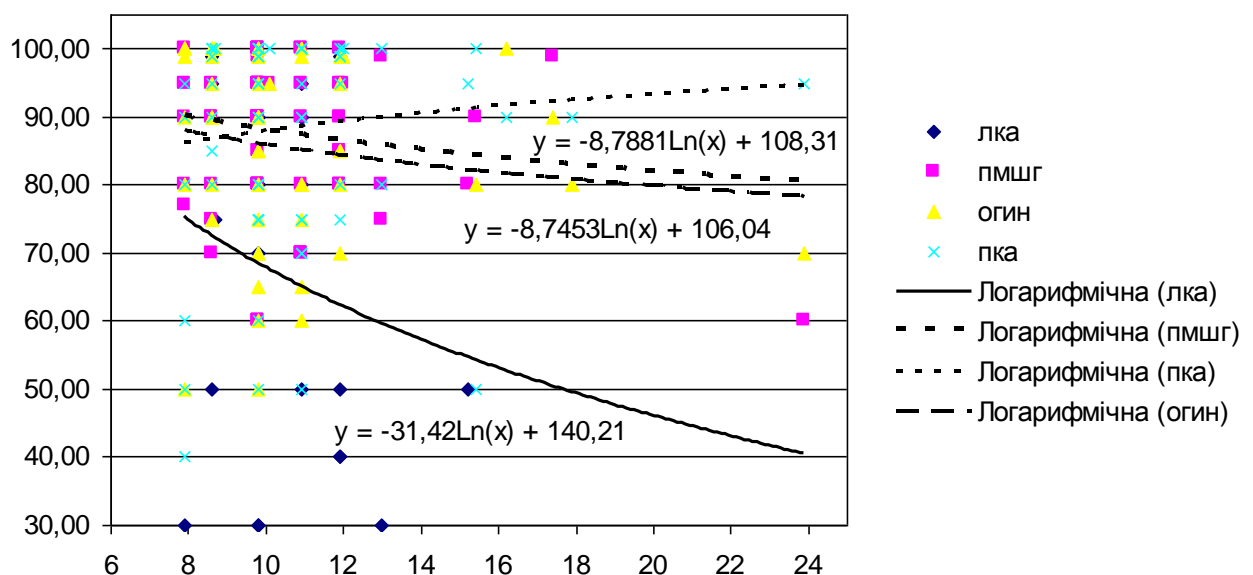


Рисунок 1 – Залежність рівня білірубину та вираженості стенозів коронарних артерій (ліва коронарна артерія – лка; огинаюча – огин; передня міжшлуночкова гілка – пмшг, права коронарна артерія - пка)

Оскільки виявлено різницю у вмісті ЗБ, ми проаналізували окремо частоту різного вмісту білірубину: гіпербілірубінемій (гіперБ), нормобілірубінемій (нормоБ) та гіпобілірубінемій (гіпоБ). Верхньою межею гіпоБ обрано 9,6 мкмоль/л [9], нижньою для гіперБ – 20 мкмоль/л (хворі з клінічно вираженими ознаками ураження печінки та печінковою недостатністю не включались до дослідження).

Загалом, пацієнти характеризувались переважанням нормоБ: в контролі та в осіб кардіологічної групи даний стан визначався істотно частіше, ніж гіпоБ та гіперБ. Незважаючи на критерії виключення пацієнтів з ураженнями печінки, гіперБ зустрічались при усіх нозологіях: з міні-

мальною частотою при гострих формах ІХС (1,02 %, 2,67 %, 4,96 %) та з максимальною – в осіб з ураженнями гастродуоденальної зони (19,05 %) та стабільною ІХС та ХРХС (12,66 % та 11,71 %). ГіпоБ у різних групах зустрічалась у 12–54 %. Привертає увагу факт, що сумарна частота гіпоБ у пацієнтів кардіологічного та ревматологічного профілів була більшою у 2,3 рази (33,2 % проти 14,28 %, $p < 0,05$), ніж у групі контролю, тоді як поширеність нормоБ та гіперБ істотно не відрізнялися (табл. 1). Отже, за умов хвороб з окисним стресом у патогенезі частота гіпоБ істотно зростала порівняно з хворобами без нього.

Таблиця 1 – Частота гіпо-, нормо- та гіпербілірубінемій в обстежених пацієнтів (%), $M \pm m$

Нозологія	N	Гіпобілірубінемія	Нормобілірубінемія	Гіпербілірубінемія
Гастродуод. хв.	21	14,28 ± 7,64 ^{1,4,7,8,13,18}	66,67 ± 10,44 ^{9,14,18,19}	19,05 ± 8,56 ^{15,19}
Кардіо+Ревмо	515	33,20 ± 2,09 ^{1,25,27}	60,97 ± 2,15 ^{25,26}	5,83 ± 1,03 ^{26,27}
ІХС АКШ	98	18,37 ± 4,02 ^{10,29,31}	80,61 ± 4,10 ^{29,30}	1,02 ± 1,02 ^{15,16,30,31}
ІХС ГІМ	75	12,00 ± 3,75 ^{11,32,34}	85,33 ± 4,09 ^{32,33}	2,67 ± 1,87 ^{17,33,34}
ІХС НС	101	51,48 ± 4,97 ^{10,11,12,13,36}	43,56 ± 4,93 ^{14,37}	4,96 ± 1,64 ^{35,36,37}
ІХС СС	79	29,11 ± 5,11 ^{12,38}	58,23 ± 5,54 ^{38,39}	12,66 ± 3,75 ^{16,17,39}
Кардіо усі	353	28,89 ± 2,41 ^{2,21,40,42}	66,00 ± 2,52 ^{3,21,2,43}	5,11 ± 1,17 ^{22,40}
Гемор васкуліт	71	46,48 ± 5,92 ^{6,7,23}	49,29 ± 5,93 ²⁴	4,23 ± 1,82 ^{23,24}
Ревм гарячка	57	54,38 ± 7,28 ^{5,8,25}	36,84 ± 6,39 ^{9,26}	8,78 ± 3,75 ^{25,26}
ХРХС	34	14,70 ± 6,07 ^{5,6,27}	73,59 ± 7,56 ^{27,28}	11,71 ± 5,51 ²⁸
Ревмо усі	162	42,59 ± 3,88 ^{2,4,41,42}	50,00 ± 3,93 ^{3,20,43}	7,41 ± 2,06 ^{20,41}

Примітка: ¹⁻⁴³ – $p < 0,05$

Серед пацієнтів з ІХС максимально часто гіпоБ діагностувалась в осіб з НС (51,48 %), тобто, істотно частіше, ніж при усіх інших формах ІХС (усі $p < 0,05$). Серед пацієнтів ревматологічного профілю максимально часто гіпоБ діагно-

стувалась за умов РГ (54,38 %) та ГВ (46,48 %), тоді як при ХРХС вона була мінімальною (14,7 %, обидва $p < 0,05$). Тобто, частота гіпоБ істотно зростала за умов гострих форм чи більш активного системного запалення.

Висновки

1. За умов хвороб із окисним стресом у патогенезі (гострі форми ІХС, геморагічний васкуліт, ревматична гарячка) вміст білірубину менший, ніж при ураженнях без окисного стресу (неінфекційні езофагіти, гастрити, виразки).
2. Із збільшенням активності запалення вміст білірубину сироватки крові зменшується.
3. За кореляційним аналізом, несприятливим є як збільшення білірубину, так і його зменшення.

4. Білірубін крові корелював з АСТ, сечовиною, гемоглобіном, вимірами глюкозолерантного тесту, ліпопротеїдами низької щільності, параметрами структури серця, а зменшення його кількості логарифмічно асоціювалося зі зростанням вираженості стенозів вінцевих артерій (лівої, огинаючої та передньої міжшлуночкової).

5. Гіпобілірубінемія $< 9,6$ мкмоль/л істотно частіше зустрічалась за умов ІХС та гострих ревматологічних хвороб.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення зв'язків вмісту ЗБ з конкретними параметрами окисного стресу та активності запалення, а також перевірка концепції U-подібного впливу на перебіг хвороб внутрішніх органів з окисним стресом чи без нього у патогенезі.

References (список літератури)

1. Strilchuk LM. [Low bilirubin level in patients with acute forms of ischemic heart disease]. *Schorichni terapevtychni chytannya. Profilaktyka neinfektsijnykh khvorob – priorytet suchasnoji nauky i praktyky*. Charkiv, 2018;219.
2. Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, Alsancak A, Nurkoc S, Aras D, Aydogdu S, Abaci A. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. *Atherosclerosis*. 2015;240:110–114. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051
3. Gazzin S, Vitek L, Watchko J, Shapiro SM, Tiribelli CA. Novel Perspective on the Biology of Bilirubin in Health and Disease. *Trends in molecular medicine*. 2016;22:758–768. doi: 10.1016/j.molmed.2016.07.004
4. Zhu B, Wu X, Bi Y, Yang Y. Effect of bilirubin concentration on the risk of diabetic complications: A meta-analysis of epidemiologic studies. *Sci.Rep*. 2017;7:1681. doi: 10.1038/srep41681.
5. Romuk E, Wojciechowska C, Jacheć W, Nowak J, Niedzela J, Malinowska-Borowska J, Glogowska-Gruszka A, Birkner E, Rozentryt P. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2019:e7156038. doi: 10.1155/2019/7156038
6. Lai X, Fang Q, Yang L, Chen X, Wang H, Ma L, Guo W, Liu M, Yang H, Zhang C, Li X, Min X, Yuan J, He MA, Wu T, Zhang X. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort. *Ann. Med*. 2018;50(1):16-25. doi: 10.1080/07853890.2017.1377846.
7. Wang J, Li Y, Han X, Hu H, Wang F, Yu C, Li X, Yang K, Yuan J, Yao P, Miao X, Wei S, Wang Y, Chen W, Liang Y, Zhang X, Guo H, Pan A, Yang H, Wu T, He M. Association between serum bilirubin levels and decline in estimated glomerular filtration rate among patients with type 2 diabetes. *J.Diabetes Complications*. 2016;30(7):1255-1260. doi:10.1016/j.jdiacomp.2016.05.013
8. Kim ES, Mo EY, Moon SD, Han JH. Inverse association between serum bilirubin levels and arterial stiffness in Korean women with type 2 diabetes. *PloS one*. 2014;9:e109251. doi: 10.1371/journal.pone.0109251
9. Ghem C, Sarmiento-Leite RE, de Quadros AS, Rossetto S, Gottschall CA. Serum bilirubin concentration in patients with an established coronary artery disease. *Int.Heart J*. 2010;51(2):86-91. doi: 10.1536/ihj.51.86
10. Park TH. Bilirubin: a promising antioxidant for ischaemia/reperfusion injury. *Int Wound J*. 2016;13(5):1040. doi: 10.1111/iwj.12362
11. Vitek L. Bilirubin and Atherosclerotic Diseases. *Physiol.Res*. 2017;66(Suppl.1):S11-S20. doi: 10.33549/physiolres.933581
12. Vitek L, Jirsa M, Brodanová M, Kalab M, Marecek Z, Danzig V, Novotny L, Kotal P. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis*. 2002;60(2):449–456. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00601-3
13. Ziberna L, Martelanc M, Franko M, Passamonti S. Bilirubin is an Endogenous Antioxidant in Human Vascular Endothelial Cells. *Sci.Rep*. 2016;6:29240. doi: 10.1038/srep29240
14. Schwertner HA, Vitek L. Gilbert syndrome, UGT1A1*28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin. *Atherosclerosis*. 2008;198(1):1–11. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.01.001
15. Leem J, Koh EH, Jang JE, Woo CY, Oh JS, Lee MJ, Kang JW, Lim TH, Jung CH, Lee WJ, Park JY, Lee KU. Serum Total Bilirubin Levels Provide Additive Risk Information over the Framingham Risk Score for

- Identifying Asymptomatic Diabetic Patients at Higher Risk for Coronary Artery Stenosis. *Diabetes & metabolism journal*. 2015; 39:414–423. doi: 10.4093/dmj.2015.39.5.414
16. Wang J, Wu X, Li Y, Han X, Hu H, Wang F, Yu C, Li X, Yang K, Yuan J, Yao P, Miao X, Wei S, Wang Y, Chen W, Liang Y, Guo H, Yang H, Wu T, Zhang X, He M. Serum bilirubin concentrations and incident coronary heart disease risk among patients with type 2 diabetes: the Dongfeng-Tongji cohort. *Acta Diabetol*. 2017;54(3):257-264. doi: 10.1007/s00592-016-0946-x.
17. Panchyshyn YuM, Guk-Leshnevska ZO, Mostova OF, Shulyuk YuV. [Clinical peculiarities of stable angina pectoris with hypocholesterolemia in dependence of de Ritis index]. *Praktykuyuchyj likar*. 2014;2:26-30.
- (received 04.07.2020, published online 29.09.2020)
(одержано 04.07.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Стрільчук Лариса Миколаївна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук, в.о. доцента кафедри терапії, медичної діагностики і гематології та трансфузіології, вул. Пекарська 69, м. Львів 79000 (larysa.stril4uk@ukr.net; +380987067753)

Зімба Олена Олександрівна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, вул. Пекарська 69, м. Львів 79000

Жакун Ірина Богданівна, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2, вул. Пекарська 69, м. Львів 79000

Участь авторів у написанні статті: Стрільчук Л. М. – концепція і дизайн дослідження; статистична обробка даних; написання тексту; Зімба О. О. – збір та обробка матеріалу; редагування; Жакун І. Б. – збір та обробка матеріалу.

Abstract

V. P. Litovchenko,
*National Medical University
named after O. O. Bogomolets,
Kyiv, Ukraine*

**PREVENTION AND CONTROL MEASURES IN DENTISTRY
UNDER COVID-19 CONDITIONS**

Introduction. Given the worldwide spread of acute respiratory disease COVID-19, the WHO announcement of a pandemic and unprecedented quarantine restrictions in March 2020, the problem of organizing measures to prevent the emergence and spread of COVID-19 becomes particularly relevant and undergoes significant additions and improvements.

It should be noted that the risk of transmission of coronavirus disease during dental procedures is defined as extremely high, due to close doctor-patient contact, the use of specific equipment (turbine tip, ultrasonic scaler, airflow, etc.), interaction with biological fluids, including saliva and tissues. At the same time, acute conditions in patients require emergency dental care. In such conditions, it is necessary to comply with anti-epidemic measures, use sterilization procedures for all categories of instruments, as well as the introduction of additional convenient and modern measures to prevent cross-contamination in dental institutions, including checklists, questionnaires and so on.

Purpose. Based on the analysis of theoretical and clinical aspects of the problem of asepsis in the face of new challenges, we aimed to develop an author's "case" of standardized checklists to ensure dental care in the spread of SARS-CoV-2.

Methods. Theoretical analysis of literature sources and results of modern research presented in electronic scientific publications included in scientometric databases, such as PubMed, Index Copernicus, Ulrich's Periodicals, Google Scholar, Web of Science, Scopus, Medline, etc.; generalization of knowledge and practical experience gained during training on the basis of the Dental Medical Center of the National Medical University named after O. O. Bogomolets; survey of respondents using Google forms.

Results. In the context of dental care, the features of dangerous infectious diseases (routes of transmission, resistance, etc.) and appropriate preventive measures were analyzed. The clinical aspects of coronavirus disease (COVID-19) were considered in detail. As additional anti-epidemic measures (control measures), the author's "case" of checklists was presented: "Assessment of urgency of dental care," "Assessment of risks of possible infection with Covid-19" (to be completed before and 24 hours after treatment).

Conclusions. General and specific precautions are crucial for minimizing the spread of COVID-19 coronavirus disease. Additional solutions are important, including a thorough preliminary examination of patients, including the use of the proposed "case" of checklists (77.4% of respondents from 53 practicing dentists noted the relevance of such questionnaires in their practice) and enhanced asepsis, especially if treating patients with confirmed COVID-19 will be necessary. The main preventive measures aim to prevent other infections (HIV, hepatitis, etc.), the risk of transmission of which increases in the dental office.

Keywords: dental care, prevention, coronavirus disease (COVID-19), checklist.

Corresponding author: realvitalylytovchenko@ukr.net

Резюме

В. П. Литовченко,

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

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЗАХОДИ КОНТРОЛЮ В СТОМАТОЛОГІЇ В УМОВАХ COVID-19

Актуальність. З огляду на поширення у світі гострої респіраторної хвороби COVID-19, оголошення ВООЗ у березні 2020 року пандемії та безпрецедентних карантинних обмежень, проблема організації заходів запобігання виникненню і поширенню COVID-19 набуває особливої актуальності, зазнає істотних доповнень, удосконалень.

Варто зазначити, що ризик передачі коронавірусної хвороби під час здійснення стоматологічних процедур визначається як вкрай високий, що зумовлено тісним контактом лікаря з пацієнтом, використанням специфічного обладнання (турбінний наконечник, ультразвуковий скалер, air flow тощо), взаємодією з біологічними рідинами, зокрема слиною та тканинами. Водночас гострі стани у пацієнтів передбачають надання їм невідкладної стоматологічної допомоги. В таких умовах необхідними є дотримання протиепідемічних заходів, використання стерилізаційних процедур для усіх категорій інструментів, а також впровадження додаткових зручних та сучасних заходів попередження перехресного зараження в стоматологічних установах, зокрема чек-листів (опитувальників), анкет тощо.

Мета. На основі аналізу теоретичних та клінічних аспектів проблеми асептики в умовах нових викликів, заходів контамінації стоматологічного кабінету (обладнання) розробити авторський «кейс» стандартизованих чек-листів для забезпечення надання стоматологічної допомоги в умовах поширення SARS-CoV-2.

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.; узагальнення знань та практичного досвіду, отриманих під час навчання на базі Стоматологічного Медичного Центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця; опитування респондентів за допомогою Google forms.

Результати. У контексті надання стоматологічної допомоги проаналізовано особливості небезпечних інфекційних хвороб (шляхи передачі, резистентність тощо) та відповідні профілактичні заходи. Детально розглянуто клінічні аспекти коронавірусної хвороби (COVID-19). У якості додаткових протиепідемічних заходів (захо-

дів контролю) представлено авторський «кейс» чек-листів: «Оцінка невідкладності стоматологічної допомоги», «Оцінка ризиків можливого інфікування Covid-19» (для заповнення перед та через 24 години після проведеного лікування).

Висновки. Загальні та специфічні запобіжні заходи мають вирішальне значення для мінімізації розповсюдження коронавірусної хвороби (COVID-19). Важливими є додаткові рішення, що включають ретельне попереднє обстеження пацієнтів, зокрема використання пропонованого «кейсу» чек-листів (77,4 % респондентів із 53 практикуючих стоматологів відмітили актуальність застосування таких опитувальників у своїй практиці) та посилені заходи асептики, зокрема якщо лікування пацієнтів із підтвердженим COVID-19 виявиться необхідним. Основні профілактичні заходи спрямовані на попередження й інших інфекцій (ВІЛ, гепатит тощо), ризик передачі яких підвищується в умовах стоматологічного кабінету.

Ключові слова: стоматологічна допомога, профілактика, коронавірусна хвороба (COVID-19), чек-лист.

Автор, відповідальний за листування: realvitalylytovchenko@ukr.net

"Ми знаходимося в стані санітарної війни. Наш ворог невидимий, але він є, і він наступає"

Емманюель Жан-Мішель-Фредерік Макрон

Вступ

На сучасному етапі значна увага до методів деконтамінації (стерилізації) та ефективних профілактичних заходів під час проведення маніпуляційних процедур у стоматологічній практиці є наслідком стрімкого поширення небезпечних інфекційних хвороб, серед яких гепатит В та С, ВІЛ-інфекція та ін. «Конвеєр» пацієнтів стоматологічних установ, наявність векторів (інструментарій, обладнання тощо) для перехресного інфікування пацієнтів і персоналу суттєво підвищують ризик зараження [1].

Наприкінці 2019 року з'явився новий вірус (SARS-CoV-2), що викликає інфекційне захворювання (COVID-19). Поява зазначеного вірусу призвела до глобальної пандемії, оголошеної Генеральним директором Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у березні 2020 року. Про перший випадок позитивного тесту на COVID-19 у лікаря-стоматолога було повідомлено ще 23 січня 2020 року; зараження сталося у відділенні профілактичної стоматології Стоматологічної лікарні Уханського університету. Варто зазначити, що 15 березня 2020 року журнал «The New York Times» опублікував статтю, де наголошено, що стоматологи найбільш схильні до ризику впливу COVID-19 у своїй практиці.

Фахівці відзначають, що причиною підвищеної небезпеки передачі вірусу в умовах сто-

матологічного закладу виступають тісний контакт лікаря з пацієнтом, робота з специфічним обладнанням (турбінний наконечник, ультразвуковий скалер, air flow тощо), контакт з біологічними рідинами, зокрема слиною (Sabino-Silva R, Jardim AC, Siqueira WL та ін.). Існує щонайменше три шляхи потрапляння 2019-nCoV до слини, ротової рідини: 1) проникає в ротову порожнину через систему нижніх і верхніх дихальних шляхах; 2) присутній у крові 2019-nCoV потрапляє в ротову порожнину через ясенну рідину; 3) через інфікування великих і малих слинних залоз з подальшим вивільненням частинок через слинні протоки [2]. Відтак **актуальними** є дослідження спрямовані на пошук нових практичних рішень щодо попередження передачі вірусу під час надання стоматологічної допомоги.

Зокрема, увагу слід приділити методам стерилізації для запобігання перехресного інфікування бактеріями. Відомо, що ротова порожнина містить свій мікробіом, до якого може входити різноманітна патогенна флора, як наприклад *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguinis*, *Staphylococcus aureus* та *Porphyromonas gingivalis* [1]. Наслідком використання застарілих методів стерилізації є збільшення захворюваності на інфекції верхніх дихальних шляхів, в патогенезі яких суттєву

роль відіграють *Mycobacterium tuberculosis*, а також деякі бактеріальні штами роду *Staphylococcus* and *Streptococcus* [3].

Важливе значення має принципова різниця між стерилізацією та дезінфекцією. Стерилізація – знищення усіх форм мікроорганізмів (у тому числі вірусів, спор і резистентних мікроорганізмів), дезінфекція – це елімінація патогенних мікроорганізмів, але не спороутворюючих та резистентних. Відповідно до сучасних протоколів інструменти класифікують згідно трьох категорій за ризиком інфікування. Критична позиція передбачає використання стерилізаційних процедур для усіх категорій інструментів, через їх контакт із біологічними рідинами та тканинами [3].

Водночас, ідеалістична модель передбачає гіпотетичне використання інструментарію та методів, що не будуть сильно впливати на фізико-хімічні властивості біологічних систем, зокрема процеси метаболізму нормальної мікрофлори [4].

Мета дослідження – на основі аналізу теоретичних та клінічних аспектів проблеми асептики в умовах нових викликів, заходів контамінації стоматологічного кабінету (обладнання) розробити авторський «кейс» стандартизованих чек-листів для забезпечення надання стоматологічної допомоги під час поширення SARS-CoV-2.

Використано **методи** теоретичного аналізу 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.; а також узагальнення знань та практичного досвіду, отриманих під час навчання на базі Стоматологічного Медичного Центру Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, опитування респондентів за допомогою Google forms.

Результати дослідження та їх обговорення

На сьогодні, вкрай актуальним захворюванням у світі є COVID-2019, яке внесло значні корективи у життя більшості країн. Пандемія виявилась занадто серйозною, тому кожен громадянин повинен дотримуватись визначених правил для запобігання зараженню коронавірусом. Проте, попри небезпеку, гострі стани існують й виникатимуть в будь-який час, і стоматологічна практика не виключення. Отже,

профілактичних заходів мають дотримуватися як пацієнти, так і стоматологи. Інтенсивна робота з пошуків шляхів підвищення ефективності профілактики у роботі лікарів, зокрема стоматологів проводилася Bian Z, Bushmaker T, Van Doremalen N, Jardim AC, Holbrook MG, Sabino-Silva R, Siqueira WL, Van Morris DH та ін. Постановою МОЗ України №19 від 09.05.2020 «Про затвердження Тимчасових рекомендацій щодо організації протиепідемічних заходів при наданні стоматологічної допомоги на період карантину у зв'язку з поширенням коронавірусної хвороби COVID-2019» було рекомендовано наступний перелік запобіжних заходів: температурний скринінг працівників та пацієнтів, оцінка загального стану (відсутність ознак респіраторних захворювань), прийом пацієнтів лише за попереднім записом з дотриманням часового інтервалу не менше 15 хвилин, дотримання графіку провітрювання та прибирання, організація місця для обробки рук пацієнта при вході, використання засобів індивідуального захисту [5].

Необхідно зазначити, що основними шляхами передачі SARS-CoV-2 (COVID-19) є *контактний* – вірус потрапляє на слизові оболонки носа, рота, очей через руки або інші предмети і *крапельний/* повітряно-крапельний – вірус передається від людини до людини під час кашлю або чхання в тісному контакті, коли утворюються краплі діаметром понад 5 мкм. Зазначені характеристики значно підвищують ризик зараження у стоматологічній практиці (на відміну від гепатиту В, С та ВІЛ, якими можна заразитись переважно гематогенним та статевим шляхом). Разом з тим, коронавіруси не здатні зберігати інфектогенність під час передавання на далекі відстані, тому тісним контактом вважають відстань менше 1 м, хоча деякі науковці допускають можливість поширення вірусу (за певних умов) до 2 м [6].

Проводячи паралель між вказаними захворюваннями, необхідно зазначити, що у більшості випадків зараження відбувається через використання нестерильного інструментарію. Щодо гепатиту С небезпечність полягає в тому, що протягом перших місяців перебіг захворювання безсимптомний, відтак хвороба переходить у хронічну форму (через таку специфічність гепатит С у деяких джерелах називають «лагідним вбивцею»), цей вірус має високу стійкість і зберігає свою життєдіяльність до 16 годин на поверхнях (на відміну зокрема від

ретровірусу, який викликає ВІЛ). Нещодавно було проведено дослідження *in vitro* спрямоване на оцінку стійкості 2019-nCoV на поверхнях таких як пластик та нержавіюча сталь. Було доведено, що віруси залишаються стабільними до 72 год на пластикових поверхнях і до 48 год на поверхнях з нержавіючої сталі, хоча їх кількість значно знижується; чи достатньо цієї кількості для зараження виявлено не було [7]. Проте, якщо, гепатит та ВІЛ достатньо вивчені та описані хвороби, як щодо етіології, так і лікування, то з новим штамом коронавірусу ситуація серйозніша, оскільки захворювання нове й однозначної тактики лікування поки не існує. Підтверджено лише те, що вкрай важливо дотримуватися правил гігієни, щоб не заразитися самому та не продовжити ланку передачі вірусу. Саме тому, ВООЗ рекомендує частіше мити руки, менше контактувати з людьми, обробляти руки антисептичними засобами, носити засоби індивідуального захисту [8]. Профілактичні рекомендації, спрямовані на запобігання передачі вірусу в кабінеті стоматолога, включають наступні поради пацієнтам: звертати увагу на дотримання лікарем заходів безпеки, особливо стан інструментів, робочих поверхонь, використання засобів індивідуального захисту; набір інструментів повинен бути в індивідуальній упаковці (пакеті) або в лотку, який дістається з камери для зберігання стерильних інструментів; стан крісла, плювальниці, чи міняються рукавички після кожного пацієнта; за можливістю бажано перевірити клініку на наявність необхідних ліцензій та довідку про загальний стан здоров'я лікаря [9]. Під час карантинних заходів обов'язково використовувати бахіли та одноразові маски, рукавички в залі очікування (після використання обов'язково утилізувати); якщо пацієнти «не планові», з гострими станами, але мають ознаки респіраторного захворювання, то слід надати їм окреме місце для очікування [10]. Варто зазначити, що основними проявами COVID-19 є підвищення температури, інтоксикація, сухий кашель, загальна слабкість, головний біль, задишка, втім можуть бути наявні й атипичні симптоми, які проявлятимуться у ротовій порожнині – погіршення сприйняття смаків, зміни чутливості, постійна сухість або наявність білого нальоту на язичку тощо [11].

Незважаючи на певні труднощі пов'язанні із «новим» захворюванням, головним аспектом «першої ланки здоров'я» є профілактика, яка

дає можливість зменшити ризик виникнення більшості патологій. Заходи запобігання, гігієна, профілактичні огляди, скринінг тощо дають можливість попередити більшість захворювань або виявити їх на ранніх стадіях, відповідно забезпечити уникнення перехресного зараження, уможливити більш ефективний та порівняно не складний перебіг лікування.

В якості додаткових протиепідемічних заходів в умовах COVID-19 щодо попередження перехресного зараження та юридичного захисту закладів, які надають стоматологічну допомогу, пропонуємо авторський «кейс» чек-листів (опитувальників). Такі чек-листи можуть бути запропоновані пацієнту у електронному вигляді через пошту, месенджер (Viber, Telegram), оформлені у вигляді Google forms або у паперовому вигляді для заповнення безпосередньо в клініці чи телефонному режимі (Таблиця 1, 2, 3). Нормативну базу дослідження складають положення Конституції України, Законів України «Про захист персональних даних» (№ 2297-VI, редакція від 20.03.2020), «Про інформацію» (№ 2657-XII, редакція від 16.07.2020), «Про доступ до публічної інформації» (№ 2939-VI, редакція від 15.08.2020). Зокрема, у ч. 2 ст. 34 Конституції України передбачено право кожного вільно збирати, зберігати, використовувати і поширювати інформацію усно, письмово або в інший спосіб.

Чек-лист №1 дозволить визначити наскільки пацієнт потребує невідкладної медичної (стоматологічної) допомоги та чи є підстави надавати її в умовах певних карантинних заходів. Ми рекомендуємо, щоб він був заповнений пацієнтом до відвідування стоматологічного закладу.

Чек-лист № 2 дозволить мати уявлення щодо можливого інфікування пацієнта SARS-CoV-2 та в разі необхідності надання йому рекомендації звернутися до сімейного лікаря.

Чек-лист № 3 Надасть впевненість (не 100-відсоткову), що пацієнт не був інфікований SARS-CoV-2 та дозволить дізнатися його думку про проведене лікування.

Нами було здійснено он-лайн опитування за допомогою Google forms щодо актуальності використання такого «кейсу» в практиці лікаря-стоматолога. В опитуванні прийняли участь 53 респондента, 77,4 % підтримали використання чек-листів у межах своєї практичної діяльності (Рисунки 1, 2).

Таблиця 1 – Чек-лист № 1. Оцінка невідкладності стоматологічної допомоги(заповніть необхідні поля та зробить відмітки **так** або **ні**)

ПІБ _____

Дата _____

1) Чи відчуваєте Ви біль? **так або ні**2) Якщо **так**, то який у вас рівень болю за шкалою 0-10?

3) Коли почався біль? _____

4) Чи є у вас набряк (ясна та / або обличчя набряклі)? **так або ні**Якщо **так**, коли ви вперше помітили набряк? _____5) Чи є у вас кровотеча в ділянці ротової порожнини? **так або ні**Якщо **так**, то якого характеру? а) точкова б) лінійна в) профузна г) не могу визначити6) У вас лихоманка (підвищення температури)? **так або ні**7) Чи виникають у вас проблеми з ковтанням? **так або ні**8) Чи виникають у вас проблеми з відкриттям рота? **так або ні**9) Чи отримували ви якісь травми? **так або ні**Згода на обробку персональних даних **так** _____

(підпис)

Враховуючи актуальність та інноваційність проблеми, надзвичайно важливим є вивчення міжнародної практики. Так, Alharbi A, Alharbi S та ін. аналізують характеристики нового вірусу та рекомендують лікарям-стоматологам дотримуватися наступних позицій в умовах пандемії: інтраоральні техніки мають бути обмежені, натомість ширше використовуватися екстраоральні рентгенограми з метою запобігання виділення слини та кашлю; використання Повідон-йод 0,23 % для полоскання ротової порожнини протягом не менше 15 с перед процедурою може знизити вірусне навантаження в слині пацієнта; за можливості використовувати одноразові інструменти та пристрої, використовувати кофердам та високопотужні слиновід-

смоктувачі, щоб мінімізувати продукцію аерозолів та крапель; лікування має бути мінімально інвазивним; за можливості слід уникати процедур, що генерують аерозоль; виключити використання ібупрофену в підозрюваних і підтверджених випадках COVID-19.

У контексті проблеми уваги заслуговує також група мікроорганізмів «пріони» (proteinaceous infectious particles), які викликають нейродегенеративні захворювання з утворенням губчастої енцефалопатії, що належать до повільних інфекцій і характеризуються ураженням центральної нервової системи (ЦНС), м'язової, лімфоїдної та інших систем і мають великий відсоток летальності [14].

Таблиця 2 – Чек-лист №2. Оцінка ризиків можливого інфікування Covid-19(заповніть необхідні поля та зробить відмітки **так** або **ні**)

ПІБ _____

Дата _____

1) Чи є у Вас лихоманка (підвищення температура)? **так або ні**2) Чи була у Вас лихоманка за останні 14 днів? **так або ні**3) Чи мали Ви або член родини (домогосподарства) контакт з особою, яка має/мала підтверджений діагноз Covid-19? **так або ні**4) Чи були у Вас такі симптоми як кашель, утруднене дихання, діарея, нудота, біль у тілі, втрата запаху або смаку за останні 14 днів? **так або ні**5) Чи мали Ви подорож за кордон? **так або ні**Якщо **так**, вкажіть будь-ласка країну _____6) Чи мали Ви контакт з людиною з симптомами респіраторного захворювання за останні 14 днів? **так або ні**7) Чи проходили Ви тестування на COVID-19? **так або ні**Якщо **так**, то вкажіть будь-ласка результат **негативний / позитивний** та дату проходженняЗгода на обробку персональних даних **так** _____

(підпис)

Актуальність використання Чек-листа в умовах COVID-19 (приклад "кейсу" Чек-листів наданий респондентам)

* опитування проводиться лише для респондентів, які є практикуючими лікарями-стоматологами

Чи хотіли б ви у своїй практиці використовувати такі стандартизовані Чек-листи ?

Так, звичайно

Ні, вистачить усного опитування (без стандартизованого Чек-листа)

Отправити

Рисунок 1 – Google forms щодо актуальності використання чек-листів в практиці лікаря-стоматолога

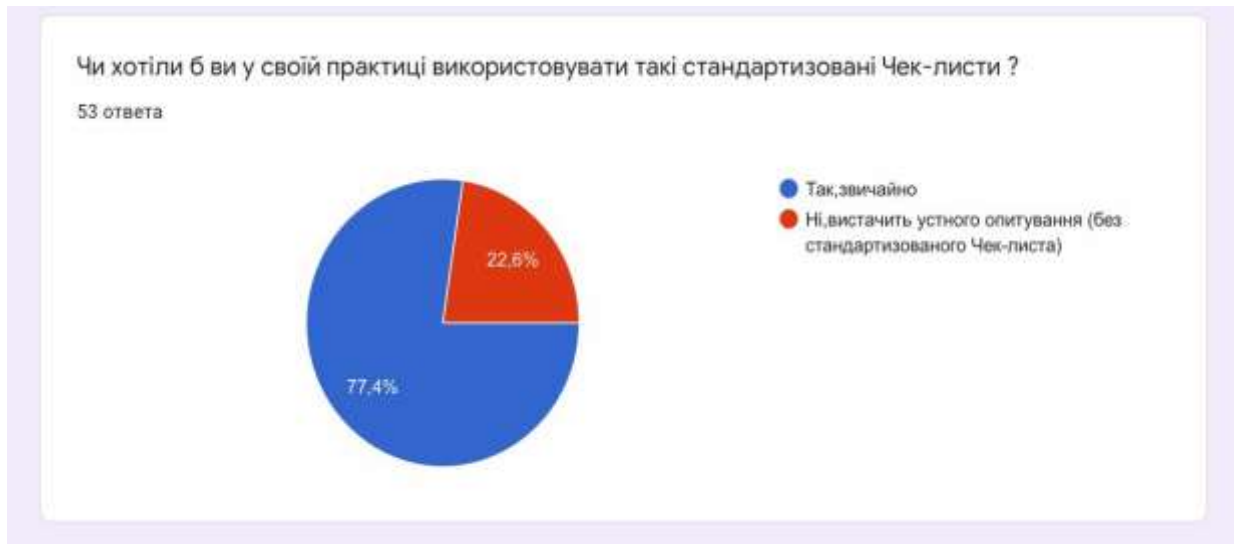


Рисунок 2 – Результати опитування за допомогою Google forms

Таблиця 3 – Чек-лист №3. Оцінка ризиків можливого інфікування Covid-19 (через 24 години після проведеного лікування)

1) Чи є у Вас ви або член родини (домогосподарства) лихоманка (підвищення температури)?	так або ні
2) Чи є у Вас або члена родини (домогосподарства) такі симптоми як кашель, утруднене дихання, діарея, нудота, біль у тілі, втрата запаху або втрата смаку?	так або ні
3) Чи задоволені Ви проведеним лікуванням? Якщо ні , то чому ? _____	так або ні
Згода на обробку персональних даних	так _____
	(підпис)

Студіювання вчених свідчать, що пріони мають високу резистентність, зокрема до інактивації через іонізуюче та радіоактивне опромінення, автоклавування при температурі 134 °C протягом 18 хвилин [13].

У таблиці 4 представлено порівняльну стійкість мікроорганізмів до деконтамінації [11].

Таблиця 4 – Порівняльна характеристика резистентності мікроорганізмів

Резистентність (опірність)	Мікроорганізми
Найбільша	Пріони
Велика	Спори бактерій
Невелика (менш чутливі)	Мікобактерії, цисти найпростіших та віруси з ліпідною оболонкою
Найменша (дуже чутливі)	Вегетативні клітини бактерій, гриби та їх спори, найпростіші

Важливо враховувати ці властивості при дезінфекції та стерилізації стоматологічних кабінетів.

Отже, представленні виклики, з якими стикається лікар-стоматолог у своїй практиці, вимагають проведення якісної деконтамінації інструментарію та поверхонь, що охоплює три етапи – дезінфекцію, передстерилізаційне очищення та стерилізацію. Саме третій етап – стерилізація забезпечує знищення споривих та вегетативних форм мікроорганізмів, які можуть бути як патогенними, так і не патогенними. Методи стерилізації поділяються на механічні, фізичні та хімічні. [15], кожний з яких має переваги та недоліки, відтак єдиного універсального методу немає. У стоматологічній практиці методи комбінують, використовуючи для кожного об'єкту «свій» найбільш прийнятний. Найчастіше використовують термічний (фізичний) спосіб стерилізації, до якого належать паровий (вплив насиченою парою під тиском) та сухий (повітряна стерилізація), тобто автоклавування

або сухожарова шафа. Цей спосіб дозволяє знищити більшість мікроорганізмів, але не підходить для знезараження термолабільних виробів. Для таких медичних предметів використовують хімічні засоби, холодну плазму або випромінювання. Усі поверхні в кабінеті мають оброблятися спеціальними засобами, які містять поверхнево-активні речовини. Для контролю стерилізації рекомендоване використання спеціальних індикаторів, які змінюють свій колір і фізичні властивості під дією температури, адек-

Висновки

Бурхливе поширення SARS-CoV-2 у всьому світі збільшує ймовірність того, що лікарі-стоматологи будуть лікувати цю групу пацієнтів.

Загальні та специфічні запобіжні заходи мають вирішальне значення для мінімізації розповсюдження цього вірусу та пов'язаного з ним захворювання. Як представлено в нашій публікації, важливими є додаткові рішення, що включають ретельне попереднє обстеження пацієнтів, у тому числі використання пропонованого

Перспективи подальших досліджень

Стаття не висвітлює розглянуті питання повною мірою, представляє найбільш актуальні їх аспекти. Надзвичайно важливим є вивчення міжнародної практики, досвіду країн, які мають

ватної для кожного конкретного режиму. За зміною забарвлення індикаторів роблять висновки про основні параметри стерилізації: температуру та тривалість експозиції; оцінка результатів контролю передбачає порівняння кольору індикатора з еталоном. Водночас обов'язково потрібно використовувати й найпростіші механічні способи, вологе прибирання з дезинфікуючим засобами, догляд за медичним одягом, провітрювання стоматологічного кабінету.

«кейсу» чек-листів (77,4 % респондентів із 53 практикуючих стоматологів відмітили актуальність застосування таких опитувальників у своїй практиці) та посилені заходи асептики, зокрема якщо лікування пацієнтів із підтвердженим COVID-19 виявиться необхідним. Основні профілактичні заходи спрямовані на попередження й інших інфекцій (ВІЛ, гепатит тощо), ризик передачі яких підвищується в умовах стоматологічного кабінету.

успіхи щодо проектування та реалізації заходів запобігання виникненню і поширенню COVID-19 в стоматологічній практиці з огляду на нові результати досліджень етіології, лікування та профілактики цього захворювання.

References (список літератури)

1. Moreira LVG, Macedo AG, Cunha AF, Maranhão OBV, Macêdo-Costa MR, Lima KC, Caldas SGFR, Pereira HSG. Microbial contamination of orthodontic appliances made of acrylic resin. *African Journal of Microbiology Research*. 2016;10(27):1051-1055. doi: 10.5897/AJMR2016.7940
2. Sabino-Silva R, Jardim AC, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. *Clin Oral Invest*. 2020;24(4):1619-1621. doi: 10.1007/s00784-020-03248-x PMID: 32078048 PMID: PMC7088419
3. Azeredo F, Menezes L, Medina-Silva R, Rizzato S, Garcia G, Revers K. Microbiological analysis of orthodontic pliers. *Dental Press J Orthod*. 2011;16(3):103-12. doi: 10.1590/S2176-94512011000300013
4. Aithal P, Shetty K., Dinesh M., Amarnath B., Prashanth C., Roopak M. In vitro evaluation of microbial contamination and the disinfecting efficacy of chlorhexidine on orthodontic brackets. *Progress in Orthodontics*. 2019. doi: 10.1186/s40510-019-0270-4
5. MOZ Ukrainy. Postanova. 19 (2020, May 09) «Pro zatverdzhennya Tymchasovykh rekomendatsiy shchodo organizatsiyi protyepidemichnykh zakhodiv pry nadanni stomatologichnoyi dopomogy na period karantynu u зв'язku z poshyrennyam koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)». Режим доступу: <https://moz.gov.ua/>
6. Meng L, Hua F, Bian Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *Journal of Dental Research*. 2020;99(5):481-487. doi: 10.1177/0022034520914246 PMID: 32162995 PMID: PMC7140973

7. Van Doremalen N, Bushmaker T, Van Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, De Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *Engl. J. Med.* 2020;382:1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973 PMID: 32182409
8. VOOZ (2020, June 16). Rekomendatsiyi VOOZ dlya naseleण्या v zv'yazku с poshyrennyam novogo koronavirusa (2019 nCoV): mify i nevirni uyavlennya. Режим доступу: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
9. Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):9. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9 PMID: 32127517 PMCID: PMC7054527
10. Dominiak M, Różyło-Kalinowska I, Gedrange T, Konopka T, Hadzik J, Bednarz W, Matys Jacek, Lella A, Rayad S, Maksymowicz R, Kuźniarski A. COVID-19 and professional dental practice. The Polish Dental Association Working Group recommendations for procedures in dental office during an increased epidemiological risk. *Czasopismo stomatologiczne.* 2020;73(1):1-10. doi:10.5114/jos.2020.94168
11. Roberts M. Coronavirus symptoms: UK adds loss of smell and taste to list, Health editor, BBC News online, 18 May 2020. Retrieved from: <https://www.bbc.com/news/health-52704417>
12. Walker J. *Decontamination in Hospitals and Healthcare 2nd Edition.* Woodhead Publishing, , 2019. 590 p.
13. Peretz D, Supattapone S, Giles K, Vergara J, et al. Inactivation of Prions by Acidic Sodium Dodecyl Sulfate. *Journal of virology.* 2006:322–331, doi:10.1128/JVI.80.1.322-331.2006
14. Derkinderen P. Could It Be That Neurodegenerative Diseases Are Infectious? *Rev Neurol (Paris).* 2019;175(7-8):427-430. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.003 PMID: 31358351
15. Laneve E, Raddato B, Dioguardi M, Gioia GD, Troiano G, Muzio LL. Sterilisation in Dentistry: A Review of the Literature. *International Journal of Dentistry.* 2019. doi: 10.1155/2019/6507286 PMCID: PMC6350571 PMID: 30774663

(received 21.07.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 21.07.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Литовченко Віталій Петрович, студент V курсу стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, Україна, 01601 (e-mail: realvitalylytovchenko@ukr.net; <https://scholar.google.com.ua/citations?user=F57bzJQAAAJ&hl=uk>)

Abstract

T. S. Hurbanova,

*Department of Traumatology, Anesthesiology and Military Surgery
KhMAPE,*

*Municipal Non-Profit Enterprise
"City Clinical Multidisciplinary
Hospital № 17" of Kharkiv City
Council, Kharkiv, Ukraine*

PREDICTION OF OUTCOME IN PATIENTS WITH FRACTURES OF THE PROXIMAL FEMUR DEPENDING ON MEDICAL AND EPIDEMIOLOGICAL AND ANAMNESTIC CHARACTERISTICS

The paper shows the results of a study related to the possibilities of predicting the outcome in patients with fractures of the proximal femur depending on the medical-epidemiological and anamnestic characteristics. It was determined that fractures of the proximal femur are among the most common types of fractures and rank third among the most common types of fractures; they have high relevance and medical and social significance.

Objective: study the possibilities of predicting treatment outcomes in patients with fractures of the proximal femur depending on the medical-epidemiological and anamnestic characteristics.

In order to achieve this purpose, a retrospective study of the treatment outcome in patients with fractures of the proximal femur was conducted using the data of seven medical institutions in Kharkiv for six years (from January 01, 2011 to December 31, 2016).

According to the results of the study, a significant direct correlation of healed fractures and healing fractures with a likelihood of surgical treatment was determined: they were 2.40 and 4.15 times higher, respectively, versus the comparison group. A significant inverse correlation with the conservative treatment of pseudarthrosis and other types of lesions, together with fractures of the proximal femur (reduced likelihood of surgical treatment by 79.50% and 66.90%, respectively) was found. There was a significant inverse correlation between age characteristics and the conservative treatment, with 23.10% increase by every 10 years and a direct correlation between functional characteristics according to the ASA classification and surgical treatment. A significant direct correlation of increased likelihood for operative treatment of fractures of all types according to AO classification in comparison with type 31A1 was defined. Significant correlation with the place of residence was established: increased likelihood of conservative treatment (by 75.00% in patients from other cities of Kharkiv region); increased likelihood of surgical treatment (residents of villages of Kharkiv region – 12.78 times, residents of villages of other regions – 5.20 times, residents of cities of other regions – 7.87 times, persons of no fixed abode – 5.11 times). A significant correlation between the characteristics of patients' admission to the clinic and the use of surgical treatment were recorded:

in self-treatment (2.29 times) and in referral to outpatient and inpatient facilities (2.44 times).

Keywords: proximal femur fractures, clinical and epidemiological characteristics, concomitant pathology, comorbid burden, age-sexual characteristics, functional status, odds ratio, confidence intervals.

Corresponding author: alex_mischenko1976@ukr.net

Резюме

Т. С. Гурбанова,

Кафедра травматології, анестезіології та військової хірургії ХМАПО,

Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРЕЛОМАМИ ПРОКСИМАЛЬНОГО ВІДДІЛУ СТЕГНА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД МЕДИКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ТА АНАМНЕСТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК

Робота розкриває результати дослідження можливостей прогнозування результатів лікування хворих із переломами проксимального відділу стегна в залежності від медико-епідеміологічних та анамнестичних характеристик. Було визначено, що переломи проксимального відділу стегнової кістки є одними з найпоширеніших видів переломів та посідають третє місце серед найпоширеніших типів переломів і мають високу актуальність та визначне медико-соціальне значення. Мета роботи: вивчення можливостей прогнозування результатів застосування лікувальної тактики щодо пацієнтів із переломами проксимального відділу стегнової кістки в залежності від медико-епідеміологічних та анамнестичних характеристик.

Для досягнення мети роботи проведено ретроспективне дослідження відносно результатів лікування пацієнтів із переломами проксимального відділу стегна за даними семи лікувальних закладів м. Харкова упродовж 6 років (з 01.01.2011 р. по 31.12.2016 р.)

За результатами роботи визначена пряма вірогідна асоціація зрощеного та перелому, що зростається, із шансами на використання оперативного лікування: вони більше в 2,40 та 4,15 рази відповідно у порівнянні з групою зіставлення. Зафіксовано вірогідну зворотну асоціацію із використанням консервативного лікування псевдосуглобу та інших видів уражень разом із переломами проксимального відділу стегна (зниження шансів на використання оперативного лікування відповідно на 79,50 % і 66,90 %). З'ясовано наявність вірогідної зворотної асоціації між віковими характеристиками та вибором методу консервативного лікування на 23,10 % з кожним збільшенням вікових характеристик на 10 років й прямої асоціації характеристик функціонального стану за класифікацією ASA та оперативним лікуванням. Визначені вірогідні прямі асоціації збільшення шансів на використання оперативного лікування переломів усіх типів за класифікацією АО порівняно з типом 31A1. Встановлені вірогідні асоціації відносно місця мешкання обстежених: збільшення шансів використання консервативного лікування (на 75,00 % у пацієнтів із інших міст Харківської області); збільшення шансів на оперативне лікування (у жителів сіл Харківської області – в 12,78 разів, у жителів сіл інших областей – в 5,20 разів, у жителів міст інших областей – в 7,87 разів, у осіб без встановленого місця проживання – в 5,11 разів). Зафіксовані вірогідні асоціації між характеристиками надходження пацієнтів до клініки та застосуванням оперативного лікування:

при самозверненні (в 2,29 разів) та при направленні амбулаторно-поліклінічними й стаціонарними закладами (в 2,44 рази).

Ключові слова: переломи проксимального відділу стегнової кістки, клініко-епідеміологічні характеристики, супутня патологія, коморбідна обтяженість, віко-статеві характеристики, функціональний стан, відношення шансів, довірчі інтервали.

Автор, відповідальний за листування: alex_mischenko1976@ukr.net

Вступ

Демографічні процеси, що відбуваються в сучасному суспільстві призводять до зростання дегенеративно-дистрофічних захворювань опорно-рухової системи і є актуальною соціальною проблемою в усіх розвинених державах [1]. За останній час серед дорослого та дитячого населення усього світового співтовариства відзначається стабільна негативна динаміка високих рівнів травматизму без будь-яких тенденцій до їх зниження. Крім цього, фіксується стабільне зростання захворюваності кістково-м'язової системи, що поряд з високими рівнями травмування населення обумовлює їх значні медико-соціальні та економічні наслідки [2].

Згідно з численними дослідженнями переломи кісток є досить частими травмами людей похилого та старечого віку [3, 4]. Серед них провідне місце займають переломи проксимального відділу стегнової кістки (ППВСК), які є одними з найпоширеніших видів переломів [5, 6, 7] та посідають третє місце серед найпоширеніших типів переломів [8].

Дані літератури свідчать про те, що летальність і частота ускладнень серед осіб, які отримали ППВСК продовжують залишатися високими [9]. Важливе значення для пацієнтів з ППВСК мають методи лікування та реабілітаційні заходи [10]. Консервативна тактика ведення таких хворих сприяє тривалій іммобілізації пацієнтів і як наслідок, низькій якості їх життя та високій летальності від супутньої патології (СП) [11, 12]. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я летальність сягає 12,00–15,00 % [13]. За іншими даними несприятливий прогноз при лікуванні ППВСК серед таких хворих з урахуванням вікових характеристик досить визначний: ризик смертності протягом 1-го року становить близько 20,00–40,00 % [14, 15] (при консервативній терапії хворих похилого та старечого віку і взагалі до 63,00 % [16]), протягом 6-ти міс. – від 12,00 % до 24,00 % [17] та за перші 4 міс. 20,00 % ([18]) із

30-денною летальністю на рівні 5,00–10,00 % [19] (5,75 у жінок та 7,95 у чоловіків [20]), причому смертність прогресивно збільшується з віком [21, 22]. Серед пацієнтів усіх вікових груп за даними різних авторів смертність через ППВСК сягає до 11,00–23,00 % через 6 місяців [17] та до 22,00–40,00 % на першому році [23], а інвалідність сягає 20,00–50,00 % [24] і оцінюється в 5964 DALI на 1000 осіб [25]. Виходячи з вищевказаного **метою нашої роботи** постало: вивчення можливостей прогнозування результатів застосування лікувальної тактики пацієнтів із ППВСК в залежності від медико-епідеміологічних та анамнестичних характеристик.

Матеріали і методи дослідження

Для досягнення основної мети роботи нами проведено ретроспективне дослідження пацієнтів із ППВСК за даними наступних лікувальних закладів м. Харкова (комунального некомерційного підприємства (КНП) «Міська багатопрофільна лікарня № 18» Харківської міської ради (ХМР), КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» ХМР, КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 25» ХМР, КНП «Обласна клінічна травматологічна лікарня» ХМР, КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» ХМР, Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України») упродовж 6 років – з 01.01.2011. р. по 31.12.2016. р.

Для можливості прогнозування результатів застосування тієї чи іншої лікувальної тактики (консервативне чи оперативне лікування) у обстежених ретроспективно хворих за 2011–2016 рр. було проведено визначення асоціацій за допомогою логістичного регресійного аналізу з покроковим включенням незалежних змінних та із розрахунком коефіцієнтів β і стандартизованих коефіцієнтів β (відношення шансів (ВШ) та 95,00 % довірчих інтервалів (ДІ)). Спочатку ми простежили можливості прогнозування для ба-

гатьох визначених медико-епідеміологічних та анамнестичних характеристик пацієнтів із ППВСК: віко-статеві характеристики, місце мешкання, шляхи та терміни надходження до травматологічних відділень (направлення пацієнтів та давність травми), об'єми ушкодження (кількість уражених кінцівок), наявність СП та коморбідна обтяженість (кількісний склад супутніх захворювань (СЗ)), типи та класифікація переломів, функціональний стан (за класифікацією ASA), проведене лікування (консервативне чи оперативне). З цих усіх характеристик нами було залишено лише ті, які мали більш-менш значимі вірогідні асоціації.

Результати та обговорення

Перша розроблена нами модель оцінювала асоціацію типу перелому із типом лікування без корекції на кофактори – табл. 1. У першій моде-

лі групою зіставлення були пацієнти із закритими переломами. Була визначена достовірна пряма асоціація із типом лікування у наступних показників. Вірогідно в 2,846 [1,736–4,664] рази зрощені переломи асоціювалися із проведенням оперативного лікування ($p < 0,001$). Відносно переломів, що зростаються, показник ВШ становив 3,021 [1,650–5,532] рази ($p < 0,001$), що також вказувало на більші шанси до оперативного лікування. В той же час пацієнтам із псевдосуглобами вірогідніше було надано консервативне лікування: ВШ = 0,466 [0,225–0,965] разів ($p < 0,040$) (табл. 1). Таким чином, було визначено, що статистично виконання оперативного втручання серед пацієнтів із ППВСК більшістю застосовується при зрощених переломах та переломах, які зростаються; а консервативне – при наявності псевдосуглобів – табл. 1.

Таблиця 1 – Асоціація типу перелому із типом лікування у хворих із ППВСК

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група зіставлення					< 0,001
Зрощений перелом	1,046	0,252	2,846	1,736	4,664	< 0,001
Закритий несвіжий перелом	-0,725	0,527	0,484	0,172	1,360	0,169
Псевдосуглоб	-0,763	0,371	0,466	0,225	0,965	0,040
Перелом, що зростається	1,106	0,309	3,021	1,650	5,532	< 0,001
ППВСК та вивих	-0,463	0,867	0,629	0,115	3,439	0,593
Інші види ураження разом із ППВСК	-0,296	0,351	0,744	0,374	1,480	0,399
Інші види перелому	0,295	0,256	1,343	0,813	2,216	0,249
Константа	-0,230	0,029	-	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,011. Тест Хосмера-Лемешова – не дійсний

Друга розроблена нами модель оцінювала асоціацію типу перелому з типом лікування із корекцією на давність перелому – табл. 2. Було отримано наступні дані. Так, порівняно із настанням травми в перші 6 год., пацієнтам із давністю травми 6–24 год. на 18,40 % частіше надавалося консервативне лікування (ВШ = 0,816 [0,677–0,982], $p = 0,032$). В той же час, давність травми 24–72 год. та більше 72 год. достовірно прямо асоціювалася із вибором оперативної тактики лікування: відповідно ВШ = 1,380 [1,058–1,802] рази, $p = 0,018$ та ВШ = 1,333 [1,033–1,720] рази, $p < 0,027$. Слід додати, що тривалість настання травми суттєво не вплинула на досліджені асоціації типу травми та вибору лікувальної тактики (табл. 2).

Третя розроблена нами модель оцінювала асоціацію типу перелому із типом лікування із

корекцією на давність перелому та наявність СЗ – табл. 3. Корекція за наявністю СЗ у обстежених ретроспективно хворих із ППВСК не визначила нових достовірних асоціацій, проте загальні шанси, отримані у попередніх моделях дещо знизилися, але залишилися на достовірному рівні. Так, наявність зрощеного перелому; перелому, що зростається та ППВСК із вивихом мали більші шанси на оперативне лікування (відповідно ВШ = 2,819 [1,699–4,677] рази, $p < 0,001$; ВШ = 3,790 [2,050–7,007] рази, $p < 0,001$ та ВШ = 1,008 [0,184–5,527] рази, $p = 0,992$) Варто додати, що наявність СЗ достовірно ($p < 0,001$) асоціювалася із вибором оперативної тактики лікування травм: ВШ = 2,590 [2,310–2,904] рази – табл. 3.

Четверта розроблена нами модель оцінювала асоціацію типу перелому із типом лікування із

корекцією на давність перелому, стать та вік пацієнтів – табл. 4. При додаванні до четвертої моделі гендерних та вікових характеристик було визначено, що стать та вік достовірно не впливають на вибір лікувальної тактики (консервативна чи оперативна) у пацієнтів із різними видами травм: відповідно ВШ = 1,096 [0,965–

1,246] рази, $p = 0,159$ та ВШ = 0,897 [0,791–1,018] рази, $p = 0,094$ (табл. 4). Поряд із цим, у випадку корекції за статтю та віком, давність травми до 6 год. та 6–24 год. перестали вірогідно впливати на вибір лікувальної тактики (табл. 4).

Таблиця 2 – Асоціація типу перелому із типом лікування, із корекцією за давністю перелому у хворих із ППВСК

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група порівняння					< 0,001
Зрощений перелом	1,040	0,252	2,828	1,724	4,639	< 0,001
Закритий несвіжий перелом	-0,817	0,530	0,442	0,156	1,247	0,123
Псевдосуглоб	-0,763	0,372	0,466	0,225	0,966	0,040
Перелом, що зростається	1,116	0,309	3,054	1,667	5,595	< 0,001
ППВСК та вивих	-0,422	0,867	0,656	0,120	3,589	0,627
Інші види ураження разом із ППВСК	-0,293	0,352	0,746	0,374	1,488	0,406
Інші види перелому	0,318	0,256	1,374	0,832	2,269	0,215
Перші 6 год.	Група порівняння					< 0,001
Від 6 до 24 год.	-0,204	0,095	0,816	0,677	0,982	0,032
Від 24 до 72 год.	0,322	0,136	1,380	1,058	1,802	0,018
Більше 72 год.	0,288	0,130	1,333	1,033	1,720	0,027
Константа	-0,238	0,032	-	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,015. Тест Хосмера-Лемешова: $p = 0,906$

Таблиця 3 – Асоціація типу травми із вибором лікувальної тактики, із корекцією на давність травми та наявність СП у хворих із ППВСК

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група порівняння					< 0,001
Зрощений перелом	1,036	0,258	2,819	1,699	4,677	< 0,001
Закритий несвіжий перелом	-0,845	0,543	0,429	0,148	1,245	0,120
Псевдосуглоб	-0,883	0,379	0,414	0,197	0,870	0,020
Перелом, що зростається	1,332	0,313	3,790	2,050	7,007	< 0,001
ППВСК та вивих	0,008	0,868	1,008	0,184	5,527	0,992
Інші види ураження разом із ППВСК	-0,391	0,361	0,677	0,334	1,372	0,279
Інші види перелому	0,272	0,264	1,313	0,783	2,202	0,302
Перші 6 год.	Група порівняння					0,003
Від 6 до 24 год.	-0,287	0,098	0,751	0,620	0,909	0,003
Від 24 до 72 год.	0,196	0,140	1,217	0,925	1,601	0,160
Більше 72 год.	0,197	0,134	1,217	0,936	1,582	0,142
Наявна СП	0,952	0,058	2,590	2,310	2,904	< 0,001
Константа	-0,238	0,032	-	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,083. Тест Хосмера-Лемешова: $p = 0,87$

Таблиця 4 – Асоціація типу травми із вибором лікувальної тактики, із корекцією на давність травми, стать та вік пацієнтів із ППВСК

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група порівняння					< 0,001
Зрощений перелом	0,811	0,257	2,250	1,360	3,721	0,002
Закритий несвіжий перелом	-0,792	0,533	0,453	0,159	1,288	0,138
Псевдосуглоб	-1,067	0,375	0,344	0,165	0,718	0,004
Перелом, що зростається	1,192	0,314	3,294	1,779	6,099	< 0,001
ППВСК та вивих	-0,774	0,882	0,461	0,082	2,598	0,380
Інші види ураження разом із ППВСК	-0,585	0,362	0,557	0,274	1,132	0,106
Інші види перелому	-0,039	0,265	0,961	0,572	1,616	0,882
Перші 6 год.	Група порівняння					0,006
Від 6 до 24 год.	-0,174	0,096	0,840	0,696	1,014	0,070
Від 24 до 72 год.	0,281	0,138	1,325	1,011	1,736	0,041
Більше 72 год.	0,271	0,132	1,312	1,013	1,699	0,040
Стать (жінки)	0,092	0,065	1,096	0,965	1,246	0,159
Віковий діапазон	-0,254	0,022	0,897	0,791	1,018	0,094
Константа	1,452	0,156	-	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,052. Тест Хосмера-Лемешова: $p < 0,001$

П'ята розроблена нами модель оцінювала асоціацію типу перелому із типом лікування із корекцією на давність перелому, стать та вік пацієнтів й наявність у них СП – табл. 5. Вплив статі, віку та наявності СП визначив зворотну асоціацію інших

видів уражень разом із ППВСК із типом лікування (вищі шанси застосування консервативного лікування практично на 50,00 %), показник був майже на встановленому рівні достовірності ($p = 0,062$): ВШ = 0,502 [0,243–1,034] рази.

Таблиця 5 – Асоціація виду травми та обраної тактики лікування із корекцією на давність травми, стать та вік пацієнтів та наявність СЗ у хворих із ППВСК

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група порівняння					< 0,001
Зрощений перелом	0,797	0,262	2,219	1,327	3,711	0,002
Закритий несвіжий перелом	-0,810	0,546	0,445	0,153	1,297	0,138
Псевдосуглоб	-1,172	0,379	0,310	0,147	0,652	0,002
Перелом, що зростається	1,456	0,322	4,289	2,280	8,067	< 0,001
ППВСК та вивих	-0,345	0,883	0,708	0,125	3,999	0,696
Інші види ураження разом із ППВСК	-0,690	0,369	0,502	0,243	1,034	0,062
Інші види перелому	-0,108	0,267	0,897	0,531	1,516	0,686
Перші 6 год.	Група порівняння					0,015
Від 6 до 24 год.	-0,257	0,099	0,773	0,637	0,938	0,009
Від 24 до 72 год.	0,148	0,142	1,159	0,878	1,530	0,297
Більше 72 год.	0,173	0,136	1,189	0,911	1,551	0,202
Стать (жінки)	0,094	0,066	1,099	0,965	1,251	0,156
Віковий діапазон	-0,264	0,022	0,768	0,735	0,802	< 0,001
Наявна СП	-0,979	0,059	0,376	0,334	0,422	< 0,001
Константа	1,967	0,146	7,147	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,120. Тест Хосмера-Лемешова: $p < 0,001$.

Слід також додати, що в порівнянні з попередніми моделями додавання до моделі гендерних та вікових характеристик суттєво змінили вплив давності травми на вибір лікувальної тактики (вищі шанси використання консервативної лікувальної тактики). Так, достовірно впливав період перших 6 год. ($p = 0,015$). Період 6–24 год. визначив зворотну асоціацію із типом лікування: $ВШ = 0,773 [0,637-0,938]$ рази, $p = 0,009$.

Поряд із попередньою моделлю, показник віку пацієнтів визначив достовірну зворотну асоціацію із типом лікування (збільшення вікових характеристик на кожні 10 років констатувало збільшення шансів використання консервативного лікування на 23,20 %): $ВШ = 0,768 [0,735-0,802]$ рази, $p < 0,001$. Порівняно із третьою моделлю, наявність СЗ визначила зворотну достовірну ($p < 0,001$) асоціацію із вибором лікувальної тактики (при наявній СП зменшувалися шанси до застосування консервативного лікування на 62,40 %): $ВШ = 0,376 [0,334-0,422]$ рази. Вплив статі на залежну змінну був недостовірний як і в попередніх моделях (табл. 5).

Шоста розроблена нами модель оцінювала асоціацію типу перелому із типом лікування із корекцією на давність перелому, статі та віку, наявності СЗ, функціонального стану пацієнтів за класифікацією ASA, типу перелому за системою АО, місця мешкання та типу надходження до травматологічного відділення – табл. 6.

Введення до моделі цих змінних визначило певні асоціації типу травми та прогнозування вибору лікувальної тактики. Так, поряд із вищезазначеними, вірогідно і на межі достовірності були отримані зворотні асоціації використання консервативного лікування діагностованого закритого несвіжого перелому, псевдосуглобу, ППВСК разом із вивихами та інших видів ураження разом із ППВСК й інших видів перелому: відповідно $ВШ = 0,322 [0,096-1,086]$ рази, $p = 0,068$; $ВШ = 0,204 [0,090-0,461]$ рази, $p < 0,001$; $ВШ = 0,188 [0,028-1,255]$ рази, $p = 0,084$; $ВШ = 0,332 [0,142-0,778]$ рази, $p = 0,011$ та $ВШ = 0,589 [0,326-1,064]$ рази, $p = 0,079$. Поряд із цим, достовірна пряма асоціація більших шансів застосування оперативного втру-

чання була отримана відносно перелому, що зростається: $ВШ = 4,219 [2,18-8,134]$ рази, $p < 0,001$ (табл. 6).

На основі цих асоціацій було визначено, що при діагностуванні у обстежених пацієнтів із ППВСК таких видів перелому, як: закритий несвіжий перелом, псевдосуглоб, ППВСК разом із вивихами та інші види ураження разом із ППВСК й інші види перелому були вищі шанси отримати консервативне лікування (відповідно на 67,80 %; 79,60 %; 81,20 %; 66,80 % та 41,10 %); тоді, як хворі із переломом, що зростається асоціювалася з вищими шансами до застосування оперативної тактики лікування в 4,21 рази – табл. 6.

Втратили достовірність показники періоду часу від настання травми. На межі достовірності для застосування консервативного лікування залишився лише період 6–24 год.: $ВШ = 0,824 [0,664-1,022]$ рази, $p = 0,078$ – табл. 6.

Стать пацієнтів, як і в попередніх моделях, не визначала достовірного впливу на вибір лікувальної тактики. Проте віковий діапазон показав достовірну ($p < 0,001$) зворотну асоціацію із залежною змінною: $ВШ = 0,798 [0,759-0,838]$ рази, що вказує на те, що із кожним збільшенням віку пацієнтів на 10 років, шанс вибору оперативного лікування зменшувався більш ніж на 20,00 %. Наявність СЗ також втратила достовірний вплив на залежну змінну (табл. 6).

При цьому функціональний стан пацієнта за класифікацією ASA достовірно ($p < 0,001$) прямо асоціювався із вибором оперативної тактики: $ВШ = 1,834 [1,326-2,636]$ рази, $p < 0,001$, що вказує на те, що погіршення функціонального стану пацієнтів на кожну класифікаційну одиницю ASA (ASA1, ASA2, ASA3, ASA4) змінюються шанси на проведення оперативного втручання в 1,83 рази. Вищими були асоціації типу перелому за класифікацією АО, порівняно із типом 31A1. Вищі шанси на оперативне лікування були у пацієнтів із типами переломів 31A2 та 31A3: відповідно $ВШ = 2,812 [2,139-3,697]$ рази, $p < 0,001$ та $ВШ = 2,955 [1,278-6,832]$ рази, $p = 0,011$. Де-що нижчі показники були відносно типів 31B1 та 31B2: $ВШ = 1,804 [1,571-2,072]$ рази, $p < 0,001$ й $ВШ = 1,654 [1,175-2,330]$ рази, $p = 0,04$ (табл. 6).

Таблиця 6 – Асоціація типу перелому із типом лікування із корекцією на давність перелому, статі та віку, наявності СП, функціонального стану пацієнтів за класифікацією ASA, типу перелому за системою АО, місця мешкання та типу надходження до клініки у хворих із ППВСК

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група порівняння					< 0,001
Зрощений перелом	0,867	0,284	2,380	1,365	4,149	0,002
Закритий несвіжий перелом	-1,132	0,620	0,322	0,096	1,086	0,068
Псевдосуглоб	-1,590	0,417	0,204	0,090	0,461	< 0,001
Перелом, що зростається	1,440	0,335	4,219	2,188	8,134	< 0,001
ППВСК та вивих	-1,673	0,969	0,188	0,028	1,255	0,084
Інші види ураження разом із ППВСК	-1,101	0,434	0,332	0,142	0,778	0,011
Інші види перелому	-1,530	0,302	0,589	0,326	1,064	0,079
Перші 6 год.	Група порівняння					0,148
Від 6 до 24 год.	-0,194	0,110	0,824	0,664	1,022	0,078
Від 24 до 72 год.	0,125	0,162	1,133	0,825	1,556	0,440
Більше 72 год.	0,168	0,156	1,183	0,871	1,607	0,282
Стать (жінки)	0,083	0,073	1,086	0,941	1,255	0,259
Віковий діапазон	-0,226	0,025	0,798	0,759	0,838	< 0,001
Наявна СП	-0,045	0,326	0,956	0,504	1,811	0,890
Функціональний стан за класифікацією ASA	0,606	0,165	1,834	1,326	2,536	< 0,001
За АО: 31A1	Група порівняння					< 0,001
За АО: 31A2	1,034	0,140	2,812	2,139	3,697	< 0,001
За АО: 31A3	1,084	0,428	2,955	1,278	6,832	0,011
За АО: 31B1	0,590	0,071	1,804	1,571	2,072	< 0,001
За АО: 31B2	0,503	0,175	1,654	1,175	2,330	0,004
М. Харків	Група порівняння					< 0,001
Місто Харківської області	2,554	0,245	12,857	7,949	20,795	< 0,001
Село Харківської області	1,870	0,113	6,491	5,200	8,104	< 0,001
Село іншої області	2,051	0,415	7,775	3,448	17,534	< 0,001
Місто не Харківської області	1,628	0,253	5,095	3,105	8,363	< 0,001
Немає встановленого місця проживання	-1,378	0,649	0,252	0,071	0,900	0,034
Бригада швидкої та невідкладної допомоги	Група порівняння					< 0,001
Самозвернення	0,991	0,085	2,693	2,281	3,179	< 0,001
Амбулаторно-поліклінічні та стаціонарні заклади м. Харкова та області	0,888	0,119	2,431	1,925	3,069	< 0,001
Планова госпіталізація	0,002	0,350	1,002	0,504	1,990	0,996
Константа	-0,951	0,225	0,386	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,120. Тест Хосмера-Лемешова: $p < 0,001$.

Суттєві асоціації були визначені відносно місця проживання пацієнтів. Так, достовірно вищі шанси (порівняно із мешканцями м. Харкова) на проведення оперативного лікування були у пацієнтів: із інших міст Харківської області: ВШ = 12,857 [7,949–20,795] рази, $p < 0,001$; із сіл Харківської області: ВШ = 6,491 [5,200–8,104] рази, $p < 0,001$; із сіл та міст інших областей: відповід-

но: ВШ = 7,775 [3,448–17,534] рази, $p < 0,001$ та ВШ = 5,095 [3,105–8,363] рази, $p < 0,001$. Пацієнти без встановленого місця проживання мали значно більші шанси (на 74,80 %) на отримання консервативного лікування: ВШ = 0,252 [0,071–0,900] рази, $p = 0,034$ (табл. 6).

Порівняно із направленням бригадою швидкої та невідкладної медичної допомоги, пацієнти

при самозверненні вірогідно мали вищі шанси оперативного лікування: ВШ = 2,693 [2,281–3,179] рази, $p < 0,001$. Подібна асоціація була визначена й відносно пацієнтів, направлених амбулаторно-поліклінічними закладами: ВШ = 2,431 [1,925–3,069] рази, $p < 0,001$. Не було визначено лише достовірної асоціації із типом лікування та пацієнтами, госпіталізованими планово.

Сьома розроблена модель враховувала змінні шостої моделі із покроковим їх включенням в математичну модель – табл. 7. В результаті дослідження покроковий метод виключив із фінальної моделі змінні давності травми та статі, як такі, що недостовірно впливали на змінну типу лі-

кування. Таким чином, кінцева модель прогнозування лікувальної тактики хворих із ППВСК в залежності від визначених медико-епідеміологічних та анамнестичних характеристик включає в себе наступні нижчезазначені характеристики. Щодо типів переломів вірогідно була визначена пряма асоціація зрощеного та перелому, що зростається порівняно із закритим, що вказує на більш високі шанси при даних видах переломів використання оперативного лікування в 2,40 та 4,15 рази (відповідно ВШ = 2,402 [1,381–4,177] рази, $p = 0,002$ та ВШ = 4,150 [2,156–7,989] рази, $p < 0,001$).

Таблиця 7 – Асоціація типу перелому із типом лікування із корекцією на давність перелому, статі та віку, наявності СЗ, функціонального стану пацієнтів за класифікацією ASA, типу перелому за системою АО, місця проживання та типу надходження до клініки у хворих із ППВСК (покрокове включення)

Показник	β	Стд. похибка	ВШ	-95 % ДІ	+95 % ДІ	p
Закритий перелом	Група порівняння					< 0,001
Зрощений перелом	0,876	0,282	2,402	1,381	4,177	0,002
Закритий несвіжий перелом	-1,069	0,621	0,343	0,102	1,161	0,085
Псевдосуглоб	-1,586	0,416	0,205	0,091	0,463	< 0,001
Перелом, що зростається	1,423	0,334	4,150	2,156	7,989	< 0,001
ППВСК та вивих	-1,702	0,975	0,182	0,027	1,231	0,081
Інші види ураження разом із ППВСК	-1,105	0,437	0,331	0,141	0,779	0,011
Інші види перелому	-0,538	0,301	0,584	0,323	1,054	0,074
Віковий діапазон	-0,217	0,024	0,805	0,769	0,843	< 0,001
Функціональний стан за класифікацією ASA	0,584	0,035	1,793	1,676	1,919	< 0,001
За АО: 31A1	Група порівняння					< 0,001
За АО: 31A2	1,032	0,139	2,808	2,136	3,690	< 0,001
За АО: 31A3	1,093	0,426	2,982	1,294	6,870	0,010
За АО: 31B1	0,595	0,070	1,812	1,579	2,080	< 0,001
За АО: 31B2	0,500	0,174	1,648	1,172	2,319	0,004
М. Харків	Група порівняння					< 0,001
Село Харківської області	2,545	0,245	12,738	7,879	20,591	< 0,001
Село іншої області	1,870	0,113	6,490	5,201	8,099	< 0,001
Місто не Харківської області	2,064	0,415	7,878	3,492	17,772	< 0,001
Немає встановленого місця проживання	1,632	0,253	5,114	3,117	8,389	< 0,001
Місто Харківської області	-1,385	0,648	0,250	0,070	0,891	0,033
Бригада швидкої та невідкладної допомоги	Група порівняння					< 0,001
Самозвернення	0,994	0,084	2,703	2,291	3,189	< 0,001
Амбулаторно-поліклінічні та стаціонарні заклади м. Харкова та області	0,893	0,119	2,443	1,936	3,082	< 0,001
Планова госпіталізація	0,004	0,349	1,004	0,506	1,992	0,990
Константа	-0,943	0,174	0,389	-	-	< 0,001

Примітки: залежна змінна – тип лікування (консервативне, оперативне).

Критерій Нагелькерке = 0,328. Тест Хосмера-Лемешова: $p < 0,001$.

Також було зафіксовано вірогідну зворотну асоціацію із використанням оперативного лікування псевдосуглобу та інших видів уражень разом із ППВСК (відповідно ВШ = 0,205 [0,091–0,463] рази, $p < 0,001$ й ВШ = 0,331 [0,141–0,779] рази, $p = 0,011$), що констатує збільшення шансів на використання консервативного лікування відповідно на 79,50 % і 66,90 % при таких переломах. Було констатовано вірогідну зворотну асоціацію між віковими характеристиками пацієнтів із ППВСК та вибором методу лікування (ВШ = 0,805 [0,769–0,843], $p < 0,001$), що зазначає що із кожним збільшенням віку пацієнтів на 10 років, шанс вибору консервативного лікування збільшувався на 23,10 %.

При цьому, пряма асоціація була визначена для характеристик функціонального стану обстежених пацієнтів за класифікацією ASA та типом лікування (ВШ = 1,793 [1,676–1,919] рази, $p < 0,001$), яка характеризує незначне (в 1,79 разів) збільшення шансів вибору оперативного лікування при погіршенні функціонального стану на кожну 1 класифікаційну категорію ASA (ASA1, ASA2, ASA3, ASA4).

Були визначені вірогідні прямі асоціації збільшення шансів використання оперативного лікування усіх класифікаційних категорій типів переломів за АО порівняно із найпоширенішим типом перелому (31A1): 31A2 (ВШ = 2,808 [2,136–3,690] рази, $p < 0,001$), 31A3

(ВШ = 2,982 [1,294–6,870] рази, $p = 0,010$), 31B1 (ВШ = 1,812 [1,579–2,080] рази, $p < 0,001$) та 31B2 (ВШ = 1,648 [1,172–2,319] рази, $p = 0,004$).

Значні асоціації були констатовані відносно місця мешкання обстежених пацієнтів із ППВСК. Так, вірогідно шанси на консервативне лікування збільшувалися (на 75,00 %) у пацієнтів із інших міст Харківської області: ВШ = 0,250 [0,070–0,891] рази, $p = 0,033$. Мешканці ж інших міст і сіл вірогідно мали більші шанси на отримання оперативного лікування: села Харківської області – в 12,73 рази (ВШ = 12,738 [7,879–20,591] рази, $p < 0,001$); села іншої області – в 6,49 рази (ВШ = 6,490 [5,201–8,099] рази, $p < 0,001$); міста інших областей – в 7,87 рази (ВШ = 7,878 [3,492–17,772] рази, $p < 0,001$ та осіб без встановленого місця проживання – в 5,11 рази (ВШ = 5,114 [3,117–8,389] рази, $p < 0,001$) – табл. 7.

При цьому, порівняно із направленням бригадою швидкої та невідкладної медичної допомоги, хворі із ППВСК при самозверненні та госпіталізовані за направленням амбулаторно-поліклінічних й стаціонарних закладів м. Харкова й області вірогідно ($p < 0,001$) мали вищі шанси (відповідно в 2,70 і 2,44 рази) на отримання оперативного лікування: ВШ = 2,703 [2,291–3,189] рази та ВШ = 2,443 [1,936–3,082] рази. Достовірної асоціації із типом лікування та пацієнтами, госпіталізованими планово дослідженням встановлено не було.

асоціації між віковими характеристиками пацієнтів із ППВСК та вибором методу консервативного лікування на 23,10 % з кожним збільшенням вікових характеристик на 10 років (ВШ = 0,805 [0,769–0,843], $p < 0,001$) й прямої асоціації характеристик функціонального стану за класифікацією ASA та оперативним лікуванням (ВШ = 1,793 [1,676–1,919] рази, $p < 0,001$).

3. Визначені вірогідні прямі асоціації збільшення шансів на використання оперативного лікування переломів усіх типів за класифікацією АО порівняно з найпоширенішим типом (31A1): 31A2 (ВШ = 2,808 [2,136–3,690], $p < 0,001$), 31A3 (ВШ = 2,982 [1,294–6,870], $p = 0,010$), 31B1 (ВШ = 1,812 [1,579–2,080], $p < 0,001$) та 31B2 (ВШ = 1,648 [1,172–2,319], $p = 0,004$).

4. Встановлені вірогідні асоціації відносно місця мешкання обстежених та збільшення шансів (на 75,00 %) використання консервативного лікування у пацієнтів із інших міст Харківської області (ВШ = 0,250 [0,070–0,891], $p = 0,033$) та збільшення шансів на оперативне лікування у жите-

Висновки

Таким чином, при визначенні можливостей прогнозування результатів застосування тієї чи іншої лікувальної тактики (консервативна чи оперативна) за встановленням асоціацій з використанням логістичного регресійного аналізу було встановлено:

1. Вірогідно визначена пряма асоціація зрощеного перелому та перелому, що зростається із більшими шансами на використання оперативного лікування в 2,40 та 4,15 рази (відповідно ВШ = 2,402 [1,381–4,177], $p = 0,002$ і ВШ = 4,150 [2,156–7,989], $p < 0,001$). Зафіксовано вірогідну зворотну асоціацію із використанням консервативного лікування псевдосуглобу та інших видів уражень разом із ППВСК (зниження шансів на використання оперативного лікування відповідно на 79,50 % і 66,90 %): ВШ = 0,205 [0,091–0,463], $p < 0,001$ й ВШ = 0,331 [0,141–0,779], $p = 0,011$.

2. З'ясовано наявність вірогідної зворотної

лів сіл Харківської (ВШ = 12,738 [7,879–20,591], $p < 0,001$) – в 12,78 разів й інших (ВШ = 6,490 [5,201–8,099], $p < 0,001$) – в 5,20 разів областей; міст інших областей (ВШ = 7,878 [3,492–17,772], $p < 0,001$) – в 7,87 разів та осіб без встановленого місця проживання (ВШ = 5,114 [3,117–8,389], $p < 0,001$) – в 5,11 разів.

5. Зафіксовані вірогідні асоціації між характе-

ристиками надходження пацієнтів до клініки та застосуванням оперативного лікування: при самозверненні (ВШ = 2,703 [2,291–3,189], $p < 0,001$) – в 2,29 разів та при направленні амбулаторно-поліклінічними й стаціонарними закладами (ВШ = 2,443 [1,936–3,082], $p < 0,001$) – в 2,44 разів.

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження планується проводити у напрямку визначення кореляційних особливостей взаємозалежності медико-епідеміологічних та анамнестичних характеристик пацієнтів із ППВСК.

References (список літератури)

- Zacherl M, Gruber G, Glehr M, Ofner-Kopeinig P, Radl R, Greitbauer M, Vecsei V, Windhager R. [Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures. Resection vs. Stabilization]. *Int. Orth. (SICOT)*. 2011;35:1537-1543. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-010-1160-z>
- Es'kin NA, Andreeva TM. [Sostoyanie spetsializirovannoi travmatologo-ortopedicheskoi pomoshchi v Rossiiskoi Federatsii]. *Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova*. 2017;1:5-11.
- Novik AA, Ionova TI. *Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v meditsine* [Guide to the study of quality of life in medicine]. 3rd., Moscow: RAEN, 2012. 528 p.
- Näsman P, Ekstrand J, Granath F, Ekblom A, Fored CM. Estimated drinking water fluoride exposure and risk of hip fracture: a cohort study. *J Dent Res*. 2013;92(11):1029-34. doi: <https://doi.org/10.1177/0022034513506443> PMID: 24084670
- Babalyan VO, Gurbanova TS, Cherepov DV, Khvisyuk OM, Kal'chenko AV. [Mediko-sotsial'ni naslidki perelomiv proksimal'nogo viddilu stegnovoi kistki v osib pokhologo ta starechogo viku (oglyad literaturi)]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. 2017;2:130-134. doi: <https://doi.org/10.15674/0030-598720172130-134>
- Tucker A, Donnelly KJ, McDonald S, Craig J, Foster AP, Acton JD. The changing face of fractures of the hip in Northern Ireland: a 15-year review. *Bone Joint J*. 2017;99B(9):1223-1231. doi: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-20161284.R1> PMID: 28860404
- Romanov GN, Chernyanin IYu, Rudenko, EV, Lesnyak OM, Zakroeva AG. [Epidemiologiya perelomov proksimal'nogo otdela bedrennoi kosti v Respublike Belarus']. *Vestn. travmatologii i ortopedii im. N. N. Priorova*. 2017;3:32-38. doi: <https://doi.org/10.32414/0869-8678-2017-3-32-36>
- Ponkilainen VT, Huttunen TT, Kannus P, Mattila VM. Hardware removal rates after surgical treatment of proximal femur fractures Nationwide trends in Finland in 1997-2016. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2020; 1047-1054. doi: <https://doi.org/10.1007/s00402-020-03356-z>
- Endo Y, Aharonoff GB, Zuckerman JD, Egol KA, Koval KJ. Gender differences in patients with hip fracture: a greater risk of morbidity and mortality in men. *J. Orthop. Trauma*. 2005;19 (1):29-35. doi: <https://doi.org/10.1097/00005131-200501000-00006>
- Benevolenskaya LI, Marova EI. *Osteoporoz: epidemiologiya, diagnostika* [Osteoporosis: epidemiology, diagnosis]. Moscow: BINOM, 1997. 46 s.
- Brizhan' LK, Buryachenko BP, Varfolomeev DI, Maksimov BI, Mantserov KM, Davydov DV. [Primenenie metodiki opredeleniya ortopedicheskogo vozrasta v lechenii bol'nykh s perelomom sheiki bedrennoi kosti]. *Klinicheskaya meditsina*. 2015(93);2:76-81.

12. Blume SW, Curtis JR. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):1835-1844. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1419-7>
13. Ardashev IP, Basov AV, Kazanin KS, Grigoruk AA, Kalashnikov VV, Kalashnikov VV1, Shpakovskii MS [Lechenie perelomov sheiki bedrennoi kosti kanyulirovannymi vintami]. *Politravma*. 2012;1:32-37.
14. Prokhorova MYu. *Riski khirurgicheskikh vmeshatel'stv pri perelomakh proksimal'nogo otdela bedrennoi kosti u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta* [The risks of surgical intervention for fractures of the proximal femur in elderly and senile patients]. Moscow, 2017. 151 p.
15. Shimon VM, Sheregii AA, Stoika VV, Shimon MV, Litvak VV. [Maloinvazivnii osteosintez u patsientiv starshikh vikovikh grup z perelomami shiiki stegnovoï kistki na foni vazhkoï suputn'oï patologii]. *Litopis travmatologii ta ortopedii*. 2017;1-2(35-36):47-49.
16. Agadzhanyan VV, Milyukov AYu, Ust'yantsev DD, Gilev YaKh [Prognosticheskaya model' potentsial'nogo riska razvitiya oslozhenii u patsientov s perelomami proksimal'nogo otdela bedrennoi kosti]. *Politravma*. 2018;3:6-19.
17. Gladkova EN, Khodyrev VN, Lesnyak OM. [Analiz dvigatel'noi aktivnosti posle pereloma proksimal'nogo otdela bedra v populyatsii gorodskikh zhitelei Sverdlovskoi oblasti]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. 2012;3:84-85.
18. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, Basso S, Fuso L, Pagano F, Ciappi G, Pistelli R. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med*. 2000;94:1079-1084. doi: [10.1053/rmed.2000.0916](https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0916) PMID: 11127495
19. Endo A, Baer HJ, Nagao M, Weaver MJ. Prediction model of inhospital mortality after hip fracture surgery. *J. Orthop. Trauma*. 2018;32(1):34-38. doi: <https://doi.org/10.1097/bot.000000000000010>
20. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann. Intern. Med*. 2010;152:380. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-6-201003160-00008>
21. Grigga M, Arorab M, Diwanb AD. Role of nutritional supplementation in elderly patients with hip fractures. *J. of Orthopaedic Translation*. 2014;2(1):26-34.
22. Breedveld-Peters JLL, Reijven PLM, Wyers CE, Helden SV, Arts JJC, Meesters B, Prins MH, Weijden TVD, Dagnelie PC. Integrated nutritional intervention in the elderly after hip fracture. A process evaluation. *Clin Nutr*. 2012;31(2):199-205. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.10.004>
23. Müller-Mai CM, Raestrup USS, Kostuj T, Dahlhoff G, Günster C, Smektala R. One-year outcomes for proximal femoral fractures: Posthospital analysis of mortality and care levels based on health insurance data. *Unfallchirurg*. 2015;118(9): 780-794. doi: [10.1007/s00113-013-2534-7](https://doi.org/10.1007/s00113-013-2534-7) PMID: 24352202
24. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461:226-230. doi: [10.1097/BLO.0b013e3180534269](https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e3180534269)
25. Prieto-Alhambra D, Reyes C, Sainz MS, González-Macías J, Delgado LG, Bouzón CA, Gañan SM, Miedes DM, Vaquero-Cervino E, Bardaji MFB, Herrando LE, Baztán FB, Ferrer BL, Perez-Coto I, Bueno GA, Mora-Fernandez J, Doñate TE, Blasco JMI, Aguado-Maestro I, Sáez-López P, Doménech MS, Climent-Peris V, Rodríguez AD, Sardiñas HK, Gómez OT, Serra JT, Caeiro-Rey JR, Cano IA, Carsi MB, Etxebarria-Foronda I, Hernández JDA, Solis JR, Suau OT, Nogués X, Herrera A, Díez-Perez A. In-hospital care, complications, and 4-month mortality following a hip or proximal femur fracture: the Spanish registry of osteoporotic femur fractures prospective cohort study. *Arch. of Osteoporosis*. 2018;13(96):1-11. doi: [10.1007/s11657-018-0515-8](https://doi.org/10.1007/s11657-018-0515-8) PMID: 30218380 PMID: 30218380 PMID: 30218380

(received 16.07.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 16.07.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Гурбанова Тамара Солтанахмедовна – аспірант кафедри травматології, анестезіології та військової хірургії ХМАПО; завідувач травматологічним відділенням комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» Харківської міської ради, вул. Амосова, 58, м. Харків, Україна, 61176 (тел. +380577252451; alex_mischenko1976@ukr.net)

Abstract

¹I. D. Duzhiy,

¹H. I. Piatykop,

¹I. Ya. Gresko,

¹O. V. Kravets,

²O. O. Pererva,

¹O. L. Sytnik,

¹Sumy State University, Sumy,
Ukraine;

²Municipal Non-Commercial Or-
ganization «Clinical Hospital
No.5» of Sumy City Council, Sumy,
Ukraine

FEATURES OF DIAGNOSIS OF EXTERNAL DIROFILARIASIS

Global environmental problems are gradually changing climatic conditions in different regions and cause significant warming. As a result, high-water beds, lakes and ponds get swamped and are colonized by blood-sucking mosquitoes, which are carriers of a number of diseases, including dirofilariasis. Manifestations of external dirofilariasis may look like ophthalmic, surgical, urological, oncological, dermatological, vascular, psychiatric diseases. The objective manifestation of the disease is the appearance of skin-subcutaneous formation, which periodically changes location.

The purpose of the work: to expand the knowledge about this helminthic infection for the medical community and demonstrate the possibility of timely diagnosis.

Results of the study and discussion. The authors observed 4 patients with external dirofilariasis and described 2 clinical cases. Only after surgical removal, the diagnosis was confirmed.

Conclusions. Climate warming facilitates migration of blood-sucking insects from the southern regions to the north. Economic problems contribute to the increase of stray dogs and cats which are the ultimate hosts of dirofilaria. A person becomes infected through mosquito bites, which has to be considered during anamnesis data collection. The appearance of cutaneous or intradermal formations which tend to move may give grounds to diagnose lipomas, atheromas, phlebitis, lymphodenitis, "allergic reactions" after insect bites. The appearance of other symptoms such as weakness, muscle pain, joint pain, headache, eyeball pain, double vision, and sometimes nausea should suggest the possibility dirofilariasis, and focusing on the indications for surgical intervention.

Keywords: climate change, dirofilariasis, diagnostic and treatment surgical intervention.

Corresponding author: gensurgery@med.sumdu.edu.ua

Резюме

¹І. Д. Дужий,¹Г. І. П'ятикоп,¹І. Я. Гресько,¹О. В. Кравець,²О. О. Перерва,¹О. Л. Ситнік,¹Сумський державний університет, м. Суми, Україна;²КНП «Клінічна лікарня № 5» СМР, м. Суми, Україна

ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ЗОВНІШНЬОГО ДИРОФІЛЯРІОЗУ

Екологічні негаразди у світовому масштабі поступово змінюють кліматичні умови у різних регіонах, що веде до значного потепління. Внаслідок цього відбувається «заболочення» річкових пойм, озер та ставків, які колонізуються кровосисними комарами, що є переносниками ряду захворювань, у тому числі дирофіляріозу.

Прояви зовнішнього дирофіляріозу можуть нагадувати офтальмологічні, хірургічні, урологічні, онкологічні, дерматологічні, судинні, психіатричні захворювання. Об'єктивний прояв захворювання – виникнення шкірно-підшкірного утвору, який періодично змінюється.

Мета роботи. Розширити знання медичної спільноти з цього гельмінтозу і показати можливості своєчасної діагностики.

Результати дослідження і обговорення. Автори спостерігали 4 хворих із зовнішнім дирофіляріозом і навели 2 клінічні спостереження. Лише хірургічне видалення дозволило встановити діагноз.

Висновки. Потепління клімату сприяє переміщенню кровосисних комах із південних регіонів у північні. Економічні негаразди збільшують кількість бродячих собак і котів, які є кінцевими господарями дирофілярій. Людина заражається через укуси комарів, що потрібно враховувати при збиранні анамнезу. Поява внутрішньошкірних чи нашкоїрних утворів, які мають тенденцію до переміщення, при поверхневому відношенні до огляду хворого дають підстави констатувати ліпони, атероми, флебіти, лімфоденіти, «алергії реакції» на укуси комах. Поява інших неприємних відчуттів, до яких можна віднести слабкість, м'язові болі, болі у суглобах, головний біль, біль у очних яблуках, двоїння в очах, інколи нудота повинні навести на думку про можливість дирофіляріозу, загостривши увагу на необхідності оперативного втручання.

Ключові слова: зміна клімату, дирофіляріоз, лікувально-діагностичне хірургічне втручання.

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

Вступ

Останні 2,5–3 десятиліття населення всього світу потерпає від різноманітних екологічних негараздів. Достатньо нагадати, що температура зовнішнього середовища на всіх континентах Земної кулі підвищилася приблизно на 2 °С. Зокрема, середньорічна температура в Україні піднялася на 1,5 °С. Жителі Ісландії із сумом констатували остаточне танення одного з льодовиків. Відмічається значна задимленість і загазованість повітря в усіх містах світу, що разом з температурними коливаннями веде до зміни водного режиму. На початку грудня 2019 року близько півмільйона мешканців столиці Австралії вийшли з протестом щодо зміни зовнішнього середовища. Наслідком останнього є зменшення ґрунтових водних резервів, «висихання» водойм

закритого (озера, ставки) і проточного (річки) типу. Одночасно спостерігається потужне раннє «цвітіння» перелічених водойм. Разом із цим з південних регіонів «піднімається» на північ безліч комахоподібних, що «гніздяться» у заволожених і затінених місцях, які, залежно від епідемічних обставин і виду комах, можуть стати епідемічно небезпечними.

Існують регіони земної кулі, які завжди були небезпечні відносно окремих інфекційних захворювань, у тому числі й гельмінтозів. До останніх, зокрема, відноситься і дирофіляріоз. Постійним місцем його колонізації були південні регіони. Країни, у яких постійно фіксувалися захворювання на дирофіляріоз, знаходяться у південних регіонах Західної Європи, Південно-Західної Азії, Америки. Проте в останні роки

захворювання на дирофіляріоз все частіше почали траплятися у Східній Європі, у тому числі й у нашій державі. Так, якщо у 1996 році в Україні дирофіляріоз був зафіксований у 1 особи, а у 1997 році – у 4, то вже у 2004 році зафіксовано 104 випадки дирофіляріозу. Всього ж на той рік в Україні такий діагноз було встановлено у 300 осіб. За даними обласного відділу статистики у Сумській області з 2009 по 2019 рр. захворювання зафіксоване у 78 осіб. Отже, захворюваність на дирофіляріоз постійно зростає.

Актуальність проблеми. Стрімкий ріст захворюваності на даний нематоз, не виключено за рахунок кращого діагностування, викликає занепокоєння у клініцистів, епідеміологів та паразитологів, особливо у тих регіонах, де захворюваність має істотну тенденцію до зростання. Відомо, що кінцевим господарем цього гельмінтозу є собаки, кішки, лисиці та деякі інші види ссавців, а переносниками личинок дирофілярій (мікрофілярій) між зазначеними тваринами та факультативними господарями – «біологічним глухим кутом», яким є людина, залишаються комарі – проміжні господарі. З огляду на наведені екологічні зміни (утворення зон колонізації комарів відповідних видів), значне щорічне збільшення кількості здичавілих собак і котів, що зумовлено як екологічними, так і економічними негараздами, ситуація переростає у проблему. Знайомство з перебігом дирофіляріозу широкого медичного загалу, у тому числі і хірургів, явно недостатнє, що підтверджується пізньою діагностикою зовнішнього дирофіляріозу, яка відбувається головним чином після оперативного втручання [1, 2, 3]. Особливо це проявляється з огляду на «реформу» медичної системи, що веде до несвоєчасної діагностики захворювання, яке супроводжується тяжкими враженнями підшкірної клітковини, очей, нервової системи, серця і легень. Знайомство фахівців у т.ч. й хірургів із цим гельмінтозом недостатнє як у діагностичному плані, так і у тактичному. Перелічене підкреслює актуальність даної проблеми.

Мета роботи потрійна: 1) загострити увагу лікарів різних спеціальностей на злочинному відношенні людства до екологічних змін середовища і у першу чергу зміни клімату, з приводу чого 20–22 вересня 2019 року у 150 країнах світу пройшли масові «екологічні» демонстрації людей; 2) поширення між лікарями різних спеціальностей знань стосовно збільшення кількості хворих на дирофіляріоз і поширення відомос-

тей щодо «переміщення» захворюваності на цей нематоз у більш північні регіони земної кулі, у т.ч. й у нашій країні; 3) ознайомлення широкого медичного загалу з особливостями перебігу підшкірного дирофіляріозу (*D. repens*), який за останніми публікаціями може вражати і внутрішні органи, у тому числі легені і плевру [4]. Узагальнюючи мету, зазначимо, ми впевнені, знайти може лише той, хто знає, що шукає. Ознайомлення із цим доробком у значній мірі сприятиме вирішенню поставленої мети. Важливість її можна підкреслити тим, що в Америці вже існують клініки для лікування серцевого дирофіляріозу [1, 5].

Матеріали і методи. Ми проаналізували 4 випадки дирофіляріозу, три з яких без сумніву належать до зовнішнього (підшкірного) типу захворювання, а четвертий – до внутрішнього. У даному доробку ми поділимося спостереженнями *D. repens* (зовнішнього).

Вважається, що в Україні зареєстрована лише інвазія *Dirofilaria repens* [5]. Після насмокування і переносу мікрофілярій проміжними господарями, якими є кровосисні комарі родів *Anopheles*, *Aedes*, *Culex*, від кінцевого господаря (собаки, кішки) личинки гельмінта потрапляють в організм факультативного господаря – людини. Існують повідомлення, що комарі роду *Culex* останнім часом колонізують підвальні приміщення багатоповерхівок, у чому, до речі, винні мешканці. З огляду на таку транслокацію комарів зараження личинками мікрофілярій може відбуватися не лише у літній період біля водойм, а й у зимовий період у міського населення. Реакцією на зараження буває активація ретикуло-ендотеліальної системи і поліморфноклітинна інфільтрація ділянки укусу комарів, що супроводжується розвитком поліморфноклітинної гранулеми. Остання включає нейтрофільні та еозинофільні гранулоцити і фібробласти, внаслідок чого зона запалення оточується фіброзною капсулою, яка захищає її від макрофагів. Наслідком цього буває формування припухлості, пухлиноподібних утворень, гранулем, що може нагадувати різноманітні інфекційні та системні захворювання. Залежно від фаху лікаря, який первинно оглядає такого хворого, діагностують лімфаденіт, флебіт, тромбофлебіт, фурункул, абсцес, ліпому, фіброму, пухлину, невриному, мігруючу еритему та інші шкірні захворювання [1, 2, 3, 6].

В інших випадках, гельмінт мігрує під шкірою зі швидкістю до 30 см на добу, що визнача-

ється станом імунореактивності факультативного господаря – людини [4, 5, 7, 8]. Описаний випадок, коли протягом деякого часу спостереження, гельмінт зміщався з гомілки на голову [5]. Окрім локальних симптомів, які в більшості випадків «приводять» хворого до різних фахівців, у тому числі й до хірургів, можуть бути різноманітні загально-інтоксикаційні прояви, а саме: температурна реакція, неврологічні прояви, головний біль, нудота, слабкість, м'язові і суглобові болі [2, 9, 10, 11].

З моменту зараження мікрофіляріями шляхом укусу людини проміжним господарем до клінічних проявів «зовнішнього» дирофіляріозу проходить від 1 міс до 2 років [5], хоча є описання тривалості такого перебігу до 7 років [1]. У цей період в організмі людини більшість личинок *D. repens* циркулюють у кров'яному руслі, а можливо і в лімфатичній системі, де вони піддаються дії макрофагів. Деяка частина мікрофілярій і фагоцитів гине. Тож виключити інтоксикаційну дію продуктів «розпаду» неможливо, як і важко передбачити «вибір точки дотику» цих продуктів і характер реактивних проявів. З іншого боку, виключити механічні прояви циркулюючих личинок (мікрофілярій) іще важче.

Результати дослідження. Під нашим спостереженням перебувало 4 хворих, у яких ми діагностували дирофіляріоз. У двох із обстежених діагноз був запідозрений на доопераційному етапі, а підтверджений – після оперативного втручання. Наведемо коротенький витяг із історій хвороб двох із спостережених.

Перша історія хвороби стосувалася особи жіночої статі 38 років, мешканки міста, власниці квартири у 70 сімейній п'ятиповерхівці. Звернулася хвора до лікаря-терапевта зі скаргами на постійний головний біль, який періодично підсилювався, нудоту, біль у «очних яблуках», слабкість, постійну втому, пітливість, періодичні болі у суглобах. Хворою себе вважала з кінця травня минулого року (майже рік). Перелічені скарги з'явилися через декілька днів після весняних «посівних» робіт, за рахунок чого спостережена і віднесла свої скарги. Появу останніх обґрунтовувала зимовою детренованістю. З огляду на перелічене декілька днів приймала анальгетики. Проте суглобовий біль підсилювався, а до нього додався м'язовий біль і двоїння в очах. Одночасно із цим хвора виявила у верхньому лівому повіці ущільнення, яке на її думку нібито «ворушилося». З цими скаргами вона і

прийшла через 4 дні на прийом до терапевта, який зібравши анамнез і прощупавши повіки нічого «підозрілого» не знайшов. Все ж, враховуючи скарги, відправив хвору до окуліста, який після обстеження очей пояснив хворій, що це наслідок її фізичної роботи «без звички». Додати якісь препарати до анальгетиків даний фахівець не бачив потреби. Хвора продовжувала періодично приймати ліки, але загальний стан її не покращувався. Через три тижні під час вранішнього туалету вона виявила безболісне м'яко-еластичне ущільнення у протилежному, правому, повіку. У цій же зоні відчувала щось схоже на свербіж. Тоді, зневірившись у фаховості терапевта і окуліста, хвора пішла до хірурга. Останній, уточнивши, що подібний утвір деякий час тому (три тижні тому) знаходили на лівому повіку, запідозрив наявність «якогось гельмінту», але все ж засумнівався і «домовився» з хворою «поспостерігати» за «процесом». Та вже через дві доби даний утвір зник. Проте хвора знову пішла до того ж хірурга, який стевнувши плечима, сказав що нічого не розуміє. Все ж він порекомендував хворій звернутися на нашу кафедру, якщо щось подібне з'явиться знову. Та хвора з'явилася на кафедру лише через 3 місяці після п'ятої «появи» цього утвору, але вже на лівій повіці. Ретельно зібраний анамнез засвідчив, що у багатоповерховому будинку, де проживає хвора, є дуже сирий підвал, який колонізували зграї комарів. Комарі «тучами» нападають на мешканців будинку. У підвалі живуть і коти і собаки. Хвора у зимовий період неодноразово піддавалася таким «атакам». Укуси комарів в усіх випадках припадали на обличчя, шию, руки. Місце укусів тривалий час свербіло. Периферійні, у тому числі і шийні, лімфатичні залози не були збільшені, залишалися безболісними. Під шкірою лівого повіку ми виявили еластичний рухливий утвір без чітких зовнішніх контурів. Враховуючи все перелічене був запідозрений дирофіляріоз. Ключовими аргументами для такого діагнозу були: сирий підвал, наявність у ньому котів і собак, колонії комарів, укуси останніх у ділянку обличчя, ший, рук та наявність утвору, який багаторазово змінював своє розташування і наявність загально-запального інтоксикаційного синдрому. Було запропоноване негайне хірургічне втручання, поки гельмінт від хірурга «не приховався». Отримавши згоду, під місцевою анестезією (0,5 % лідокаїн), утримуючи повіку двома пальцями у зоні утвору, виконано розтин шкіри і

підшкірної клітковини. Після тупого розведення країв рани в ній виявлено струноподібне (ниткоподібне) рухливе «тіло» довжиною до 25 см, а товщиною – 0,5–1,0 мм. Після захоплення «москітом», воно без складнощів було видалено. Після консультації у паразитологічній лабораторії підтверджено наявність дірофілярії герепс – чоловічої статі. Післяопераційна рана зажила первинним натягом.

Друге спостереження. Хвора Л. 33 років, мешканка районного центру. Проживає у власному будинку. За 1,5 року до звернення до хірурга відчула «повзання» під шкірою голови «чогось незрозумілого». Неодноразово зверталася до терапевта який, нічого не знайшовши, порекомендував полікуватися у психіатра. Психіатр, звісна річ, нічого не розуміючи у стані здоров'я пацієнтки, лікував її заспокійливими засобами. Через наведений термін у верхньому повіку

справа з'явилося відчуття подібне до того, що хвора відчувала на голові. Поки вона збиралася податися до хірурга, відчуття у повіку зникло. Приблизно через 1,5 місяця воно з'явилося знову – справа та вже на боковій поверхні шиї. Хвора відразу зателефонувала асистенту кафедри загальної хірургії к. мед. н. Греську Ігорю Яремовичу. Запропоновано негайно з'явитися у хірургічне відділення. При візуальному огляді нічого виявити не вдалося. При відносно інтенсивній пальпації, точно у зоні, на яку вказувала хвора, «вимагаючи» негайно «різати», вдалося відчутти під пальцями «рухливу пружну струну». Негайна анестезія і розтин шкіри та підшкірної клітковини. Ревізія операційної рани пальцем сприяла відчутти наявність тієї ж «струни». Москітом захвативши утвір-струну останній виведено з рани і читач може побачити його «на власні очі» (рис. 1, 2).



Рисунок 1 – Підшкірне розташування над ключицею мігруючого *D. Repens*

Ця «струна» виявилася круглим гельмінтом довжиною 24 см, товщиною – 1,5 мм. Діагноз *D. repens* було підтверджено у паразитологічній лабораторії. Особливістю даного трансмісивного захворювання *D. repens* було те, що хвора за рік до маніфестації захворювання біля двох тижнів щоденно купалася у річці, поруч із заболоченою «старицею» (рукав річки, який вона покинула), де багаторазово була покусана комарами. Бродячих собак у тому ареалі було багато. Наступне. Маніфестація захворювання прояви-

лася відчуттям «повзання» під шкірою голови, але виявити якийсь тіло чи утвір не вдалося напевне тому, що шкіра голови щільна, має сполучнотканинні перетинки і пальцями не береться. З огляду на це хвора досить тривало лікувалася у психіатра. Коли ж патологічне відчуття та утвір з'явилися на повіку, а потім на шиї, де шкіра і підшкірна клітковина значно ніжніші ніж на голові, утвір, який переміщався під шкірою вдалося ідентифікувати як «рухливу струну». Хоча хірург все ж робив розтин м'яких

тканин точно у зоні, на яку вказувала хвора, сам відчував локалізацію «паразита» не надто впевнено. Вже після розсічення м'яких тканин гельмінта було виявлено і витягнуто за допомогою затискача. Загоєння шкіри і підшкірної клітковини відбулося первинним натягом.



Рисунок 2 – *D. Repens* після видалення із підшкірної клітковини

Спостережені нами хворі, як з'ясувалося, вже після оперативного втручання і встановлення зовнішнього гельмінтозу, багаторазово були покусані комарами під час прибирання власного підвального приміщення. Обидва хворих працювали у підвалі в шортах, отже, покусані були за ноги.

На доопераційному етапі у третього хворого прояв захворювання локалізувався на зовнішній поверхні правого стегна ближче до кульшового суглоба. Процес був не обмежений, мав форму інфільтрату з розм'якшенням у центрі, що спочатку дало привід запідозрити гнійний артрит з поширенням на м'які тканини. Виконане УЗД дозволило заперечити захворювання суглоба і зупинитись на нагноєнні ліпоми. Розсічення гнійника і його ревзія виявили незначну кількість серозно-фібринозного випоту з наявністю у ньому гельмінта до 18 см довжиною і діаметром 1–1,5 мм. Подальше лікування проводилося за загальними принципами гнійної хірургії.

Третє і четверте спостереження стосується міських мешканців, які проживали у старих багатопверхових будинках, підвальні приміщення у яких були занедбані (вологі, брудні, колонізовані «бездомними» – бродячими собаками і великою кількістю комарів).

Четвертий хворий віднайшов у себе на правому стегні сверблячий утвір щільного характеру злегка болісний, чітко відмежований від оточуючих тканин розміром 6 x 8 мм. За діагнозом атерома стегна у фазі нагноєння (?) виконане оперативне втручання – вилучення осумкованого утвору. На розрізі останнього в ньому виявили струноподібний живий гельмінт до 25 см у довжину і до 1,5 мм у діаметрі. У паразитологічній лабораторії підтверджений діагноз *D. repens*.

Обговорення результатів спостереження. Клінічний перебіг дирофіляріозу залежить від типу збудника, яким інвазується факультативний господар. Такими збудниками бувають *D. repens* – *D. immitis*. Для обох форм захворювання характерними є епідеміологічні особливості регіону проживання: 1) наявність заболочених місць, «квітучі» ставки та озера, які є місцями розмноження комарів; 2) значна кількість комарів, відповідного типу, які є проміжними господарями для дирофілярій – мікрофілярій,

значна кількість бродячих собак та кішок; 3) наявність колонізованих комарами забруднених мокрих підвалів, у яких ховаються, чи й живуть коти та собаки. У таких підвалах зараження можливе й взимку, коли мешканці заходять туди легко вдягненими.

Зараження обома формами дирофіляріозу відбувається при укусах комарів відкритих ділянок обличчя, шиї, плечового поясу, рук, ніг.

Хворі із зовнішньою формою дирофіляріозу у більшості випадків спочатку звертаються до лікарів загальної практики, терапевтів. Залежно від кваліфікації лікаря загального профілю залежить подальший шлях хворого, який нерідко перетворюється у пекельний. Недостатня обізнаність лікарів відносно деяких інфекційних захворювань, у тому числі й тих, що передаються трансмісійним шляхом (через укуси комарів, кліщів), недостатність знань щодо захворювань шкіри власне дерматологічного характеру, інфекційного, онкологічного та інших сприяють помилці при першому зверненні хворого до лікаря чи іншого медичного працівника, скажімо фельдшера, після чого розпочинається «зачароване діагностичне коло». З іншого боку, недостатня увага лікарів до збору скарг і анамнезу захворювання, а точніше, поверхневе відношення до цих фундаментальних положень спілкування з

хворим вибиває «з-під ніг лікаря» діагностичний ґрунт.

Першими лікарями, що оглядають таких хворих окрім лікарів загальної практики, які відразу можуть скерувати такого хворого до «причетного» на їхню думку фахівця, можуть бути загальні хірурги, судинні хірурги, урологи, офтальмологи, дерматологи, інфекціоністи, психіатри, кардіологи, ортопеди, косметологи, тощо.

Які провідні методи діагностики потрібно застосувати при проведенні діагностичних зусиль? Насамперед потрібно згадати всі захворювання шкіри і підшкірної клітковини, які можуть давати локальні прояви. Не забудемо захворювання, які виникають внаслідок інвазії хвороб, що передаються кровососними комахами та кліщами. Внаслідок грубої зміни клімату – настав їхній час. Згадаймо, з якою інтенсивністю стала кількісно збільшуватися захворюваність на дирофіляріози в Україні з 1996 р. З огляду на це потрібно вивчати деталі епідемічних показників у подібних хворих: більш-менш тривале перебування у заболоченій місцевості, купання у квітучих водоймах, наявність значної кількості комарів, «диких» собак, «заволожені» підвальні приміщення колонізовані комарами.

Висновки

За останні роки захворюваність на дирофіляріоз має чітку тенденцію до зростання. Найбільш часто зовнішній дирофіляріоз проявляється ознаками захворювань, діагноз яких мають констатувати дерматологи, інфекціоністи, паразитологи, офтальмологи, хірурги, фтизіатри, онкологи. До операції діагноз верифікують

не часто. Допомогти в цьому процесі мають ретельно зібрані скарги, епідеміологічний анамнез та уважне відношення до огляду *locus morbi*. Достовірно підтвердити діагноз на даному етапі можливо лише завдяки хірургічному втручання. Існують пропозиції застосувати ПЛР, але це залишається на підготовчому етапі.

Перспективи подальших досліджень

Детальне ознайомлення лікарів наведених спеціальностей з можливостями діагностики і своєчасною передачею таких хворих фахівцям хірургічного напрямку сприятиме наближенню вирішення проблеми.

Автори готові ознайомити медичну спільноту з наступним дослідженням, де передбачається висвітлити спостереження внутрішнього дирофіляріозу, яке проявилось враженням плеври.

References (список літератури)

1. Arhipov IA, Arhipova DR. *Dirofiljarioz*. Moscow;2004. 194 p.
2. Morozova LF, Tihonova EO, Zotova MA, Sergiev VP, Tumol'skaja NI, Suprjaga VP, Rakova VM, et al. [Dirofiljariozy: klinicheskaja kartina, diagnostika, lechenie, profilaktika]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenie, obuchenie*. 2018;7(4):90–96. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-14014.
3. Raccurt CP. [La dirofilariose humaine en France: Nouvelles donnees confirmant if transmission humaine de *Dirofilaria repens* au nord de la latitude 46 nord]. *Ibid*. 2000;3: 308–309. PMID: 11258073

4. Bronshtejn AM, Malyshev NA, Luchshev VI, Suprjaga VG, Mezghihova RM, Samsonova SE. [Plevrolegochny dirofiljarioz s jeksudativnym plevritom i uzlovatoj jeritemoj]. *Ros. med. zhurnal*. 2011;1:51–53. [In Russian].
5. Bodnia KI. [Dyrofiliarioz v Ukraini]. *Infektsiini khvoroby*. 2006;2:76–82. [In Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2006.2.1198>
6. Sergiev VP, Suprjaga VG, Morozov EN, Zhukova LA. [Dirofiljarioz cheloveka: diagnostika i harakter vzaimootnoshenij vzbuditelja i hozjaina]. *Med. parazit. i parazit. bol.* 2009;3: 3–6. [In Russian].
7. Gorjacheva MV, Miheeva OO, Churilova LA, Frolova TS, Ragulina VD, Mihajlov AG, Koltakova SI, et. al. [Dirofiljarioz cheloveka kak dopolnitel'nyj okonchatel'nyj hozjain (sluchaj iz klinicheskoy praktiki)]. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. 2017;2(6):18–21. [In Russian].
8. Karimov IZ, Kutja SA, Gorovenko MV, Demidenko LA, Los'-Jacenko NG, Smirnova SN. [Dirofiljarioz cheloveka v Krymu]. *Krymskij zhurnal eksperimental'noj i klinicheskoy mediciny*. 2015;5(3):25–27. [In Russian].
9. Morozov EN, Suprjaga VG, Rakova VM, Morozova LF. [Dirofiljarioz cheloveka: kliniko-diagnosticheskie priznaki i metody diagnostiki]. *Med. parazitol.* 2014;2:13–17. [In Russian].
10. Suprjaga VG, Morozova LF, Rakova VM, Morozov EN, Sergiev VP, Ivanova TN, Turbabina NA [Dirofiljarioz cheloveka: osobennosti klinicheskoy diagnostiki, svjazannye s razlichnymi stadijami razvitija vzbuditelja]. *Med. parazitol.* 2017;2:3–9. [In Russian].
11. Gudumac E, Placinta Gh, Vulpe V, Raducan M. [Dirofilarioza subcutana – prezentade de caz clinic]. *Scientific Annals*. 2011;14:17–19. [In Moldovan].

(received 21.07.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 21.07.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

1. Дужий Ігор Дмитрович, д.мед.н., професор, завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету. Адреса: 40000, Суми, вул. Троїцька 48 (тел.: +380990081259; e-mail: gensurgery@med.sumdu.edu.ua; orcid.org/0000-0002-4995-0096)

2. П'ятикоп Геннадій Іванович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету. Адреса: 40000, Суми, вул. Троїцька 48 (тел.: +380508599518; e-mail: h.piatykor@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4043-0470>)

3. Гресько Ігор Яремович, к.мед.н., старший викладач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету. Адреса: 40000, Суми, вул. Троїцька 48 (тел.: +380992201821; e-mail: i.gresko@med.sumdu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6092-135X>)

4. Кравець Олександр Валерійович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету. Адреса: 40000, Суми, вул. Троїцька 48 (тел.: +380501746786; e-mail: o.kravets@med.sumdu.edu.ua; orcid.org/0000-0003-3394-6671)

5. Перерва Олександр Олександрович, завідувач хірургічним відділенням КНП «Клінічна лікарня № 5» СМР. Адреса: 40007, Суми, вул. М. Вовчок, 2 (тел.: +380951803333)

6. Ситнік Олександр Леонідович, к.мед.н., доцент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії Сумського державного університету. Адреса: 40007, Суми, вул. М. Вовчок, 2 (тел.: +380509380146; e-mail: a.sytnik@med.sumdu.edu.ua)

Abstract

V. I. Potselniev,
*Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

**ASSESSMENT AND INFLUENCE OF A FAMILY PHYSICIAN
ON THE HEALTH STATUS OF THE POPULATION OF
AMALGAMATED TERRITORIAL COMMUNITIES**

Introduction. Primary health care is the most important part of the health system. Family physicians, as representatives of this link, are key figures who are assigned a number of responsibilities for the prevention, diagnosis, and treatment of both adults and children. An indicator of the effectiveness of their work is the level of satisfaction of citizens with the quality of service. To understand the effectiveness of reform implementation, the authors evaluated the activities of the family physician and its influence on the health of citizens living on the entrusted territory.

The aim of the study is an empirical analysis of the selection criteria, frequency and reasons for the citizens' visits to a family physician in the amalgamated territorial communities of the Sumy region.

Materials and methods. During the research, methods of a systematic approach and comparative analysis were used. The study was conducted in the form of a survey. Calculations and processing of statistical information were carried out using the "OSA" application.

Study results and discussion. The paper shows the condition of primary care as a result of the health system reform. The sociological survey on the work of family physicians in the amalgamated territorial communities concerned the criteria for choosing a family physician, the frequency of requests for medical care, and the reasons for requests, in particular for preventive purposes. The analysis showed that the percentage of signing declarations is relatively high. However, a certain formality of this process was observed, since a significant percentage of citizens who signed the declaration have never met their family physician. The result indicates that citizens often do not seek medical care in outpatient clinics on the territory of the amalgamated territorial community, and they rarely visit the physician for preventive purposes. According to respondents, the reason for not seeking prevention is the lack of need.

Conclusion. A high percentage of residents of the amalgamated territorial communities signed declarations with family physicians. However, having analyzed the survey data, we can note a rather formal attitude to this procedure, since many residents seek medical services in other medical institutions. It is a consequence of the insufficient

effectiveness of the reform of primary health care and insufficient attention on the part of local authorities to provide outpatient clinics with qualified specialists. There is a need to raise awareness about the importance of preventive measures.

Keywords: family medicine, family physician, preventive work, declaration, communication.

Corresponding author: *kostenkopr@ukr.net*

Резюме

В. І. Поцелуєв,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

ОЦІНКА ТА ВПЛИВ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ НА СТАН ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ ОБ'ЄДНАНИХ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ГРОМАД

Вступ. Первинна медична допомога є найважливішою ланкою системи охорони здоров'я. Сімейні лікарі, як представники даної ланки, виступають ключовими фігурами, на яких покладено ряд зобов'язань щодо профілактики, діагностики, лікування як дорослих так і дітей. Показником результативності їхньої роботи є рівень задоволення громадян якістю обслуговування. Для розуміння ефективності впровадження реформи автори оцінили діяльність сімейного лікаря та його вплив на стан здоров'я громадян, які проживають на підпорядкованій йому території.

Метою дослідження є емпіричний аналіз критеріїв вибору, частоти та причин звернень населення до сімейного лікаря в об'єднаних територіальних громадах Сумської області.

Матеріали та методи. В процесі дослідження використовувалися методи системного підходу, порівняльного аналізу. Форма дослідження – опитування. Розрахунки та обробка статистичної інформації проводилась за допомогою програми «ОСА».

Результати дослідження та обговорення. В статті обговорюються стан первинної ланки медичної допомоги в результаті реформи системи охорони здоров'я. Соціологічне опитування щодо роботи сімейних лікарів в об'єднаних територіальних громадах стосувалося критеріїв вибору сімейного лікаря, частоти звернень за медичною допомогою, причин звернень, зокрема в профілактичних цілях. Аналіз показав, що відсоток підписання декларацій досить високий, але відслідковується певна формальність цього процесу так як значний відсоток громадян, які підписали декларацію не знають свого сімейного лікаря. Результатом є той показник, що за медичною допомогою громадяни звертаються частіше не в амбулаторії на території об'єднаної територіальної громади, а в профілактичних цілях майже не звертаються зовсім. Причинами не звернення з метою профілактики зі слів респондентів є відсутність потреби.

Висновок. Високий відсоток жителів об'єднаних територіальних громад підписали декларації з сімейними лікарями. Проте аналізуючи дані опитування можемо говорити про досить формальне відношення до даної процедури, так значна частина мешканців звертаються за медичними послугами в інші медичні заклади. Це є наслідком недостатньої ефективності проведення реформи первинної ланки медичної допомоги та недостатня увага з боку органів місцевого самоврядування до забезпечення амбулаторій фахівцями відповідного рівня. Виникає необхідність проведення

роз'яснювальної роботи щодо важливості профілактичних мір.

Ключові слова: сімейна медицина, сімейний лікар, профілактична робота, декларація, комунікація.

Автор, відповідальний за листування: *kostenkopr@ukr.net*

Introduction

Quality medical care plays an extremely important role in every person's life. In the process of reforming the health care system, family medicine and the family physician have become the leading players in primary care. The supervision of the entrusted people's health starts with the family physician. In addition to the physician's primary task to prevent the disease in time or detect it at an early stage, family physicians have some other tasks and responsibilities.

Primary health care should be accessible to all segments of the population, and it is through signing declarations with family doctors that a patient is entitled to free care and treatment for a number of diseases. However, public awareness of the innovations that have occurred as a result of medical reform is rather insufficient. Therefore, there are many gaps in citizens' awareness of the services that have become available locally and the advantages that include the free choice of a family physician, a guaranteed package of free primary health care, patient orientation through observation, awareness about lifestyle, environment and other factors that may directly or indirectly influence their life and health. In the process of physician-patient interaction, the focus is on disease prevention. Accordingly, the most important principle of family medicine is the preventive activity, that is, in daily work, the physician should promote his patients' health, that can influence the effectiveness of the medical system as a whole.

The goal of health care reform is to provide citizens with affordable medical care. It is up to the users of these services to assess the quality of assistance provided, and accordingly, after its evaluation, we can speak of success or failure of this reform.

Study results and discussion. With the introduction of the health system reform, family physicians represent the primary care sector. Family physicians have huge responsibility. They must not only work with a patient, but also study the lifestyle, health and psychological

characteristics of the family as a whole to ensure planning of preventive measures [1]. After all, the possession of information about family characteristics, knowledge of hereditary diseases allows you to prevent specific health problems in other members of a particular individual family. Due to family medicine, the patient is continuously monitored from birth to old age. The duties of a family physician, which are defined by the legislation of Ukraine, are numerous: from prevention and consultation to the provision of necessary medical care and health monitoring [2]. The World organization of family physicians has created six basic requirements for the responsibilities of family physicians. All these rules and regulations are aimed at improving the standards of patient care and, as a result, improving the quality of life. In world practice, about 80% of all health problems are solved at the level of primary care [3].

Approaches to studying the activities of family physicians are diverse. When studying the effectiveness of work, scientists consider various aspects that are components in the responsibilities of each primary care medical worker. This includes, first of all, assessment of medical skills and competencies, psychological aspects, administrative and legal support. According to L. Lyman, the competence of a family physician, which is divided into professional, cultural, legal, and individual, is an important mechanism of competitiveness that makes it possible to improve the quality of medical care [4]. Psychological aspects and communication skills of a family physician play almost the most important role. Proper and positive communication between the physician and the patient contributes to the formation of a trusting relationship, which in turn leads to improvement in the emotional state of the latter, and as a result, a better attitude to the treatment process by the patient himself [5].

In the process of practical research of the family physicians' work, questions arise related to the organization of direct communication of the people with the health care professionals, awareness regarding family physicians'

responsibilities, signing of declarations, rights and duties of existing patients and citizens in general.

To assess the state of primary health care reform, a survey was conducted in the amalgamated territorial communities using a closed questionnaire, which asked the residents of the amalgamated territorial communities about the assessment of the activities of the family physician, the impact of the family physician on the state of health and attitude to health prophylaxis.

Since the family physician is a relatively new concept in the domestic system of medical care, it is important to know how well citizens are familiar with the family physicians' work principles and tasks.

The signing of declarations with family physicians is an integral part of interactions between the physician and the patient. The declaration gives the patient the right to receive free assistance for a number of services approved by the Order of the Ministry of health of Ukraine No. 504 of 19.03.2018 "On approval of the procedure for providing primary medical care" [6].

The survey showed that in Bezdryk ATC 73% of the respondents had signed a declaration with a family physician, 17.6% do not have a signed declaration and did not try to do it, and 9.2% did not sign a declaration, but tried. In Khotyn ATC

the situation is slightly different. 89.6% of the respondents have signed a declaration with a family physician, 9% do not have a signed declaration and did not try to do it, and 1.5% did not sign a declaration, but tried. At the same time, the main reasons why the respondents did not sign the declaration in the Bezdryk ATC are: 6.7% of respondents do not believe that it is necessary and did not have time for it; 2.5% of individuals do not have anyone to choose. 9.2% of individuals found it difficult to answer the question. In Khotyn ATC, 6% of individuals do not think that this is necessary and 4.5% believe that there is no one to choose.

Choosing a family physician is a responsible step, so everyone who signs the declaration must find out the issues that are important for everyone personally. Therefore, when interviewing citizens about their motives for choosing, the following was announced: it should be a physician who is trusted, the physician should conduct an appointment geographically close, it is the previous district physician, or a physician that has been advised by other people.

The respondents' answers to the question if you have chosen or planning to choose your family physician, what considerations were you guided by are shown in Figure 1 and Figure 2.

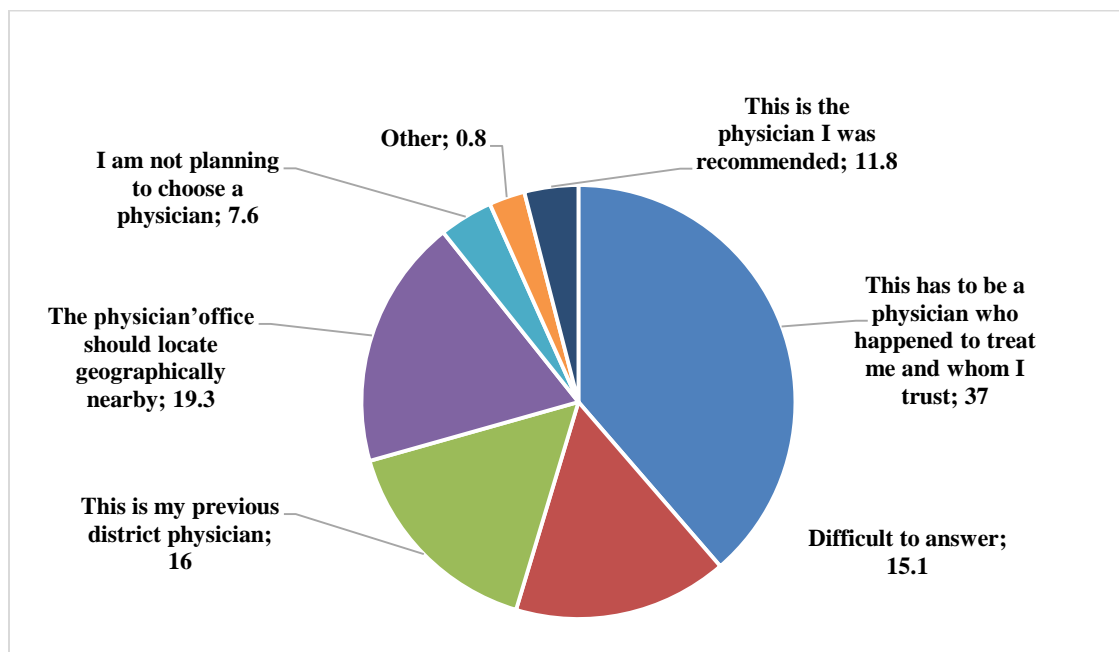


Figure 1 – Bezdryk ATC

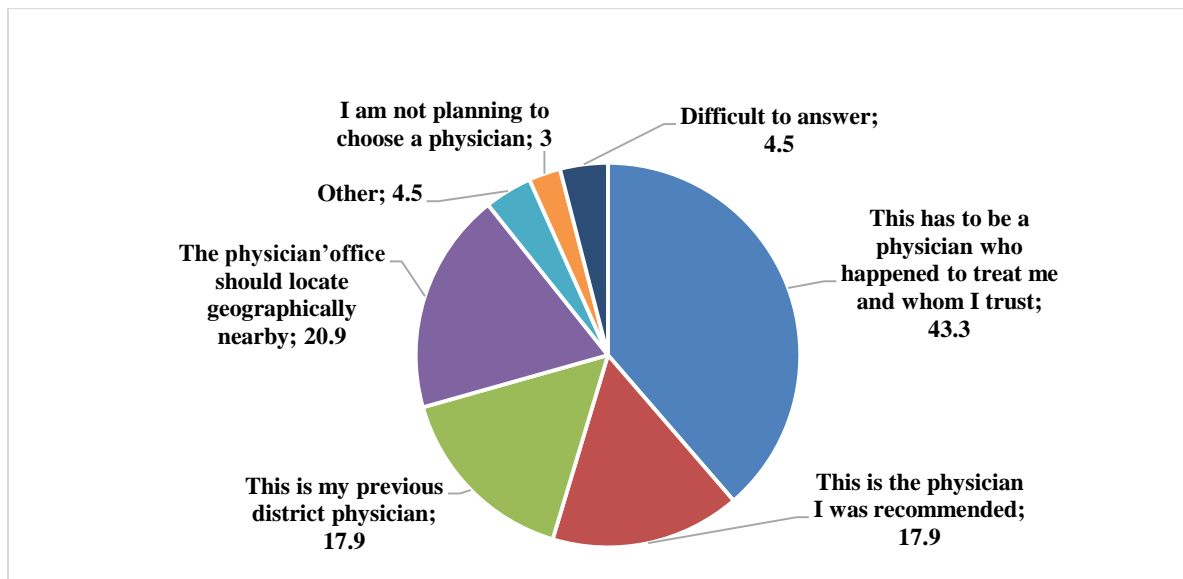


Figure 2 – Khotyn ATC

The main indicators of choice is the confidence either in the physician whose services have already been sought, or who was recommended by someone else. Trust is based on the provision of qualified assistance, and therefore, there is a great need for highly qualified specialists in ATC.

Attention should be paid to the category of those respondents who do not plan to choose a physician at all. After all, citizens who have not signed a declaration with a family physician will not be able to receive free medical care. On the other hand, such a patient will be able to purchase the medical services that they will need at their own expense, but the quality assessment of such services will be outside of state quality control. Refusal to choose a family physician and sign a declaration indicates that citizens are not aware of their rights and opportunities.

According to the study, signing declarations is not a confirmation that citizens have taken this step responsibly and with understanding. Conducted surveys have shown that 63.9% of respondents in Bezdryk ATC know their family physician, and 36.1% said that they do not know. In Khotyn ATC, 80.6% of respondents know their family physician, while 19.4% don't.

Every citizen is responsible for his or her own health. On the one hand, people's interest in regularly contacting a family physician for preventive purposes increases the chances of timely detection of possible diseases and, consequently, successful treatment; to prevent the appearance of

the disease through lifestyle adjustments, etc. On the other hand, to carry out full-fledged preventive measures, it is necessary to have fruitful cooperation between medical professionals, government agencies and residents themselves [7]. In other words, citizens' awareness of prevention increases the chances of a satisfactory state of health and an overall standard of living. It is the family physicians who have a great responsibility for carrying out these activities. In addition to maintaining the patients' health, they must convince and educate awareness of the need to lead a healthy lifestyle, develop skills to preserve and promote health, and undergo regular medical examinations. For example, over the past 12 months, in the ATC where the survey was conducted, residents turned to medical professionals for preventive purposes, but the requests' frequency was quite low.

Among the interviewed residents of Bezdryk ATC only almost every second respondent, that is, 48.7 % sought a family physician's medical assistance. The percentage of respondents who did not visit a family physician during the year is quite significant: 42% and 9.2% of respondents found it difficult to answer the question. Among those citizens who visited medical institutions in general over the past 12 months, 40.3% of respondents visited a local outpatient clinic; 15.1% – the Sumy CRH; 8.4% – hospitals and polyclinics in Sumy; and 5.9% – private clinics. That is, 30% of ATC residents seek medical care and preventative purposes away from their place of residence.

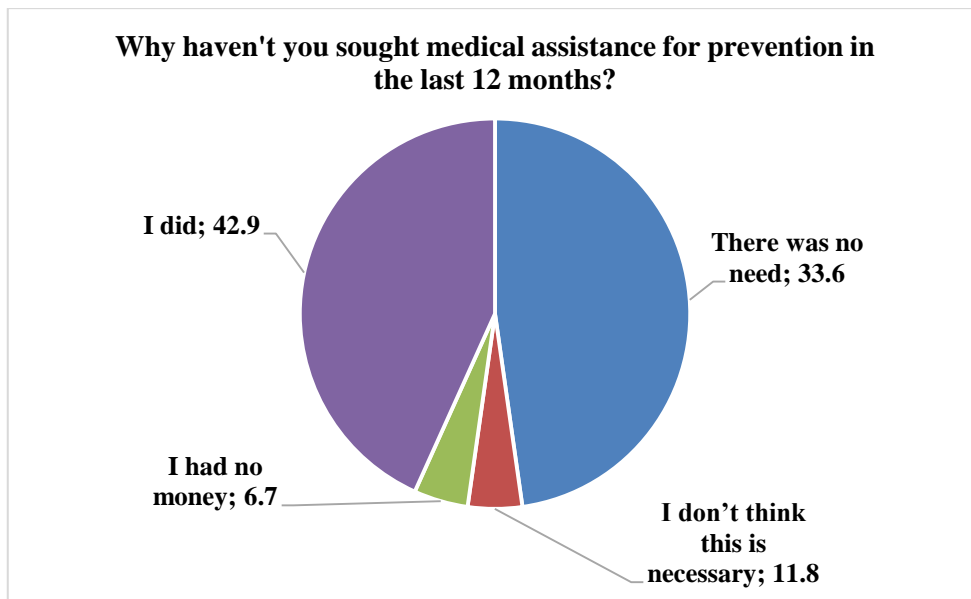


Figure 3 – Bezdryk ATC

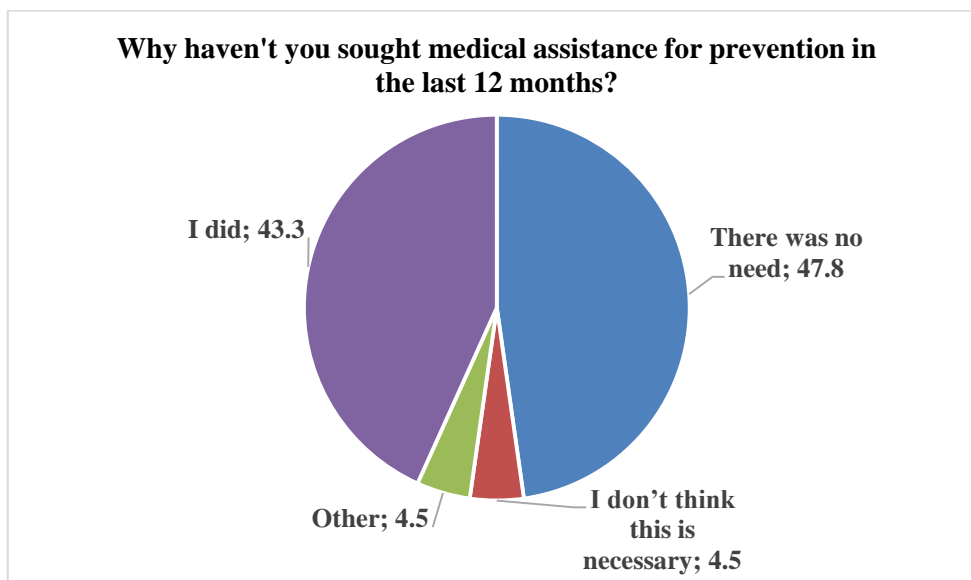


Figure 4 – Khotyn ATC

In Khotyn ATC, 59.7% respondents gave affirmative answer. 40.3% of the respondents did not visit medical professionals for preventive purposes. Over the past 12 months, 55.2% of respondents visited the local outpatient clinic; 17.9% – Sumy CRH; 10.4% – private clinics and only 1.5% – hospitals and polyclinics in Sumy. As in Bezdryk ATC, about 30% of the residents of this ATC visit health care facilities outside their place of residence.

As for the reasons for not seeking medical assistance for preventive purposes, the main reasons are the lack of need (33.6%); 11.8% do

not believe that this is necessary; and 6.7% lack of money.

In Khotyn ATC, 47.8% say that there is no need; 4.5% do not believe that it is necessary.

Almost the same number of citizens had visited a physician, but the number is not very high. A significant percentage of people not visiting physicians for periodic screening and examinations is threatening and is the result of insufficient explanatory work and awareness among community residents about the need for such a procedure, low personal responsibility for health, insufficient work of local authorities, and low funding.

Conclusions

The introduction of a new approach to the health system in the territories of the amalgamated territorial communities has shown both positive changes and a number of shortcomings. Family physicians, who should be the basis of preventive measures and primary health care, have not yet gained sufficient popularity among community residents. A fairly high percentage of citizens still seek primary medical care in medical institutions that are located outside their ATC, rather than in

local outpatient clinic. This indicates a lack of appropriate level specialists and a lack of confidence in local specialists. Lack and unreliability of information about the work of family physicians and payment for services lead to distrust on the part of patients to the introduced medical care system. A significant percentage of citizens who have not signed declarations with family physicians and who do not visit medical institutions for prophylaxis, speaks about the problems of reform implementation.

References (список літератури)

1. Kudrya AV. *Medyko-sotsialne obgruntuvannya funktsionalno-organizatsiinoi modeli udoskonalennya roboty likarya zagalnoi praktyky – simeinogo likarya*. Retrieved from: https://nmapo.edu.ua/zagruzka2/DrAr/Dr_Kudray.pdf
2. MOZ: *Shcho vohodyt do obov'язkiv likarya pervynnoi lanky*. Retrieved from: <https://moz.gov.ua/scho-vhodit-do-obovjazkiv-likarja-pervynnoi-lanki>
3. Kostyuk MI. [Organizatsia ta udoskonalennya modeli pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomogy]. *Scient. Jour. Virtus*. 2019;(31):35-41. Retrieved from: <http://virtus.conference-ukraine.com.ua/Journal31.pdf#page=35>
4. Lyman LV. Zmist ta skladovi proaesiinoi kompetentnosti simeinogo likarya: psykholoichnyi aspekt. *Visnyk pisyadyplomnoi osvity*. 2019;8(37). Retrieved from: http://umo.edu.ua/images/content/nashi_vydanya/visnyk_PO/8_37_2019/Bulletin_8_37_Social_and_behavioral_sciences_Lesya_Lyman_ENG.pdf
5. Pasieshvili LM, Zazdravnov AA. *Komunikatsiina kompetentnist simeinogo likarya*. *Sim.Med.* 2019;3(83):31-33. Retrieved from: <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/24072/1/Пасієшвілі%20%20Заздравнов%202019%20%20№3.pdf>
6. MOZ. *Regulation No.504 [Pro zatverdzhannya poryadku nadannya pervynnoi medychnoi dopomogy]*: Retrieved from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-19032018-504-pro-zatverdzhennja-porjadku-nadannja-pervynnoi-medichnoi-dopomogi>
7. Myhailovska NS, Oliinyk TV. *Profilaktychna medyzyna jak osnova diyalnosti simeinogo likarya*. Zaporizhzhya: ZDMU, 2017. 177 p. Retrieved from: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/5960/1/Myhajlovs%20kaNS17_Profi_mjodsl.pdf

(received 03.09.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 03.09.2020, опубліковано 29.09.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів/Information about the authors

Поцелуєв Володимир Іванович, головний лікар Комунального некомерційного підприємства «Сумська центральна районна клінічна лікарня» Сумської районної ради Сумської області Сумський район; вул. Паркова 2А, с. Сад, Сумський район, Сумська обл., 42343, Україна; докторант кафедри громадського здоров'я Медичного інституту Сумського державного університету, вул. Праці, 3, м. Суми, Україна, 40007

Abstract

A. V. Berezhna,
S. D. Novikov,
T. O. Chumachenko,
*Kharkiv National Medical
University, Kharkiv, Ukraine*

MONITORING OF PERIPHERAL VENOUS
CATHETERIZATION AT THE SURGICAL HOSPITAL

Introduction. Peripheral venous catheters are widely used in medical practice to provide continuous venous access for therapeutic and diagnostic purposes. Peripheral vascular catheterization can be accompanied by infectious complications, including catheter-related bloodstream infections. An effective system of epidemiological surveillance and infection control of catheter-related bloodstream infections has not been developed at the state level in Ukraine; there is no proper monitoring for administration site and no registration of complications associated with the vascular catheterization. The **purpose** of this work was to assess the validity and propriety of the use of peripheral venous catheters in patients who receive inpatient treatment.

Materials and methods. Between October 2019 and April 2020, 93 adult patients who were peripheral venous catheterized in a surgical hospital in Kharkiv were included in a prospective epidemiological study. The author's observation card was used for data collection for each patient daily. The catheter site was observed daily, and the following symptoms were entered into the card: flushed skin, swelling, discharge, and pain at the administration site at rest and on palpation. Interpretation of symptoms was conducted using the visual infusion phlebitis scale by A. Jackson. Statistical processing of data was carried out using descriptive statistics methods. To identify the relationship between the nominative values, Pearson's criterion χ^2 was determined with $P < 0.01$.

Research results. 51 women (54.8%) and 42 men (45.2%) aged 18 to 84 were enrolled. In total, patients spent 619 bed-days in the hospital, of which the proportion of days with vascular catheters equaled 90.8% ($n = 562$). The main indication for the catheterization procedure was multicomponent therapy or the use of incompatible medications (98.9% / $n = 92$). In total, 148 peripheral venous catheters were inserted in these patients. The number of vascular catheters per patient ranged 1 to 3. According to the data of daily monitoring of the administration site, the signs of inflammation were observed in 65.5% of cases ($n = 97$). The incidence of signs of inflammation at the administration site with the first catheterization was significantly higher ($\chi^2 = 25.2804$; $p < 0.00001$) than that with the second or third catheterization. The signs of local inflammation, which were more common in patients with vascular catheters, included flushed skin in the area of the catheter site (65.5% / $n = 97$), complaints of pain on palpation in the area of the catheter site (60.8% / $n = 90$) and swelling in the area of the catheter site (57.4% / $n = 85$). It was found that for

more than half of the cases (55.4% / n = 82), the patients had symptoms of middle-stage phlebitis. It was also revealed that the most common reason for the removal of a peripheral venous catheter (n = 148) in the studied hospital were signs of local inflammation at the catheter site (61.5% / n = 91). However, in 16.9% of cases (n = 25), the occurrence of at least two signs of local inflammation at the catheter site, which indicated the initial stage of phlebitis and required to rearrange the catheter, was not the reason for immediate catheter removal.

Conclusions. Health care workers make mistakes when working with peripheral venous catheters; in particular, there is no timely replacement of vascular catheters in the event of signs of infusion phlebitis. To reduce the risk of infectious complications of vascular catheterization at a health facility, the indications for insertion and removal of peripheral venous catheters and central venous catheters should be clearly defined, and standard operating procedures for ensuring vascular access and algorithms for managing patients with vascular catheters should be developed and implemented.

Keywords: intravascular catheter, prospective epidemiological study, assessment of the catheter insertion site, infusion phlebitis, catheter-related bloodstream infections, infection control.

Corresponding author: a.v.berezhna@gmail.com

Резюме

**А. В. Бережна,
С. Д. Новіков,
Т. О. Чумаченко,**
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

МОНІТОРИНГ ВИКОРИСТАННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ ВЕНОЗНИХ КАТЕТЕРІВ У ХІРУРГІЧНОМУ СТАЦІОНАРІ

Вступ. Периферичні венозні катетери широко застосовують в медичній практиці для забезпечення постійного венозного доступу в лікувальних та діагностичних цілях. Катетеризація периферичних судин може супроводжуватись виникненням інфекційних ускладнень, зокрема катетер-асоційованих інфекцій кровотоку. Оскільки в Україні на державному рівні не розроблено ефективну систему епідеміологічного нагляду та інфекційного контролю катетер-асоційованих інфекцій кровотоку, відсутні належний моніторинг за місцем катетеризації та реєстрація ускладнень, пов'язаних з використанням судинних катетерів, **метою роботи** є оцінка обґрунтованості та правильності використання периферичних венозних катетерів у пацієнтів, які отримують стаціонарне лікування.

Матеріали і методи. Проведено проспективне епідеміологічне дослідження в хірургічному стаціонарі м. Харкова у жовтні 2019 року – квітні 2020 року щодо використання периферичних венозних катетерів у пацієнтів, які перебували там на лікуванні. До дослідження включено 93 особи. Збір інформації проводився за допомогою авторської карти епідеміологічного спостереження. Окрема увага приділялась щоденному моніторингу за місцем катетеризації та появою наступних симптомів: почервоніння шкіри, набряк, наявність виділень та біль в області установки катетера у стані спокою та при пальпації. Проведено аналіз вказаних симптомів відповідно до шкали візуальної оцінки інфузійного флєбіту за А. Jackson. Статистичну обробку даних проведено за допомогою методів описової статистики. Для виявлення зв'язку між номінативними величинами визначено критерій Пірсона χ^2 при $P < 0,01$.

Результати дослідження. До дослідження було включено 51 жі-

нку (54,8 %) та 42 чоловіки (45,2 %) у віці від 18 до 84 років. Загалом пацієнти провели в стаціонарі 619 ліжко-днів, з них питома вага днів з судинними катетерами склала 90,8 % (n = 562). Основним показанням до процедури катетеризації було призначення хворим багатокomпонентної терапії або використання несумісних медичних препаратів (98,9 % / n = 92). В цілому зазначеним пацієнтам було встановлено 148 периферичних венозних катетерів. Кількість судинних катетерів на одного пацієнта коливалась від 1 до 3. Відповідно до даних щоденного моніторингу за областю установки катетера виявлено, що ознаки запалення були наявні у 65,5 % випадків (n = 97). Статистично достовірно підтверджено ($\chi^2 = 25,2804$; $p < 0.00001$), що частота виникнення ознак запалення в місці катетеризації для вперше встановлених катетерів була вище, ніж для катетерів, що були встановлені вдруге чи втретє. До ознак локального запалення, які частіше зустрічались у пацієнтів з судинними катетерами належали почервоніння шкіри в області установки катетера (65,5 % / n = 97), скарги на біль в області установки катетера при пальпації (60,8 % / n = 90) та набряк в області установки катетера (57,4 % / n = 85). Встановлено, що більш ніж в половині випадків (55,4 % / n = 82), пацієнти мали симптоми середньої стадії флєбіту. Також виявлено, що найбільш поширеною причиною видалення периферичних венозних катетерів (n = 148) у досліджуваному стаціонарі була поява ознак локального запалення в місці введення катетера (61,5 % / n = 91). Проте у 16,9 % випадків (n = 25) поява мінімум двох ознак локального запалення в місці катетеризації, яка свідчила про початкову стадію флєбіту і вимагала перервстановлення катетера, не була причиною негайного видалення катетера.

Висновки. Медичні працівники допускають помилки при роботі з периферичними венозними катетерами, зокрема не проводиться вчасна заміна судинних катетерів при виникненні ознак інфузійного флєбіту. Для зниження ризиків появи інфекційних ускладнень катетеризації судин в лікувальному закладі мають бути чітко визначені показання до постановки та видалення периферичних венозних катетерів та центральних венозних катетерів, розроблені та впроваджені в роботу стандартні операційні процедури з питань забезпечення судинного доступу та алгоритми ведення пацієнтів з судинними катетерами.

Ключові слова: судинний катетер, проспективне епідеміологічне дослідження, спостереження за місцем катетеризації, інфузійний флєбіт, катетер-асоційовані інфекції кровотоку, інфекційний контроль.

Автор, відповідальний за листування: a.v.berezhna@gmail.com

Вступ

Периферичні венозні катетери широко застосовують в медичній практиці для забезпечення постійного венозного доступу в лікувальних та діагностичних цілях. На відміну від катетеризації центральних судин, процедура катетеризації периферичних вен технічно є простішою для медичного персоналу, який її виконує та більш безпе-

чною для пацієнтів. Проте катетеризація периферичних вен все одно залишається інвазивним втручанням, яке може супроводжуватись виникненням ряду ускладнень, в тому числі, інфекційних [1]. Окрему увагу варто звернути на таку групу інфекційних ускладнень катетеризації судин як катетер-асоційовані інфекції кровотоку (КАІК). За даними зарубіжних досліджень від 7 % до 60 % нозокоміальних КАІК викликані

периферичними венозними катетерами. В середньому 38 % КАІК, викликаних *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), пов'язані з інфікуванням периферичних венозних катетерів [2]. Пацієнти, які вмирають від КАІК, що обумовлені використанням периферичних венозних катетерів, мають вищу долю інфікування *S. aureus*, ніж пацієнти, котрі вижили [3]. Незважаючи на те, що частота виникнення КАІК при використанні периферичних венозних катетерів значно нижча, ніж при використанні центральних венозних катетерів – 0,5 випадків на 1000 катетеро-днів проти 2,7 випадків на 1000 катетеро-днів відповідно [4], абсолютна кількість КАІК, пов'язаних з периферичними венозними катетерами, може значно перевищувати абсолютну кількість КАІК, пов'язаних з центральними венозними катетерами, через менший обсяг використання останніх в закладах охорони здоров'я (ЗОЗ).

Наразі в Україні на державному рівні не розроблено ефективну систему епідеміологічного нагляду та інфекційного контролю КАІК, відсутні належний моніторинг за місцем катетеризації та реєстрація ускладнень, пов'язаних з використанням судинних катетерів. Між тим, в останніх наукових публікаціях підтверджено доцільність використання міні-опитувальників та чек-листів для контролю за правильністю виконання процедури катетеризації, а також для перевірки якості організації та проведення догляду за судинним катетером й місцем катетеризації [5–6]. Впровадження в лікувальну діяльність ЗОЗ додаткових методів контролю за інвазивними маніпуляціями допомагає знизити рівень інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги (ПМД), зокрема, КАІК [7–8].

Для вітчизняних ЗОЗ складність ситуації полягає у відсутності достатньої кількості спеціалістів з інфекційного контролю, які мали б змогу не тільки навчати персонал питанням профілактики ПМД, а й проводити експертну оцінку навичок та вмінь медичних працівників, незалежно оцінювати їх діяльність. Відсутність контролю за якістю надання медичних послуг, зокрема, за якістю проведення інвазивних втручань, таких як катетеризація судин, призводить до зниження прихильності медичних працівників щодо неухильного виконання всіх стандартних превентивних заходів безпеки та виникнення помилок у роботі. Тому **метою роботи** є оцінка обґрунтованості та правильності використання периферичних венозних катетерів у пацієнтів, які отримують стаціонарне лікування.

Матеріали і методи. Проведено проспективне епідеміологічне дослідження в хірургічному стаціонарі м. Харкова у жовтні 2019 року – квітні 2020 року щодо використання периферичних венозних катетерів у пацієнтів, які перебували там на лікуванні.

Критеріями включення пацієнтів до дослідження були наявність у пацієнта периферичного венозного катетера, який було встановлено під час перебування хворого в стаціонарі, знаходження пацієнтів у свідомому стані, що дозволяло встановити з ними вербальний контакт та дізнатись, чи мають вони скарги, пов'язані з судинним катетером, наприклад, відчуття болі в області установки катетера при пальпації. Перевага надавалась особам, які отримували короткострокове лікування. Критеріями виключення з дослідження стали тяжкий перебіг основного захворювання та несвідомий стан пацієнта, що могло вплинути на інтерпретацію даних. Відповідно до зазначених критеріїв спостереження було встановлено за 93 пацієнтами.

Збір інформації проводився за допомогою авторської карти епідеміологічного спостереження [9], яка включала дані про демографічні характеристики хворих (вік і стать), умови та тривалість госпіталізації, діагноз, анамнез внутрішньосудинної катетеризації та деякі аспекти лікування (використання антибактеріальних препаратів, проведення оперативних та інших інвазивних втручань).

Окрема увага приділялась щоденному моніторингу за місцем катетеризації та появою наступних симптомів: почервоніння шкіри, набряк, наявність виділень та біль в області установки катетера у стані спокою та при пальпації, подальший аналіз яких проводився відповідно до шкали візуальної оцінки інфузійного флєбіту за A. Jackson [10].

З метою забезпечення конфіденційності даних про пацієнтів та стан їхнього здоров'я, карти спостереження одразу було закодовано, після чого проводилась їх обробка та аналіз.

Для оптимізації роботи створено електронну базу даних з використанням програми Microsoft Excel 2007. Статистичну обробку даних проведено за допомогою методів описової статистики, зокрема визначено міри центральної тенденції (вибіркове середнє значення, медіана, мода) та міри мінливості (стандартне відхилення, мінімальні та максимальні значення змінних, розмах, асиметрію, ексцес). Для виявлення зв'язку між номінативними величинами проведено аналіз

таблиць спряженості з визначенням критерію Пірсона χ^2 при $P < 0,01$.

Результати дослідження та їх обговорення.
До дослідження було включено 51 жінку (54,8 %) та 42 чоловіки (45,2 %) у віці від 18 до 84 років (середній вік склав $50,6 \pm 17,0$ років). Термін перебування на стаціонарному лікуванні коливався від 1 до 11 ліжко-днів та в середньому склав $6,7 \pm 2,3$ ліжко-дні. Переважна кількість пацієнтів (84,9 % / $n = 79$) була госпіталізована за екстремними показаннями у зв'язку з підозрою на гостру

хірургічну патологію (гострий апендицит, гострий холецистит тощо). Більш ніж у половини пацієнтів (57,0 % / $n = 53$) лікування включало проведення оперативних втручань. Значна частина хворих отримувала антибактеріальні препарати (78,9 % / $n = 71$ із 90). Детальна інформація щодо демографічних характеристик пацієнтів та обсягу медичної допомоги, яка була надана під час перебування хворих у стаціонарі, представлена у таблиці 1.

Таблиця 1 – Характеристика демографічних даних та особливостей лікування пацієнтів, включених у дослідження

Стать (n = 93)	чоловіча	45,2 % (n = 42)
	жіноча	54,8 % (n = 51)
Вік, роки (n = 93)	вибіркове середнє значення \pm станд. відхилення	$50,6 \pm 17,0$
	медіана	54,0
	мода	є дві моди: 54 та 56
	мінімальне значення	18
	максимальне значення	84
	розмах	66
	асиметрія	-0,147
	ексцес	-0,900
Вікові групи (відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я)	молодше 25 років	10,8 % (n = 10)
	25-44 роки	26,9 % (n = 25)
	45-59 років	29,0 % (n = 27)
	60-74 роки	25,8 % (n = 24)
	старше 75 років	7,5 % (n = 7)
Тривалість перебування у стаціонарі, ліжко-дні (n = 93)	вибіркове середнє значення \pm станд. відхилення	$6,7 \pm 2,3$
	медіана	7,0
	мода	5
	мінімальне значення	1
	максимальне значення	11
	розмах	10
	ексцес	-0,412
Порядок госпіталізації (n = 93)	за екстремними показаннями	84,9 % (n = 79)
	у плановому порядку	15,1 % (n = 14)
Патологія, з приводу якої пацієнти отримували лікування (n = 93)	гострий апендицит	30,1 % (n = 28)
	гострий панкреатит	23,7 % (n = 22)
	гострий холецистит	10,8 % (n = 10)
	грижі	16,1 % (n = 15)
	хронічний коліт	6,4 % (n = 6)
	інші захворювання	12,9 % (n = 12)
Проведення оперативних втручань (n = 93)	так	57,0 % (n = 53)
	ні	43,0 % (n = 40)
Призначення антибактеріальних препаратів (n = 90)	так	78,9 % (n = 71)
	ні	21,1 % (n = 19)

Аналіз даних показує, що пацієнти, які були залучені до дослідження, загалом провели в стаціонарі 619 ліжко-днів, з них питома вага днів з судинними катетерами склала 90,8 % (n = 562). В цілому зазначеним пацієнтам було встановлено 148 периферичних венозних катетерів. Кількість судинних катетерів на одного пацієнта коливалась від 1 до 3. Розподіл хворих відповідно до кількості встановлених периферичних венозних катетерів за час їхнього перебування на лікуванні зображено на рисунку 1. Встановлено, що в середньому тривалість катетеризації периферичних вен у хірургічному стаціонарі складала $3,80 \pm 1,04$ дні. Найменша тривалість катетеризації (1 катетеро-день) зафіксована в

одному випадку (0,7 %). Найбільша тривалість катетеризації складала 6 катетеро-днів та зафіксована в 10 випадках (6,8 %). Додаткові дані щодо тривалості катетеризації судин у пацієнтів в досліджуваному стаціонарі наведено у таблиці 2. Слід наголосити, що відповідно до рекомендацій Центрів з контролю та профілактики захворювань в Сполучених Штатах Америки (Centers for Disease Control and Prevention) немає необхідності замінювати периферичні катетери частіше, ніж кожні 72–96 годин для зниження ризику інфікування судинного катетеру або виникнення флебіту, проте у випадках, коли у пацієнта розвиваються ознаки флебіту, периферичний венозний катетер необхідно видаляти [11].

Таблиця 2 – Тривалість катетеризації периферичних вен у пацієнтів хірургічного стаціонару

Інформація про катетер	Показники							
	Вибіркове середнє значення \pm стандартне відхилення, катетеро-дні	Медіана	Мода	Мінімальне значення	Максимальне значення	Розмах	Асиметрія	Екссес
I катетер (n = 93)	$3,71 \pm 1,069$	4,00	4	1	6	5	0,226	-0,081
II катетер (n = 45)	$4,09 \pm 0,996$	4,00	4	2	6	4	-0,040	0,134
III катетер (n = 10)	$3,30 \pm 0,675$	3,00	3	2	4	2	-0,434	-0,283
Катетери разом (n = 148)	$3,80 \pm 1,043$	4,00	4	1	6	5	0,161	-0,094

Всім пацієнтам (100 %) перший судинний катетер було встановлено в день госпіталізації. Рішення щодо його встановлення було добровільним і пацієнт мав право відмовитись від процедури катетеризації периферичних судин та отримувати необхідні лікарські засоби шляхом проведення ін'єкцій або крапельних вливань. Основним показанням до процедури катетеризації було призначення хворим багатокомпонентної терапії або використання несумісних медичних препаратів (98,9 % / n = 92). Крім того, значна кількість пацієнтів отримувала інфузійні вливання (75,3 % / n = 70). Майже половині хворих було забезпечено частий та / або тривалий доступ до вен (49,5 % / n = 46). Третині пацієнтів (33,3 % / n = 31) проводилась тривала інфузія лікарських препаратів, в тому числі і тих, які можуть викликати подразнення інтими вен. Один пацієнт (1,1 %) отримував парентеральне харчування.

Всі судинні катетери, які використовувались в стаціонарі (n = 148) мали додатковий ін'єкційний порт. У більшості випадків це були периферичні венозні катетери розміру 22 G та 20 G – у 48,0 % (n = 71) та 42,6 % (n = 63) випадків відповідно. Рідше для лікування пацієнтів використовували катетери розміру 18 G – у 9,4 % випадків (n = 14). На рисунку 2 представлені приклади портованих периферичних венозних катетерів, які застосовують у досліджуваному стаціонарі. Для катетеризації частіше всього обирали ліктьову вену (41,9 % / n = 62). Фіксація судинного катетера здійснювалась за допомогою непрозорого лейкопластира (49,3 % / n = 73) або прозорої напівпроникної пов'язки (50,7 % / n = 75). Заміна фіксуючої пов'язки відбувалась за потребою: у випадках, якщо пов'язка ослабла, стала вологою або забруднилась, що відповідає міжнародним рекомендаціям [11]. Слід зазначити, що за проханням частки пацієнтів у 15,5 % випадків (n = 23) катетер бу-

ло додатково зафіксовано марлевим бинтом. Процедуру катетеризації периферичних вен та маніпуляції з судинним катетером (введення лікарських препаратів, промивання катетеру) проводили сестри медичні. З метою запобігання оклюзії просвіту судинного катетеру щоденно

проводилось його промивання з використанням розчину гепарину з фізіологічним розчином.

У випадках, коли необхідно було видалити судинний катетер, але зберігалась необхідність у забезпеченні постійного внутрішньосудинного доступу, знову проводилась процедура катетеризації іншої периферичної вени.

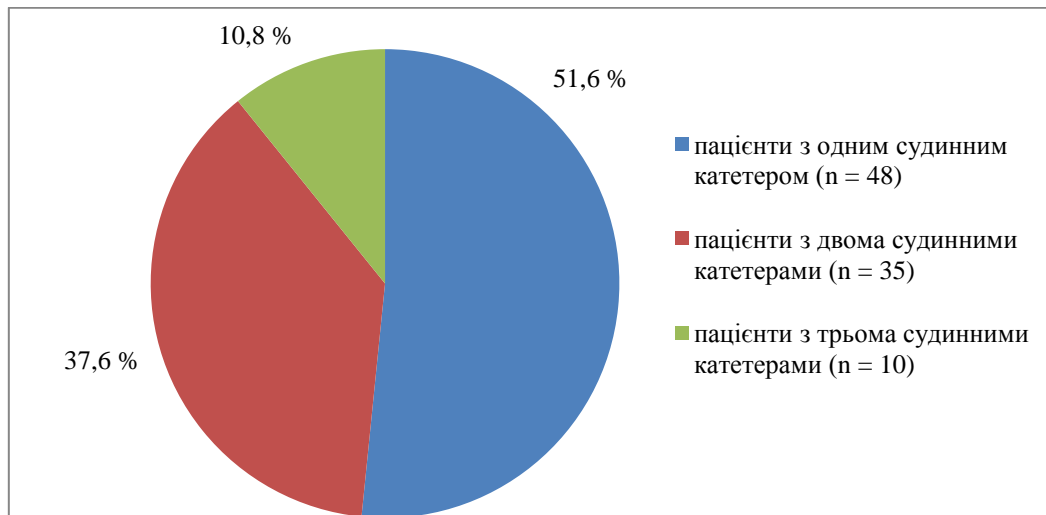


Рисунок 1 – Розподіл пацієнтів (n = 93) відповідно до кількості встановлених периферичних венозних катетерів під час їхнього перебування на лікуванні в хірургічному стаціонарі



Рисунок 2 – Приклади портованих периферичних венозних катетерів, які використовують в досліджуваному стаціонарі з метою забезпечення судинного доступу

Відповідно до даних щоденного моніторингу за областю установки катетера виявлено, що загалом ознаки запалення були наявні у 65,5 % випадків (n = 97). При цьому ознаки запалення при огляді за вперше встановленими катетерами (n = 93) спостерігались у 80,6 % випадків (n = 75), а при огляді за повторно встановленими катетерами (n = 55) тільки у 40,0 % випадків

(n = 22). Статистично достовірно підтверджено ($\chi^2 = 25,2804$; $p < 0.00001$), що частота виникнення ознак запалення в місці катетеризації для вперше встановлених катетерів вище, ніж для катетерів, що були встановлені вдруге чи втретє. Це може бути пов'язано з тим, що більшість пацієнтів було госпіталізовано за екстремними показаннями, тому при першій процедурі кате-

теризації медичні працівники могли допустити помилки, які вплинули на вірогідність розвитку ускладнень, зокрема, на виникнення флебіту. На користь такого припущення свідчить встановлений зв'язок між проведенням процедури катетеризації у невідкладному порядку та наявністю ознак запалення в області установки катетера: $\chi^2 = 9,4606$; $p = 0,002099$.

До ознак локального запалення, які частіше зустрічались у пацієнтів з судинними катетерами належали почервоніння шкіри в області установки катетера (65,5 % / $n = 97$), скарги на біль в області установки катетера при пальпації (60,8 % / $n = 90$) та набряк в області установки

катетера (57,4 % / $n = 85$). Дещо рідше, у 48,0 % випадків ($n = 71$), пацієнти скаржились на біль в області установки катетера в стані спокою.

Подальший аналіз зазначених ознак відповідно до адаптованої шкали візуальної оцінки інфузійного флебіту (таблиця 3) показує, що більш ніж в половині випадків (55,4 % / $n = 82$), пацієнти мали симптоми середньої стадії флебіту. На початкову стадію флебіту ознаки локального запалення вказували у 7,4 % спостережень ($n = 11$). Підозру на перші симптоми флебіту виявлено у 2,7 % випадків ($n = 4$). Тільки в третині спостережень ознаки флебіту були відсутні (34,5 % / $n = 51$).

Таблиця 3 – Шкала візуальної оцінки інфузійного флебіту (адаптовано з А. Jackson, 1998 рік)

Ознаки при спостереженні за місцем катетеризації	Оцінка в балах	Стадія флебіту
Місце катетеризації виглядає здоровим	0	Ознаки флебіту відсутні
Наявність однієї з ознак: – незначний біль поряд з місцем катетеризації АБО – незначне почервоніння поряд з місцем катетеризації	1	Підозра на перші симптоми флебіту
Наявність двох ознак із числа запропонованих: – біль у місці катетеризації – почервоніння – набряк / припухлість	2	Початкова стадія флебіту
Наявність усіх ознак: – біль по ходу судинного катетера – почервоніння навколо місця катетеризації – набряк / припухлість	3	Середня стадія флебіту
В наявності та яскраво виражені усі ознаки: – біль по ходу судинного катетера – почервоніння навколо місця катетеризації – набряк / припухлість – пальпується венозний тяж	4	Прогресуюча стадія флебіту АБО початок тромбофлебіту
В наявності та яскраво виражені усі ознаки: – біль по ходу судинного катетера – почервоніння навколо місця катетеризації – набряк / припухлість – пальпується венозний тяж – підвищення температури	5	Прогресуюча стадія тромбофлебіту

Рішення щодо видалення або заміни судинного катетеру приймали сестри медичні. Заміна периферичних венозних катетерів проводилась майже половині хворих (48,4 % / $n = 45$). Встановлено, що у більшості випадків було одночасно декілька показань до видалення судинних катетерів. Так, виявлено, що найбільш поширеною причиною видалення периферичних венозних катетерів ($n = 148$) у досліджуваному стаціонарі

була поява ознак локального запалення в місці введення катетера (61,5 % / $n = 91$). У 29,1 % спостережень ($n = 43$) судинний катетер видаляли протягом доби з моменту появи ознак локального запалення в місці катетеризації. Однак, у 16,9 % випадків ($n = 25$) поява мінімум двох ознак локального запалення в місці катетеризації, яка відповідно до шкали візуальної оцінки інфузійного флебіту свідчила про початкову стадію флебіту і

вимагала перевстановлення катетера, не була причиною негайного видалення катетера. При цьому медичний персонал продовжував спостерігати за областю установки катетера, а його видалення відбувалось не раніше другої доби з моменту появи ознак флебіту. Аналіз даних показує, що пацієнти відчували біль в області установки катетера при пальпації протягом двох діб у 29,7 % випадків (n = 44) та протягом трьох діб у 0,7 % випадків (n = 1). Почервоніння шкіри та набряк в області установки катетера протягом двох діб спостерігались у 16,2 % (n = 24) та 10,8 % (n = 16) випадків відповідно. Біль в області установки катетера в стані спокою протягом двох діб до процедури видалення судинного катетера пацієнти відчували у 6,1 % випадків (n = 9).

Майже половина катетерів була видалена у зв'язку з відсутністю показань до їхнього подальшого використання (48,6 % / n = 72) та випискою пацієнта зі стаціонару (45,3 % / n = 67). Зауважимо, що у 30,0 % пацієнтів (n = 20) з числа тих, у яких видалення катетера пов'язано з випискою зі стаціонару, візуально спостерігалась середня стадія флебіту. Сукупно це свідчить про те,

Висновки

Медичні працівники допускають помилки при роботі з периферичними венозними катетерами, зокрема не проводиться вчасна заміна судинних катетерів при виникненні ознак інфузійного флебіту. Для зниження ризиків появи інфекційних ускладнень катетеризації судин в лікувальному закладі мають бути чітко визначені показання до постановки та видалення периферичних венозних катетерів та центральних

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальшого дослідження полягають у визначенні причин виникнення симптомів локального запалення в області катетеризації та проведенні мікробіологічного моніторингу за судинними катетерами для диференціації етіології флебітів. Крім того, існує необхідність у визначенні частоти колонізації та інфікування судинних катетерів мікроорганізмами для уточнення показника інцидентності КАІК у стаціо-

що медичні працівники зволікають з видаленням катетера на початкових стадіях флебіту, який з перебігом часу продовжує прогресувати і може призвести до серйозних ускладнень, особливо у випадках приєднання інфекційного компоненту.

Необхідно підкреслити, що рутинно бактеріологічні дослідження, в тому числі і дослідження судинних катетерів, в стаціонарі не проводяться. Це унеможливає проведення диференційної діагностики між флебітом інфекційного та неінфекційного генезу (наприклад, в результаті травматичного пошкодження стінок вени катетером при його неправильній експлуатації).

До числа менш розповсюджених причин видалення судинних катетерів належала їхня дислокація у судині (15,5 % / n = 23), в тому числі майже повний вихід з катетеризованої вени. Пошкодження цілісності катетера (наприклад, перегин у вені з втратою початкової форми, або несправність захисного ковпачку ін'єкційного порту) спостерігалось у 8,1 % випадків (n = 12). Також у 6,8 % випадків (n = 10) причиною видалення судинного катетера була його оклюзія.

венозних катетерів, розроблені та впроваджені в роботу стандартні операційні процедури з питань забезпечення судинного доступу та алгоритми ведення пацієнтів з судинними катетерами. Залучення до роботи в ЗОЗ незалежних експертів з інфекційного контролю дозволить налагодити систему епідеміологічного нагляду за інфекційними ускладненнями катетеризації судин та зменшити вірогідність виникнення не тільки КАІК, але й інших ППМД.

нарах різного профілю вітчизняних ЗОЗ та впровадженні науково обґрунтованої системи епідеміологічного нагляду за КАІК. Необхідно вивчати рівень знань та прихильності медичного персоналу стосовно питань використання та догляду за судинними катетерами з метою розробки й впровадження в діяльність ЗОЗ освітніх програм та тренінгів для медичних працівників з урахуванням виявлених недоліків.

References (список літератури)

1. Mattox EA. Complications of peripheral venous access devices: prevention, detection, and recovery strategies. *Crit Care Nurse*. 2017; 37(2):e1–e14. DOI: 10.4037/ccn2017657
2. Mermel LA. Short-term peripheral venous catheter-related bloodstream infections: a

- systematic review. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1757–1762. DOI: 10.1093/cid/cix562
3. Sato A, Nakamura I, Fujita H et al. Peripheral venous catheter-related bloodstream infection is associated with severe complications and potential death: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis*. 2017;17, 434. DOI: 10.1186/s12879-017-2536-0
 4. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(9):1159–1171. DOI: 10.4065/81.9.1159
 5. Høvik LH, Gjeilo KH, Lydersen S et al. Monitoring quality of care for peripheral intravenous catheters; feasibility and reliability of the peripheral intravenous catheters mini questionnaire (PIVC-miniQ). *BMC Health Serv Res*. 2019;19, 636. DOI: 10.1186/s12913-019-4497-z
 6. Schuster C, Stahl B, Murray C et al. Development and testing of a short peripheral intravenous catheter insertion skills checklist. *Journal of the Association for Vascular Access*. 2016;21(4):196–204. DOI: 10.1016/j.java.2016.08.003
 7. Simpson C, Hawes J, James A, Lee K. Use of bundled interventions, including a checklist to promote compliance with aseptic technique, to reduce catheter-related bloodstream infections in the intensive care unit. *Paediatr Child Health*. 2014;19(4):e20–e23. DOI: 10.1093/pch/19.4.e20
 8. Wichmann D, Belmar Campos CE, Ehrhardt S et al. Efficacy of introducing a checklist to reduce central venous line associated bloodstream infections in the ICU caring for adult patients. *BMC Infect Dis*. 2018;18, 267. DOI: 10.1186/s12879-018-3178-6
 9. Berezhna AV, Chumachenko TO. *Karta epidemiolohichnoho sposterezhenia za statsionarnym khvorym dlia vstanovlennia faktoriv ryzyku infektsii, poviazanykh z vykorystanniam vnutrishnosudynnykh kateteriv* [Card of epidemiological assessment of inpatient to identify risk factors for infections associated with using intravascular catheters]. Ukrainian copyright certificate, no. 91940, 2019.
 10. Jackson A. Infection control – a battle in vein: infusion phlebitis. *Nursing Times*. 1998;94(4):68–71. PMID: 9510815
 11. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(9): e162–e193. DOI: 10.1093/cid/cir257

(received 08.09.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 08.09.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Зв'язок роботи з науковими програмами/Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету «Розробити науково обгрунтовану стратегію профілактики формування антибіотикорезистентності у збудників

інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, в лікувально-профілактичних закладах» (№ держреєстрації 0118U000944), що фінансується Міністерством охорони здоров'я України з Державного бюджету.

Відомості про авторів

Бережна Антоніна Валентинівна – аспірант кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету, вул. Трінклера, 12, м. Харків, Україна, 61022 (e-mail: a.v.berezhna@gmail.com; тел.: +380 (67) 358-12-08)

Новіков Станіслав Дмитрович – студент Харківського національного медичного університету; вул. Трінклера, 12, м. Харків, Україна, 61022

Чумаченко Тетяна Олександрівна – д. мед. н., професор, завідувач кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету; вул. Трінклера, 12, м. Харків, Україна, 61022

Abstract

I. M. Lukavenko,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

PVUII POLYMORPHISM IN THE ESTROGEN RECEPTOR ALPHA GENE AS AN INDICATOR FOR SURGICAL TREATMENT IN PATIENTS WITH BENIGN MAMMARY DYSPLASIA

The paper presents the results of studying the relationship between the genetic characteristics of the individual and the phenotypic manifestations of benign mammary dysplasia. Data were provided on the role of PvuII polymorphism in the development of breast tissue proliferation through the mechanisms of EsR α overexpression; this can be used as a marker for surgical treatment necessity. The objective of the work was to develop criteria for the diagnosis of proliferative benign mammary dysplasia on the basis of immunohistochemical and molecular genetic studies to substantiate the indications for surgical treatment.

Materials and methods. The study involved 84 patients: 66 (78.6%) subjects from Sumy and 18 (21.4%) subjects – from the Sumy region. The mean age of the subjects was (32.3 \pm 1.1) years, with the range of 16–62 years. Among the subjects, 82 (97.6%) were women with BMD and 2 (2.4%) were men who suffered from nodular gynecomastia. The burdened history of breast cancer in close relatives was reported in 33 (39.3%) individuals. Apart from a profound assessment of history data, the clinical course of the disease and comorbidities were studied. Instrumental and laboratory tests were performed. The morphological and immunohistochemical features of dissected tissues, as well as genetic differences of patients, were studied. By age, the subjects were divided into three groups: the first group (under 21 years) included 15 (17.8%) individuals, the second group (22–39 years) – 43 individuals (51.2%), the third group (over 40 years) – 26 individuals (31.0%).

Results. The frequency of allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism in patients with a proliferative form of benign mammary dysplasia was distributed as follows: T/T genotype - 27.4%, T/C genotype – 51.2%, C/C genotype - 21.4%. The most significant clinical predictors in patients with proliferative benign mammary dysplasia were: mastodynia ($\chi^2 = 11.444$; $P = 0.003$), decreased BMI of up to (21.17 \pm 1.06) kg/m² ($F = 5.020$; $P = 0.009$), prolonged menstruation of up to (5.67 \pm 0.30) days ($F = 3.017$; $P = 0.055$). A group of patients whose mammary cells do not have estrogen receptors was identified. Since prescription of antiestrogens as a means of prevention in patients of this group will not be effective, such patients should be offered surgery as an option for further atypia prevention.

Conclusions. Additional studies of EsR α expression and the pathological C-allele of the EsR α gene PvuII polymorphism have been found to play an important role as criteria for the diagnosis of proliferative benign mammary dysplasia that substantiate indications for surgical treatment. The specificity of the histological structure of tissue, the features of the cell receptor apparatus, and genetic predictors are important indicators for understanding the causes and mechanisms of proliferation in BMD. The calculated results indicate that BMDs begin to develop against the background of retained menstrual cycle and reproductive function, which indicates a crucial role of local estradiol receptors status in breast tissue in the development of proliferation foci in BMD. Hormone imbalance contributes to morphofunctional changeover. The results of the study will serve as the basis for identifying patients prone to the development of BMD proliferative forms and their timely surgical treatment to prevent the development of malignancy.

Keywords: benign mammary dysplasia, PvuII polymorphism in the estrogen receptor α gene, tissue proliferation.

Corresponding author: i.lukavenko@med.sumdu.edu.ua

Резюме

І. М. Лукавенко,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

ПОЛІМОРФІЗМ PvuII ГЕНА РЕЦЕПТОРА ЕСТРАДІОЛУ АЛЬФА ЯК ПОКАЗНИК ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДОБРОЯКІСНУ ДИСПЛАЗІЮ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

У роботі представлені результати вирішення задачі стосовно зв'язку між генетичними особливостями індивідуума та фенотипічними проявами доброякісної дисплазії молочної залози. Наведені дані щодо ролі поліморфізму PvuII у розвитку проліферації тканини молочної залози через механізми гіперекспресії EsR α , що можна використовувати як критерій необхідності хірургічного лікування. Мета роботи полягала в розробці критеріїв діагностики проліферативної доброякісної дисплазії молочної залози на основі імуногістохімічних та молекулярно-генетичних досліджень із метою обґрунтування показань до хірургічного лікування.

Матеріали і методи. Спостереженням було охоплено 84 пацієнти: 66 (78,6 %) осіб м. Сум та 18 (78,6 %) – Сумської області. Середній вік обстежених становив $(32,3 \pm 1,1)$ роки і був у межах 16 – 62 років. Серед досліджених – 82 (97,6 %) жінки з ДДМЗ та 2 (2,4 %) чоловіки, які страждали на гінекомастію з вузлуотворенням. Обтяжений анамнез на РМЗ у близьких родичів мали 33 (39,3 %) особи. Крім поглиблених даних щодо анамнезу, вивчали особливості клінічного перебігу та супутніх захворювань. Проводили інструментальні та лабораторні дослідження. Вивчалися морфологічні та ІГХ-особливості видалених тканин, а також генетичні відмінності пацієнтів. За віком досліджені були розділені на три групи: до першої групи (до 21 року) ввійшло 15 (17,8 %) осіб, до другої (22–39 років) – 43 (51,2 %), до третьої (старших за 40 років) – 26 (31,0 %) досліджених.

Результати. Показано, що частота алельних варіантів гена EsR α за поліморфізмом PvuII у пацієнтів із проліферативною формою доброякісної дисплазії молочної залози розподілилася так: генотип Т/Т – 27,4 %, генотип Т/С – 51,2 %, генотип С/С – 21,4 %. Установ-

лено, що найбільш значущими клінічними предикторами у хворих на проліферативні форми доброякісної дисплазії молочної залози визначаються: мастодинія ($\chi^2 = 11,444$; $P = 0,003$), зменшення ІМТ до $(21,17 \pm 1,06)$ кг/м² ($F = 5,020$; $P = 0,009$), подовжена менструація до $(5,67 \pm 0,30)$ дня ($F = 3,017$; $P = 0,055$). Визначена група пацієнтів, клітини молочної залози яких не мають рецепторів до естрогену. Зроблено висновок про те, що оскільки призначення антиестрогенів як засобу профілактики пацієнтам цієї групи не дасть бажаного результату, таким хворим необхідно запропонувати інший варіант профілактики подальшої атипії – хірургічний.

Висновки. Установлено, що додаткові дослідження експресії EsR α та наявності патологічного С-алеля за поліморфізмом PvuII гена EsR α відіграють важливу роль як критерії діагностики проліферативної доброякісної дисплазії молочної залози для обґрунтування показань до хірургічного лікування. Показано, що специфіка гістологічної будови тканини, особливостей рецепторного апарату клітини та генетичних предикторів виступає важливим показником у розумінні причин та механізмів проліферації при ДДМЗ. Розрахункові результати вказують на те, що ДДМЗ починають формуватися на тлі збереженого менструального циклу та репродуктивної функції, що говорить про вирішальну роль у розвитку осередків проліферації при ДДМЗ стану локальних рецепторів естрадіолу в тканині молочної залози. Дисбаланс гормонів сприяє морфофункціональній перебудові. Результати роботи будуть покладені в основу виявлення пацієнток, схильних до розвитку проліферативних форм ДДМЗ та їх своєчасного хірургічного лікування для запобігання розвитку малігнізації.

Ключові слова: доброякісна дисплазія молочної залози, поліморфізм PvuII гена рецептора естрадіолу альфа, проліферація тканини.

Автор, відповідальний за листування: i.lukavenko@med.sumdu.edu.ua

Introduction

Pre-cancerous mammary conditions have recently become widespread both in Ukraine and around the world. The incidence of benign mammary dysplasia (BMD) and its proliferative forms, which are the background for breast cancer (BC), among women of reproductive age, equals 70–95%. The main etiological factor that provokes changes in mammary glands is considered to be estrogen imbalance. Thus, under the influence of steroid hormones, the proliferative activity of mammary epithelial cells is manifested. Hyperestrogenism plays a significant role in the development of mastopathy and breast cancer [1, 2]. In the practice of a mammologist, there are many cases when pre-cancerous pathological changes in mammary glands are due to the level of expression of hormone receptors rather than to their circulating levels. However, information on the

localization of these receptors in a mammary gland has been insufficiently studied and relates mainly to breast cancer studies [3–5].

Diagnostic studies of mammary glands today are focused on focal neoplasm detection. However, in 56% of subjects, atypical mammary hyperplasia proved to occur without nodulation. Hence, the frequency of errors with cytological diagnosis in patients with benign mammary tumors reaches 7%, and the diagnostic value of puncture fails in 18.6% [6].

Recently, some studies have been performed on the influence of genetic factors, namely simple single nucleotide polymorphisms, on the human phenotype. Some information is available on the influence of single polymorphisms in the estrogen alpha gene (EsR α) on the development of mammary gland proliferation [7–9]. But information on the functional influence of individual polymorphisms is limited. A study of the PvuII polymorphism in the EsR α gene and

provision of information on the features of estrogen-positive or estrogen-negative status of breast cancer may contribute to the effectiveness of estrogen therapy.

A study of allelic polymorphism along with clinical and laboratory findings in individuals with pre-cancerous conditions in the breast will provide useful information for the diagnosis, prevention, and treatment. The issue of diagnosis of pre-cancerous mammary gland conditions as factors of high risk for breast cancer remains relevant.

Given the growing incidence of proliferative forms of mastopathy in recent decades and the young age of those suffering from these processes, it remains essential to find mechanisms for early diagnosis and more relevant criteria for assessing pre-cancerous conditions [10]. However, traditional invasive methods for clinical and instrumental assessments and morphological changes evaluation are not informative enough, and their use during pregnancy and lactation is limited. Therefore, the search for molecular genetic predictors of pre-cancerous conditions is becoming increasingly important, which determines the relevance of this problem.

The objective of the work was to develop criteria for the diagnosis of proliferative benign mammary dysplasia on the basis of immunohistochemical and molecular genetic studies to substantiate the indications for surgical treatment.

Materials and methods

The study and subject assessments were conducted in compliance with the main provisions of 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. All patients signed the written consent form for taking part in the study and genetic analysis.

The subjects were examined on an outpatient basis by a surgeon working under license conditions (license AG No. 600519), were operated at the clinical sites of the Department of Surgery with a Course of Pediatric Surgery and Urology, in particular at the Sumy Regional Oncology Center; morphological material was studied at the Center for Pathomorphological Research of the Department of Pathological Anatomy of Sumy State University; molecular genetic research was

conducted at the molecular-genetic research laboratory of SSU.

All patients were treated surgically. The inclusion criteria were the following: multiple primary tumors in one organ; multiple primary tumors in different organs; bilateral primary tumors in paired organs; multifocal lesions within one organ; early-onset cancer (up to 21 years); ≥ 1 close relative with the same type of tumor; ≥ 2 relatives with the same type of tumor; ≥ 2 relatives with one localization tumors; ≥ 2 relatives with tumors belonging to familial cancer; ≥ 2 relatives with a rare form of cancer; ≥ 3 relatives in two generations with tumors of one localization.

The exclusion criteria were: non-proliferative changes in mammary glands; no signs of genetic predisposition to breast diseases; refusal of a patient to participate in the study.

Mammary gland tissue and blood were examined. For histological examination, the material was taken during surgery and placed in a container with formalin. Blood was drawn from a peripheral vein before or after surgery according to standard methods and stored at -20°C .

Modern highly informative research methods were used in the study, involving reagents and equipment from leading manufacturers of laboratory and diagnostic equipment.

During breast examination, we determined size, symmetry, the condition of the nipple-areolar complex and regional lymph nodes, mammary glands discharge, if any. All patients had their clinical and biochemical blood parameters determined and blood tests for estradiol performed. For mammary glands discharge, a cytological study was carried out.

Estradiol was studied by analyzing a combination of a competitive enzyme-linked immunosorbent assay and fluorescent determination of reaction products; blood plasma analysis was performed.

The study involved 66 (78.6%) subjects from Sumy and 18 (78.6%) subjects – from the Sumy region. The mean age of the subjects was (32.3 ± 1.1) years, with the range of 16–62 years. Among the subjects, 82 (97.6%) were women with BMD and 2 (2.4%) were men who suffered from nodular gynecomastia. The burdened history of breast cancer in close relatives was reported in 33 (39.3%) individuals.

Apart from a profound assessment of history data, the clinical course of the disease and comorbidities were studied. Instrumental and

laboratory tests were performed. The morphological and immunohistochemical features of dissected tissues, as well as genetic differences of patients, were studied. By age, the subjects were divided into three groups: the first group (under 21 years) included 15 (17.8%) individuals, the second group (22–39 years) – 43 individuals (51.2%), the third group (over 40 years) – 26 individuals (31.0%).

The analysis of anthropometric data showed no deviations in the subjects: the average body weight was (59.4 ± 1.2) kg, the average height – (166.6 ± 0.63) cm, and BMI – ($21.41 \pm 0, 42$) kg/m^2 . Duration of the underlying disease (BMD) averaged (2.65 ± 0.20) years. The average size of lesions was (22.5 ± 1.23) mm.

Forty-four subjects (53.4%) were diagnosed with one mammary neoplasm, 34 (40.5%) – with two neoplasms, and 6 (7.1%) – with three lesions. Neoplasms were resected in all subjects, followed by histological or immunohistochemical study. Thus, 74.6% of patients with a proliferative form of BMD were operated on for multifocal mammary lesions.

Given the influence of hormones, particularly estradiol, on the development of BMD, special attention was paid to the analysis of obstetric and gynecological history. Thus, menarche in the subjects occurred on average at (13.30 ± 0.18) years. The duration of menstrual cycle was (27.81 ± 0.35) days. 28 (33.3%) women reported a history of abortions. 41 (48.8%) subjects had chronic diseases of the uterus and uterine appendages: adnexitis, menstrual disorders, ovarian cysts; 42 patients (52.0%) had a history of parturition and lactation.

Ultrasound and mammography were the primary and standard procedures for diagnosing BMD. Retrospective analysis of ultrasound and mammography data was performed on the individual basis for each tumor. Ultrasound examination was performed using Toshiba Nemio XG SSA-580A ultrasound diagnostic system (Japan) (multifrequency linear sensor with a frequency of 6–12 MHz). Mammography was performed with a Hologic Lorad M-IV with a Kodak Direct View Classic CR digitizer (USA).

One hundred thirty-four mammary neoplasms obtained from 84 operated patients were studied. In 72 (53.7%) cases, the samples subjected to morphological examination were resected from one organ, and in 62 (46.3%) cases, neoplasms were resected in patients with bilateral breast lesions. The average time of preclinical observation of the

subjects was (2.78 ± 0.161) years. The average size of a lesion was (22.29 ± 1.02) mm.

Distribution of BMD morphological samples by age demonstrated that most of the surgical specimens resected for BMD – 94 (70.2%) – were taken from young patients (up to 40 years); 40 (29.8%) morphological samples were taken from the patients over 40 years of age. A significant number of morphological samples was due to multiple mammary lesions.

BMD samples with stage 3–4 proliferative activity and metaplasia and samples with a tendency to atypical changes were observed in 86 (64.2%) subjects. Neoplasms with indolent stage 1–2 proliferative activity were a minority – 48 (35.8%) cases.

Venous blood was taken from the patients under sterile conditions into monovettes (2.7 ml) containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) potassium salt (11.7 mM) as an anticoagulant ("Sarstedt," Germany); after that, the blood was frozen and stored at a temperature -20°C .

DNA was extracted from undiluted blood using DIAtom DNA Prep 100 kit («Isogene», Russia). This method was based on the use of guanidine isocyanate lysis reagent intended for cell lysis, solubilization of cellular debris, and also for denaturation of cellular nucleases. With lysis reagent, DNA was actively absorbed with NucleoSTTM silica solution; then, DNA was easily washed from proteins and salts by spirit solution. Further, the DNA was extracted from the sorbent and transferred to sterile DNA- and RNA-free microtubes. The obtained DNA was directly used for polymerase chain reaction (PCR). The kit helps to extract high-molecular-weight DNA from fresh biological material (40–50 kilobase pairs of high purity ($\text{OD}_{260/280\text{nm}}$ 1.6–2.0)). Pure DNA yield from 100 μL of whole blood equaled 3–5 mcg.

PvuII (international name rs2234693) is a polymorphism in intron 1, at position 152.163.335, nucleotide substitution at position 1943 T > C; it was determined by polymerase chain reaction (PCR) followed by the analysis of restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The promoter region of the gene was amplified using a pair of specific primers synthesized by "Metabion" (Germany): a direct one (sense) -5' CACACATCACCATCTCAGC 3' and a reverse one (antisense) – 5' TCTAGACCACACTCAGGGTCTC 3'.

Prior to the analysis, the clinical associations of genotype distribution for the studied PvuII

polymorphism were adjusted in accordance with Hardy–Weinberg equilibrium.

Terms of Hardy's law: the population of diploid organisms is so large that random fluctuations in gene frequencies can be ignored; no new mutations of the studied gene in the population; no migration of individuals in the population; in the population, there is a selection by the genotypes studied; in the case of a dichotomous polymorphism, the frequencies of genotypes in the population remain constant from generation to generation and comply with the Hardy-Weinberg ratio:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1,$$

where p and q – frequencies of the corresponding alleles.

Analysis of allele and genotype distribution for the PvuII polymorphism in the EsR α gene located on chromosome 6 (6q25.1) was performed. All studied genotypes complied with the Hardy-Weinberg law.

When analyzing the distribution of genotype variants for PvuII polymorphism in the EsR α gene, the following results were obtained: genotype T/T – 36 (26.9%), genotype T/C – 71 (53.0%), genotype C/C – 27 (20.1%). It was found that depending on the receptor status of tumors, the correlation of the major allele homozygotes (T/T), heterozygotes (T/C) and the minor allele homozygotes (C/C) was 4

(5.4%), 43 (58.1%) and 27 (36.5%), respectively, for samples with EsR α -; for EsR α + samples, the corresponding values were 32 (53.3%), 28 (46.7%) and 0 (0%).

Study results and discussion

Using statistical analysis methods, the correlation was studied between the clinical course of BMD and the main risk factors for the disease, as well as the influence of EsR α expression level in breast tissue and allelic distribution of the PvuII polymorphism in the EsR α gene.

The data in Table 1 indicate that body weight in patients with proliferative forms of BMD is significantly different ($F = 8.050$; $P = 0.001$) and depends on the genotype of the PvuII polymorphism in the EsR α gene. For example, bodyweight in women with T/T genotype was (66.40 ± 2.97) kg, with genotype T/C – (55.94 ± 1.06) kg, with genotype C/C – (58.89 ± 2.42) kg. The major allele homozygotes (T/T) have been shown to have significantly higher body weight than T/C genotype heterozygous carriers and the minor allele homozygotes (C/C). In patients with proliferative forms of BMD with different genotypes by the PvuII polymorphism, BMI and shoe size showed a significant difference ($F = 5.020$; $P = 0.009$ and $F = 4.756$; $P = 0.011$, respectively).

Table 1 – Anthropometric parameters in BMD patients depending on the genotype variant for the PvuII polymorphism in the EsR α gene (M \pm m)

Parameter	T/T	T/C	C/C	F	P
	(n = 23)	(n = 43)	(n = 18)		
Body weight, kg	66.40 \pm 2.97	55.94 \pm 1.06	58.89 \pm 2.42	8.050	0.001
Height, cm	168.35 \pm 1.08	165.37 \pm 0.81	167.28 \pm 1.69	2.202	0.117
BMI, kg/m ²	23.41 \pm 1.01	20.45 \pm 0.35	21.17 \pm 1.06	5.020	0.009
Shoe Size (eur)	38.26 \pm 0.29	37.33 \pm 0.151	37.50 \pm 0.31	4.756	0.011
Height of the glandular part of the breast (mm)	12.52 \pm 0.65	13.98 \pm 0.76	13.44 \pm 0.70	0.849	0.431
Height of the fibroglandular part of the breast (mm)	19.31 \pm 1.50	18.37 \pm 0.82	19.28 \pm 1.30	0.252	0.778

In Tables 1–7, the following notation is used: n – number of subjects; k – number of morphological samples; EsR α - – estrogen receptor-negative samples; EsR α + – estrogen receptor-positive samples.

The data in Tables 2 and 3 show that all patients were divided into three age groups. The first group (under 21 years) included 15 (17.8%) individuals; the second group (22–39 years) – 43 individuals (51.2%), the third group (over 40 years) – 26 individuals (31.0%), respectively. Statistical analysis and comparison performed in each group

by receptor status of EsR α expression in BMD tumors, depending on the age of patients, showed that in the first group (under 21 years), EsR α -negative samples were found in 43.5% of cases, while EsR α -receptor-positive samples were observed in 56.5% of cases. In the second group, receptor-negative samples were observed in 39.4%, and receptor-positive samples – in 60.6%. In the third group (over 40 years), receptor-negative samples were found in 55.0%, and receptor-positive samples – in 45.0%.

Table 2 – Frequency of EsR α expression in different age group patients with BMD

EsR α expression	Age of patients, k (%)		
	Up to 21	22–29 years	More than 40
EsR α -	10 (43.5)	28 (39.4)	22 (55.0)
EsR α +	13 (56.5)	43 (60.6)	18 (45.0)
Total	23 (100)	71 (100)	40 (100)

$\chi^2 = 2.525$; P = 0.283

The C/C variant was 2.3 times more frequent than the T/T variant. In the third group, the T/C heterozygous variant was observed in 46.2% of cases, which was 1.2 times more often than the T/T variant (38.5%), and 3.0 times more often than the C/C variant.

The analysis of the results showed that the receptor status of BMD tumors did not depend on patients' age ($\chi^2 = 2.525$; P = 0.283). In addition, the distribution of EsR α gene allelic variants for the PvuII polymorphism did not differ significantly among the age groups ($\chi^2 = 2.620$; P = 0.623). Thus, we can state that among the studied patients, no statistically significant relationship was found between the receptor status features and the PvuII polymorphism depending on age.

Depending on the site of BMD tumors, patients were divided into two groups: patients operated on for unilateral breast lesion – 54 (64.29%) subjects, and patients operated on for bilateral lesion – 30 (35.71%) subjects, respectively (Table 4). The table shows that in C/C homozygotes the studied PvuII

Table 4 – Frequency of allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism in patients with unilateral and bilateral lesions and patients with different levels of estradiol in the blood

Genotype	Unilateral lesion, n (%)	Bilateral lesion, n (%)	Normal level, n (%)	Increased level, n (%)
T/T	17 (31.5)	6 (20.0)	21 (28.4)	2 (20.0)
T/C	26 (48.1)	17 (56.7)	37 (50.0)	6 (60.0)
C/C	11 (20.4)	7 (23.3)	16 (21.6)	2 (20.0)
Total	54 (100)	30 (100)	74 (100)	10 (100)

$\chi^2 = 1.281$; P = 0.527 $\chi^2 = 0.409$; P = 0.815

Studies were conducted on the association between gynecological diseases among operated patients and allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism (Table 5). Groups of patients with pre-existing gynecological condition and patients without it were almost equal in number: 41 (48.8%) and 43 (51.2%). The P-index by Pearson's χ^2 test was 0.306. Therefore, the C/C genotype of the

polymorphism did not differ statistically from that among the major allele homozygotes (T/T) and did not lead to a specific localization of BMD foci. The studied group of patients was found to have no statistical correlation between unilateral or bilateral breast lesions and the studied polymorphism ($\chi^2 = 1.281$; P = 0.527).

Table 3 – Frequency of allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism in different age group patients with BMD

Genotype	Age of patients, n (%)		
	Up to 21	22–39 years	More than 40
T/T	3 (20.0)	10 (23.3)	10 (38.5)
T/C	8 (53.3)	23 (53.4)	12 (46.2)
C/C	4 (26.7)	10 (23.3)	4 (15.3)
Total	15 (100)	43 (100)	26 (100)

$\chi^2 = 2.620$; P = 0.623

Due to the fact that the level of estradiol plays an essential role in the functioning of the mammary glands, all patients were tested for the level of estradiol in the blood. The latter was increased in 10 (11.9%) patients. The distribution of EsR α gene allelic variants for the PvuII polymorphism did not differ significantly between patients with physiological estradiol levels in the blood and patients with hyperestrogenism ($\chi^2 = 0.409$; P = 0.815). Thus, among the patients we operated on, the pathological genotype (C/C) of the EsR α gene PvuII polymorphism did not lead to hyperestrogenism.

EsR α gene PvuII polymorphism was not associated with pre-existing gynecological diseases.

The distribution of patients operated for BMD depending on the receptor status of resected neoplasms was analyzed. When comparing morphological samples by EsR α receptor status, no significant difference was found between the patients with pre-existing gynecological diseases

and the patients without them: P-value determined by Pearson's χ^2 test was equal 0.783. Thus, there is no correlation between the EsR α receptor status of mammary tumors and gynecological diseases. The presence of mastodynia depending on allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism, was also studied (Table 6).

Table 5 – Frequency of allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism depending on concomitant gynecological diseases

Genotype	Existing gynecological disease, n (%)	No existing gynecological disease, n (%)
T/T	13 (31.7)	10 (23.2)
T/C	22 (53.7)	21 (48.8)
C/C	6 (14.6)	12 (12.0)
Total	41 (100)	43 (100)

$\chi^2 = 2.368$; P = 0.306

The T/T genotype tended to be observed in women who did not have breast pain and edema, while the C/C genotype was associated with the development of mastodynia. Among the examined patients who had complaints of mastodynia, the correlation of the major allele homozygotes (T/T), heterozygotes (T/C) and the minor allele homozygotes (C/C) was 20.7, 48.3, and 31.0%, respectively. In patients who did not report mastodynia, the distribution was different: T/T – 42.3%, T/C – 57.7%, C/C – 0%. The P-value determined by Pearson's χ^2 test was 0.003, which indicated a significant difference in the distribution of allelic variants of the EsR α gene for the PvuII polymorphism in patients depending on the presence of mastodynia.

Given the influence of genetic characteristics on the development of various diseases, we found it important to study patients' family history. The examined patients were divided into two groups according to the presence of BC in close relatives. Thus, the first group (with unremarkable family history) included 51 (60.7%) patients.

Conclusions

1. Additional studies of EsR α expression and the pathological C-allele of the EsR α gene PvuII polymorphism have been found to play an important role as criteria for the diagnosis of proliferative benign mammary dysplasia that substantiate indications for surgical treatment.

2. The specificity of the histological structure

Table 6 – The correlation between allelic PvuII polymorphism in the EsR α gene and mastodynia in patients with proliferative BMD

Genotype	No mastodynia, n (%)	Existing mastodynia, n (%)
T/T	11 (42.3)	12 (20.7)
T/C	15 (57.7)	28 (48.3)
C/C	0 (0)	18 (31.0)
Total	26 (100)	58 (100)

$\chi^2 = 11.444$; P = 0.003

The second group (burdened family history) included 33 (39.3%) patients. The results obtained for the distribution of patients by the genotype of the studied polymorphism depending on family history of breast cancer are presented in Table 7.

Table 7 – Frequency of allelic variants of the EsR α gene PvuII polymorphism in the operated patients depending on the family history of breast cancer

Genotype	Unremarkable family history, n (%)	Burdened family history, n (%)
T/T	15 (29.4)	8 (24.2)
T/C	23 (45.1)	20 (60.6)
C/C	13 (25.5)	5 (15.2)
Total	51 (100)	33 (100)

$\chi^2 = 2.136$; P = 0.344

The frequency of different allelic variants of the EsR α gene for the PvuII polymorphism in the studied groups did not differ significantly. The difference in the distribution of subjects with different allelic variants of the gene was insignificant ($\chi^2 = 2.136$; P = 0.344). Thus, the pathological allele (C/C) of the PvuII polymorphism in the EsR α gene was not associated with a burdened family history of breast cancer in the studied patients.

of tissue, the features of the cell receptor apparatus and genetic predictors are important indicators for understanding the causes and mechanisms of proliferation in BMD.

3. The calculated results indicate that BMDs begin to develop against the background of retained menstrual cycle and reproductive function, which indicates a crucial role of local estradiol receptors

status in breast tissue in the development of proliferation foci in BMD. Hormone imbalance contributes to morphofunctional changeover.

4. The results of the study will serve as the

basis for identifying patients prone to the development of BMD proliferative forms and their timely surgical treatment to prevent the development of malignancy.

Prospects for future research

Prospects for further research are related to the issue of surgical treatment advisability in patients with benign proliferative dysplasia of the mammary glands and prevention of malignancy based on the results of molecular genetic methods.

References (список літератури)

- Zendehdel 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398746/>
- Junji Ito, Rei Takahashi, Hiroyuki Sasanuma, Masataka Tsuda, Suguru Morimoto, Yoshiaki Matsumoto, Tomoko Ishii, Fumiaki Sato, Shunichi Takeda, Masakazu Toi [Estrogen induces mammary ductal dysplasia via the upregulation of myc expression in a DNA-repair-deficient condition]. *iScience.* 2020; 23(2): 100821. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.100821>
- Bai Z, Gust R. [Breast cancer, estrogen receptor and ligands gust]. *Arch. Pharm. (Weinheim).* 2009; 342 (3): 133–149. <https://doi.org/10.1002/ardp.200800174>
- Lee CH, Dershaw DD, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, Brenner RJ, Bassett L, Berg W, Feig S, Hendrick E, Mendelson E, D'Orsi C, Sickles E, Warren L [Burhenne breast cancer screening with imaging: recommendations from the society of breast imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer]. *Journal of the American College of Radiology.* 2010;7:18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2009.09.022>
- Sobocan M, Belak U, Sikošek Čas N, Kozar N, Krajnc KK, Takac I, Arko D. [The predictive value of nhs predict for triple negative breast cancer]. *Annals of Oncology.* 2019;30:iii65-iii71. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz101>
- Ophira Ginsburg, Cheng-Har Yip, Ari Brooks, Anna Cabanes, Maira Caleffi, Jorge Antonio, Dunstan Yataco, Bishal Gyawali, Valerie McCormack, Myrna McLaughlin de Anderson, Ravi Mehrotra, Phil Alejandro Mohar, Raul Murillo, Lydia E. Pace, Electra D. Paskett, Anya Romanoff, Anne F. Rositch, John R. Scheel, Miriam Schneidman, Karla Unger-Saldaña, Verna Vanderpuy, Tsu-Yin Wu, Safina Yuma, Allison Dvaladze, Catherine Duggan, Benjamin O. Anderson. [Breast cancer early detection: A phased approach to implementation]. *Cancer* 2020; 126,S10:2379–2393. <https://doi.org/10.1002/cncr.32887>
- Quaynor SD, Stradtman Jr EW, Kim H-G, Shen Y, Chorich LP, Schreihof DA, Layman LC [Delayed puberty and estrogen resistance in a woman with estrogen receptor alpha variant]. *New Eng. J. Med.* 2013; 369: 164–171. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1303611>
- Christina L Faltas, Kira A LeBron, Marina K Holz. [Unconventional Estrogen Signaling in Health and Disease]. *Endocrinology* 2020; 161,4:bqaa030. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa030>
- Yanfang Liu, Hong Ma, Jing Yao. [ERα, A Key Target for Cancer Therapy: A Review]. *Onco Targets Ther.* 2020;13:2183–2191. <https://dx.doi.org/10.2147%2FOTT.S236532>
- Lukavenko IM, Andryushchenko VV, Garbuzova VIu, Yazykov AV [The clinical significance of pvuii polymorphism estradiol receptor alpha gene to improve diagnosis of proliferative forms of benign breast dysplasia] *Georgian medical news.* 2015; 238 (1): 12–17. <https://europepmc.org/article/med/25693206>

(received 08.09.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 08.09.2020, опубліковано 29.09.2020)

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Відомості про авторів

Лукавенко Іван Михайлович, к. мед. н., асистент кафедри хірургії, травматології, ортопедії та фізіотерапії, Сумський державний університет, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна (e-mail: i.lukavenko@med.sumdu.edu.ua , тел.: 095-535-43-84).

Abstract

V. Lychko,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine

BIOPHYSICAL MARKERS OF ISCHEMIC STROKE

An important and influential factor that directly affects the severity of ischemic stroke (IS) and determines its outcome is the functional state of the membrane-receptor complex (MRC) of cells. One of the most important criteria for assessing this parameter is the β -adrenergic activity of cytoplasmic membranes (β -ARM), which plays a leading role in the pathogenesis of IS. The article presents the results of a comprehensive study of the peculiarities of changes in the structural and functional characteristics of brain tissue and β -adrenoceptors in the acute period of IS to optimize diagnosis.

Measurement of changes in the osmotic resistance of erythrocytes (ORE) under the action of β -blockers was determined by photoelectron colorimetry.

The work was based on the materials of a comprehensive examination of 350 patients with the new-onset IS on the 1st, 10th and 21st day of the disease. The severity of the condition and the degree of neurological deficit were objectified using the stroke scale of the National Institutes of Health (NIHSS) with a score in the first hours of the disease, in the dynamics of treatment on the 10th and 21st day.

All patients were divided into 2 clinical groups: 1st ($n = 183$) – patients in moderate severity condition (mean score on the NIHSS scale 11.74 ± 0.33); 2nd ($n = 167$) – patients in severe condition (mean score on the NIHSS scale 24.06 ± 0.29).

As a result of the study, the indicators of β -ARM of the control group were within normal limits (15.3 ± 4.4 SU), which corresponds to normal β -ARM. In patients with moderate IS, the indicator exceeded the control values by 1.97 times, which is typical for the average degree of β -ARM (21–40 SU), and in severe – 2.8 times and was characterized by a low degree of β -ARM (> 41 SU). An unfavorable sign for the prognosis of the acute period of IS was represented by a further increase in the levels of β -ARM in the dynamics, which was observed in clinically severe patients.

Keywords: adrenergic activity, ischemia, erythrocyte, receptor.

Corresponding author: volodychko@gmail.com

Резюме

В. С. Личко,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна

БІОФІЗИЧНІ МАРКЕРИ ІНФАРКТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Важливим і потужним чинником, який на пряму впливає на тяжкість перебігу інфаркту головного мозку (ІГМ) та визначає його вихід, є функціональний стан мембрано-рецепторного комплексу (МРК) клітин. Одним із найважливіших критеріїв оцінки даного параметру є β -адренергічна активність цитоплазматичних мембран (β -АРМ), що відіграє провідну роль у патогенезі ІГМ. В статті наведені результати комплексного вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку для оптимізації діагностики.

Вимірювання змін осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією β -адреноблокаторів (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ на 1-у, 10-у та 21-у добу захворювання. Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту об'єктивізували за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою балів у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-ту та 21-шу добу.

Всі хворі були розділені на 2 клінічні групи: І-ша ($n = 183$) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS $11,74 \pm 0,33$); В ($n = 167$) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $24,06 \pm 0,29$).

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що показники β -АРМ осіб контрольної групи знаходилися в межах норми ($15,3 \pm 4,4$ УО), що відповідає нормальній β -АРМ. У хворих із середнім ступенем тяжкості ІГМ показник перевищував контрольні значення в 1,97 рази, що характерне для середнього ступеня β -АРМ (21–40 УО), а у тяжких – в 2,8 разів і характеризувався низьким ступенем β -АРМ (> 41 УО). Неприятливою для прогнозу виходу гострого періоду ІГМ ознакою стало подальше підвищення рівнів β -АРМ в динаміці, що спостерігалось у клінічно тяжких хворих.

Ключові слова: адренергічна активність, ішемія, еритроцит, рецептор.

Автор, відповідальний за листування: volodychko@gmail.com

Вступ

Важливим і потужним чинником, який на пряму впливає на тяжкість перебігу інфаркту головного мозку (ІГМ) та визначає його вихід, є функціональний стан мембрано-рецепторного комплексу (МРК) клітин не тільки в зоні ураження, а й у всьому організмі [1, 2]. Одним із найважливіших критеріїв оцінки даного параметру є β -адренергічна активність цитоплазматичних мембран (β -АРМ), що також відіграє провідну роль у патогенезі ІГМ [3, 4].

Вивчення структурно-функціональних змін деяких параметрів тканини мозку за умов гострої церебральної ішемії, що в значному ступені

корелюють із порушеннями їх електрофізичних характеристик, відкриває широкі перспективи для використання біофізичних методів в ангіоневрології [5]. Про це свідчать результати досліджень останнього десятиріччя, в яких була доведена наявність стабільних змін гідратного оточення біологічних молекул пошкоджених тканин, що радикально можуть змінювати метаболізм клітин [6–8].

Враховуючи, що реакція клітинної мембрани як цілісної системи на рецепторопосередкований регуляторний сигнал визначається адекватністю інтегрального сполучення окремих ланок трансмембранної передачі цього

сигналу [9, 10], особлива увага була приділена розробці методичних підходів, які б оцінювали кінцевий ефекторний механізм на рівні цілої клітини.

В зв'язку з цим, використання методу фотоелектронної колориметрії для вивчення β -АРМ представляється досить перспективною й актуальною задачею.

Метою роботи було комплексне вивчення особливостей змін структурно-функціональних характеристик мозкової тканини та β -адренорецепції в гострому періоді інфаркту головного мозку для оптимізації діагностики.

Матеріали і методи дослідження. Вимірювання змін осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) під дією β -адреноблокаторів (β -АБ) визначали методом фотоелектронної колориметрії. Статистичну обробку результатів експериментальних досліджень здійснювали за допомогою програми Statistica 6.0.

Основою роботи були матеріали комплексного обстеження 350 хворих із першим у житті ІГМ на 1-у, 10-у та 21-у добу захворювання. Критеріями відбору хворих були: вік від 46 до 79 років; перший у житті ІГМ з локалізацією в басейні кровопостачання середньої мозкової артерії; госпіталізація хворого до 24 год від початку захворювання; результати МРТ-дослідження, що виключали внутрішньочерепний крововилив або інше не ішемічне ураження головного мозку; підпис інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнтом або його рідними.

Особи чоловічої статі склали 185 хворих (52,8 %), жіночої – 165 (47,2 %). Середній вік обстежених хворих склав $65,2 \pm 0,7$ років (межі коливань від 46 до 79 років). Як групу порівняння додатково було обстежено 30 умовно здорових осіб (17 чоловіків і 13 жінок, середній вік – $60,4 \pm 0,8$ років), що однорідні за статтю та віком із групою хворих на ІГМ.

Тяжкість стану і ступінь неврологічного дефіциту об'єктивізували за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою за 15 показниками, що виражалася в балах у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-ту та 21-шу добу.

На підставі цього всі хворі були розділені на 2 клінічні групи: 1-ша ($n = 183$) – хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS $11,74 \pm 0,33$); В ($n = 167$) – хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS $24,06 \pm 0,29$).

Забір крові здійснювався під час госпіталізації хворих у стаціонар до початку медикаментозного лікування. Для контрольної групи за допомогою колориметричного методу були отримані значення середнього показника β -АРМ_{сер}, що наведений для валідації адренергічного стану мембран еритроцитів контрольної групи.

Результати дослідження. Загальне значення β -АРМ_{сер} в контрольній групі склало $15,3 \pm 4,4$ УО, що відповідає літературним даним [5]. Значення показника в групі всіх хворих на ІГМ на 1-шу, 10-ту і 21-шу добу захворювання виявилися достовірно ($p < 0,05$) вищими за контрольні. Значення β -АРМ_{сер} в групі всіх хворих у дебюті захворювання склали $36,3 \pm 3,72$ УО, на 10-ту добу – $25,68 \pm 3,32$ УО та на 21-шу – $19,73 \pm 3,48$ УО.

На 10-ту добу захворювання у групі всіх хворих спостерігалось значне зниження β -АРМ_{сер} порівняно з показниками на 1-шу добу, але воно не досягало рівня достовірності, а на 21-шу добу – даний показник практично наближався до контрольних значень ($p < 0,05$).

Отримані результати вказують на знижену здатність адренорецепторів (АРц) на мембранах еритроцитів зв'язувати блокатори внаслідок ефекту десенсibiliзації, що відмічається вже з 1-ї доби захворювання та узгоджується з літературними даними про пошкодження МРК у відповідь на гіпоксію (17).

У всіх підгрупах за ступенем тяжкості було виявлене достовірне зниження значень β -АРМ_{сер} в динаміці відносно показників на 1-шу добу під час госпіталізації ($p < 0,05$). У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості показник на 10-ту добу захворювання знижувався у порівнянні з 1-шою добою після появи гострої неврологічної симптоматики в середньому на 4 УО. Це можна пояснити тим, що при незначному ураженні адренореактивної системи за умов гіпоксичного стресу МРК клітин здатен більш легко та швидше відновлюватися, ніж при тяжкому пошкодженні.

У хворих 2-ї групи із тяжким ступенем ІГМ також були виявлені більш низькі значення β -АРМ_{сер} на 10-ту добу у порівнянні з відповідними показниками 1-ї групи. У відсотковому вираженні значення показника у хворих на тяжкий ІГМ на 10-ту добу знижувався на 25,4 %.

Якщо оцінювати динаміку значення β -АРМ_{сер} на 21-шу добу лікування, то можна простежити позитивні зміни показника, що наближався до контрольних значень, практично в

обох групах хворих. Максимальні значення даного показника на 21-шу добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ ($32,75 \pm 2,72$ УО), які отримували стандартне лікування, що все ще більше ніж у 2 рази перевищували контрольні значення.

Кореляційний аналіз взаємозв'язків значень β -АРМ_{сер} та сумарного клінічного балу за шкалою NIHSS також показав певні особливості. (рис. 1).

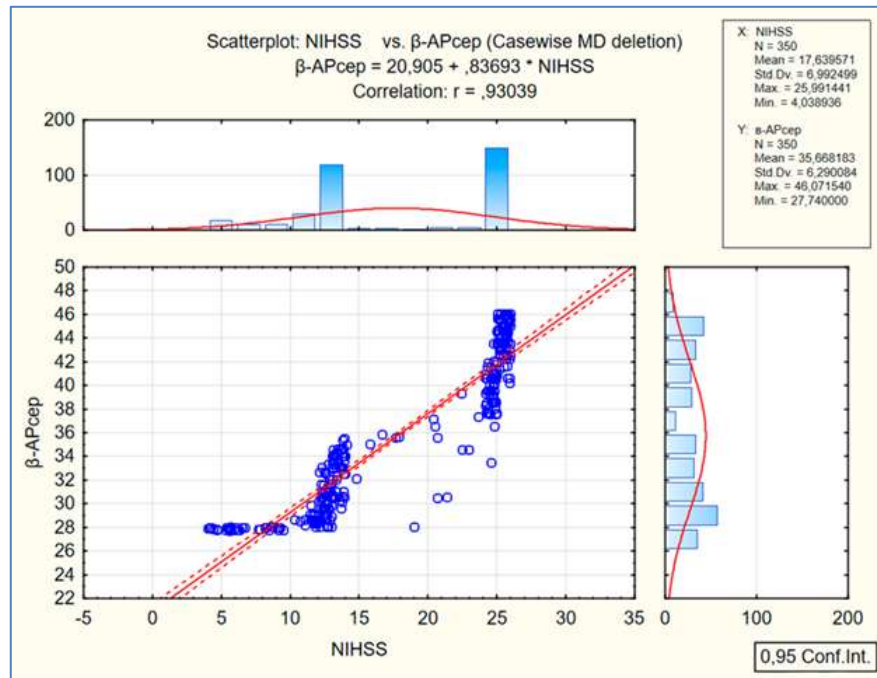


Рисунок 1 – Кореляційні взаємозв'язки значень β -АРМ_{сер} та ступеня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих на ІГМ під час госпіталізації

Було виявлено прямий кореляційний зв'язок значень даного показника та рівня неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у хворих на ІГМ в дебюті захворювання ($r = +0,93$; $p < 0,05$). В динаміці спостереження між цими показниками зберігався кореляційний зв'язок, який не втрачав своєї сили та напрямку ($r = +0,81$; $p < 0,05$). Також відмічений негативний достовірний зв'язок між β -АРМ та віком ($r = -0,63$; $p < 0,05$), що свідчить про виснаження резервів МРК в похилому віці.

Обговорення результатів. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що показники β -АРМ осіб контрольної групи зна-

ходилися в межах норми (середній груповий показник склав $15,3 \pm 4,4$ УО), що згідно методики [11] відповідає нормальній β -АРМ (2–20 УО). У хворих із середнім ступенем тяжкості ІГМ показник перевищував нормальні значення в 1,97 рази, що характерне для середнього ступеня β -АРМ (21–40 УО), тобто вказує на знижену здатність АРц мембран еритроцитів зв'язувати β -АБ внаслідок ефекту десенсибілізації. Аналогічна ситуація спостерігалася з еритроцитами хворих із тяжким перебігом захворювання, де показник β -АРМ перевищував нормальні значення в 2,8 разів і характеризувався низьким ступенем β -АРМ (> 41 УО).

Висновки

У роботі на підставі комплексного клініко-неврологічного та біофізичного досліджень приведене теоретичне обґрунтування та нове вирішення актуального наукового завдання з визначення патогенетичної ролі гострої дисфункції мембрано-рецепторного комплексу клітин в розвитку змін функціонального стану адренергічної системи.

Несприятливою для прогнозу виходу гострого періоду ІГМ ознакою стало подальше підвищення рівнів β -АРМ_{сер} в динаміці, що спостерігалася у клінічно тяжких хворих.

Наявність негативного достовірного зв'язка між β -АРМ та віком дало можливість підтвердити залежні від віку механізми виснаження мембрано-рецепторного комплексу та їх прямий вплив на вихід ІГМ.

References (список літератури)

1. Bivard A, Parsons M. [Tissue is more important than time: insights into acute ischemic stroke from modern brain imaging] *Current Opinion in Neurology*. 2018; 31 (1): 23-27. doi: 10.1097/wco.0000000000000520.
2. Lees KR, Bornstein N, Diener HC et al. [Results of Membrane-activated Chelator Stroke Intervention Randomized Trial of DP-b99 in Acute Ischemic Stroke] *Stroke*. 2013; 44(3):580-584. doi: 10.1161/strokeaha.111.000013.
3. Johnson JA, Terra SG. [Beta-adrenergic receptor polymorphisms: Cardiovascular disease associations and pharmacogenetics] *Pharmaceutical Research*. 2002; 19 (12): 1779-1787. doi: 10.1023/a:1021477021102.
4. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. [Turning off the signal-desensitization of beta-adrenergic-receptor function] *Faseb Journal*. 1990; 4 (11): 2881-2889.
5. Arkhypova K, Volokh F, Nosatov A et al. [Diagnostic potential of microwave techniques in neurology: new insight into beta-adrenergic activity testing] *European Journal of Neurology*. 2015; 22: 591-591.
6. Beneduci A, Cosentino K, Romeo S et al. [Effect of millimetre waves on phosphatidylcholine membrane models: a non-thermal mechanism of interaction] *Soft Matter*. 2014; 10 (30): 5559-5567. doi: 10.1039/c4sm00551a.
7. Gapeyev AB, Sokolov PA, Chemeris NK. [Response of membrane-associated calcium signaling systems of the cell to extremely low-frequency external signals with different waveform parameters] *Electro- and Magnetobiology*. 2001; 20 (1): 107-122. doi: 10.1081/jbc-100103163.
8. Sardini A, Amey JS, Weylandt KH et al. [Cell volume regulation and swelling-activated chloride channels] *Biochimica Et Biophysica Acta-Biomembranes*. 2003; 1618 (2): 153-162. doi: 10.1016/j.bbamem.2003.10.008.
9. Du YX, Wang W, Lutton AD et al. [Dissipation of transmembrane potassium gradient is the main cause of cerebral ischemia-induced depolarization in astrocytes and neurons] *Experimental Neurology*. 2018; 303:1-11. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.01.019.
10. Zhang E, Liao P. [Brain transient receptor potential channels and stroke] *Journal of Neuroscience Research*. 2015; 93 (8): 1165-1183. doi: 10.1002/jnr.23529.
11. Malakhov VO, Nosatov AV, Fisun AI, inventors. *Sposib kompleksnogo likuvannya porushen mozkovogo krovoobigu* [A method of complex treatment of cerebrovascular disorders]. Ukrainian patent, no. 30703, 2008.

(received 25.08.2020, published online 29.09.2020)

(одержано 25.08.2020, опубліковано 29.09.2020)

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Відомості про авторів

Личко Володимир Станіславович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нейрохірургії та неврології, медичний інститут, СумДУ, вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, Україна, 40007 (e-mail: volodlychko@gmail.com)

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 29.08.2020. Формат 60x84/8
Папір офс. Друк офс.
Ум. друк. арк. 14,9. Обл.-вид. арк. 15,9.
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.