

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022, Vol. 18, № 3

Medical Science of Ukraine. 2022, Vol. 18, № 3



ISSN 2664-472X



9 772664 472004



18

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2022, Vol. 18, No. 3

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 IIP dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zemskov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kanyura O. A., Babel N. (Germany)

Members of the editorial board:
Gruzeva O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babel N. (Germany), Kulchytsky V. A. (Belarus), Srivastava H. M. (Canada), Shamsi Sh. (India), Kafipour R. (Iran), Omelchuk S. T., Zakharash U. M., Ziablitshev S. V., Nizhenkivska I. V., Khaytovych M. V., Iaremenko O. B., Natrus L.V., Dyndar O. A., Guryanov V.G., Chaly K. O., Dzhus M.B., Panova T. I., Zhegulovych Z. E., Zhaboedov D. G., Ventskiivskiy B. M., Mykhailachenko B. V., Ushko Ia. A., Nishkumay O. I., Netyazhenko N. V., Kulbashna Y. A., Vygovska O. V. (Ukraine)

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine (category «B»), which are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).

Branch of science – medical sciences in the following specialties:

221 – Dentistry
222 – Medicine
224 – Technologies of medical diagnostics and treatment
225 – Medical psychology
226 – Pharmacy, industrial pharmacy
227 – Physical therapy, occupational therapy
228 – Pediatrics
229 – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 26th of November, 2020, No. 1471 (Appendix 3, paragraph 44)
Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374
The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 18th of November, 2009, № n 1-05/5

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26

Web-site: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu34@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff.
In case of reprinting the reference is required.

Signed for print on September 27, 2022
Conditional printed sheets 9,9. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House Helvetica
Ukraine, Odesa, street Inglezi, 6/1
Phone: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Certificate of the subject of publishing
DK № 7623 dated June 22, 2022.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медицина наука України
2022, Т. 18, № 3

Свідоцтво про державну реєстрацію
KB № 21521-11421 IIP від 18.08.2015

Періодичність видання:
1 раз на квартал
Галузь науки: медична
Категорія: Б
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Земсков С. В.

Заступники редактора:
Канюра О. А., Babel N. (Німеччина)

Члени редколегії:
Gruzeva O. V. (Швеція), Grando S. O. (США), Babel N. (Німеччина), Кульчицький В. А. (Білорусь), Srivastava H. M. (Канада), Shamsi Sh. (Індія), Кафіпур Р. (Іран), Омельчук С. Т., Захараш Ю. М., Зябліцев С. В., Ніженківська І. В., Хайтович М. В., Яременко О. Б., Натрус Л. В., Диндар О. А., Гур'янов В. Г., Чалий К. О., Джус М. Б., Панова Т. І., Жегулович З. Є., Жабосдов Д. Г., Венцківський Б. М., Михайліченко Б. В., Ушко Я. А., Нішкумай О. І., Нетяженко Н. В., Кульбашна Я. А., Виговська О. В. (Україна)

Журнал «Медицина наука України» включено в категорію «Б» – перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у галузі «Медицина», спеціальності:

221 – стоматологія
222 – медицина
224 – технології медичної діагностики та лікування
225 – медична психологія
226 – фармація, промислова фармація
227 – фізична терапія, ерготерапія;
228 – педіатрія;
229 – громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020, № 1471 (Додаток 3, пункт 44)
Наказ Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017, № 374
Постанова Президії Вищої Атестаційної Комісії України від 18.11.2009, № n 1-05/5

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (095) 244-27-26 (секретар)

Сайт видання: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu 34@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції.
При передруку посилання обов'язкове.

Підписано до друку 27.09.2022
Ум. друк. арк. 9,9. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим. Зам. 28-03.
Надруковано у ТОВ «Видавничий дім «Гельветика»
Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефони: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022. Т. 18, № 3

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Почуєва Т.В., Філатова Г.А., Самусенко С.О., Філатова І.В., Бобрусь А.Б. Кластерний аналіз як метод перевірки гіпотези про наявність впливу порушень метаболізму глюкози на перебіг гострого середнього отиту у дорослих

Мозирська О.В., Слюсар Н.А. Значення поліморфізму TOLL-подібного рецептора-2 rs4696480 у розвитку харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом

Бойко Ю.І., Москалюк В.Д. Навантаження ВІЛ у крові та лікворі при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях

Москалюк В.Д., Рудан І.В. Висліди хронічних гепатитів В і С при ВІЛ-інфекції

Рушай А.К., Байда М.В., Мартинчук О.О., Мусієнко О.С. Параметри жорсткості різних модифікацій кільцевих фіксаторів

Пасько В.С. Особливості показників добового моніторингу артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії різних вікових груп

Стоянов О.М., Вастьянов Р.С., Сон А.С., Калашніков В.Й., Грузевський О.А., Дарій В.І., Олійник С.М. Можливості корекції когнітивного дефіциту при інсульті в осіб, які перенесли COVID-19

Храмцов Д.М., Стоянов О.М., Грузевський О.А., Шевчук Г.Ю. Комплексна нейрореабілітація постінсультних хворих

CONTENT

CLINICAL MEDICINE

Pochuieva T.V., Filatova A.A., Samusenko S.O., Filatova I.V., Bobrus A.B. Cluster analysis as a method for testing the hypothesis about the influence of glucose metabolism disorders on the course of acute otitis media in adults

Mozyrskaya O.V., Slusar N.A. Significance of TOLL-like receptor-2 polymorphism rs4696480 for the development of food allergy in children with atopic dermatitis

Boiko Yu.I., Moskaliuk V.D. Blood and cerebrospinal fluid HIV load in patients with HIV-associated neurological disorders

Moskaliuk V.D., Rudan I.V. Investigations of chronic hepatitis B and C in HIV- infection

Rushai A.K., Baida M.V., Martinchuk A.A., Musienko O.S. Stiffness parameters of various modifications of ring fixator

Pasko V.S. Peculiarities of 24 hour blood pressure monitoring indices in II stage hypertensive patients of different age groups

Stoyanov O.M., Vastyanov R.S., Son A.S., Kalashnikov V.Y., Hruzevskyi O.A., Dariy V.I., Oliynyk S.M. Possibilities for correcting cognitive deficits in stroke in people who have had COVID-19

Khramtsov D.M., Stoyanov O.M., Hruzevskyi O.A., Shaevchuk H.Yu. Complex neurorehabilitation of post-stroke patients

МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Місюра О.М., Сова В.А., Анопрієнко О.В.,
Судика О.С., Меркотан А.І., Хайтович М.В.
Емоційний стан дітей України, які зазнали впливу
впливу воєнних факторів на окупованій території

ФАРМАЦІЯ

Темірова О.А., Хайтович М.В., Крат Ю.О.
Соціологічне дослідження ролі фармацевтичної
опіки при відпуску лікарських засобів для
профілактики та лікування вугрової хвороби

**ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ,
ЕРГОТЕРАПІЯ**

Сологуб О.В., Ульяницька Н.Я., Якобсон О.О.,
Ушко Я.А., Сітовський А.М., Шевчук Т.Я.
Біомеханіка кровообігу підлітків різних медичних
груп фізичного виховання

ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я

Антоненко А.М., Ваврієвич О.П., Шпак Б.І.,
Ткаченко І.В., Омельчук С.Г. Прогнозування
небезпеки впливу інсектицидів-авермектинів
на здоров'я людини при споживанні рослинних
продуктів, вирощених при застосуванні препаратів
на їх основі

Ібрагімова І.В., Ваврієвич О.П., Антоненко А.М.,
Омельчук С.Т., Бардов В.Г. Токсиколого-гігієнічна
оцінка нової діючої речовини класу аверсектинів –
мілбемектину і препарату на його основі мілбенек
1 %, КЕ

Bamigbala O.A., Ojetunde A.O., Okorie C.E.
Knowledge of ovulatory cycle and associated factors
among reproductive age women in Nigeria

ОГЛЯДИ

Хайтович М.В., Пінський Л.Л., Темірова О.А.,
Потаскалова В.С., Савельєва-Кулик Н.О.,
Половинка В.О. Викладання в Європі клінічної
фармакології на додипломному етапі студентам
медикам: сучасні тренди та перспективи. Огляд

MEDICAL PSYCHOLOGY

60 Misiura O.M., Sova V.A., Anoprienko O.V.,
Sudyka O.S., Merkotan A.I., Khaitovych M.V. Emotional
state of children of Ukraine who were affected by war
factors in the occupied territory

PHARMACY

66 Temirova O.A., Khaitovych M.V., Krat Ju.O.
Sociological study of the role of pharmaceutical care
in the dispensing of medicines for the prevention and
treatment of acne

**PHYSICAL THERAPY,
OCCUPATIONAL THERAPY**

73 Sologub O.V., Ulianytska N.Ya., Yakobson O.O.,
Ushko Ia.A., Sitovskiy A.M., Shevchuk T.Ya.
Biomechanics of blood circulation of teenagers
in different medical groups of physical education

PUBLIC HEALTH

83 Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Shpak B.I.,
Tkachenko I.V., Omelchuk S.T. Prediction of the
avermectin insecticides hazardous effect on human
health when consuming plant products grown
with the application of formulations based on them

87 Ibrahimova I.V., Vavrinevych O.P., Antonenko A.M.,
Omelchuk S.T., Bardov V.H. Toxicological and hygienic
assessment of the new active ingredient of the aversec-
tins class - milbemectin and the formulation based on it
milbeknok 1%, CE

94 Bamigbala O.A., Ojetunde A.O., Okorie C.E.
Knowledge of ovulatory cycle and associated factors
among reproductive age women in Nigeria

REVIEW

103 Khaitovych M.V., Pinsky L.L., Temirova O.A.,
Potaskalova V.S., Saveliieva-Kulyk N.O.,
Polovinka V.O. Teaching clinical pharmacology of
undergraduate medical students in Europe: current
trends and prospects. Review

КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ ЯК МЕТОД ПЕРЕВІРКИ ГІПОТЕЗИ ПРО НАЯВНІСТЬ ВПЛИВУ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ У ДОРОСЛИХ

¹ Почуєва Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4138-7091>

¹ Філатова Г.А. <https://orcid.org/0000-0002-7480-754X>

² Самусенко С.О. <https://orcid.org/0000-0002-4567-926X>

¹ Філатова І.В. <https://orcid.org/0000-0002-8600-1463>

¹ Бобрусь А.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7699-1002>

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Харківська міська клінічно лікарня № 30», Харків, Україна

feelatowa@gmail.com

Актуальність. Існує клінічна необхідність підвищення ефективності діагностики і лікування гострого середнього отиту (ГСО) з сучасних позицій персоналізованої медицини і доцільністю статистичної перевірки вірності гіпотези про наявність впливу порушень метаболізму глюкози на формування клініко-патогенетичних особливостей перебігу ГСО у дорослих.

Ціль: провести статистичну перевірку гіпотези про наявність впливу порушень вуглеводного обміну на несприятливий перебіг ГСО на основі кластерного аналізу і визначити його інформативність.

Матеріали та методи. До кластерного аналізу включені 73 пацієнта з ГСО: 1 група (n=17) – пацієнти із ГСО, 2 (n=15) – хворі із ГСО за наявності патології біляносових пазух, 3 (n=20) – хворі із ГСО на тлі цукрового діабету 2 типу (ЦД2), 4 (n=21) – пацієнти із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози.

Окрім загальноклінічного обстеження, визначали вміст HbA_{1c}, паратгормону, остеокальцину, загального кальцію, ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП-α, та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Кластерний аналіз на основі лабораторних показників проводили ієрархічним методом із застосуванням ітераційного алгоритму к-середніх та попередньою стандартизацією даних.

Результати. Перевірку гіпотези проводили на рівні стратифікації хворих в 4 та 2 кластери. В першому випадку до І, ІІ, ІІІ і ІV кластеру увійшли відповідно 28,8 %, 31,5 %, 15,6 % та 24,6 % із загальної кількості хворих. Пацієнти із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози переважно увійшли до І та ІІ кластеру, складаючи 51,2 % і 69,5 % контингенту кластерів, відповідно, при тому, що в І кластері переважали пацієнти із ЦД2, а в ІІ – хворі із транзиторними порушення метаболізму глюкози (61,9 % та 62,5 %), 72,7 % та 94,4 % пацієнта із ГСО за відсутності порушення метаболізму глюкози були стратифіковані в ІІІ та ІV кластери.

Аналіз лабораторних показників із застосуванням алгоритму к-середніх показав наявність загальної тенденції відмінності зростання вмісту глюкози, HbA_{1c}, паратгормону, ФНП-α та ЛПНЩ у пацієнтів із ГСО І та ІІ кластерів при збільшенні рівнів остеокальцину, кальцію та ІЛ-4 у хворих в ІІІ та ІV кластерах із наявністю достовірної різниці (p<0,05).

На рівні групування пацієнтів в два кластери, до І кластеру увійшли 41,9 % хворих із загальної кількості за наявності у всіх порушень метаболізму глюкози (із них у 57,6 % мав місце ЦД2 і 43,3 % – транзиторні порушення метаболізму глюкози). До ІІ кластеру (58,9 % хворих) були віднесені всі пацієнти із ГСО без порушень метаболізму глюкози, що склало 74,4 % в його структурі і 25,6 % хворих із порушенням метаболізму глюкози (6,97 % на тлі ЦД2 і 18,6 % при транзиторних порушеннях).

Алгоритм к-середніх виявив достовірне розмежування кластерів за всіма 9 досліджуваними показниками, яке полягало в зростанні вмісту глюкози, HbA_{1c}, рівнів паратгормону, ІЛ-6, ФНП-α та ЛПНЩ і зниженні показників остеокальцину, кальцію та ІЛ-4 в І кластері, порівняно до ІІ. Відмінність показників на рівнях група-група, група-кластер та кластер-кластер виявило достовірну різницю в першому та третьому випадках (за винятком остеокальцину) та її відсутність на рівні група-кластер (за винятком паратгормону для І кластеру, p<0,01 і глюкози та HbA_{1c} для ІІ кластеру, p<0,05).

Висновки. Проведений кластерний аналіз підтвердив гіпотезу про вплив порушень метаболізму глюкози на особливості патогенезу ГСО у дорослих, за лабораторними показниками. Принципове значення наявності або відсутності порушення метаболізму глюкози у пацієнтів із ГСО підтверджується при стратифікації хворих у два кластери. Так, всі пацієнти без порушень метаболізму глюкози увійшли до одного (ІІ) кластеру. Контингент хворих із порушенням метаболізму глюкози виявився неоднорідним при тому, що І кластер склали лише пацієнти із порушенням метаболізму глюкози, але 15 % хворих на тлі ЦД2 і 38,1 % пацієнтів на тлі транзиторних порушень увійшли до ІІ кластеру. Тому для підвищення якості діагностики несприятливого перебігу гострого середнього отиту на тлі порушень метаболізму глюкози необхідно доповнити досліджувані лабораторні показники інформативними клінічними критеріями. В якості маркера відмінного перебігу ГСО на тлі порушення метаболізму глюкози можна запропонувати рівень паратгормону, а також комбінацію вмісту ІЛ-6, ФНП-α та ЛПНЩ.

Ключові слова: гострий середній отит, порушення метаболізму глюкози, кластеризація, паратгормон, ФНП-α, ліпопротеїди низької щільності.

Актуальність. Сучасною загальною стратегією діагностики, лікування і профілактики захворювань є персоналізована медицина, яка базується на урахуванні індивідуальних молекулярно-генетичних і морфо-функціональних особливостей

пацієнта [1, 2, 3]. Результати персоналізованого підходу наочно демонструють гетерогенність більшості захворювань та наявність патогенетичних відмінностей, які залежать як від генетичних факторів, так і від функціонування гомеостатичних

ланок організму, впливу екзогенних та ендогенних факторів [4, 5, 6]. Відсутність орієнтації і врахування індивідуально зумовлених важелів, певною мірою, знижує ефективність лікування і пояснює дані літератури про стабільність показників захворюваності на гострий середній отит (ГСО) із періодичним зростанням і його ускладненого перебігу на тлі сучасних медичних досягнень і поглибленого вивчення основних класичних ланок етіології і патогенезу [7, 8, 9]. Крім того, дані літератури про відмінний перебіг ГСО у дорослих, вірогідно, зумовлений модифікацією функціонування основних ланок гомеостазу під впливом коморбідності, яка збільшується з віком, особливостями протизапальної та імунної відповіді і станом фізіологічних систем [10, 11, 12, 13].

Нашими попередніми дослідженнями встановлено формування певного прозапального фону в клінічному портреті пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) за відсутності захворювань ЛОР-органів, що може бути впливовим ендогенним фактором в патогенезі ГСО. Клінічним підтвердженням є значення гіперглікемії в розвитку внутрішньочерепних ускладнень ГСО, вплив гіперглікемії та процесів глікозування на формування особливостей перебігу ГСО з активізацією резорбції кісткової тканини та ознаками латентного мастоїдиту [14].

З цих позицій та з урахуванням визначення поняття «ендотип» будь-яке захворювання може розглядатись як певний набір ендотипів, кожен із яких характеризується індивідуально зумовленим морфофункціональним реагуванням на етіологічний фактор та особливостями патогенетичних процесів. Тобто при ГСО в залежності від особливостей гомеостазу, зокрема – порушень вуглеводного обміну, може формуватись різна за характером реагування патогенетична відповідь. Проведене нами попереднє дослідження клініко-лабораторних і інструментальних показників у 140 пацієнтів із ГСО, рандомізованих в 4 групи в залежності від етіологічного фактора і наявності порушень метаболізму глюкози виявило відмінності клінічного перебігу та лабораторних показників у пацієнтів із ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну порівняно до хворих із ГСО без означених порушень [10, 14]. Тому на основі проведених досліджень була сформульована гіпотеза про патогенетичний вплив як цукрового діабету саме 2 типу, так і транзиторних порушень метаболізму глюкози на формування відмінного перебігу ГСО у дорослих.

Оскільки в цілому ендотипи можуть бути визначені як кластери різних ознак захворювання

(клінічних, лабораторних та індивідуальної відповіді), є доцільним застосування кластерного аналізу – методу, який дозволяє за особливостями розподілу досліджуваних показників виділити групи хворих із подібними характеристиками, і тому є придатним для перевірки гіпотези [15, 16, 17].

Ціль: перевірка гіпотези про вплив порушень метаболізму глюкози на формування особливостей перебігу ГСО на основі кластерного аналізу із наступною характеристикою груп за лабораторними показниками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В загальному дослідженні прийняли участь 140 пацієнтів віком від 18 до 79 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КНП «МКЛ № 30» в 2018-2020 роках з приводу ГСО (шифр Н.65.0 за МКХ 10). Серед хворих більшість склали жінки (у співвідношенні 1,5:1). Всі пацієнти з урахуванням мети і завдань дослідження, етіологічного фактору та коморбідності були розділені на 4 групи. 1 групу склали 36 пацієнтів із ГСО за відсутності порушень вуглеводного обміну і патології біляносових пазух, до 2 групи увійшли 29 хворих із ГСО за наявності патології біляносових пазух та за відсутності порушень вуглеводного обміну, до 3 групи були віднесені 37 пацієнтів із ГСО на тлі ЦД2, в 4 групу рандомізовано 38 хворих із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози [18].

Всім хворим було проведено загальноклінічне обстеження. Для дослідження особливостей патогенезу ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози були сформовані фокусні групи із вищезазначених загальних груп клінічного обстеження таким чином, що в 1, 2, 3 та 4 групу увійшли 17, 15, 20 та 21 хворий із ГСО, відповідно. Деталі методології і дані по статистичному контролю відповідності фокусних груп клінічним були опубліковані нами раніше [14]. Для типування хворих із ГСО методом кластерного аналізу були обрані, досліджувались і враховувались 9 параметрів: показники вуглеводного обміну (вміст глюкози, рівень глікозилизованого гемоглобіну – HbA1c), ліпідного обміну (ліпопротеїди низької щільності – ЛПНЩ), показники метаболізму кісткової тканини (рівень паратгормону, остеокальцину, загального кальцію) і цитокіновий профіль по вмісту ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП-α.

Статистичний аналіз був проведений за допомогою пакетів статистичних програм «Exel 2019» (Microsoft), «Statistica 10/0» (StatSoft). Безперервні змінні величини представлені у вигляді середнього

(М) та довірчих інтервалів із заданою надійністю $\gamma=0.95$ (95 % ДІ). Достовірність відмінностей за окремими показниками вибірок перевірялась за критеріями Пірсона та Манна-Уїтні. Критичним рівнем значущості при перевірці статистичних гіпотез вважали рівень $p<0,05$.

Кластерний аналіз проводився за допомогою ієрархічного агломеративного методу Уорда, який розбиває сукупність даних на більшу кількість дрібних кластерів, та ітераційного алгоритму k-середніх. Для вирішення проблеми неоднорідності одиниць виміру параметрів на першому етапі застосовували стандартизацію змінних.

Оптимальну кількість кластерів визначали візуальним аналізом результатів ієрархічної кластеризації – дендрограми, на рівнях за графічним зображенням списку поєднання параметрів методом Уорда.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результат роботи алгоритму ієрархічної кластеризації наведений на графіку у вигляді вертикальної дендрограми (рис. 1).

Визначення оптимальної інформативної кількості кластерів було проведено на основі покрокової зміни міжкластерної відстані. В якості достатньої вважалась кількість кластерів, що дорівнювала різниці кількості досліджуваних і кількості кроків, після якої міжкластерна відстань збільшувалась скачкоподібно. Зазначені

рівні перегину визначались на графіку поєднання параметрів методом Уорда (рис. 2).

На основі описаного підходу і за даними характеристиками можна виділяти 4 або 2 кластери на рівнях 14 та 20 по осі ординат, що відображується лініями А та Б відповідно на дендрограмі (рис. 1). Оскільки за етіологічним підходом та наявністю порушень метаболізму глюкози хворі були рандомізовані в 4 групи і попередні дослідження виявили (встановили) достовірну відмінність показників у хворих із порушенням метаболізму глюкози (3 та 4 групи) порівняно до пацієнтів із ГСО 1 та 2 груп, перевірку гіпотези проводили як при розподілі хворих на 4, так і при виділенні 2 кластерів.

З огляду на це, при аналізі стратифікації пацієнтів на першому етапі був закладений розподіл пацієнтів із ГСО на 4 кластери (рис. 3).

До I кластера був віднесений 21 хворий з порушенням метаболізму глюкози, що склало 28,76 % з усього контингенту досліджуваних і 51,2 % серед хворих із порушенням метаболізму глюкози, переважно пацієнтів із ЦД2 (61,9 % порівняно до 38,09 % серед пацієнтів із транзиторними порушеннями вуглеводного обміну).

В II кластері були 23 хворих на ГСО (31,5 % із 73 обстежених), при тому, що частка пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози склала 69,56 % із більшою питомою вагою серед них хворих 4 групи (62,5 %).

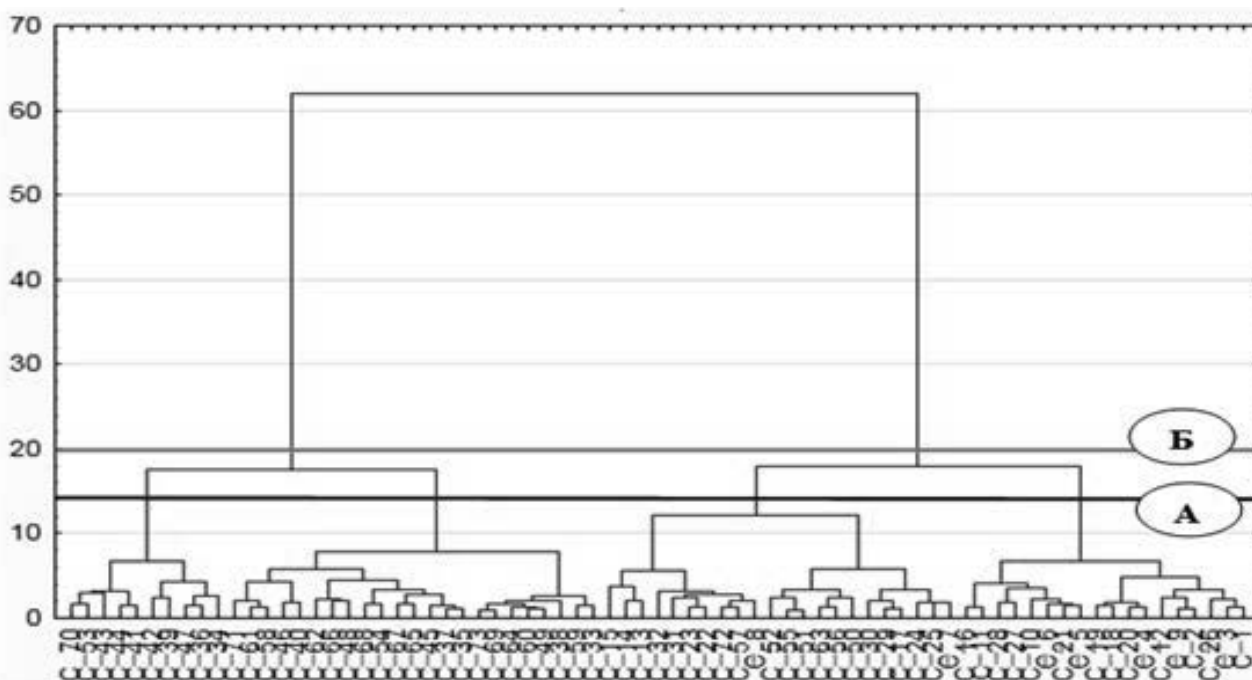


Рис. 1. Дендрограма ієрархічної кластеризації пацієнтів із гострим середнім отитом з урахуванням особливостей метаболізму глюкози

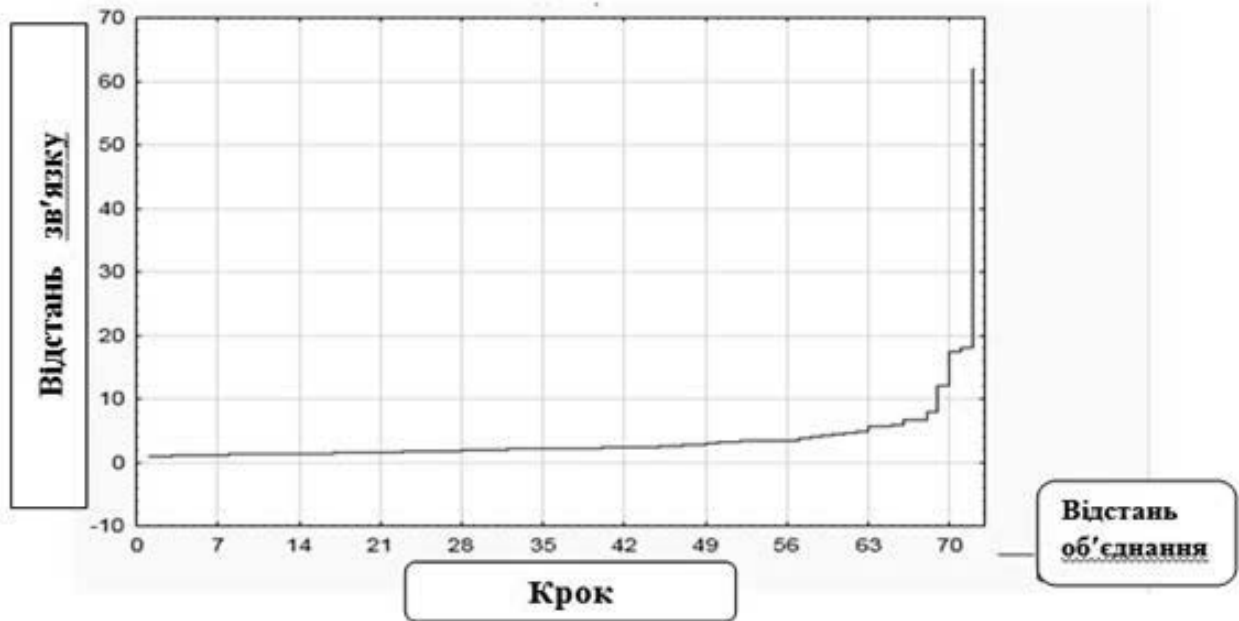


Рис. 2. Графічне зображення залежності об'єктів та відстані між ними при кластеризації методом Уорда

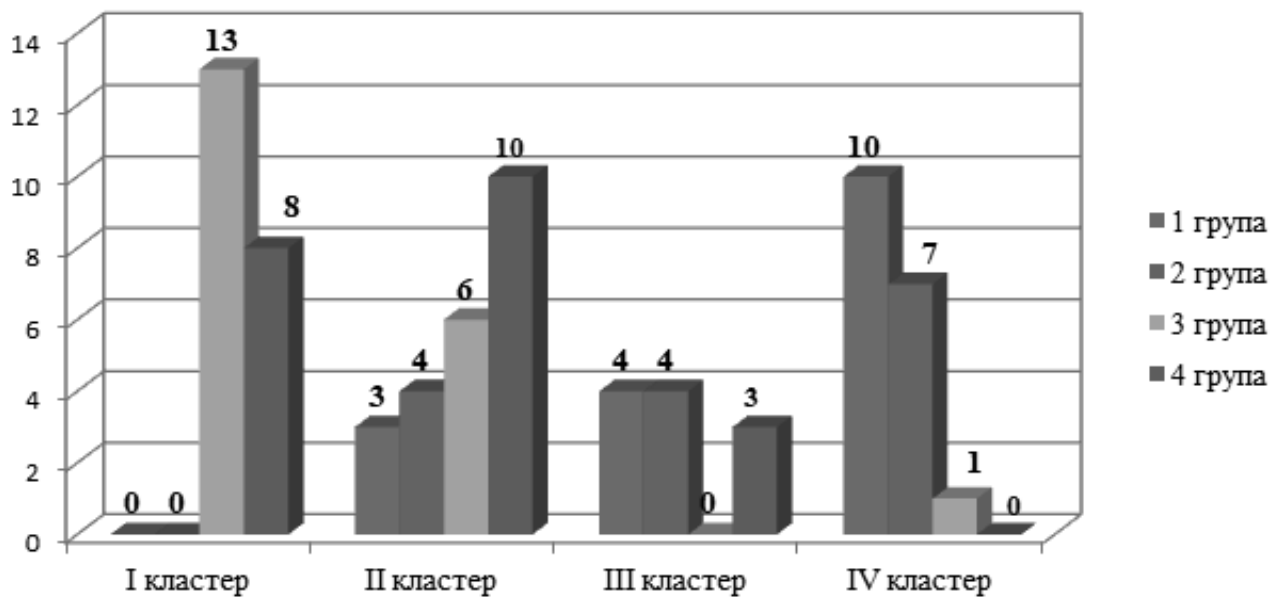


Рис. 3. Кластерний розподіл пацієнтів клінічних груп на рівні лінії «А» дендрограми

До IV кластеру увійшли 18 хворих із ГСО (24,55 % із загальної кількості). Відмінною особливістю виявилось заповнення його на 94,44 % пацієнтами 1 та 2 груп без клініко-анамнестичних ознак порушень вуглеводного обміну.

Найменшим за чисельністю виявився III кластер, який склали 11 хворих із ГСО (15,06 %) переважно за відсутності ознак порушень метаболізму глюкози (72,72 %).

На цьому етапі виникає питання стійкості знайденого кластерного рішення і загалом перевірка

стійкості кластеризації зводиться до перевірки її достовірності. Існує визнане правило – стійка типологія зберігається при зміні методів кластеризації. Результати ієрархічного кластерного аналізу частіше перевіряють ітеративним кластерним аналізом – методом k-середніх. Якщо при порівнянні групи збігаються більше, ніж на 70 % (понад 2/3 збігів), то кластерне рішення приймається.

Після проведення кластеризації методом k-середніх (рис. 4) встановлені певні відмінності сформованих груп за означеними показниками.

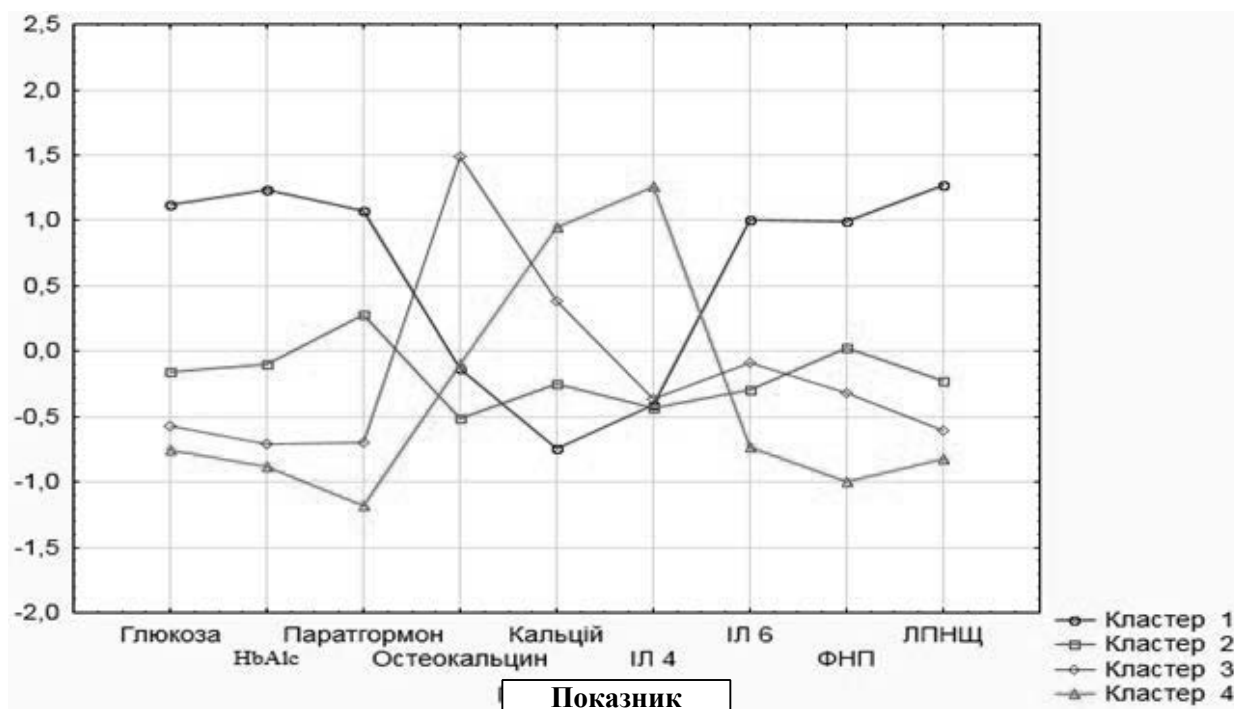


Рис. 4. Графічне відображення співвідношень стандартизованих досліджуваних показників у 4 кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом

Як видно з наведених даних, I та II кластер характеризуються більшими показниками вмісту глюкози та HbA1c, паратгормону, ФНП-α та ЛПНЩ, меншими рівнями остеокальцину та загального кальцію і ІЛ-4 порівняно до III та IV кластерів. Означена тенденція була максимально виразною у хворих із порушенням метаболізму глюкози в I кластері із відмінним значним зростанням рівня ІЛ-6. Показники і пацієнтів III та IV кластерів виявились відмінними із більш низьким рівнем глюкози, HbA1c, паратгормону, ІЛ-6, ФНП-α та ЛПНЩ і зростанням вмісту остеокальцину (максимально – в III кластері), кальцію та ІЛ-4 (максимально – в IV кластері) (табл. 1).

Аналіз достовірності різниці між лабораторними показниками у кластерах (табл. 2) свідчив, що за означеними вище тенденціями існують в переважній більшості достовірні відмінності показників, за винятком пацієнтів III та IV кластерів (відсутність достовірної різниці за 4 показниками) і II та III кластерів (відсутність різниці вмісту ІЛ-4, ФНП-α та ЛПНЩ).

Не виявлено різниці і між I та II кластерами щодо вмісту остеокальцину та ІЛ-4. Різниця між I та III, I та IV і II та IV кластерами була відсутня лише за одним показником (ІЛ-4, остеокальцин та ІЛ-6, відповідно).

Натомість аналіз дендрограми на рівні горизонтальної лінії В (рис. 1) візуалізує групування

пацієнтів із ГСО за досліджуваними лабораторними показниками у 2 кластери (рис. 5).

З точки зору належності пацієнтів до однієї із 4 клінічних груп, до I кластеру увійшли 41,9 % (30 хворих) із 73 пацієнтів в дослідженні при тому, що 57,6 % пацієнтів відносились до 3 групи із ГСО на тлі ЦД2, а 43,3 % склали хворі із порушенням метаболізму глюкози (4 група). Показовим було те, що жоден із пацієнтів 1 та 2 групи не увійшов до зазначеного кластеру.

До другого кластеру віднесені 43 хворих із ГСО (58,9 %) при тому, що внутрішня структура кластеру складалась переважно із пацієнтів 1 та 2 груп (74,4 %) і 25,58 % становили хворі із порушеннями метаболізму глюкози (6,97 % на тлі ЦД2 і 18,6 % із транзиторними порушеннями вуглеводного обміну). Визначальною особливістю структури II кластеру було 100 % входження пацієнтів 1 та 2 груп.

Дані візуального аналізу графіків кластеризації методом k-середніх на означеному рівні (рис. 6) виявилась виразна різниця досліджуваних показників у пацієнтів із ГСО I та II кластерів.

Тенденції відмінності, виявлені при розподілі пацієнтів в 4 кластери на цьому рівні були аналогічними, але були більш чіткими і простежувались за всіма 9 показниками, включаючи остеокальцин, кальцій, ІЛ-4, ІЛ-6 та ФНП-α, відмінність яких при розподілі на 4 кластери виявлялась не завжди.

Таблиця 1

Характеристика показників, отриманих методом k-середніх в кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом

Показник	Кластер 1 (n=21)	Кластер 2 (n=23)	Кластер 3 (n=11)	Кластер 4 (n=18)
Глюкоза крові (ммоль/л)	10,48 (8,86; 12,09)	6,54 (6,08; 7,01)	5,28 (4,58; 5,98)	4,73 (4,49; 4,96)
HbA1c (%)	10,07 (9,27; 10,87)	6,9 (6,45; 7,36)	5,46 (4,6; 6,3)	5,07 (4,68; 5,46)
Паратгормон (пкг/мл)	63,29 (61,62; 64,96)	47,5 (42,01; 52,9)	31,5 (24,6; 38,6)	24,93 (19,85;30,02)
Остеокальцин (нг/мл)	17,18 (14,63; 19,73)	14,92 (13,39;16,44)	26,87 (23,01;30,74)	17,38 (15,61;19,15)
Кальцій (ммоль/л)	1,98 (1,94; 2,01)	2,09 (2,02; 2,11)	2,24 (2,09; 2,39)	2,37 (2,25; 2,5)
ІЛ-4 (пкг/мл)	7,48 (7,1; 7,8)	7,44 (6,9; 7,9)	7,54 (6,9; 8,17)	9,87 (9,34;10,04)
ІЛ-6 (пкг/мл)	11,98 (11,05; 12,91)	9,05 (8,34; 9,75)	9,51 (8,0; 11,6)	8,07 (7,29; 8,84)
ФНП-α (пкг/мл)	11,78 (10,51; 13,06)	8,86 (8,2; 9,5)	7,79 (6,3; 9,2)	5,7 (4,9; 6,53)
ЛПНЩ (ммоль/л)	5,2 (4,88; 5,55)	3,2(2,86; 3,59)	2,73 (2,1; 3,6)	2,44 (2,1; 2,8)

Таблиця 2

Достовірність різниці показників при кластеризації в 4 групи

Показник	Достовірність різниці по кластерам					
	p1 (I-II кластер)	p2 (I-III кластер)	p3 (I-IV кластер)	p4 (II-III кластер)	p5 (II-IV кластер)	p6 (III-IV кластер)
Глюкоза крові	*	*	*	■	*	•
HbA1c	*	*	*	*	*	•
Паратгормон	*	*	*	*	*	•
Остеокальцин	•	*	•	*	•	*
Кальцій	■	■	*	■	*	•
ІЛ-4	•	•	*	•	▲	*
ІЛ-6	*	*	*	•	•	■
ФНП-α	*	*	*	•	*	▲
ЛПНЩ	*	*	*	•	*	▲

Примітки:

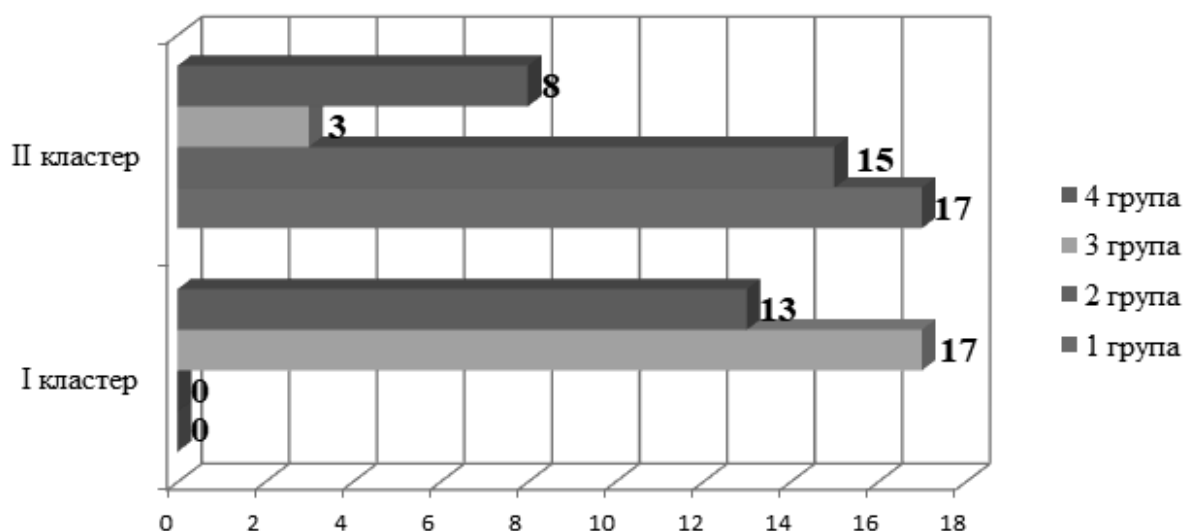
достовірність на рівні: * – $p<0,001$; ▲ – $p<0,01$; ■ – $p<0,05$; • – $p>0,05$.


Рис. 5. Кластерний розподіл пацієнтів клінічних груп на рівні лінії «Б» дендрограми

За отриманими даними переважного (73,17 %) розподілу пацієнтів 3 та 4 груп із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози в І кластер та 100 % належності хворих 1 та 2 груп до ІІ кластеру, а також враховуючи визначену нами раніше відсутність достовірної різниці більшості показників

у пацієнтів 1-2 та 3-4 груп, складається враження тотожності І кластера і 3+4 груп та ІІ кластера і 1+2 групи (дані наведені в таблиці 3).

Тому був проведений аналіз наявності достовірних відмінностей показників за критеріями: група-група, група-кластер і кластер-кластер.

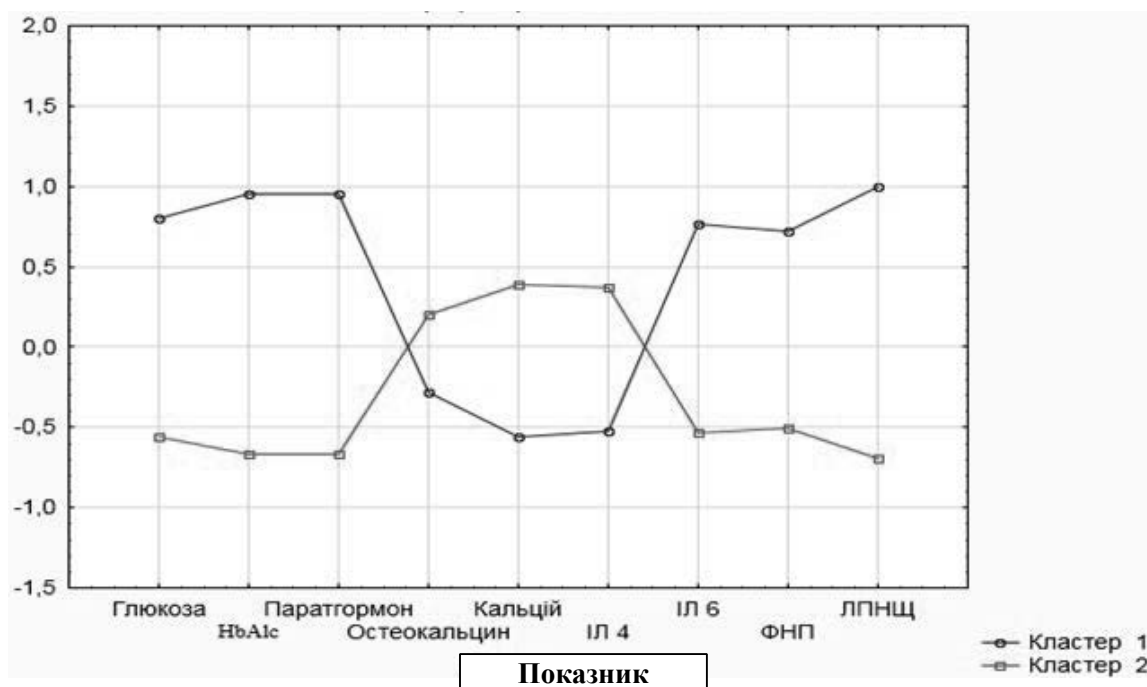


Рис 6. Графічне відображення співвідношень стандартизованих досліджуваних показників у 2 кластерах пацієнтів із гострим середнім отитом

Таблиця 3

Характеристика показників, отриманих методом к-середніх при стратифікації пацієнтів із гострим середнім отитом в 2 кластери порівняно до статистичних даних в групах

Показник	1А група	2А група	I кластер	II кластер
Глюкоза крові (ммоль/л)	8,69 (7,67;9,69)	4,9 (4,67;5,18)	9,48 (8,22;10,74)	5,23 (5,11;5,6)
HbA1c (%)	8,77 (8,19;9,36)	5,06 (4,8;5,31)	9,39 (8,71;10,06)	5,58 (5,25;5,91)
Паратгормон (пкг/мл)	54,6 (50,54;58,72)	30,5 (25,59;35,42)	61 (59,21;62,88)	32,2 (28,08;36,33)
Остеокальцин (нг/мл)	16,76 (15,2;18,33)	19,53 (17,08;21,98)	16,3 (14,32;18,24)	19,2 (17,26;21,07)
Кальцій (ммоль/л)	2,08 (2,03;2,14)	2,24 (2,14;2,34)	2,02 (1,98;2,062)	2,24 (2,16;2,32)
ІЛ-4 (пкг/мл)	7,53 (7,2;7,9)	8,74 (8,17;9,32)	7,31 (6,94;7,67)	8,59 (8,14;9,05)
ІЛ-6 (пкг/мл)	10,6 (9,89;11,33)	8,58 (8,01;9,15)	11,4 (10,69;12,18)	8,52 (8,06;8,99)
ФНП-α (пкг/мл)	10,38 (9,57;11,18)	6,71 (5,9;7,5)	11 (9,95;11,96)	7,24 (6,55;7,94)
ЛПНЦ (ммоль/л)	4,45 (4,13;4,77)	2,35 (2,18;2,52)	4,86 (4,54;5,18)	2,6 (2,41;2,8)

Група пацієнтів із ГСО та порушенням метаболізму глюкози включала пацієнтів 3 та 4 груп і зазначалась як група 1А, без порушень вуглеводного обміну – складалась із хворих 1 та 2 груп і зазначалась як група порівняння 2А для зручності, відповідно I та II кластерам.

Як свідчать дані таблиці 4, визначається суттєвий вплив порушень метаболізму глюкози на досліджувані показники у хворих із ГСО, що проявляється наявністю істотних відмінностей за 8 показниками, за винятком остеокальцину, у пацієнтів із ГСО на тлі порушень вуглеводного обміну (1 група) та без них (2 група). Ця тенденція – наявність достовірної відмінності за всіма 9 показниками – має місце при дослідженні різниці на рівні кластер-кластер. Відповідність група-клас-

тер характеризується тотожністю показників, за винятком паратгормону для порівняння 1 група-I кластер. Тому рівень паратгормону може бути певним маркером особливостей перебігу ГСО. Наявність відмінності 2 група-II кластер за показниками глюкози та глікованого гемоглобіну, вірогідно, зумовлена включенням до нього пацієнтів із порушенням вуглеводного обміну (3 пацієнта із ЦД2 і 8 пацієнтів із транзиторними порушеннями метаболізму глюкози).

Для візуалізації структури кластерів з урахуванням проведеної на клінічному етапі дослідження рандомізації пацієнтів в групи була побудована тривимірна модель діаграми розсіювання за параметрами: пацієнт-група-кластер (рис. 7).

Таблиця 4

Достовірність різниці показників при кластеризації в 2 групи

Показник	Достовірність різниці			
	p1 (1група-2група)	p2 (I-II кластер)	p3 (1група-I кластер)	p4 (2 група-II кластер)
Глюкоза крові	*	*	•	▪
HbA1c	*	*	•	▪
Паратгормон	*	*	▲	•
Остеокальцин	•	▪	•	•
Кальцій	▲	*	•	•
ІЛ-4	*	*	•	•
ІЛ-6	*	*	•	•
ФНП-α	*	*	•	•
ЛПНЩ	*	*	•	•

Примітки:

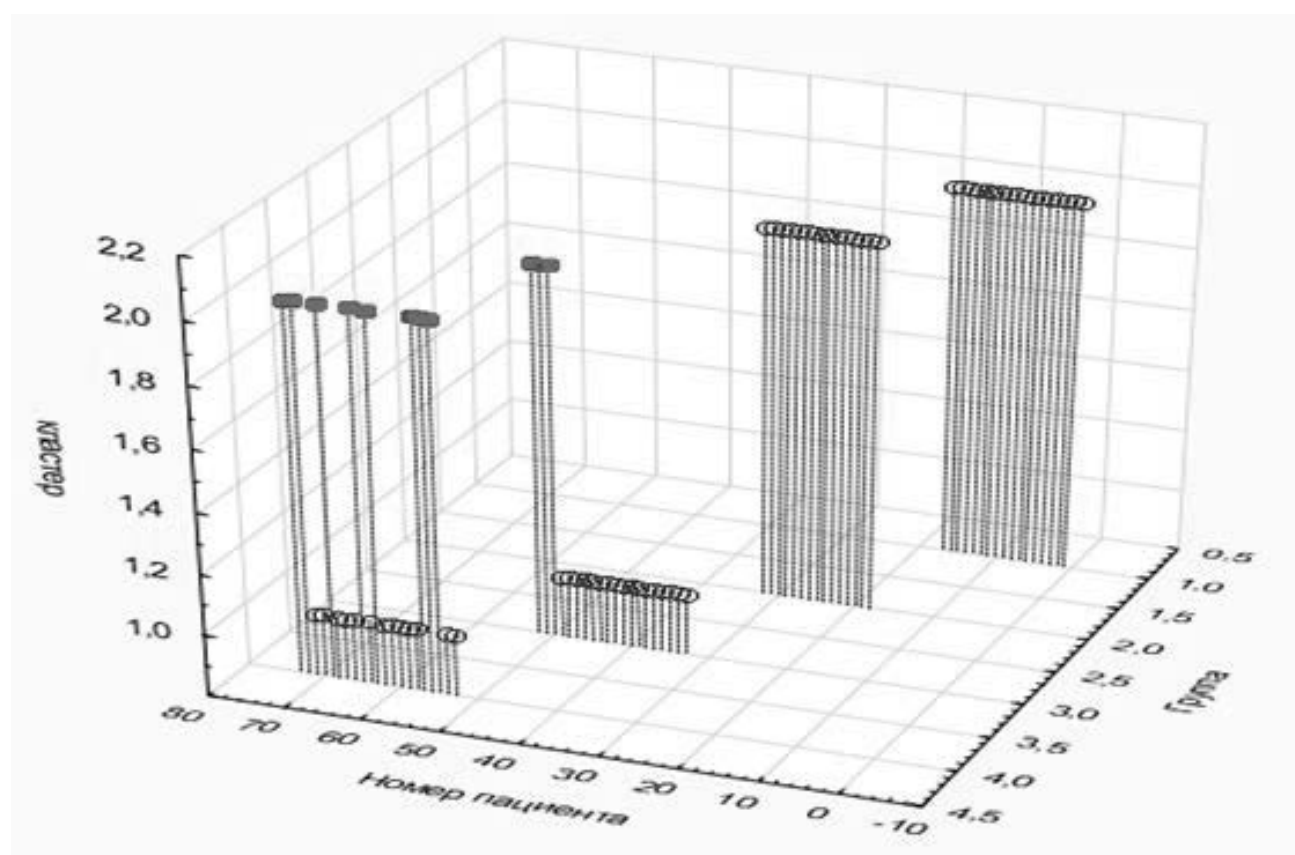
достовірність на рівні: * – $p < 0,001$; ▲ – $p < 0,01$; ▪ – $p < 0,05$; • – $p > 0,05$.


Рис. 7. Діаграма розсіювання входження пацієнтів у кластери згідно груп

Як видно на наведених діаграмах, пацієнти із ГСО без порушень метаболізму глюкози за досліджуваними критеріями (9 клінічними показниками) є близькими, або подібними, що призвело до розподілу їх в один кластер без виключень. При наявності порушень метаболізму глюкози структура та відповідність за критерієм група-кластер змінюється. На тлі цукрового діабету 2 типу (3 група) 3 пацієнта (15 %) в результаті кластеризації були віднесені до II кластеру. Найбільш різномірною виявилась група хворих із ГСО та

супутніми транзитними порушеннями метаболізму глюкози (4 група), 38,1 % пацієнти якої (8 осіб) за критеріями алгоритму статистичного аналізу були включені до II кластеру

На рівні об'єднання за 9 лабораторними показниками пацієнтів із ГСО в два кластери простежується більш чіткий розподіл хворих, в основі якого визначається принцип, закладений при рандомізації пацієнтів в клінічні групи. Так, хворі із ГСО без порушень метаболізму глюкози в 100 % увійшли до II кластеру, в той час, як контингент

пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози виявився більш різномірним за досліджуваними показниками, внаслідок чого 3 хворих третьої групи і 8 пацієнтів четвертої також увійшли до II кластеру.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що на основі досліджуваних лабораторних показників вдається виділити кластери відмінного патогенетичного перебігу ГСО у дорослих. Наявність і вплив означеної відмінності полягає в групуванні в різні кластери пацієнтів із ГСО на тлі порушень метаболізму глюкози і хворих із ГСО за відсутності означених порушень. Виявлена відмінність простежується при виділенні 4 кластерів, що проявляється достовірним підвищенням 5 показників (вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, паратгормону, ФНП- α та ЛПНЩ), зменшенням 3 із них (вмісту остеокальцину, загального кальцію та ІЛ-4) і достовірною відсутністю різниці між 2-3 та 3-4 кластерами за 4 показниками. Виразність відмінностей стає максимальною при стратифікації пацієнтів із ГСО досліджуваного контингенту в 2 кластери, що проявляється наявністю достовірної міжкластерної різниці ($p < 0,001$ та $p < 0,05$) всіх 9 показників при збереженні вищезазначених тенденцій (збільшення вмісту глюкози, глікозильованого гемоглобіну, рівнів паратгормону, ІЛ-6, ФНП- α та ЛПНЩ при зменшенні показників остеокальцину, загального кальцію та ІЛ-4) в I кластері порівняно до II.

ВИСНОВКИ

Кластерний аналіз виявився інформативним та ефективним статистичним методом перевірки і підтвердив гіпотезу про існування впливу порушень метаболізму глюкози на формування відмінного патогенетичного перебігу ГСО у дорослих.

Кластеризація результатів обстеження пацієнтів демонструє статистично значущий розподіл хворих в групі відповідно наявності або відсутності порушень метаболізму глюкози. Достовірна різниця показників у пацієнтів із ГСО визначається і на рівні виділення 4 кластерів, але більш чіткою за всіма 9 показниками вона визначається на рівні виділення 2 кластерів.

Відсутність достовірних відмінностей більшості показників за критерієм порівняння груп-кластер вказує на те, що виділення із загальної категорії пацієнтів із ГСО хворих із порушенням метаболізму глюкози патогенетично обумовлено.

Загальними рисами патогенезу ГСО у хворих на тлі порушень метаболізму глюкози є зростання рівня паратгормону, вмісту ІЛ-6, ФНП- α і ЛПНЩ

при зниженні вмісту остеокальцину, загального кальцію та ІЛ-4 порівняно до пацієнтів із ГСО за відсутності змін вуглеводного обміну.

В якості маркерів відмінного патогенетичного перебігу ГСО у хворих на тлі порушень метаболізму глюкози можна розглядати, перш за все, рівень паратгормону, вміст глікозильованого гемоглобіну, ФНП- α та ЛПНЩ.

При відсутності ознак порушень метаболізму глюкози контингент пацієнтів із ГСО, рандомізованих на основі клініко-етіологічного підходу в 1 та 2 групи, є однорідним із 100 % стратифікацією в II кластер. За наявності цукрового діабету саме 2 типу у пацієнтів із ГСО вірогідність відсутності вищезазначених змін показників знаходиться в межах 15 %. Найбільш неоднорідною за 9 досліджуваними показниками виявилась група пацієнтів із ГСО на тлі транзиторних порушень метаболізму глюкози із більшим відсотком пацієнтів (38,1 %), які увійшли в II кластер, що, вірогідно, сприяло зростанню достовірності відмінностей між кластерами за всіма показниками на цьому рівні. Тому перспективним напрямком подальших досліджень має бути визначення додаткових значимих клінічних факторів та їх бальна оцінка для більш ефективного визначення індивідуальної вірогідності впливу порушень метаболізму глюкози на формування відмінного перебігу ГСО у дорослих.

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

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

REFERENCES

1. Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. The IBC Workshop, London, UK, 1st May, 2002. *Expert Rev Mol Diagn.* 2002 Jul;2(4):299-301. DOI: 10.1586/14737159.2.4.299. View at: Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737159.2.4.299> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12138493/>
2. Salari P, Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. *Acta Med Iran.* 2017 Mar;55(3):209-217. View at: Publisher Site: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6215>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28282721/>
3. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018 Jun;109(6):952-963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
View at:
Publisher Site: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(18\)30407-2/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(18)30407-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29935653/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366451/>
4. Venkatachalapathy P, Padhilahouse S, Sellappan M, Subramanian T, Kurian SJ, Miraj SS, Rao M, Raut AA, Kanwar RK, Singh J, Khadanga S, Mondithoka S, Munisamy M. Pharmacogenomics and Personalized Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Potential Implications for Clinical Practice. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021 Nov 13;14:1441-1455. DOI: 10.2147/PGPM.S329787.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/pharmacogenomics-and-personalized-medicine-in-type-2-diabetes-mellitus-peer-reviewed-fulltext-article-PGPM>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803393/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8598203/>
5. Lesko LJ. Personalized medicine: elusive dream or imminent reality? *Clin Pharmacol and Ther*. 2007 Jun;81(6):807-16. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100204.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/sj.clpt.6100204>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505496/>
6. Richmond TD. The current status and future potential of personalized diagnostics: Streamlining a customized process. *Biotechnol Annu Rev*. 2008;14:411-22. DOI: 10.1016/S1387-2656(08)00015-X.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138726560800015X>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18606372/>
7. Rijk MH, Hullege S, Schilder AGM, Kortekaas MF, Damoiseaux RAMJ, Verheij TJM, Venekamp RP. Incidence and management of acute otitis media in adults: a primary care-based cohort study. *Fam Pract*. 2021 Jul 28;38(4):448-453. DOI: 10.1093/fampra/cmaa150.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/fampra/article/38/4/448/6121943?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506857/>
8. Tong S, Amand C, Kieffer A, Kyaw MH. Trends in healthcare utilization and costs associated with acute otitis media in the United States during 2008-2014. *BMC Health Serv Res*. 2018 May 2;18(1):318. DOI: 10.1186/s12913-018-3139-1.
View at:
Publisher Site: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3139-1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720156/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932897/>
9. Leskinen K, Jero J. Acute complications of otitis media in adults. *Clin Otolaryngol*. 2005 Dec;30(6):511-6. DOI: 10.1111/j.1749-4486.2005.01085.x.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-4486.2005.01085.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402975/>
10. Pochuieva TV, Filatova IV, Miroshnichenko OS, Filatova GA. [Clinical portrait of a patient with type 2 diabetes mellitus as the basis for the specific course of acute otitis media]. *Otolaryngology*. 2021; 6(4):14-25. [in Ukrainian]. DOI: 10.37219/2528-8253-2021-6-14
View at:
Publisher Site: http://www.lorlife.kiev.ua/2021614_eng.shtml
11. Kovalenko VM, Bortkevich OP [Comorbidity: identification, possible areas of diagnosis and treatment]. *Ukrainian Journal of Rheumatology = Ukrayins'kyi revmatologichnyy zhurnal*. 2019; 77(3) [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12426/komorbidnist-viznachennya-mozhlivynapryamki-dagnostiki-ta-likuvannya>
12. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A, Ntetu AL, Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004 Sep 20;2:51. DOI: 10.1186/1477-7525-2-51.
View at:
Publisher Site: <https://hql.o.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-2-51>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380021/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC526383/>
13. Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(5):367-375. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00306-5
View at:
Publisher Site: [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(97\)00306-5/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(97)00306-5/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9619963/>
Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435697003065>
 14. Pochuieva TV, Filatova GA. [Peculiarities of bone tissue metabolism in patients with acute otitis media with impaired carbohydrate metabolism]. *Otolaryngology.* 2022; 3-4(5): 23-35. [in Ukrainian]. DOI: 10.37219/2528-8253-2022-3-23
View at:
Publisher Site: http://www.lorlife.kiev.ua/2022323_eng.shtml
Scilit: <https://www.scilit.net/article/f6ec48b1c446a8ec598e1f7b00a88c1a>
 15. Montes-Jovellar L, Guillen-Grima F, Perez-Fernandez N. Cluster analysis of auditory and vestibular test results in definite Menière's disease. *Laryngoscope.* 2011 Aug;121(8):1810-7. DOI: 10.1002/lary.21844.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.21844>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792974/>
 16. Denton E, Price DB, Tran TN, Canonica GW, Menzies-Gow A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M, Perez de Llano L, Christoff G, Quinton A, Rhee CK, Brusselle G, Ulrik C, Lugogo N, Hore-Lacy F, Chaudhry I, Bulathsinhala L, Murray RB, Carter VA, Hew M. Cluster Analysis of Inflammatory Biomarker Expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Jul;9(7):2680-2688.e7. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.059.
View at:
Publisher Site: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(21\)00311-1/fulltext](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(21)00311-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744476/>
 17. Sharma A, Zheng Y, Ezekowitz JA, Westerhout CM, Udell JA, Goodman SG, Armstrong PW, Buse JB, Green JB, Josse RG, Kaufman KD, McGuire DK, Ambrosio G, Chuang LM, Lopes RD, Peterson ED, Holman RR. Cluster Analysis of Cardiovascular Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Potential Approach to Precision Medicine. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45(1):204-212. DOI: 10.2337/dc20-2806.
View at:
Publisher Site: <https://diabetesjournals.org/care/article-abstract/45/1/204/138975/Cluster-Analysis-of-Cardiovascular-Phenotypes-in?redirectedFrom=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716214/>
 18. Pochuieva T, Filatova A, Filatova I. Features of the clinical course of acute otitis media in patients with impaired carbohydrate metabolism. *EUREKA: Health Sciences.* 2022;1:17-29. DOI: 10.21303/2504-5679.2022.002280
View at:
Publisher Site: <http://journal.eu-jr.eu/health/article/view/2280>

Article history:
Received: 01.09.2022
Revision requested: 10.09.2022
Revision received: 18.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

CLUSTER ANALYSIS AS A METHOD FOR TESTING THE HYPOTHESIS ABOUT THE INFLUENCE OF GLUCOSE METABOLISM DISORDERS ON THE COURSE OF ACUTE OTITIS MEDIA IN ADULTS

¹ Pochuieva T.V., ¹ Filatova A.A., ² Samusenko S.O., ¹ Filatova I.V., ¹ Bobrus A.B.

¹ Kharkiv Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² Communal non-commercial enterprise «Kharkiv City Clinical Hospital № 30», Kharkiv, Ukraine

feelatowa@gmail.com

Relevance. Relevance of the research is caused by the clinical necessity to increase efficiency of diagnostics and treatment of acute otitis media (AOM) from the modern positions personalized medicine and the feasibility of statistical verification of the validity of the hypothesis about the influence of glucose metabolism disorders on the formation of clinical and pathogenetic features of acute otitis media in adults.

Objective. To carry out statistical verification of the hypothesis about the influence of carbohydrate metabolism disorders on the complicated course of AOM on the basis of cluster analysis and to determine its informativity.

Materials and methods. The cluster analysis included 73 with AOM. The 1 group (n=17) – patients with AOM; 2 group (n=15) – patients with AOM with presence of the sinus pathology; 3 group (n=20) – patients with AOM due to type 2 diabetes mellitus (DM2); 4 group (n=21) – patients with AOM due to transient glucose metabolism disorders. Apart from the clinical examination, all patients were tested for HbA_{1c}, parathormone, osteocalcin, total calcium, IL-4, IL-6, FNP- α , and low-density lipoproteins (LDL). Cluster analysis on the basis of laboratory indicators was performed by the hierarchical method using the iterative algorithm of k-means and prior standardization of the data.

Result. The hypothesis was tested at the level of stratification of patients into 4 and 2 clusters. In the first case, 28.8 %, 31.5 %, 15.6 %, and 24.6 % of the total number of patients were included in clusters I, II, III, and IV. Patients with AOM due to impaired glucose metabolism were predominantly in clusters I and II, comprising 51.2 % and 69.5 % of the cluster contingent respectively, while DM2 prevailed in cluster I and transient glucose metabolism disorders in cluster II (61.9 % and 62.5 % accordingly), 72.7 % and 94.4 % of patients with AOM without impaired glucose metabolism were stratified in clusters III and IV.

The analysis of laboratory indicators using the k-means algorithm showed a general tendency for the increase in glucose, HbA_{1c}, parathormone, TNF- α and LDL in patients with AOM in clusters I and II with increased levels of osteocalcin, calcium and IL-4 in patients in clusters III and IV with the presence of a significant difference ($p < 0.05$).

At the level of patients' grouping into two clusters, cluster I included 41.9 % of the total number of patients due to the presence of all glucose metabolism disorders (of these, DM2 occurred in 57.6 % and transient glucose metabolism disorders in 43.3 %). The II cluster (58.9 % of patients) included all patients with AOM without impaired glucose metabolism, accounting for 74.4 % of its structure, and 25.6 % of patients with impaired glucose metabolism (6.97 % for DM2 and 18.6 % for transient impairments).

The k-means algorithm revealed a clear and reliable distribution of clusters for all 9 studied indicators, which resulted in an increase in glucose content, HbA_{1c}, levels of parathormone, IL-6, TNF- α and LDL and decreased osteocalcin, calcium and IL-4 in I cluster compared to II. Differences in the indicators at the group-group levels, group-cluster and cluster-cluster revealed a sufficient difference in the first and third cases (with the exception of osteocalcin) and their absence at the group-cluster level (with the exception of parathormone for cluster I, $p < 0.01$ and glucose and HbA_{1c} for cluster II, $p < 0.05$).

Conclusion. The cluster analysis was informative and confirmed the hypothesis about the influence of glucose metabolism disorders on peculiarities of AOM pathogenesis in adults according to laboratory indices. The principal importance of the presence or absence of impaired glucose metabolism in patients with AOM is confirmed by stratification of patients into two clusters. Thus, all patients without glucose metabolism disorders were included in one (II) cluster. The contingent of patients with impaired glucose metabolism was not homogeneous, with cluster I comprising only patients with impaired glucose metabolism, but 15 % of patients with DM2 and 38.1 % of patients with transient disorders were in cluster II. Therefore, to improve the quality of diagnostics of complicated course of acute otitis media on the basis of glucose metabolism disorders it is necessary to supplement the laboratory indicators with informative clinical criteria. Parathormone level, as well as the combination of IL-6, TNF- α and LDL levels can be used as a marker of impaired glucose metabolism.

Key words: acute otitis media, impaired glucose metabolism, parathormone, clustering, TNF- α , low-density lipoproteins.

ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ TOLL-ПОДІБНОГО РЕЦЕПТОРА-2 RS4696480 У РОЗВИТКУ ХАРЧОВОЇ АЛЕРГІЇ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМ ДЕРМАТИТОМ

Мозирська О.В. <https://orcid.org/0000-0001-9936-8304>

Слюсар Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-7712-4461>

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

elenmoz85@gmail.com

Актуальність. Харчова алергія є одним з найпоширеніших хронічних захворювань у дітей. Toll-подібні рецептори (TLR) можуть мати унікальне значення в розвитку харчової алергії внаслідок їх експресії епітеліальними та дендритними клітинами кишківника.

Ціль: вивчити зв'язок поліморфізму rs4696480 у TLR2 та наявності харчової алергії у дітей, хворих на atopічний дерматит.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 103 хворих на atopічний дерматит і 84 здорові дитини. Генотипування поліморфізму проводили у групі хворих та контрольній групі за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі. Харчова сенсibiлізація встановлювалася шляхом визначення sIgE до харчових алергенів імунохемілюмінесцентним методом на приладі ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Швеція). Наявність харчової алергії було визначено шляхом докладної клінічної історії та огляду клінічних записів.

Результати. У підгрупі дітей з харчовою алергією у 9 дітей був AA генотип, 7 хворих мали гетерозиготний варіант, 3 дітей – TT генотип. Серед хворих без харчової алергії у 20 хворих виявлено AA генотип, 39 були гетерозиготами, 25 мали TT генотип. Оцінка відношення шансів (ВШ) продемонструвала, що AA генотип поліморфізму rs4696480 достовірно пов'язаний з розвитком харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом, ВШ=2,880 (1,0271-8,0757).

Висновок. Поліморфізм rs4696480 у гені TLR2 пов'язаний із розвитком харчової алергії в українських дітей з atopічним дерматитом.

Ключові слова: однонуклеотидний поліморфізм, Toll-подібний рецептор, харчова алергія, atopічний дерматит.

Актуальність. Харчова алергія (ХА) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань у дітей, і показники зростають у всьому світі [16]. Тенденції ХА викликали термінову потребу у вивченні специфічних механізмів алергії, що лежать в основі захворювання. IgE-залежна ХА значною мірою опосередковується Т-хелперами 2 типу (Th2), а активація диференціювання наївних Т-клітин (Th0) до Th2-клітин призводить до вивільнення цитокінів, включаючи IL4, IL5 та IL13 [17]. При вживанні алергенної їжі дендритні клітини захоплюють і транспортують антиген до лімфатичних вузлів, індукуючи Th2 диференціювання клітин.

Хоча всі рецептори розпізнавання мікробних патернів (PRR), ймовірно, мають певний зв'язок з толерантністю до їжі та презентації алергенів, Toll-подібні рецептори 2 типу (TLR2) можуть мати унікальне значення внаслідок їх експресії епітеліальними та дендритними клітинами кишківника [15]. Більш того, більшість комменсальних бактерій є грампозитивними і, таким чином, мають високу здатність до активації TLR2 [3].

TLR2 експресується широким спектром клітин, пов'язаних з розвитком імунної відповіді або

толерантності в слизовій оболонці, включаючи інтестинальні епітеліальні клітини, дендритні клітини, Т-клітини та В-клітини. Хоча активація цих TLR2-опосередкованих запальних реакцій адаптивна в контексті патогенної інфекції, на думку вчених, TLR2 можуть впливати на оральну толерантність до харчових продуктів та комменсальних бактерій [8, 15]. Регулювання проникності інтестинальних епітеліальних клітин та кишкової нервової системи залежить від TLR2.

Значення поліморфізму rs4696480 в гені TLR2 у розвитку алергічних захворювань вивчалось раніше, з суперечливими результатами. Так, було повідомлено про збільшення частоти виникнення А-алелі у позиції rs4696480 гена TLR2 серед дорослих німецьких пацієнтів з тяжким atopічним дерматитом (АД) (SCORAD > 50) порівняно з пацієнтами з легкою та помірною формою (SCORAD ~ 50) [11]. У іншому дослідженні повідомлено про зв'язок між поліморфізмом TLR2-16934A>T та астмою, візінгом, atopією або симптомами алергічного риніту у дітей фермерів [4]. Було припущено, що аллель Т у промоторній ділянці гена TLR2 має захисну дію проти цих захворювань. Інші дані [14] свідчать, що

TLR2-16934A аллель, можливо, є генетичним чинником сприйнятливості до АД. Також є дослідження [13], в якому продемонстрований зворотний зв'язок поліморфізму та тяжкості АД за шкалою SCORAD, супутньою астмою, обтяженим батьківським анамнезом, але не ХА.

Ціль: вивчити зв'язок поліморфізму rs4696480 у TLR2 з наявністю харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічні дані

Дослідження включало 103 хворих на АД (основна група) у віці від 6 місяців до 18 років (середній вік 6 [3;10]) з алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та МЦ «Алерголог» та 84 дитини у віці від 12 місяців до 18 років (середній вік 6 [5;9]) без алергічних захворювань на момент обстеження чи за даними анамнезу (контрольна група). Це дослідження було схвалено етичним комітетом НМУ імені О.О. Богомольця, всі пацієнти/батьки хворих дітей дали поінформовану згоду на участь.

Діагноз АД встановлювався за критеріями Hanifin&Rajka, за анамнезом пацієнта. Клінічні параметри пацієнтів включали вік, стать, вік початку захворювання та тяжкість АД, супутні алергічні захворювання, анамнез у батьків, загальний IgE та sIgE до харчових алергенів. Тяжкість АД оцінювали за допомогою індексу SCORing AD (SCORAD). SCORAD < 25 відповідав легкому АД, SCORAD від 25 до 50 – АД середнього ступеня тяжкості, а SCORAD > 50 – важкому АД.

Харчова сенсibiliзація встановлювалася шляхом визначення sIgE до харчових алергенів імунохемілюмінесцентним методом на приладі ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Швеція) із застосуванням відповідних реагентів. Результати класифікували за класами: 0 (менше 0,35 kU_I), 1 (0,35-0,7 kU_I), 2 (0,7-3,5 kU_I), 3 (3,5-17,5 kU_I), 4 (17,5-50 kU_I), 5 (50-100 kU_I) та 6 (100 kU_I). Клас 1 чи вище визначався як позитивний. Наявність ХА було визначено шляхом докладної клінічної історії та огляду клінічних записів.

Вибір однонуклеотидного поліморфізму (SNP)

Поліморфізм T16934A (rs4696480) був обраний для генотипування, оскільки, за літературними даними, трапляється у європейській популяції, вивчалася його роль при алергічних захворюваннях.

Виділення ДНК

Збір букального епітелію проводився з використанням букальних щіток з подальшим заморо-

жуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C. ДНК для генотипування екстрагували із зразків з використанням наборів NeoPrep 100 DNA (Лабораторія Неоген, Україна) відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою NanoDrop спектрофотометра ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США).

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)

Реакції ампліфікації проводили з використанням Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США), кінцевої реакції обсягом 20 мкл, що містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix (Applied Biosystems, США), assay C_27994607_10 і матричну ДНК (5' AAC3 Rev TLR2-R 5' AGCAGTTTATTGTGAGAATGAGTTT 3'). Ампліфікація фрагментів генів складалася зі стадії денатурації при 95°C протягом 20 с, а потім 40 циклів ампліфікації при 95°C протягом 3 і 60°C протягом 30 сек. Аналіз даних проводився з 7500 Fast Real-Time PCR Software.

Статистичний аналіз

Отримані дані обробляли статистично з використанням SPSS (версії 22.0) та програмного середовища R (версії 3.0). Для перевірки розподілу частот генотипів згідно із законом розподілу Харді-Вайнберга використовували SNPAnalyzer (веб-програмне забезпечення). Асоціацію кожного з поліморфізмів із ризиком виникнення АД та ХА досліджували за допомогою тесту χ^2 та відношення шансів (ВШ). Відмінність у розподілі генотипів вважалася статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кількість дітей, які мають харчову сенсibiliзацію та прояви ХА, становила 19 (18,4 %). Дані щодо поширеності сенсibiliзації та клінічні параметри докладно описані у попередній роботі [17].

Виявлено, що 29 дітей (28,2 %) основної групи та 23 (27,4 %) контрольної групи мали варіант AA ($\chi^2=0,182$, $p > 0,05$). 46 хворих (44,6 %) основної та 40 дітей (47,6 %) контрольної були гетерозиготами, ВШ=1,096 (0,549-2,191). У 28 пацієнтів (27,2 %) основної групи та у 21 дитини (25,0 %) контрольної групи був алельний варіант ТТ, ВШ=0,946 (0,430-2,078). Нами не було виявлено статистично значущої відмінності у розподілі генотипів rs4696480 у гені TLR2 у групі хворих на АД та контрольній групі (рис. 1).

У групі дітей із наявною ХА у 9 дітей (8,7 %) був АА генотип; 7 (6,8 %) мали гетерозиготний варіант, ВШ=1,072 (0,337-3,410); 3 (2,9 %) –

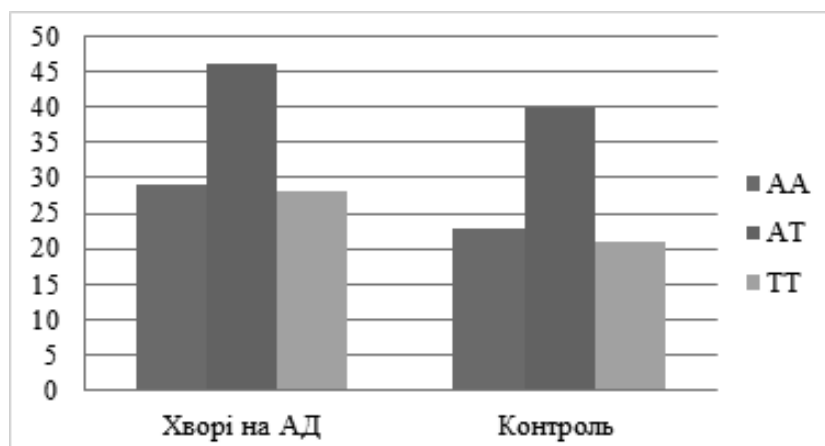


Рис. 1. Розподіл генотипів rs4696480 у гені TLR2 у дітей основної та контрольної груп, $p > 0,05$

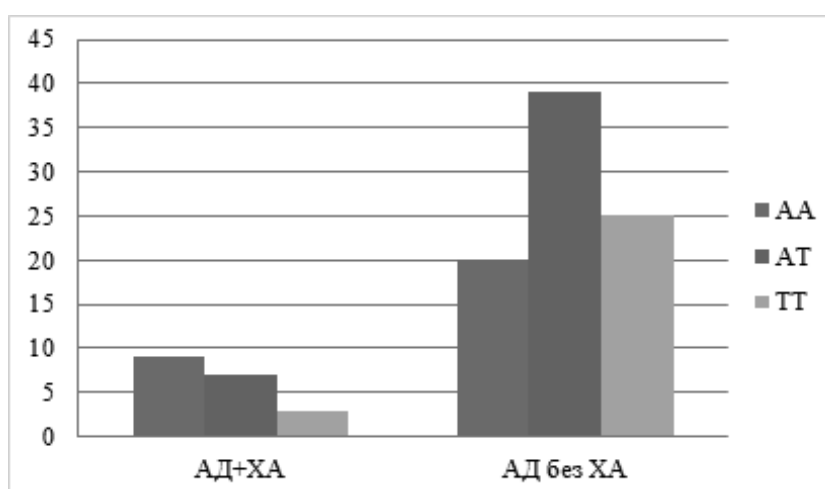


Рис. 2. Розподіл генотипів rs4696480 у гені TLR2 залежно від наявності харчової алергії (ХА) у дітей з atopічним дерматитом (АД), $p < 0,05$

ТТ генотип, ВШ=2,880 (1,0271-8,0757). Серед хворих на АД без ХА у 20 хворих (19,4 %) виявлено АА генотип, 39 (37,9 %) були гетерозиготами, 25 (24,3 %) мали ТТ генотип (рис. 2). Оцінка ВШ продемонструвала, що АА генотип поліморфізму rs4696480 достовірно пов'язаний з розвитком ХА у дітей з АД.

Поліморфізми в TLR2 пов'язують із порушенням імунної регуляції, зокрема, із запальними захворюваннями кишківника, бронхіальною астмою та atopічними захворюваннями [12]. Недавнє дослідження продемонструвало, що інтраназальна активація TLR2 одночасно з аерозолізованим алергеном сприяє експансії алерген-специфічних регуляторних Т-клітин і, відповідно, пригнічує астму у мишей [10]. Це узгоджується з попереднім спостереженням, що сублінгвальна терапія агоністом TLR2 одночасно з впливом алергену може знижувати гіперчутливість дихальних шляхів у мишей [8]. Численні дослідження показу-

ють, що стимуляція TLR2 із системним або мукозальним введенням синтетичних агоністів може запобігти індукції антигенпрезентуючих клітин Th2-поляризованої відповіді, тим самим зменшуючи кількість IgE-антитіл та алергенність на мишачих моделях астми. Хоча очевидно, що доставка агоністів TLR2 через слизову оболонку має проєктивне значення щодо астми у мишей, вплив активації TLR2 на антигенпрезентацію та толерантність до їжі вивчено мало. Цікаво, що багато поширених продуктів, таких як м'ясо, шоколад, йогурт і сир, містять активатори TLR2 [5].

Інтестинальні клітини і у тонкому, і у товстому кишечнику експресують TLR2, хоча розподіл та локалізація TLR2 (просвітна або апікальна) у середині клітини може відрізнятися. Крім того, цей рецептор експресується кількома традиційними імунними ефекторними клітинами. Відповідно, у тварин з TLR2-/- порушуються щільні зв'язки між епітеліальними клітинами [3]. Крім того,

стимуляція TLR2 сприяє щільному зв'язку, що може мати наслідки для розпізнавання їжі та антигенної дози, представленої Т-клітинами. Дефекти в TLR2 пов'язані із запальними захворюваннями кишечника [3] та невідповідними вродженими реакціями на пошкодження кишкової тканини у мишей [1]. І навпаки, кишкова регуляція на рівні Treg була незмінною у мишей з TLR2-/- у хронічній моделі запального захворювання кишківника [1]. Ці результати можуть підкреслити різницю в ролі TLR2 у хронічному запаленні та гострих запальних моделях, а також різні імунні клітини та медіатори, що керують цими моделями протягом відповідних періодів.

Еозинофіли є важливим аспектом хронічного алергічного захворювання, і TLR2 можуть мати ключове відношення до еозинофілії у слизовій оболонці в контексті алергії та шлунково-кишкового запалення. У дослідженнях на тваринах експресія та активація TLR2 були достатніми для полегшення рекрутингу еозинофілів та тканинної еозинофілії товстої кишки у контексті експериментального коліту. Аналогічно, залучення еозинофілів у стінку товстої кишки та наступні хронічні запальні реакції були TLR2-залежними під час паразитарної інфекції *Schistosoma mansoni* у мишей [9].

Причинно-наслідковий зв'язок досі не встановлений, але пацієнти з еозинофілії захворюваннями шлунково-кишкового тракту мають підвищену частоту астми та алергії, при цьому до 76 % пацієнтів мають позитивний результат шкірних тестів із харчовими алергенами.

Продemonстровано, що діти з алергією на горіхи мали значно меншу експресію TLR2 рецепторів порівняно з дітьми, які не мають ХА [12]. На мишачих моделях з індукованою овальбуміном ХА застосовували стахіоз, і внаслідок застосування полісахариду з лікувальною метою спостерігалось зниження рівня сироваткового імуноглобуліну Е, гістаміну, зникали симптоми алергії, покращувався баланс TH1/TH2 та підвищувався рівень експресії TLR2 [7].

Також вивчали, як специфічні пектинові структури можуть активувати передачу сигналів TLR2 і TLR4, експресованих поза клітинами, і цим стимулювати вроджені імунні реакції з метою моделювання імунної відповіді при запальних захворюваннях кишківника і т.д. [2]

У когорті з 159 італійських дітей-алергіків (102 з АД та 57 з ІгЕ-опосередкованою ХА) була досліджена асоціація одонуклеотидних поліморфізмів у TLR2 (R753Q) та у TLR4 (D299G), але доказів

кореляції між частотою поліморфізму TLR2 та/або тяжкістю екземи та ХА не було виявлено [6]. А в іншому дослідженні продемонстровано, що в підгрупі пацієнтів, які страждають на тяжку форму АД (SCORAD > 50), було значне збільшення частоти А-алелю в позиції 16934 гена TLR2 [11]. Інші ж вчені виявили зворотню асоціацію поліморфізму та тяжкості АД: поліморфізм у TLR2 16934A>Т був пов'язаний з тяжкістю за шкалою SCORAD, астмою, алергічним кон'юнктивітом або сімейним анамнезом atopії у тих пацієнтів з АД, які мали ІгЕ ≥ 106 МО/мл [13]. У проведеному нами дослідженні було виявлено, що 19 (18,4 %) дітей, хворих на АД, мали харчову сенсibilізацію та прояви ХА. Нами не було виявлено статистично значущої відмінності у розподілі генотипів rs4696480 у гені TLR2 у групі хворих на АД та контрольній групі ($\chi^2=0,182$, $p > 0,05$), але було продемонстровано вплив даного поліморфізму на розвиток ХА у дітей з АД. На нашу думку, генотип ТТ може мати протективне значення для розвитку ХА, сприяючи формуванню толерантності до харчових алергенів, у той час як генотип АА буде предиктором розвитку сенсibilізації до їжі.

ВИСНОВКИ

Поліморфізм rs4696480 у гені TLR2 пов'язаний з розвитком харчової алергії у дітей з atopічним дерматитом. Враховуючи функціональне значення rs4696480 поліморфізму для експресії TLR2, суперечливі дані про роль даного поліморфізму в наявності та тяжкості перебігу алергічних захворювань, доцільним є подальше дослідження його зв'язку з алергічними захворюваннями у більшій когорті дітей, залежно від різних фенотипів.

Подяка. Автори висловлюють подяку пацієнтам та їхнім сім'ям, а також колективу алергологічного відділення Київської міської дитячої клінічної лікарні № 2 та МЦ «Алерголог».

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дане дослідження не мало джерела фінансування.

REFERENCES

1. Aprahamian CJ, Lorenz RG, Harmon CM, Dimmit RA. Toll-like receptor 2 is protective of ischemia-reperfusion-mediated small-bowel injury in a murine model. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2008; 9(1):105-109. DOI: 10.1097/01.PCC.0000288717.44702.C0
View at:

- Publisher Site: https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2008/01000/Toll_like_receptor_2_is_protective_of.20.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17906593/>
2. Beukema M, Faas MM, de Vos P. The effects of different dietary fiber pectin structures on the gastrointestinal immune barrier: impact via gut microbiota and direct effects on immune cells. *Exp Mol Med*. 2020; 52(9):1364-1376. DOI:10.1038/s12276-020-0449-2
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s12276-020-0449-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32908213/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8080816/>
3. Cario E. Barrier-protective function of intestinal epithelial Toll-like receptor 2. *Mucosal Immunology*. 2008; 1(1):S62-S66. DOI: 10.1038/mi.2008.47
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/mi200847>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19079234/>
4. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander C, Nowak D, Martinez, ALEX Study Team. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(3):482-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.12.374
View at:
Publisher Site: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)03184-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)03184-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15007351/>
5. Erridge C. The capacity of foodstuffs to induce innate immune activation of human monocytes in vitro is dependent on food content of stimulants of Toll-like receptors 2 and 4. *British Journal of Nutrition*. 2011; 105(1):15-23. DOI: 10.1017/S0007114510003004
View at:
Publisher Site: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/capacity-of-foodstuffs-to-induce-innate-immune-activation-of-human-monocytes-in-vitro-is-dependent-on-food-content-of-stimulants-of-tolllike-receptors-2-and-4/D718D5E9F16F2F9E4075D32373C874BA>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20849668/>
6. Galli E, Ciucci A, Cersosimo S, Pagnini C, Avitabile S, Mancino G, Delle Fave G, Corleto VD. Eczema and food allergy in an Italian pediatric cohort: no association with TLR-2 and TLR-4 polymorphisms. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23(2):671-675. DOI:10.1177/039463201002300233
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/039463201002300233>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20646366/>
7. Li Q, Tang X, Xu J, Ren X, Wang R, Jiang S. Study on alleviation effect of stachyose on food allergy through TLR2/NF- κ B signal pathway in a mouse model. *Life Sci*. 2021; 286:120038. DOI:10.1016/j.lfs.2021.120038
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320521010250?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34653427/>
8. Lombardi V, van Overtvelt L, Horiot S, Horiot S, Moussu H, Chabre H, Louise A, Balazuc A-M, Mascarell L. Toll-like receptor 2 agonist Pam3CSK4 enhances the induction of antigen-specific tolerance via the sublingual route. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008; 38(11):1819-1829. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03056.x
View at: Moingeon
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2222.2008.03056.x>
9. Magalhães KG, Almeida PE, Atella GC, Maya-Monteiro CM, Castro-Faria-Neto HC, Pelajo-Machado M, Lenzi HL, Bozza MT, Bozza PT. Schistosomal-derived lysophosphatidylcholine are involved in eosinophil activation and recruitment through toll-like receptor-2-dependent mechanisms. *Journal of Infectious Diseases*. 2010; 202 (9):1369-1379. DOI: 10.1086/656477
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/jid/article/202/9/1369/846750?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20863227/>
10. Nawijn MC, Motta AC, Gras R, Shirinbak S, Maazi H, van Oosterhout AJM. TLR-2 activation induces regulatory T cells and long-term suppression of asthma manifestations in mice. *PLoS ONE*. 2013; 8(2):e55307. DOI: 10.1371/journal.pone.0055307
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0055307>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23393567/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3564817/>
11. Oh DY, Schumann RR, Hamann L, Neumann K, Worm M, Heine G. Association of the toll-like receptor 2 A-16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2009; 64(11): 1608-1615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19627277/>
 12. Poole A, Song Y, O'Sullivan M, Lee KH, Metcalfe J, Guo J, Brown H, Mullins B, Loh R, Zhang GB. Children with nut allergies have impaired gene expression of Toll-like receptors pathway. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020; 31(6):671-677. DOI: 10.1111/pai.13246
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.13246>
 13. Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C. An association of TLR2-16934A>T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Jun; 25(6):715-21. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03812.x
 View at:
 Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-3083.2010.03812.x>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21134221/>
 14. Salpietro C, Rigoli L, Miraglia Del Giudice M, Cuppari C, Di Bella C, Salpietro A, Maiello N, La Rosa M, Marseglia GL, Leonardi S, Briuglia S, Ciprandi G. TLR2 and TLR4 gene polymorphisms and atopic dermatitis in Italian children: a multicenter study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24(4 Suppl):33-40. DOI: 10.1177/03946320110240S408
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03946320110240S408>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22032785/>
 15. Tunis MC, Marshall JS. Toll-like receptor 2 as a regulator of oral tolerance in the gastrointestinal tract. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:606383. DOI: 10.1155/2014/606383
 View at:
 Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/606383/>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309051/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4182894/>
 16. Volosovets OP, Bolbot YuK, Beketova GV, Berezenko VS, Umanets TR, Rechkina OO, Mitiuriaeva-Korniyko IO, Volosovets TM, Churylina AV. [Allergic march in children of Ukraine]. *Medical Perspectives*. 2021; 26(4):181-188. DOI: 10.26641/2307-0404.2021.4.248227 [in Ukrainian].
 View at:
 Publisher Site: <http://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/248227>
 17. Volosovets O, Kryvopustov S, Mozyrskaya O, Slusar N. [Significance of Food Allergy in Atopic Dermatitis in Children]. *Child's health*. 2021; 16(7): 455-60. DOI: 10.22141/2224-0551.16.7.2021.244573 [in Ukrainian].
 View at:
 Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/51247>

Article history:
 Received: 16.07.2022
 Revision requested: 29.07.2022
 Revision received: 15.08.2022
 Accepted: 27.09.2022
 Published: 30.09.2022

SIGNIFICANCE OF TOLL-LIKE RECEPTOR-2 POLYMORPHISM rs4696480 FOR THE DEVELOPMENT OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS

Mozyrskaya O.V., Slusar N.A.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

elenmoz85@gmail.com

Relevance. Food allergy is one of the most common chronic diseases in children. Toll-like receptors may be unique in the development of food allergies due to their expression by intestinal epithelial and dendritic cells.

Objective. The aim of this study was to investigate the relationship between the rs4696480 polymorphism in TLR2 and the presence of food allergy in children with atopic dermatitis.

Material and methods. The study included 103 patients with atopic dermatitis and 84 healthy children. Polymorphism genotyping was performed in the group of patients and the control group using real-time PCR. Food sensitization was determined by presence sIgE

to food allergens by the immunochemiluminescent method using an ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Phadia, Sweden). The presence of food allergy was determined by a detailed clinical history and review of clinical records.

Results. In the subgroup of children with food allergies, 9 children had the AA genotype, 7 patients had the heterozygous variant, and 3 children had the TT genotype. Among patients without food allergy, 20 patients had the AA genotype, 39 were heterozygotes, and 25 had the TT genotype. The OR assessment demonstrated that the AA genotype of the rs4696480 polymorphism is reliably associated with the development of food allergy in children with atopic dermatitis, OR=2,880 (1,0271-8,0757).

Conclusion. The rs4696480 polymorphism in TLR2 gene is associated with the development of food allergy in Ukrainian children with atopic dermatitis.

Key words: single nucleotide polymorphism, Toll-like receptor, food allergy, atopic dermatitis.

НАВАНТАЖЕННЯ ВІЛ У КРОВІ ТА ЛІКВОРИ ПРИ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕННЯХ

Бойко Ю.І. <https://orcid.org/0000-0001-6542-6844>

Москалюк В.Д. <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

yu.boiko@bsmu.edu.ua

Актуальність. Питання реплікації та концентрації вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) у різних тканинах і біологічних рідин організму залишаються недостатньо вивченими. Вирішенню цієї проблеми перешкоджає відсутність простих, дешевих і доступних методик кількісного визначення ВІЛ у різних тканинних зразках. Різниця між рівнем вірусного навантаження ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідин може відображати формування декількох незалежних резервуарів реплікації ВІЛ в організмі людини.

Ціль: встановити зв'язок між наявністю ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи (ЦНС), кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові, рівнем навантаження ВІЛ у плазмі крові та лікворі.

Матеріали та методи. Обстежили 87 хворих на ВІЛ-інфекцію з клінічними ознаками ураження ЦНС, які не мали досвіду прийому антиретровірусних препаратів. Дослідили парні зразки крові й ліквору для встановлення рівня вірусного навантаження в обох біологічних рідинах, а також кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові.

Результати. Встановили, що наявність у пацієнта клінічних ознак ураження ЦНС була достовірно взаємозв'язана з рівнем навантаження ВІЛ у лікворі (логістична регресія, $P < 0,001$) і не пов'язана з вмістом CD4⁺-лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові (логістична регресія, $P > 0,05$).

У пацієнтів з неврологічними розладами рівень навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині був у середньому вищий на 1,5 lg копій РНК/мл ($P < 0,001$), незважаючи на те, що середні показники кількості CD4⁺-лімфоцитів і навантаження ВІЛ у крові в обох групах хворих не відрізнялися. Різниця між навантаженням ВІЛ у крові й лікворі пацієнтів з неврологічними порушеннями становила всього 0,8 lg копій РНК/мл.

Незважаючи на схожі показники вмісту CD4⁺-лімфоцитів і кількості ВІЛ у крові, у ВІЛ-інфікованих хворих з клінічними ознаками ураження ЦНС рівень навантаження ВІЛ у спинномозковій рідині на 1,5 lg копій РНК/мл більший, порівняно з пацієнтами без симптомів порушення функцій ЦНС ($P < 0,001$). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до 0,7 lg копій РНК/мл порівняно з 1,8 lg копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС. Наявність ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС статистично не пов'язана з вмістом CD4⁺-лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові.

Статистичний аналіз показав, що рівень навантаження ВІЛ у зразку ліквору, який рівний або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), свідчив про значну вірогідність наявності у пацієнтів ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС ($P < 0,001$).

Висновок. Методика визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини може застосовуватися для оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, диференційної діагностики з нейрокогнітивними порушеннями неінфекційної етіології. Порогом ухвалення клінічного рішення є рівень навантаження ВІЛ у зразку спинномозкової рідини, який дорівнює або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл, що свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

Ключові слова: ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС, нейрокогнітивні порушення, ліквор, навантаження ВІЛ.

Актуальність. Відомо, що при вивченні патогенезу й розробці підходів до лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованих уражень органів і систем організму необхідно враховувати гістологічні, фізіологічні та імунологічні особливості тканин і органів, неоднакову тропність ВІЛ до різних клітин і значну генетичну мінливість ВІЛ, в основі якої лежать висока численність вірусної популяції, швидка зміна поколінь і висока частота помилок зворотної транскриптази. Закономірним наслідком взаємодії цих характеристик будуть особливості патогенезу, клінічної симптоматики і динаміки захворювання з боку різних систем організму [1].

Питання реплікації та концентрації ВІЛ у різних тканинах і біологічних рідин організму залишаються недостатньо вивченими. Вирішенню цієї проблеми перешкоджає відсутність простих, дешевих і доступних методик кількісного визначення ВІЛ у різних тканинних зразках.

Незважаючи на загальну закономірність – меншу концентрацію ВІЛ порівняно з кров'ю і зниження вмісту вірусу в рідині організму на тлі успішної антиретровірусної терапії (АРТ), є дані, що свідчать про випадки дискордантних результатів визначення вірусного навантаження у крові та інших біологічних зразках одного й того ж пацієнта.

Ризик автономної реплікації вірусу в окремих тканинах організму може бути пов'язаний з недостатнім проникненням антиретровірусних препаратів у різні відділи організму. Наприклад, великий розмір молекули енфувіртиду не дозволяє йому проникати крізь гематоенцефалічний і гематотестикулярний бар'єри [2]. Концентрація одного з нуклеозидних інгібіторів, ефавірензу, складає в лікворі тільки 0,5 %, порівняно з плазмою крові, хоча й досягає необхідного рівня IC50 [3].

При вивченні патогенезу ураження нервової системи на тлі ВІЛ-інфекції стало відомо, що безпосередній її вплив полягає в цитопатогенній дії, спрямованій на CD4⁺-клітини нервової системи: Т-хелпери, клітини нейроглії, макрофаги нервової системи, клітини ендотелію судин головного та спинного мозку. На ранніх стадіях ВІЛ-інфекції відбувається активна реплікація вірусу в лімфоїдній тканині та мікроглії, тому припускається наявність ВІЛ у лікворі вже на ранніх стадіях після інфікування [4; 5]. Вірусне навантаження (ВН) ліквору та плазми крові не завжди корелює: у деяких хворих вірусне навантаження спинномозкової рідини (СМР) набагато перевищує його у плазмі та навпаки [6]. Різниця між рівнем вірусного навантаження ВІЛ у сироватці та СМР може відображати формування двох незалежних резервуарів реплікації ВІЛ в організмі людини.

Ціль: встановити зв'язок між наявністю ВІЛ-асоційованого ураження центральної нервової системи, кількістю CD4⁺-лімфоцитів у крові, рівнем навантаження ВІЛ у плазмі крові та лікворі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 87 хворих на ВІЛ-інфекцію із симптомами ураження ЦНС і без них, які не мали досвіду прийому антиретровірусних препаратів (АРВП). Їх відбір у дослідження здійснювали методом спонтанної вибірки серед осіб, які звернулися у Чернівецький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом. Дослідження здійснювали на базі зазначеного центру, а також в лабораторії комунальної установи Тернопільської обласної ради «Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом», лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом, а також діагностичного центру Буковинського державного медичного університету.

Усі хворі обстежені відповідно до наказу МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р. «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» [7].

Основним лімітуючим фактором для включення хворого у дослідження була його згода на проведення спинномозкової пункції. Критеріями виключення були вік менше 18 років і старше 60 років, черепномозкові травми і психічні розлади до інфікування ВІЛом, ознаки органічного захворювання ЦНС, теперішня залежність від психоактивних речовин, гострі соматичні захворювання, вагітність.

Середній вік усіх хворих становив (34,5±7,4) роки (діапазон від 18 до 60 років).

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження: серологічного та імунологічного (у т.ч. визначення вмісту CD4⁺-лімфоцитів). Рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів досліджували після зникнення симптомів супутнього гострого інфекційного захворювання (не менше, як через 4 тижні).

Кількість ВІЛ у крові хворих (вірусне навантаження) визначали у лабораторії Івано-Франківського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом з використанням тест-систем на устаткуванні виробництва «Хофман Ля-Рош». При роботі з Amplicor HIV-1 MONITOR Test використовували технологію полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для виявлення дуже малої кількості генетичного матеріалу (РНК), що міститься у вірусах імунодефіциту людини.

Відбір СМР здійснювали у стерильні пробірки з подальшим аліквотуванням у мікропробірки і зберіганням у замороженому стані.

Дослідження СМР здійснювали за такою ж методикою, як і для плазми, оскільки хімічний склад і реологічні властивості СМР дозволяють використовувати цю методику без додаткової модифікації. Чутливість методу для плазми крові становила 40 копій РНК/мл, лінійний діапазон виміру від 40 копій РНК/мл (1,6 lg копій РНК/мл) до 10 млн копій РНК/мл (7 lg копій РНК/мл). У зв'язку з неможливістю отримати достатній об'єм зразків СМР для виконання досліджень з такою ж високою чутливістю (необхідний аналітичний об'єм зразка для отримання результату з чутливістю 40 копій РНК/мл – 0,6 мл), вірусне навантаження у лікворі визначали в меншому об'ємі зразка (0,2 мл) з чутливістю 150 копій РНК/мл (2,2 lg копій РНК/мл) згідно з інструкцією до застосування тест-системи Abbott RealTime HIV-1.

Оцінку кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові виконували методом проточної цитофлюориметрії за одноплатформеною технологією на проточному цитометрі Becton Dickinson FACS Calibur

з використанням реагенту TriTEST CD3/CD4/CD45 у пробірках TruCount.

При статистичному аналізі були використані наступні методи:

- методи описової статистики;
- перевірка нормального розподілу даних (тести Шапіро-Уїлка, Колмогорова-Смірнова) для вибору методів статистичної оцінки;
- рангова кореляція Спірмена для виявлення статистично значущого взаємозв'язку між явищами;
- порівняння вибірок за допомогою точного критерію Фішера (при числі значень менше 5);
- непараметрична регресія для оцінки напряду і рівня залежності між явищами;
- непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз: критерій Манна-Уїтні для порівняння двох незалежних вибірок, критерій Краскела-Уолліса для порівняння середніх значень у трьох і більше незалежних вибірках.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановили, що наявність у пацієнта клінічних ознак ураження ЦНС була достовірно взаємозв'язана з рівнем навантаження ВІЛ у лікворі (логістична регресія, $P < 0,001$) і не пов'язана з вмістом CD4⁺-лімфоцитів або рівнем навантаження ВІЛ у крові (логістична регресія, $P > 0,05$).

При порівнянні результатів досліджень пацієнтів із симптомами ураження ЦНС і без них були виявлені статистично значущі відмінності. У пацієнтів з неврологічними розладами рівень навантаження ВІЛ у СМР був у середньому вищий на 1,5 lg копій РНК/мл ($P < 0,001$), незважаючи на те, що середні показники кількості CD4⁺-лімфоцитів

і навантаження ВІЛ у крові в обох групах хворих не відрізнялися (табл. 1). Різниця між навантаженням ВІЛ у крові й лікворі пацієнтів з неврологічними порушеннями становила всього 0,8 lg копій РНК/мл.

Слід зазначити, що середня тривалість ВІЛ-інфекції в групі осіб з нейрокогнітивними порушеннями виявилася вищою, що відображає зростання ризику виникнення нейрокогнітивних розладів зі збільшенням давності захворювання за відсутності антиретровірусної терапії.

Виконаний аналіз показав, що різниця між навантаженням ВІЛ у крові та лікворі за наявності нейрокогнітивних порушень скорочувалася до 0,8 lg копій РНК/мл порівняно з 1,8 lg копій РНК/мл у групі осіб без ознак ураження ЦНС.

Оскільки була встановлена статистична залежність між рівнем навантаження ВІЛ у лікворі та виявленням ознак ураження ЦНС, далі оцінили можливість застосування визначення кількості ВІЛ у СМР для лабораторної діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС. Оцінка діагностичної ефективності застосування результатів тестів, що вивчаються, і вибір тесту з більшою дискримінуючою здатністю для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС проводилися з побудовою кривих оперативної характеристики кожного лабораторного тесту (ROC-криві) для виявлення методу з найбільшою площею під кривою (AUC). Аналіз кривої оперативної характеристики лабораторного тесту (ROC-крива) показав, що метод визначення кількості ВІЛ у СМР має добру клінічну інформативність ($AUC = 0,85$ – «дуже добра прогностична модель», $P < 0,001$) для виявлення у хворих ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (рис. 1).

Таблиця 1

Середні величини кількості CD4⁺-лімфоцитів у крові, а також навантаження ВІЛ у крові та СМР в групах пацієнтів з неврологічними порушеннями і без них (за даними першого візиту пацієнтів, які не отримували АРВП (n=87))

Показник	Пацієнти з неврологічними порушеннями, середня величина з 95 % ДІ (n=28)	Пацієнти без неврологічних порушень, середня величина з 95 % ДІ (n=59)	P-рівень, однофакторний дисперсійний аналіз, критерій Манна-Уїтні
Кількість CD4 ⁺ -лімфоцитів у крові (клітин/мкл)	75 (16-135)	101 (43-158)	$P > 0,05$
Концентрація ВІЛ у крові (lg копій РНК/мл)	5,7 (5,3-6,0)	5,2 (4,9-5,5)	$P > 0,05$
Концентрація ВІЛ у лікворі (lg копій РНК/мл)	4,9 (4,6-5,3)	3,4 (3,1-3,7)	$P < 0,001$
Різниця між концентраціями ВІЛ у крові та СМР (lg копій РНК/мл)	0,8 (0,3-1,2)	1,8 (1,5-2,1)	$P < 0,001$
Тривалість ВІЛ-інфекції (роки)	10,5 (8,2-11,7)	4,6 (2,8-6,7)	$P < 0,01$

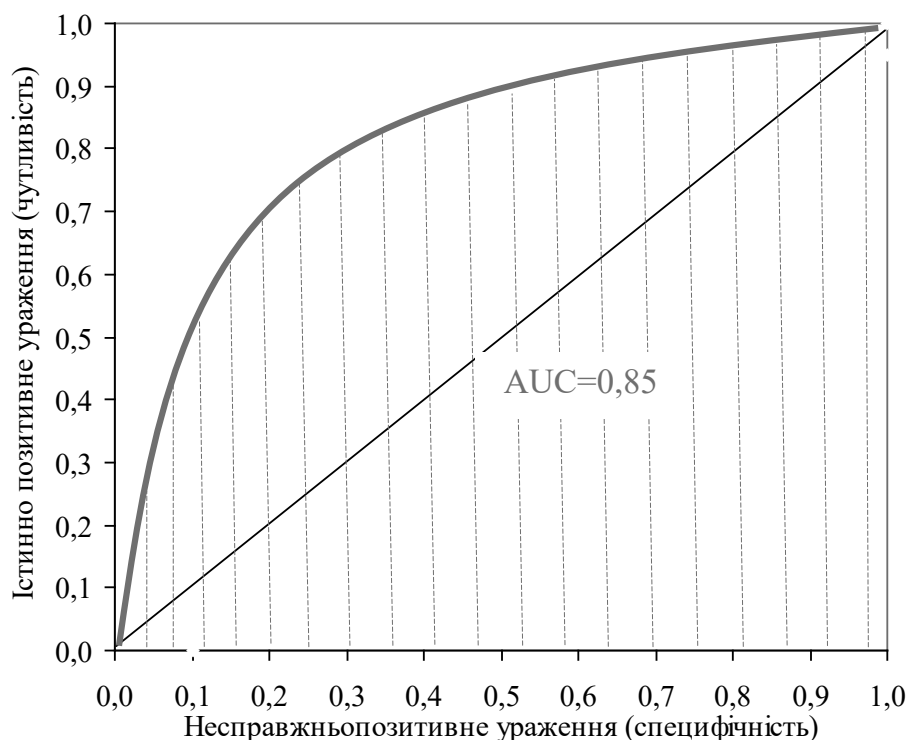


Рис. 1. ROC-крива інформативності методу визначення кількості ВІЛ у СМР для виявлення у хворих ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, побудована за допомогою електронного статистичного пакету NCSS (AUC=0,85 – «дуже добра прогностична модель», $P<0,001$)

Встановлення порогу клінічного рішення при інтерпретації результатів дослідження, тобто числового значення кількості ВІЛ у лікворі, що є критерієм наявності ознак ураження ЦНС, проводилося за допомогою індексу Юдена. Був встановлений рівень навантаження ВІЛ у СМР, при якому спостерігалось оптимальне співвідношення діагностичної чутливості та специфічності тесту. Статистичний аналіз показав, що рівень навантаження ВІЛ у зразку ліквору, який дорівнює або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), свідчить про значну вірогідність наявності у пацієнтів ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС ($P<0,001$).

Визначення навантаження ВІЛ у СМР з порогом ухвалення клінічного рішення на рівні 4,00 lg копій РНК/мл мало такі характеристики діагностичного лабораторного тесту (табл. 2).

Отже:

1. Виявлення у лікворі рівня навантаження ВІЛ, що дорівнює або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл (10 000 копій РНК/мл), володіло діагностичною чутливістю 74 % і діагностичною специфічністю 82 % відносно наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

2. Вірогідність виявлення у хворого ВІЛ-асоційованого нейрокогнітивного розладу (прогностична цінність позитивного результату)

Таблиця 2

Характеристика визначення рівня навантаження ВІЛ у СМР як лабораторного тесту для діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (позитивний результат визначається як навантаження ВІЛ у СМР, що рівне або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл)

Характеристики діагностичного тесту	Значення
Діагностична чутливість, %	74 %
Діагностична специфічність, %	82 %
Позитивна прогностична цінність, %	72 %
Негативна прогностична цінність, %	86 %
Діагностична ефективність тесту, %	80 %
Відношення правдоподібності для позитивного результату	4,8
Відношення правдоподібності для негативного результату	0,3
Відношення шансів ($P<0,001$)	17,2 (95 % ДІ 6,4-47,7)

при навантаженні ВІЛ у СМР, що дорівнює або перевищує 4,00 lg копій РНК/мл, склала 72 %.

3. Вірогідність відсутності у хворого ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС (прогностична цінність негативного результату) при навантаженні ВІЛ у СМР менше 4,00 lg копій РНК/мл склала 86 %. Нижчий показник прогностичної цінності позитивного результату міг бути пов'язаний і з гіподіагностикою нейрокогнітивних порушень у пацієнтів, оскільки усебічна комплексна діагностика функціонального та органічного стану ЦНС повинна включати дуже широкий спектр клінічних, психологічних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

4. Діагностична ефективність тесту (відсоток істинних результатів до загального числа отриманих результатів) склала 80 %. Істинність результатів, тобто наявність або відсутність ураження ЦНС, визначали за клінічними критеріями.

5. Ймовірність виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у СМР ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 lg копій РНК/мл, в 4,8 разу вища, ніж отримати такий же результат за відсутності нейрокогнітивних порушень (відношення правдоподібності для позитивного результату).

6. Шанси виявити ВІЛ-асоційоване ураження ЦНС при навантаженні ВІЛ у лікворі ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що дорівнює або більше 4,00 lg копій РНК/мл, в 17,2 разу вищі, ніж діагностувати нейрокогнітивні порушення у пацієнтів з вірусним навантаженням у СМР менше 4,00 lg копій РНК/мл (відношення шансів OR, $P < 0,001$).

Результати досліджень дають змогу прогнозувати ефективність АРТ при ВІЛ-асоційованих неврологічних порушеннях. Адже механізм дії антиретровірусних препаратів спрямований на припинення інфікування здорових клітин (нуклеотидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази, інгібітори інтегрази і злиття, блокатори рецепторів), або веде до формування віріонів, нездатних інфікувати нові клітини (інгібітори протеази), але не може зупинити продукцію вірусу і вірусних компонентів у вже інфікованих клітинах або до загибелі цих клітин. Таким чином, антиретровірусні препарати не здатні кардинально і швидко зменшити вірусне навантаження у лікворі, оскільки основними джерелами вірусу в ЦНС є клітини макрофагальної ланки, що містять провірусну ДНК, мають тривалий період життя і здатні

бути джерелом нових віріонів на фоні АРТ тривалий час. Ймовірно, в клітинах ЦНС, незважаючи на терапію, може довго тривати досить активна продукція вірусів і токсичних вірусних білків, доки пул інфікованих клітин ЦНС не зменшиться з часом за рахунок апоптозу. Відповідно, чим більший пул інфікованих клітин ЦНС, тим триваліше звільнятиметься тканина ЦНС від вірусів на фоні АРТ, і тим глибшими й стійкішими до терапії будуть порушення нейрокогнітивних функцій. Для радикального пригнічення реплікації вірусу в клітинах ЦНС та інших тривало живучих клітинах організму потрібні нові класи препаратів, які були б здатні блокувати етапи синтезу вірусних білків у клітині або сприяли б знищенню провірусної ДНК, інтегрованої в людський геном [8].

ВИСНОВКИ

1. Методика визначення рівня навантаження ВІЛ у зразках спинномозкової рідини може застосовуватися для оптимізації алгоритму діагностики ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС, диференційної діагностики з нейрокогнітивними порушеннями неінфекційної етіології.

2. Виявлення рівня навантаження ВІЛ у СМР $\geq 4,00$ lg копій РНК/мл у хворих, які не отримують антиретровірусних препаратів, має діагностичну чутливість 76 % і діагностичну специфічність 84 % відносно наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС.

3. За відсутності терапії у хворих з клінічними ознаками ВІЛ-асоційованого ураження ЦНС навантаження ВІЛ у лікворі в середньому на 1,5 lg копій РНК/мл вище, ніж у пацієнтів без порушення функцій ЦНС, а різниця між концентрацією ВІЛ у крові й лікворі становить всього 0,8 lg копій РНК/мл.

4. Високий рівень навантаження ВІЛ у лікворі, що перевищує 4,00 lg копій РНК/мл, за наявності ознак ураження ЦНС можна розцінювати як додаткове показання для призначення антиретровірусної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Laren MC, Fellay PJ. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet*, 2021 Oct; 22(10):645-657. DOI: 10.1038/s41576-021-00378-0
View at:

- Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41576-021-00378-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34168330/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8223526/>
2. Ding X, Zhang X, Chong H, Zhu Y, Wei H, Wu X, He J, Wang X, He Y. Efavirtide (T20) – base lipopeptide is a potent HIV-1 cell fusion inhibitor: implications for viral entry and inhibition. *Journal of Virology*. 2017; 91 (18):e00831-17. DOI: 10.1128/JVI.00831-17
View at:
Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00831-17>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28659478/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5571253/>
3. Van den Hof M, Blokhuis C, Cohen S, Scherpbier HJ, Wit FWNM, Pistorius MCM, Kootstra NA, Teunissen CE, Mathot RAA, Pakr D. CNS penetration of ART in HIV-infected children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018 Feb; 73 (2): 484-9. DOI: 10.1093/jac/dkx396
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/jac/article/73/2/484/4604697?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126299/>
4. Lee AM, Bai HX, Zou Y, Qiu D, Zhou J, Alvarez MM-L, Zhang P, Tao Y, Tang X, Xiao B, Yang L. Safety and diagnostic value of brain biopsy in HIV patients: a case series and meta-analysis of 1209 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016; 87(7):722-733. DOI: 10.1136/jnnp-2015-312037
View at:
Publisher Site: <https://jnnp.bmj.com/content/87/7/722>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26758989/>
5. Curley P, Rajoli RKR, Moss DM, Liptrott NJ, Liptrott NJ, Letendre S, Owen A, Siccardi M. Efavirenz Is Predicted To Accumulate in Brain Tissue: an In Silico, In Vitro, and In Vivo Investigation. *Antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for Microbiology*. 2016 Dec 27;61(1):e01841-16. DOI: 10.1128/AAC.01841-16
View at:
Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01841-16>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27799216/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5192136/>
6. Niemczak C, Fellows A, Lichtenstein J, White-Schwoch T, Magohe A, Gui J, Wilbur J, Clavier O, Massawe E, Moshi N, Boivin M, Kraus N, Buckey J. Central Auditory tests to track cognitive function in people with HIV: Longitudinal Cohort Study. *JMIR Form Res* 2021 Feb 9;5(2):e26406. DOI: 10.2196/26406
View at:
Publisher Site: <https://formative.jmir.org/2021/2/e26406/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33470933/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7902183/>
7. [Clinical protocol of antiretroviral therapy of HIV infection in adults and adolescents]. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 551 dated 12.07.2010 (as amended No. 776 dated 10.09.2010) [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>
8. Abreu C, Shirk EN, Queen SE, Beck SE, Mangus LM, Pate KAM, Mankowski JL, Gama L, Clements JE. Brain macrophages harbor latent, infectious simian immunodeficiency virus. *AIDS*. 2019 Dec; 33(Suppl 2):S181-S188. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002269.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2019/12012/Brain_macrophages_harbor_latent_infectious_simian.9.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31789817/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7058191/>

Article history:
Received: 07.09.2022
Revision requested: 19.09.2022
Revision received: 25.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

BLOOD AND CEREBROSPINAL FLUID HIV LOAD IN PATIENTS WITH HIV-ASSOCIATED NEUROLOGICAL DISORDERS

Boiko Yu.I., Moskaliuk V.D.

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

yu.boiko@bsmu.edu.ua

Relevance. The issues of replication and concentration of the human immunodeficiency virus (HIV) in various tissues and body fluids remain insufficiently studied. Solving this problem is hindered by the lack of simple, cheap and accessible methods for quantitative determination of HIV in various tissue samples.

Objective is to establish a relationship between the presence of HIV-associated damage of the central nervous system (CNS), the number of CD4+ lymphocytes in the blood, and the level of HIV load in blood plasma and cerebrospinal fluid. The difference between the level of HIV viral load in different tissues and biological fluids may reflect the formation of several independent reservoirs of HIV replication in the human body.

Materials and methods. 87 patients with HIV infection with clinical signs of central nervous system damage who had no experience of taking antiretroviral drugs (ARVP) were examined. Paired samples of blood and cerebrospinal fluid were analyzed to determine the level of viral load in both biological fluids, as well as the number of CD4+ lymphocytes in the blood.

Results. It was established that the patient's presence of clinical signs of CNS damage was reliably correlated with the level of HIV load in the cerebrospinal fluid (logistic regression, $P < 0.001$) and was not associated with the content of CD4+ lymphocytes or the level of HIV load in the blood (logistic regression, $P > 0.05$).

The level of HIV load in the cerebrospinal fluid (CSF) was on average 1.5 lg RNA copies/ml higher ($P < 0.001$) in patients with neurological disorders despite the fact that the mean CD4+-lymphocyte count and HIV load in blood in both groups of patients did not differ. The difference between the HIV load in blood and cerebrospinal fluid of patients with neurological disorders was only 0.8 lg RNA copies/ml.

Despite the similar indicators of the content of CD4+ lymphocytes and the amount of HIV in the blood, in HIV-infected patients with clinical signs of CNS damage, the level of HIV load in CSF is 1.5 lg RNA copies/ml higher, compared with patients without symptoms of CNS dysfunction ($P < 0.001$). The difference between HIV load in blood and cerebrospinal fluid in the presence of neurocognitive disorders was reduced to 0.7 lg RNA copies/ml compared to 1.8 lg RNA copies/ml in the group of individuals without signs of CNS damage. The presence of HIV-associated damage to the central nervous system is not statistically related to the content of CD4+ lymphocytes or the level of HIV load in the blood.

Statistical analysis showed that a CSF HIV load equal to or greater than 4.00 lg RNA copies/mL (10,000 RNA copies/mL) indicated a significant likelihood of HIV-associated CNS involvement in patients ($P < 0.001$).

Conclusion. The method of determining the level of HIV load in cerebrospinal fluid samples can be used to optimize the diagnostic algorithm of HIV-associated lesions of the central nervous system, differential diagnosis with neurocognitive disorders of non-infectious etiology. The threshold for making a clinical decision is the level of HIV load in the CSF sample, which is equal to or exceeds 4.00 lg RNA copies/ml, which indicates a significant probability of the presence of an HIV-associated lesion of the CNS in the patient.

Key words: HIV-associated damage to the central nervous system, neurocognitive disorders, cerebrospinal fluid, HIV burden.

ВИСЛІДИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ В І С ПРИ ВІІ-ІНФЕКЦІЇ

Москалюк В.Д. <https://orcid.org/0000-0001-6206-1210>

Рудан І.В. <https://orcid.org/0000-0002-4985-5363>

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

rudan.ivanna@gmail.com

Актуальність. На сьогодні існують суперечки щодо впливу вірусів гепатиту В і С на перебіг ВІІ-інфекції.

Ціль: оцінка перебігу і вислідів хронічних гепатитів В і С у ВІІ-інфікованих пацієнтів, а також аналіз причин смерті таких хворих.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне псевдорандомізоване дослідження з глибиною в 5 років. Відібрано 114 медичних карт стаціонарного хворого (ВІІ-інфекція в асоціації з гепатитами В і С). Аналіз причин летальних вислідів у хворих на ВІІ-інфекцію проводили на підставі вивчення матеріалів аутопсії 21 пацієнта.

Результати. Встановили, що частота загострення хронічного вірусного гепатиту у III-IV клінічних стадіях ВІІ-інфекції суттєво вища, а ремісії – нижча, ніж у I-II стадії – $(36,8 \pm 4,5)$ проти $(7,0 \pm 2,4)$ % і $(35,1 \pm 4,5)$ проти $(7,9 \pm 2,5)$ %, відповідно ($p < 0,001$). Частота цирозу печінки характеризувалася тенденцією до наростання з поглибленням імунодефіциту.

Розрахунок частоти вислідів у цироз печінки показав, що у I-II клінічній стадії ВІІ-інфекції ця величина дорівнювала 0,17, а у III-IV стадії – 0,33. Відносний ризик розвитку цирозу печінки у ВІІ-інфікованих складав 0,52. Вірогідність летального вислуду при цирозі печінки у ВІІ-інфікованих у I-II клінічній стадії дорівнювала 0,16, а у III-IV стадії – 0,29 при відносному ризику 0,63. Зниження відносного ризику летального вислуду з урахуванням стадії ВІІ-інфекції – 0,32.

Середня тривалість життя пацієнтів від моменту виявлення антитіл до ВІІ становила $(3,4 \pm 0,6)$ року (від 4 міс. до 9 років). Така коротка середня тривалість життя ВІІ-інфікованих пацієнтів була обумовлена великою кількістю уперше виявлених хворих вже у IV клінічній стадії. Більше, ніж у половини (13 з 21) причинами смерті були СНІД-асоційовані захворювання (61,9 %).

Висновки. Ретроспективне псевдорандомізоване дослідження показало, що цироз печінки на ранніх стадіях ВІІ-інфекції реєстрували в 2,7 рази рідше, ніж у пацієнтів з ВІІ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Загострення хронічних гепатитів В і С достовірно частіше встановлено у III-IV клінічній стадії супутньої ВІІ-інфекції. За цієї ж обставини частіше реєструються й ознаки цирозу печінки, а летальні вислуди займають одне з провідних місць у хворих на ВІІ-інфекцію. Це вказує на необхідність перегляду тактики клінічного ведення цієї категорії пацієнтів.

У 61,9 % випадків причинами смерті були СНІД-індикаторні захворювання. Туберкульоз виявився провідною причиною летального вислуду (46,1 %) ВІІ-інфікованих хворих і перебігав переважно в генералізованій формі. Друге місце за частотою смертельних СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз (30,8 %) з ураженням головного мозку та інших органів. Менінгоенцефаліти неуточної (ймовірно, герпетичної) етіології встановлені у 23,1 % померлих. Важливе місце в структурі летальних вислідів у ВІІ-інфікованих пацієнтів займає термінальна стадія цирозу печінки змішаної етіології – вірусної та алко-гольної (38,1 %).

Ключові слова: хронічний гепатит В, хронічний гепатит С, ВІІ-інфекція, поєднана інфекція, особливості перебігу, цироз печінки, причини смерті.

Актуальність. Інфекція, зумовлена вірусом імунодефіциту людини (ВІІ-інфекція) і парентеральні вірусні гепатити належать до соціально значущих захворювань, які можуть впливати і на демографічну ситуацію в країні. За даними ВООЗ, нині у світі нараховується близько 350-400 млн носіїв вірусу гепатиту В (HBV) [1]. За оцінками UNAIDS, з початку епідемії ВІІ-інфекції у світі інфікувалися ВІІ 78 млн осіб та 35 млн померли від захворювань, зумовлених синдромом набутого імунодефіциту (СНІД). На кінець 2017 р. на планеті нараховувалось близько 37 млн людей, які живуть з ВІІ [2].

Встановлено, що ВІІ щорічно у світі заражається від 4,3 до 6,6 млн людей, вірусами гепатитів з парентеральним механізмом передачі – від 8 до 35 млн і щорічно помирають близько 13 млн мешканців планети, які страждали ВІІ-інфекцією, гепатитами В і С [3].

Основні шляхи реалізації контактноранового механізму передачі при ВІІ-інфекції, гепатитах В і С – парентеральний, статевий і вертикальний. Єдність шляхів зараження вірусами гепатитів і ВІІ підвищує вірогідність поєднання цих інфекцій [4]. Зазначені віруси не тільки суттєво модифікують перебіг основної хвороби, але й можуть стати безпосередньою причиною смерті таких хворих. Так, вивчення впливу гепатиту С на перебіг ВІІ-інфекції дало суперечливі результати. За даними одного дослідження, гепатит С є незалежним фактором ризику швидкого прогресу ВІІ-інфекції до СНІДу і летального вислуду. Це не було зумовлено поганою переносністю антиретровірусної терапії (АРТ) і/або рідкісним її застосуванням, а відбувалось через укрив повільне збільшення кількості CD4⁺-лімфоцитів під дією антиретровірусних (АРВ) препаратів [5]. За даними інших досліджень, гепатит С не впливає

на темпи прогресу ВІЛ-інфекції, коли при аналізі враховувалися результати проведення АРТ і її ефективність [6].

Ціль: оцінка перебігу і вислідів хронічних гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а також аналіз причин смерті таких хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення клінічного перебігу і вислідів хронічних гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів було проведено ретроспективне псевдорандомізоване дослідження з глибиною в 5 років. Відібрано 114 медичних карт стаціонарного хворого (ВІЛ-інфекція в асоціації з гепатитами В і С), які були ушпиталені в інфекційне відділення Чернівецької обласної клінічної лікарні. Аналіз причин летальних вислідів у хворих на ВІЛ-інфекцію проводили на підставі вивчення матеріалів аутопсії 21 пацієнта.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аналізу відібраних документів встановлено, що ВІЛ-інфікованих чоловіків з гепатитами В і С було 85 (74,6 %), а жінок – 29 (25,4 %), тобто відношення інфікованих ВІЛ чоловіків до жінок склало 3:1, що збігалось з гендерним розподілом ВІЛ-інфікованих на тодішньому етапі розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Чернівецькій області. Тривалість перебігу ВІЛ-інфекції від моменту виявлення антитіл анти-ВІЛ і верифікації діагнозу «ВІЛ-інфекція» становила від 1 до 8 років. На момент ушпиталення АРТ отримували 21,1 % пацієнтів. Майже половина

хворих (48,2 %) знали про діагноз «ВІЛ-інфекція»; але не відвідували лікаря в СНІД-центрі, а у 18,4 % діагноз ВІЛ-інфекції був встановлений пізно, на IV клінічній стадії, і такі особи загинули від ВІЛ-асоційованих інфекцій впродовж року. Вживання наркотиків в анамнезі встановлене у 68,4 % осіб.

Аналіз відібраних історій хвороби показав, що ознаки цирозу печінки (ЦП) були виявлені у 15 пацієнтів (13,2 %). Іншим 50 хворим (43,8 %) був виставлений діагноз «хронічний вірусний гепатит» (ХВГ) з помірною біохімічною активністю (рівень аланінтрансферази (АЛТ) перевищував верхню межу норми в 1,5-2 рази), а ще 49 (43,0 %) хворим – без біохімічної активності. Важливо, що частота виявлення ознак ЦП у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції склала 26,7 %, а в III-IV – 73,3 %, тобто ЦП на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 разу рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

Встановили, що частота загострення ХВГ у III-IV клінічних стадіях ВІЛ-інфекції суттєво вища, а ремісії – нижча, ніж у I-II стадії – (36,8±4,5) проти (7,0±2,4) % і (35,1±4,5) проти (7,9±2,5) %, відповідно (p<0,001). Частота цирозу печінки характеризувалася чіткою тенденцією до наростання з поглибленням імунодефіциту, хоча не супроводжувалася достовірністю, що, ймовірно, зумовлено недостатньою кількістю спостережень (табл. 1).

Частота реєстрації несприятливих вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із супутнім ХВГ або ЦП наведена в таблицях 2 і 3.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з цирозом печінки і хронічним вірусним гепатитом В і С у ВІЛ-інфікованих залежно від прогресу ВІЛ-інфекції

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Цироз печінки		Загострення ХВГ		Ремісія ХВГ		Загальна кількість	
	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%	абс. число	М%±m%
I-II	4	3,5±1,7	8	7,0±2,4	40	35,1±4,5	52	45,6±4,7
III-IV	11	9,7±2,8	42	36,8±4,5*	9	7,9±2,5*	62	54,4±4,7
Всього	15	13,2±3,2	50	43,8±4,6	49	43,0±4,6	114	100,0±0,0

Примітка: * – достовірні різниця, порівняно з I-II клінічною стадією ВІЛ-інфекції (p<0,001).

Таблиця 2

Частота летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з поєднаною ВІЛ-НВВ-НСВ-інфекцією

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції	Вислід					
	ремісія ХВГ			цироз печінки		
	абс. число	летальність		абс. число	летальність	
		абс. число	%		абс. число	%
I-II	52	5	4,4	4	1	0,9
III-IV	62	11	9,6	11	4	3,5
Всього	114	16	14,0	15	5	4,4

Розрахунок частоти вислідів у цироз печінки показав, що у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції ця величина дорівнювала 0,17, а у III-IV стадії – 0,33. Відносний ризик розвитку цирозу печінки у ВІЛ-інфікованих складав 0,52. Причому вірогідність летального вислуду при цирозі печінки у ВІЛ-інфікованих у I-II клінічній стадії дорівнювала 0,16, а у III-IV стадії – 0,29 при відносному ризику 0,63. Зниження відносного ризику летального вислуду з урахуванням стадії ВІЛ-інфекції – 0,32.

Таблиця 3

Частота реєстрації різних форм хронічних гепатитів та їх вислідів у ВІЛ-інфікованих

Діагноз хвороби печінки	Кількість		З них померло	
	абс. число	%	абс. число	%
ХГВ, у т.ч. ХГВ+ХГД	45	39,5	7	33,3
ХГС	38	33,3	6	28,6
ХГВ+ХГС	16	14,0	3	14,3
Цироз печінки, асоційований з HBV і/або HCV	15	13,2	5	23,8
Всього	114	100,0	21	100,0

Аналіз 21 медичної карти стаціонарного хворого на ХВГ і ВІЛ-інфекцію, які померли, показав, що основне число летальних вислідів становили чоловіки (71,4 %). Середній вік $38,0 \pm 2,0$ роки (від 22 до 54 років); усі померлі – особи працездатного віку (рис. 1).

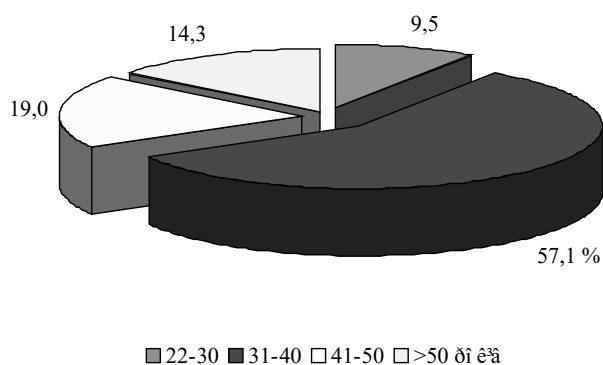


Рис. 1. Вікова структура хворих на ХВГ і ВІЛ-інфекцію, які померли протягом 5 років

Тривалість перебування у стаціонарі складала в середньому $14,3 \pm 2,5$ доби (від 3 до 28 діб).

Середня тривалість життя пацієнтів від моменту виявлення антитіл до ВІЛ становила $(3,4 \pm 0,6)$ року (від 4 міс. до 9 років). Така коротка середня тривалість життя ВІЛ-інфікованих

пацієнтів була обумовлена великою кількістю уперше виявлених хворих вже у IV клінічній стадії.

Розподіл хворих за тривалістю життя від моменту виявлення антитіл до ВІЛ представлений в таблиці 4.

Таблиця 4

Розподіл ВІЛ-інфікованих пацієнтів за тривалістю життя від моменту виявлення антитіл до ВІЛ

Тривалість життя	Кількість	
	абс. число	%
до 1 року	5	23,8
від 1 до 5 років	9	42,9
від 5 до 9 років	7	33,3

Менше 1 року прожили 23,8 % хворих, що пов'язано з їх пізнім зверненням і виявленням ВІЛ-інфекції у цих пацієнтів на термінальній стадії хвороби.

Більше, ніж у половини (13 з 21), причинами смерті були СНІД-асоційовані захворювання (61,9 %). У структурі летальних вислідів від СНІД-індикаторних захворювань туберкульоз був провідною і єдиною причиною смерті у 6 померлих (46,1 %), в яких встановили генералізований перебіг недуги з ураженням внутрішніх органів і лімфовузлів. У таких осіб відзначали ураження трьох і більше органів. При цьому майже завжди уражалися легені, лімфатичні вузли, селезінка і печінка, а у 2 людей було діагностовано ще й менінгіт і менінгоенцефаліт туберкульозної етіології. Причиною таких високих показників смертності від туберкульозу, очевидно, було пізнє звертання за медичною допомогою і розвиток туберкульозу в термінальній стадії ВІЛ-інфекції.

Друге місце серед померлих від СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз. Він став причиною смерті 4 пацієнтів (30,8 %). У 3 осіб патанатомічно встановлено токсоплазмоз головного мозку, у одної – генералізований токсоплазмоз (з ураженням головного мозку, серця). Як правило, висока летальність від церебрального токсоплазмозу була зумовлена рецидивами захворювання і резистентністю збудника до здійснюваної терапії.

У решти 3 пацієнтів (23,1 %) діагностували ураження центральної нервової системи неуточненої (ймовірно, герпетичної) етіології, а в одного з них (7,7 %) – ще й лімфосаркому.

Летальність, не пов'язана з наявністю СНІД-індикаторних захворювань, спостерігалася

у 8 хворих (38,1 %). Серед них провідною причиною смерті була термінальна стадія цирозу печінки вірусної (HCV) і алкогольної етіології у 3 хворих (37,5 %), що узгоджується з даними інших дослідників про швидший прогрес хронічної хвороби печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГС) порівняно з хворими тільки на ХГС, особливо при низькій кількості CD4⁺-лімфоцитів і вживанні «небезпечних доз» алкоголю [7].

У 2 (25,0 %) з обговорюваних 8 хворих діагностували інфекційний ендокардит. Ці особи були активними споживачами ін'єкційних наркотиків.

Також у 2 (25,0 %) пацієнтів із цієї групи реєстрували тяжку бактерійну пневмонію, а в одного (12,5 %) – рак печінки з метастазами.

Таким чином, серед 21 померлого хворого на ВІЛ-інфекцію більше, ніж у половині випадків (61,9 %) причинами смерті були СНІД-індикаторні захворювання. Туберкульоз був провідною причиною летального вислідів (46,1 %) ВІЛ-інфікованих хворих і перебігав переважно в генералізованій формі. Друге місце за частотою смертельних СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз (30,8 %) з ураженням головного мозку та інших органів. Менінгоенцефаліти неуточної (ймовірно, герпетичної) етіології встановлені у 23,1 % померлих. Важливе місце в структурі летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів займає термінальна стадія цирозу печінки змішаної етіології – вірусної та алкогольної (38,1 %). Розвиток тяжких бактерійних інфекцій – інфекційного ендокардиту, як наслідок інфікування при вживанні внутрішньовенних наркотичних препаратів, а також пневмонії стали причиною смерті у 4 хворих.

Отримані нами дані узгоджуються з літературними відомостями про взаємний вплив ВІЛ і HCV на перебіг як ВІЛ-інфекції, так і ХГС [8]. Так, повідомляється про те, що частота розвитку СНІДу і летального вислідів, зумовленого СНІД-асоційованими захворюваннями, істотно вища в осіб з поєднаною HBV/ВІЛ- і/або HCV/ВІЛ-інфекцією [9]. В інфікованих ВІЛ і HCV хвороба печінки швидше прогресує в цироз, ніж при HCV-моноінфекції [10, 11].

ВИСНОВКИ

1. Ретроспективне псевдорандомізоване дослідження показало, що цироз печінки на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції реєстрували в 2,7 рази рідше, ніж у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією у стадії вторинних захворювань.

2. Загострення хронічних гепатитів В і С достовірно частіше встановлено у III-IV клінічній стадії супутньої ВІЛ-інфекції. За цієї ж обставини частіше реєструються й ознаки цирозу печінки, а летальні висліди займають одне з провідних місць у хворих на ВІЛ-інфекцію. Це вказує на необхідність перегляду тактики клінічного ведення цієї категорії пацієнтів.

3. У 61,9 % випадків причинами смерті були СНІД-індикаторні захворювання. Туберкульоз виявився провідною причиною летального вислідів (46,1 %) ВІЛ-інфікованих хворих і перебігав переважно в генералізованій формі. Друге місце за частотою смертельних СНІД-індикаторних захворювань займає токсоплазмоз (30,8 %) з ураженням головного мозку та інших органів. Менінгоенцефаліти неуточної (ймовірно, герпетичної) етіології встановлені у 23,1 % померлих. Важливе місце в структурі летальних вислідів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів займає термінальна стадія цирозу печінки змішаної етіології – вірусної та алкогольної (38,1 %).

REFERENCES

1. Zinchuk A, Herasun O, Zadorozhnyi A, Vorozhbyt O, Gerasun B. Influence of autoleukocyte vaccination on activity level of tumor necrosis factor alpha in patients with chronic hepatitis B. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019;72(1):31-34.
View at:
Publisher Site: <https://wiadlek.pl/01-2019/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796858/>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/30796858>
2. Mao W, Sun Q, Fan J, Lin S, Ye B. AST to Platelet Ratio Index Predicts Mortality in Hospitalized Patients With Hepatitis B-Related Decompensated Cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2946. DOI: 10.1097/MD.0000000000002946
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2016/03010/AST_to_Platelet_Ratio_Index_Predicts_Mortality_in.60.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26945406/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782890/>
3. Raimondo G, Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS. Taormina Workshop on Occult HBVIFM. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2019; 71(2):397-408. DOI: 10.1016/j.

- jhep.2019.03.034
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(19\)30259-4/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(19)30259-4/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004683/>
4. Lok AS, Zoulim F, Dusheiko G, Ghany MG. Hepatitis B cure: from discovery to regulatory approval. *Hepatology*. 2017; 66(4):1296-1313. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.008
View at:
Publisher Site: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.29323>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762522/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6294322/>
5. Cho YY, Lee JH, Chang Y, Nam JY, Cho H, Lee DH, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, Lee JM, Kim YJ, Yoon J-H. Comparison of overall survival between antiviral-induced viral suppression and inactive phase chronic hepatitis B patients. *J Viral Hepat*. 2018; 25(10):1161-1171. DOI: 10.1111/jvh.12927
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12927>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741286/>
6. Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, Wong V.W-S. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. *J Hepatol*. 2019; 70(3):361-370. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.014
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32497-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32497-8/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367899/>
7. Maini MK, Pallett LJ. Defective T-cell immunity in hepatitis B virus infection: why therapeutic vaccination needs a helping hand. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(3):192-202. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30007-4
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(18\)30007-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(18)30007-4/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870733/>
8. Gehring AJ, Protzer U. Targeting innate and adaptive immune responses to cure chronic HBV infection. *Gastroenterology*. 2019; 156(2):325-337. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.032
View at:
Publisher Site: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(18\)35164-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(18)35164-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367834/>
9. Siederdisen CHZ, Maasoumy B, Cornberg M. New viral biomarkers for hepatitis B: are we able to change practice? *J Viral Hepat*. 2018; 25(11):1226-1235. DOI: 10.1111/jvh.12993
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jvh.12993>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187603/>
10. Kuhnhen L, Jiang B, Kubesch A, Vermehren J, Knop V, Susser S, Dietz J, Carra G, Finkelmeier F, Grammatikos G, Zeuzem S, Sarrazin C, Hildt E, Peiffer K-H. Impact of HBV genotype and mutations on HBV DNA and qHBsAg levels in patients with HBeAg-negative chronic HBV infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47(11):1523-1535. DOI: 10.1111/apt.14636
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.14636>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637585/>
11. Lou S, Taylor R, Pearce S, Kuhns M, Leary T. An ultra-sensitive Abbott ARCHITECT® assay for the detection of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg). *J Clin Virol*. 2018; 105:18-25. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.05.009
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653218301331?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29843004/>
12. Deguchi M, Kagita M, Yoshioka N, Tsukamoto H, Takao M, Tahara K, Maeda I, Hidaka Y, Yamauchi S, Kaneko A, Miyakoshi H, Isomura M. Evaluation of the highly sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay «Lumipulse HBsAg-HQ» for hepatitis B virus screening. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32:e22334. DOI: 10.1002/jcla.22334
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.22334>
URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcla.22334>
13. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated with Immune Suppressive and Biological

- Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017; 152(6):1297-1309. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.009
View at:
Publisher Site: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)30173-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)30173-7/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219691/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501983/>
14. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottlilil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018; 319(17):1802-13. DOI: 10.1001/jama.2018.3795
View at:
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2679946>
- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29715359/>
15. Yuen M-F, Chen D-S, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, Peters MG, Lai C-L. Hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018; 4(1):18035. DOI: 10.1038/nrdp.2018.35
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/nrdp201835>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29877316/>

Article history:
Received: 08.09.2022
Revision requested: 19.09.2022
Revision received: 25.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

INVESTIGATIONS OF CHRONIC HEPATITIS B and C in HIV-INFECTION

Moskaliuk V.D., Rudan I.V.

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

rudan.ivanna@gmail.com

Relevance. Today, there are controversies regarding the influence of hepatitis B and C viruses on the course of HIV infection.

Objective assess the course and outcomes of chronic hepatitis B and C in HIV-infected patients, as well as to analyze the causes of death of such patients.

Materials and methods. A retrospective pseudorandomized study was conducted with a depth of 5 years. 114 medical records of inpatients (HIV infection in association with hepatitis B and C) were selected. The analysis of the causes of death in patients with HIV infection was carried out based on the study of autopsy materials of 21 patients.

Results. It was established that the frequency of CHV exacerbation in III-IV clinical stages of HIV infection is significantly higher, and remission is lower than in I-II stages – (36.8±4.5) versus (7.0±2.4)% and (35.1±4.5) and (7.9±2.5)%, respectively ($p < 0.001$). The frequency of liver cirrhosis was characterized by a clear tendency to increase with the deepening of immunodeficiency.

The calculation of the frequency of findings in liver cirrhosis showed that in the I-II clinical stage of HIV infection, this value was equal to 0.17, and in the III-IV stage – 0.33. The relative risk of developing liver cirrhosis in HIV-infected patients was 0.52. Moreover, the probability of a fatal outcome in cirrhosis of the liver in HIV-infected patients in the I-II clinical stage was equal to 0.16, and in the III-IV stage – 0.29, with a relative risk of 0.63. The reduction in the relative risk of a fatal outcome taking into account the stage of HIV infection is 0.32.

The average life expectancy of patients from the moment of detection of HIV antibodies was (3.4±0.6) years (from 4 months to 9 years). Such a short average life expectancy of HIV-infected patients was caused by a large number of patients diagnosed for the first time already in the IV clinical stage. In more than half (13 out of 21) the causes of death were AIDS-related diseases (61.9 %).

Conclusions. A retrospective pseudorandomized study showed that cirrhosis of the liver in the early stages of HIV infection was registered 2.7 times less often than in patients with HIV infection in the stage of secondary diseases.

Exacerbation of chronic hepatitis B and C is significantly more often established in the III-IV clinical stage of concomitant HIV infection. Under the same circumstances, signs of cirrhosis of the liver are more often registered, and fatal outcomes occupy one of the leading places in patients with HIV infection. This indicates the need to revise the tactics of clinical management of this category of patients.

In 61.9 % of cases, the causes of death were AIDS-indicative diseases. Tuberculosis turned out to be the leading cause of death (46.1 %) of HIV-infected patients and was mainly in a generalized form. Toxoplasmosis (30.8 %) with damage to the brain and other organs takes the second place in terms of the frequency of fatal AIDS-indicative diseases. Meningoencephalitis of unspecified (probably herpetic) etiology was found in 23.1 % of the deceased. An important place in the structure of fatal outcomes in HIV-infected patients is occupied by the terminal stage of cirrhosis of the liver of mixed etiology – viral and alcoholic (38.1 %).

Key words: chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, HIV infection, combined infection, features of the course, liver cirrhosis, causes of death.

ПАРАМЕТРИ ЖОРСТКОСТІ РІЗНИХ МОДИФІКАЦІЙ КІЛЬЦЕВИХ ФІКСАТОРІВ

¹Рущай А.К. <https://orcid.org/0000-0002-9530-2321>

¹Байда М.В.

¹Мартинчук О.О.

²Мусієнко О.С. <https://orcid.org/0000-0001-8255-3909>

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

² Національний технічний університет «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, Україна

anatoliyrushay@gmail.com

Актуальність. На сьогодні нема остаточного вирішення теоретичних і практичних питань проблеми зовнішньої фіксації при лікуванні переломів довгих кісток.

Ціль: визначити раціональні методи комплектації кільцевих фіксаторів (КФ) при лікуванні незрощення кісток гомілки після переломів довгих кісток на основі клініко-експериментального обґрунтування вибору з урахуванням особливостей комплектації апаратів та здійснення зв'язку «апарат-уламки незрощення».

Матеріали та методи. Експериментальна частина проводилася з використанням синтетичної композитної кістки Sawbones®. Вивчалася жорсткість фіксації кісткових уламків КФ спице-стрижневого типу. Випробували і порівнювали 5 різних варіантів фіксації кісткових уламків у КФ. Випробування зразків здійснювалося у 4 режимах: стиск уздовж осі кістки; стиск на голівку кістки; скручування; згинання. Характеристики міцності та деформації матеріалів визначалися з максимальним зусиллям до 5 кН за допомогою універсальної випробувальної машини TIRATEST-2151. Обирали найоптимальнішу комплектацію КФ. Потім, в клінічній частині оцінювали клінічну ефективність обраних оптимальних конструкцій на підставі аналізу застосування їх у 12 постраждалих з незрощенням кісток гомілки.

Результати. Визначено оптимальні конструкції з погляду інтегральної жорсткості конструкції. Найбільшу жорсткість мала система КФ № 3, у якій застосовано 3 спиці: з них 2 проведені під кутом, 1 – в площині кільця. У разі збільшення кількості спиць – збільшувалася жорсткість системи. При випробуванні на стиск уздовж осі кістки, жорсткість системи № 3 на 6,5 % більша за жорсткість системи № 2 і на 12,5 % від системи № 1, в яких застосовано тільки по 2 спиці. Фіксація спиць під кутом до площини кільця також підвищує жорсткість системи. При випробуванні на стиск уздовж осі кістки, жорсткість системи № 3 на 6,5 % більша за жорсткість системи № 2. Ребро жорсткості впливає на жорсткість усієї системи. Але найчутливішим став згин. Жорсткість при згинанні зменшилася на 23 %, при стисканні на 8,5 %. Усунення уламків при вигині збільшилося в 1,5-1,8 рази.

Висновки. Найкращі показники жорсткості фіксації мають варіанти компоновки спиць з перехрестям не лише у фронтальній, а й у сагітальній площинах. Стабільність фіксації стрижня значно посилюється монтуванням «трикутника жорсткості». Отримані клінічні дані свідчать про перспективність застосування удосконалених кільцевих фіксаторів.

Ключові слова: кільцеві фіксатори, параметри жорсткості.

Актуальність. Існує багато біомеханічних систем зовнішньої фіксації при лікуванні переломів довгих кісток. Вони мають різні властивості. Дослідженню їх присвячено роботи багатьох авторів [1, 2, 3]. Однак багато теоретичних і практичних питань остаточно не вирішено. Визначенню оптимальної комплектації кільцевих фіксаторів (КФ) та здійснення зв'язку «апарат-уламки незрощення» присвячена наша робота.

Ціль: визначити раціональні методи комплектації КФ при лікуванні незрощення кісток гомілки після переломів довгих кісток на основі клініко-експериментального обґрунтування вибору з урахуванням особливостей комплектації апаратів та здійснення зв'язку «апарат-уламки незрощення».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у два етапи: експериментальний та клінічний.

Спочатку у експериментах вивчили жорсткість фіксації кісткових уламків КФ спице-стрижневого типу і визначили найоптимальніші варіанти, з погляду інтегральної жорсткості конструкції. Потім, на клінічному етапі, попередньо оцінили клінічну ефективність винайдених оптимальних конструкцій у пацієнтів.

Експериментальна частина

Експериментальна частина проводилася на базі кафедри динаміки та міцності машин та опору матеріалів Механіко-машинобудівного інституту Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського».

Використовували сертифіковані композитні кістки Sawbones®, які відповідають характеристикам міцності реальної кістки. Виробники рекомендують їх використання для тестування,

Таблиця 1

Схеми розташування елементів КФ

№ схеми	Розташування елементів КФ
1	2 спиці: проведені в одній площині
2	2 спиці: з них 1 проведена під кутом, 1 – в площині кільця
3	3 спиці: з них 2 проведені під кутом, 1 – в площині кільця
4	3 спиці: з них 1 проведена під кутом, 2 – в площині кільця
5	3 спиці: з них 2 проведені під кутом, 1 – в площині кільця, але без плеча жорсткості

порівняння або конструювання імплантів та інших пристроїв, що фіксують уламки, в тому числі і апаратів зовнішньої фіксації [4]. Моделі кортикальної оболонки з піноматеріалу виготовляються із твердого пінопласту з внутрішнім губчастим матеріалом.

Для дослідження міцності та жорсткості фіксації переломів ми використовували синтетичні композитні кістки стегна (рис. 1).



Рис. 1. Об'єкт дослідження – синтетична кістка з КФ спице-стрижневого типу

Для дослідження реалізовано 5 схем розташування елементів КФ (табл. 1, рис. 2).

Візуалізація варіантів наведена у рисунку 2.

За допомогою універсальної випробувальної машини TIRATEST-2151 визначалися характеристики міцності та деформації матеріалів з максимальним зусиллям до 5 кН.

Передачу зусилля, що діє на зразок підйому робочого столу, здійснювали за допомогою сталеві кульки діаметром 5 мм.

Систему встановлювали на робочому столі випробувальної машини TIRATEST-2151. Зразки випробували у чотирьох режимах (рис. 3).

Опробування кожного зразку здійснювалося у 4 режимах: стиск уздовж осі кістки; стиск на головку кістки; скручування; згинання.

У процесі навантаження було записано таблиці, в яких розміщені дані, що реєстрували випробувальна установка. Таблиці містять величини переміщення (мм) і сили (Н), що додається. Щоб унеможливити вплив на розрахунок жорсткості недійсних результатів (система реєструвала результати і під час зняття навантаження), необхідно було побудувати графіки залежності сили (Н) від переміщення зразка (мм).

У процесі випробування дослідний зразок, включаючи контрастні точки, фотографували за різних величин навантаження. Зображення у цифровому вигляді оброблялося на комп'ютері, вико-

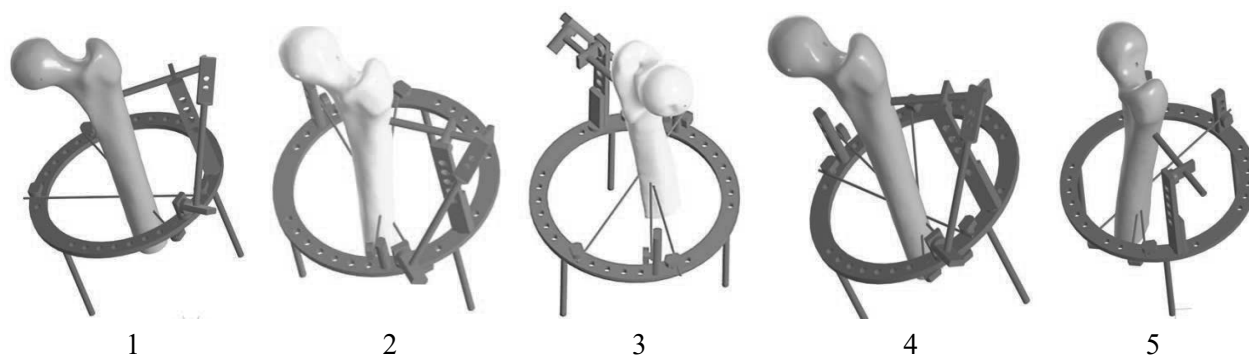


Рис. 2. Схеми розташування елементів КФ

ристовуюючи стандартну систему керування цифровим зображенням.

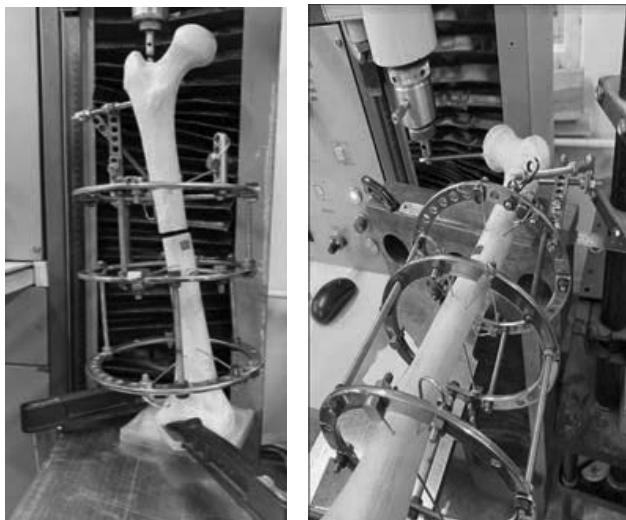


Рис. 3. Випробування зразку на машині TIRATEST-2151

Клінічна частина

За запропованою методикою було проліковано 12 постраждалих з незрощеннями кісток нижньої кінцівки (компонування КФ за 3 або 4 схемами). Стабільність фіксації стрижня посилювалася монтуванням «трикутника жорсткості». Спиці проводилися з перехрестям не лише у фронтальній, а й сагітальній площинах; при проведенні дистракційного остеосинтезу в кільці, яким проводилося переміщення остеотомованого фрагмента (транспорту), доводилися спиці на виносках під кутом, з метою профілактики закидання фрагмента.

Дуже важливим ми вважали проведення ранньої адекватної консервативної терапії. Вона здійснювалася з позиції розвитку вторинного запалення після початку активної реабілітації і порушень в кінцівці (порушень венозного відтоку, лімфостазу; явищ хронічного компартмент-синдрому). Мультиmodalьне періопераційне знеболення проводилося із застосуванням внутрішньом'язового введення Дексалгіну і внутрішньовенного Інфулгану перед втручанням та через 12 годин. Використовували епідуральну анестезію.

Хворі отримували магнітотерапію і Пайлер-терапію, після демонтажу апарату – фонофорез Ліотону і Фастум-гелю на суглоби.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальна частина

Були отримані такі результати (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняння жорсткостей систем за різного просторового розміщення спиць при дії різних видів навантажень (Н/мм)

№ схеми	Здавлення		Згинання	Скручування
	на головку кістки	вздовж вісі кістки		
1	37,3	66,7	0,96	1,41
2	30,2	71,3	1,05	1,36
3	44,7	76,3	1,19	1,52
4	44,3	67,1	0,93	1,48
5	41,8	69,8	0,91	1,46

Аналіз переміщення уламків кістки при різних видах навантажень свідчить про наступне:

1. Найбільшу жорсткість мала система № 3.
2. У разі збільшення кількості спиць – збільшувалася жорсткість системи. При випробуванні на стиск уздовж осі кістки, жорсткість системи № 3 на 6,5 % більша за жорсткість системи № 2 і на 12,5 % від системи № 1.
3. Фіксація спиць під кутом до площини кільця підвищує жорсткість системи. При випробуванні на стиск уздовж осі кістки, жорсткість системи № 3 на 6,5 % більша за жорсткість системи № 2.
4. Ребро жорсткості впливає на жорсткість усієї системи. Але найчутливішим став згин. Жорсткість при згинанні зменшилася на 23 %, при стисканні на 8,5 %. Усунення уламків при вигині збільшилося в 1,5-1,8 рази.

Клінічна частина

Отримані експериментальні дані дозволили у клінічній практиці використовувати за показаннями найоптимальніші варіанти компонування КФ – 3 або 4 схеми.

Були отримані наступні результати лікування постраждалих з незрощеннями кісток нижньої кінцівки з використанням КФ із запропонованими нами режимами використання за оцінкою анатомо-функціональною шкалою Modified Functional Evaluation System by Karlstrom-Olerud. У 8 (66,7 %) хворих результати були оцінені як добрі та відмінні.

Таким чином, спице-стрижневі вдосконалені конструкції апаратів дозволили уникнути багатьох ускладнень позавогнищевої фіксації та отримати добрі результати. Отримані результати вдосконаленого остеосинтезу КФ слід вважати обнадійливими, проте ця проблема потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

В експерименті виявлено, що найкращі показники жорсткості фіксації мають варіанти компоновки спиць з перехрестям не лише у фронтальній, а й у сагітальній площинах.

Стабільність фіксації стрижня значно посилювалася монтуванням «трикутника жорсткості».

Отримані клінічні дані свідчать про перспективність застосування удосконалених кільцевих фіксаторів.

Конфлікт інтересів. Автори стверджують, що вони ніяк не пов'язані з будь-якою організацією з якоюсь фінансовою зацікавленістю (наприклад, гонорари, освітні гранти, участь у бюро доповідачів, членство, працевлаштування, консультації, володіння акціями або інший інтерес в акціонерному капіталі, а також свідчення експертів або домовленості про ліцензування патентів), або нефінансовим інтересом (такий як особисті чи професійні відносини, належність, знання чи переконання) у предметі чи матеріалах, що обговорюються у цій статті.

Джерела фінансування. Робота виконана у рамках НДР «Теорія та методика ефективного лікування постраждалих з порушенням регенерації тканин». Державний реєстраційний номер: 0121U108114. Дата реєстрації: 10-02-2021.

REFERENCES

1. Tkacheva AV. [Biomechanical systems of external fixation in the treatment of tibial fractures] : dissertation of candidate of physical and mathematical sciences. Saratov, 2006. 149 p. [in Russian]
View at:
Publisher Site: <https://www.dissercat.com/content/biomekhanicheskie-sistemy-vneshnei-fiksatsii-pri-lechenii-perelomov-bolshebertsovoi-kosti>
2. Laksha AA. [Biomechanical justification of the use of external fixation systems in the surgical treatment of wounded with gunshot fractures of long bones (clinical-experimental study)] : dissertation of candidate of medical sciences. Liman, 2018. 29 p. [in Ukrainian]
View at:
URL: <http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/1609/1/%D0%9B%D0%B0%D0%BA%D1%88%D0%B5%D0%B4.%D0%BD.pdf>
3. Shidlovskiy MS, Laksha AA, Musienko OS. [Characteristics of the hardness of rod apparatus for the fixation of fired fractures]. In: Progressive technique, technology and engineering education. Materials of the XIX International Scientific and Technical Conference. Kyiv, 2018. p. 24-27. DOI: 10.20535/2409-7160.2018.XIX.241015 [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <http://conf.mmi.kpi.ua/proc/article/view/241015>
URL: <file:///C:/Users/%D0%A2%D0%B5%D1%82%D1%8C%D1%8F%D0%BD%D0%B0%20%D1%82%D1%96-553056-1-10-20210928.pdf>
4. Best orthopedic workshop bone models for surgical skills education training [Internet]
View at:
Publisher Site: <https://www.sawbones.com/ORTHOPAEDIC-MODELS-PRODUCT-INFO>

Article history:
Received: 02.09.2022
Revision requested: 12.09.2022
Revision received: 21.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

STIFFNESS PARAMETERS OF VARIOUS MODIFICATIONS OF RING FIXATOR

¹Rushai A.K., ²Baida M.V., ¹Martinchuk A.A., ²Musienko O.S.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² National Technical University «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv, Ukraine

anatoliyrushay@gmail.com

Relevance. To date, there is no final solution to the theoretical and practical issues of the problem of external fixation in the treatment of long bone fractures.

Objective. To determine the rational methods of completing ring retainer (RF) in the treatment of nonunions of the shin bones after fractures of long bones on the basis of clinical and experimental substantiation of the choice, taking into account the peculiarities of the assembly of the apparatus and the implementation of the connection «apparatus-fragments of non-union».

Materials and methods. In the experimental part, Sawbones® synthetic composite bone was used. The rigidity of fixation of bone fragments of the RF of the wire-rod type was studied. We tested and compared 5 different options for fixation of bone fragments in RF. The samples were tested in 4 modes: compression along the axis of the bone; compression on the head of the bone; twisting; bending. The strength and deformation characteristics of the materials were determined with a maximum force of up to 5 kN using the TIRATEST-2151 universal testing machine. They chose the most optimal configuration of the RF. Then, in the clinical part, the clinical effectiveness of the optimal structures was evaluated based on the analysis of their use in 12 patients with non-union of the shin bones.

Results. Optimal structures have been determined from the point of view of integral rigidity of the structure. The greatest rigidity was the RF system No. 3, in which 3 spokes are used: 2 of them are held at an angle, 1 – in the plane of the ring. In the case of an increase in the number of spokes, the stiffness of the system increased. When tested in compression along the axis of the bone, the stiffness of System No. 3 is 6.5% greater than that of System No. 2 and 12.5 % greater than System No. 1, in which only 2 spokes are used. Fixing the spokes at an angle to the plane of the ring also increases the rigidity of the system. When tested in compression along the axis of the bone, the stiffness of System No. 3 is 6.5 % greater than that of System No. 2. The stiffening rib affects the stiffness of the entire system. But the bend became the most sensitive. Flexural stiffness decreased by 23 % and compression by 8.5 %. Debris removal during bending increased by 1.5-1.8 times.

Conclusion. The best indicators of fixation rigidity have options for the arrangement of spokes with a cross not only in the frontal, but also in the sagittal planes. The stability of the fixation of the rod is significantly increased by mounting the «stiffness triangle». The obtained clinical data indicate the promising application of improved ring fixators.

Keywords: ring fixator, stiffness parameters.

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Пасько В. С. <https://orcid.org/0000-0002-4124-3100>

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ, Україна

victoriapasko@ukr.net

Актуальність. До теперішнього часу триває дискусія щодо значення різних показників артеріального тиску (АТ) – систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ), пульсового артеріального тиску (ПАТ) – як предикторів гіпертензивної хвороби (ГХ). У зв'язку з цим залишається не до кінця вивченим питання щодо цільових рівнів АТ у пацієнтів різного віку.

Ціль: визначити особливості показників добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на ГХ II стадії різних вікових груп.

Матеріали та методи. Показники ДМАТ визначені у 130 пацієнтів, яких розділили на 4 групи. 1 група (n=57) – пацієнти з ГХ середнього віку (45-59 років); 2 група (n=43) – пацієнти з ГХ похилого віку (60-74 роки); 3 група (n=15) – пацієнти без ГХ середнього віку – контроль для 1-ї групи; 4 група (n=15) – пацієнти без ГХ похилого віку – контроль для 2-ї групи.

ДМАТ проводили за допомогою портативного реєстратора АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). АТ вимірювали кожні 15 хвилин вдень (з 6 до 22 години) та через кожні 30 хвилин вночі (з 22 до 6 години). Визначали середньодобові САТ, ДАТ і середній АТ; максимальні САТ і ДАТ протягом доби. Також розраховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ у порівнянні із денним, обчислювали у % ДІ САТ, ДІ ДАТ, ДІ середнього АТ.

Результати. У 1 групі менші, ніж у 2 групі, середній і максимальний ДАТ – на 7,4 % ($p<0,001$) і 13,1 % ($p<0,05$), відповідно. У 1 групі зменшувались середньодобовий і максимальний САТ на 3,8 % та 4,1 %, відповідно; середня ЧСС – на 3,8 %; ДІ САТ – на 7,8 % та ДІ середнього АТ – на 5,8 %, але дані були недостовірно менші у порівнянні із даними хворих середнього віку. У 1 групі максимальний ДАТ, ДІ САТ та ДАТ достовірно не відрізнялись від відповідних показників у осіб контрольної групи. Максимальний ДАТ був вищим на 29,3 % і склав $115,6\pm 21,0$ мм рт. ст., а ДІ САТ та ДІ ДАТ нижчі на 11,1 % та 17,9 %, відповідно; і дорівнювали $9,6\pm 7,4$ та $13,8\pm 8,1$, відповідно. У 2 групі знижувались недостовірно ($p>0,05$) такі показники: ЧСС на 8,6 % і була $63,0\pm 9,1$ /хв., ДІ САТ – на 17,6 % і склав $8,9\pm 5,5$ %; ДІ ДАТ – на 16,1 % і становив $14,1\pm 7,1$ %; ДІ середнього АТ – на 20,4 % і дорівнював $11,3\pm 6,1$ %.

Висновки. Збільшення віку у хворих на ГХ I стадії супроводжується зменшенням ДАТ при стабільно підвищеному САТ. У пацієнтів старшого віку середньодобовий та максимальний ДАТ менше на 7,4 % і 13,1 %, відповідно, ніж у хворих середнього віку.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертонічна хвороба, артеріальний тиск, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, ізольована систолічна артеріальна гіпертензія.

Актуальність. За прогнозом ООН, до 2025 року чисельність людей, старших за 60 років, перевищить 1 мільярд чоловік, що становить 15 % всього населення планети [7]. На АГ страждають 30-35 % дорослого населення індустріально розвинених країн, а серед осіб похилого віку поширеність її сягає 40-50 % [8].

Дискусія щодо цільових рівнів артеріального тиску (АТ) у хворих похилого віку ведеться здавна. Вже понад півстоліття, як результат адаптаційної відповіді для підтримання перфузії органів, був запропонований за емпіричною формулою $(100+\text{вік})$ належний рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у людей похилого віку [14, 15]. За даними Framingham Heart Study, незалежним фактором ризику серцево-судинних ускладнень упродовж всього життя був визнаний рівень САТ.

Пошук щодо значущості АТ з віком балансував між діастолічним і систолічним його рівнем. Відносно нещодавно виявлена позитивна залежність між віком і АТ, встановлена ведуча роль САТ у формуванні АГ у людей старших за 50 років, у той час як рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) був пріоритетним у більш молодшій популяції (The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1991; Framingham Heart Study, 2002). Деякі повідомлення вказують, що після 70 років діастолічна гіпертензія поширена менше, ніж у 10 % всіх хворих на АГ. Як доповнення, в осіб похилого віку зв'язок між ДАТ і кардіо-васкулярним ризиком є бімодальним, однаковим, як при його підвищенні більше 90 мм рт. ст., так і при зниженні біля 70 мм рт. ст. Як результат, за будь-якого підвищеного рівня САТ і зниженого ДАТ збільшується кардіо-васкулярний ризик (ACC/AHA, 2011).

З віком поступове підвищення САТ пов'язано зі збільшенням жорсткості аорти, частково зі збільшенням колагену і зменшенням еластичних фібрил та формуванням ізольованої систолічної артеріальної гіпертензії (ІСАГ) [4, 5, 10]. Так, доведено, що при формуванні ізольованої АГ зростання пульсового артеріального тиску (ПАТ) більше 60 мм рт. ст. є несприятливим у розвитку церебро-васкулярних подій [6, 11]. В осіб похилого віку ПАТ виявився сильнішим фактором ризику за рівень САТ і ДАТ або значення середнього АТ. Нещодавно, з урахуванням вікових особливостей, всі три показники були визнані порівнюваними предикторами у віці 50-59 років, як перехідного періоду, а у віці 60-79 років ДАТ, негативно впливаючи на кардіоваскулярний ризик, підніс роль ПАТ прогностично вищим за рівень САТ (ACCF/АНА, 2011).

Під час скринінгу у пацієнтів старше 55 років на долю ізольованої АГ припадає 56 % із вперше виявленою АГ. Наявність ізольованої АГ асоціюється із зростанням серцево-судинної смертності в 2-5 разів, частоти церебральних інсультів – в 2,5 рази, загальної смертності – на 51 %. За даними Framingham Heart Study, ІСАГ є предиктором серцево-судинних захворювань у людей похилого віку [9]. Зростання САТ на 10 мм рт. ст. вище від цифр 140 мм рт. ст. у віці 60 років неминує призводити до збільшення на 30 % частоти ускладнень [2, 3, 12, 13, 16].

Етіологія ізольованої систолічної гіпертензії (ІСГ) в осіб старших вікових груп вимагає уточнень. Є підстави пов'язувати її з процесом старіння. Склероз аорти і великих артерій, в основному в результаті склерозу середньої оболонки, веде до зниження їх еластичності. Підвищення жорсткості аорти відбувається в основному за рахунок колагенізації середньої оболонки, а не атеросклерозу [5, 10]. У літньому віці втрачається еластичність волокон стінки артерії і спостерігається відкладення колагену, еластину, глікозаміногліканів і кальцію. Гістологічні зміни, що відбуваються з віком у стінках судин, схожі із змінами внаслідок атеросклерозу. Тим не менш, питання про роль атеросклерозу в патогенезі ІСАГ у хворих похилого віку є спірним. При дослідженні аутопсійних зразків людської аорти було показано, що еластичність її стінок з віком знижується, однак, наскільки це залежить від процесів старіння і атеросклерозу – невідомо. Крім того, клінічна практика показує, що у багатьох хворих з важкою формою поширеного атеросклерозу САТ залишається в межах норми. На противагу

цьому, в деяких популяціях з низькою поширеністю атеросклерозу САТ із віком підвищується і спостерігається ізольована АГ. Серед чинників, які сприяють розвитку АГ, взагалі, є редукція капілярного русла, підвищення реніну, як показника активації пресорної ренін-ангіотензинової системи, зниження калікреїну, як показника пригнічення депресорної калікреїн-кінінової системи, участь пресорного ренального фактора в цілому, а систолічний її характер обумовлений основним чинником склерозу аорти. Збільшення швидкості вигнання, зниження відношення норадреналін/адреналін – можуть сприяти виникненню саме систолічного характеру гіпертензії. У результаті зниження еластичності судин і атеросклеротичних змін збільшується периферичний судинний опір, знижується чутливість β -адренорецепторів. Частота серцевих скорочень (ЧСС), ударний об'єм серця і швидкість викиду з лівого шлуночка залишаються в межах норми. Старіння судин супроводжується втратою здатності судинного ендотелію продукувати залежні від ендотелію розслаблюючі чинники [1, 5]. Зниження еластичності артерій послаблює барорецепторну функцію, що супроводжується підвищенням рівня норадреналіну в плазмі. Істотно змінюється регуляція цілого ряду інших гормонів (ренін, ангіотензин, альдостерон, вазопресин), що також сприяє формуванню АГ. Особливості перебігу та досягнення цільових рівнів АТ у хворих похилого віку потребує подальшого вивчення.

Ціль: визначити особливості показників добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) у хворих на ГХ II стадії різних вікових груп.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Показники ДМАТ були визначені у 130 пацієнтів, яких розділили на 4 групи. 1 група (n=57) – пацієнти з ГХ середнього віку (45-59 років); 2 група (n=43) – пацієнти з ГХ похилого віку (60-74 роки); 3 група (n=15) – пацієнти без ГХ середнього віку (45-59 років) – контроль для 1-ї групи; 4 група (n=15) – пацієнти без ГХ похилого віку (60-74 років) – контроль для 2-ї групи. Пацієнти з ГХ 1-ї та 2-ї груп знаходились на стаціонарному двохтижневому лікуванні з приводу ГХ II стадії; пацієнти без ГХ 3-ї та 4-ї груп знаходились на стаціонарному лікуванні з діагнозами хронічного гастриту, дуоденіту, холециститу, атеросклеротичного кардіосклерозу зі стенокардією напруги, ФК не вище I, без порушень серцевого ритму і недостатності кровообігу не вище II А стадії за Стражеском-Василенком. Контрольні групи були співставимі з основними за віком та статтю.

Діагноз та стадію ГХ встановлювали згідно з критеріями ВООЗ та Міжнародного товариства гіпертензій (2013). Для участі в дослідженні не залучали хворих із значними порушеннями серцевого ритму, стабільною стенокардією напруги понад І ФК, недостатністю кровообігу понад ІІ А стадії за Стражеском-Василенком. Не включались також хворі із симптоматичними АГ, а також пацієнти з ожирінням понад ІІ ступеня.

Показники ДМАТ визначали за допомогою портативного реєстратора АВРМ-04 (Meditech, Угорщина), відповідно до стандартного протоколу. Вимірювання АТ та окремих інших показників здійснювали кожні 15 хвилин у період денної активності (з 6 до 22 години) та через кожні 30 хвилин у період нічного сну (з 22 до 6 години). Початкове вимірювання показників АТ проводили на обох руках пацієнта і подальшу реєстрацію здійснювали на руці з більшими вихідними значеннями тиску. Визначали і аналізували такі показники: середньодобовий САТ (мм рт. ст.),

середньодобовий ДАТ (мм рт. ст.), середній АТ (мм рт. ст.), максимальний САТ протягом доби (мм рт. ст.), максимальний ДАТ протягом доби (мм рт. ст.). Також розраховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ у порівнянні із денним, а саме: обчисляли ДІ САТ (%), ДІ ДАТ (%), ДІ середнього АТ (%).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень представлені в таблиці 1.

При порівнянні показників ДМАТ у хворих середнього і старшого віку слід підкреслити, що між двома групами спостерігались відмінності більшості параметрів АТ. Зокрема, у хворих старшого віку був менший ДАТ, причому і середній, і максимальний – відповідно, на 7,4 % ($p<0,001$) і 13,1 % ($p<0,05$) у порівнянні з хворими середнього віку.

Знайдено тенденцію до зниження показників ДМАТ у хворих старшого віку: середньодобовий

Таблиця 1

Показники ДМАТ у хворих на ГХ середнього та похилого віку у порівнянні з обстеженими контрольної групи (М±σ)

Показники	1 група (n=57)	2 група (n=43)	3 група (n=15)	4 група (n=15)	P
Середньодобовий САТ (мм рт. ст.)	156,5±12,1	150,5±12,6	104,2±3,1	115,5±8,0	P1>0,05 P2<0,001 P3<0,01
Середньодобовий ДАТ (мм рт. ст.)	99,9±6,6	92,5±1,3	64,7±3,7	71,9±8,6	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,05
Середній АТ (мм рт. ст.)	116,2±9,9	103,3±10,9	86,4±7,5	86,4±7,5	P1>0,05 P2<0,05 P3<0,01
Максимальний САТ (мм рт. ст.)	176,5±23,5	169,3±25,1	138,8±8,3	146,5±8,6	P1>0,05 P2<0,05 P3>0,05
Максимальний ДАТ (мм рт. ст.)	115,6±21,0	100,4±18,2	89,4±9,7	93,3±7,4	P1<0,05 P2>0,05 P3>0,05
Середня ЧСС (/хв.)	65,5±8,4	63,0±9,1	70,7±1,9	68,9±18,4	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
ДІ САТ (%)	9,6±7,4	8,9±5,5	10,8±7,0	10,8±7,0	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
ДІ ДАТ (%)	13,8±8,1	14,1±7,1	16,8±10,4	16,8±10,4	P1>0,05 P2>0,05 P3>0,05
ДІ середнього АТ (%)	12,0±7,7	11,3±6,1	14,2±8,7	14,2±8,7	P1>0,05 P2<0,01 P3>0,05

Примітки: P₁ – статистична значущість різниці між хворими груп І та ІІ, P₂ – статистична значущість різниці між обстеженими груп І та ІІІ, P₃ – статистична значущість різниці між обстеженими груп ІІ та ІV.

і максимальний САТ, відповідно, на 3,8 % та 4,1 %; середня ЧСС – на 3,8 %; ДІ САТ – на 7,8 % та ДІ середнього АТ – на 5,8 %, але дані були недостовірно менші у порівнянні із даними хворих середнього віку.

Вихідні рівні середньодобових САТ і ДАТ, середнього АТ, максимального САТ та ДІ середнього АТ в обстежених хворих 1 групи склали відповідно $156,5 \pm 12,1$ мм рт. ст. і $99,9 \pm 6,6$ мм рт. ст., $116,2 \pm 9,9$ мм рт. ст., $176,5 \pm 23,5$ мм рт. ст., та $12,0 \pm 7,7$ %.

Однак у 1 групі деякі показники ДМАТ (максимальний ДАТ, ДІ САТ та ДАТ), попри аналогічні тенденції, достовірно не відрізнялись від відповідних показників у осіб контрольної групи. Максимальний ДАТ був вищим на 29,3 % і склав $115,6 \pm 21,0$ мм рт. ст.; а ДІ САТ нижче на 11,1 % і становив $9,6 \pm 7,4$; ДІ ДАТ нижче на 17,9 % і дорівнював $13,8 \pm 8,1$.

У 2 групі деякі показники ДМАТ (середня ЧСС, ДІ САТ, ДІ ДАТ та ДІ середнього АТ) мали тенденцію до зниження. Так, ЧСС зменшена на 8,6 % і становила $63,0 \pm 9,1$ /хв., ДІ САТ – зменшений на 17,6 % і склав $8,9 \pm 5,5$; ДІ ДАТ – зменшений на 16,1 % і становив $14,1 \pm 7,1$ %; ДІ середнього АТ – зменшений на 20,4 % і дорівнював $11,3 \pm 6,1$ %; але всі ці зменшення були недостовірними ($p > 0,05$).

Отже, зі збільшенням віку зменшується ДАТ при стабільно підвищеному САТ, що узгоджується з даними літератури [4, 7], і це слід враховувати при призначенні антигіпертензивного лікування для уникнення гіперперфузії життєво важливих органів. Навіть у практично здорових людей з віком підвищується головним чином САТ, фіксуючись на межах ІСГ.

Виявлені особливості параметрів ДМАТ вкотре підтверджують ізольований характер ГХ і її поширеність у осіб похилого віку.

ВИСНОВКИ

Збільшення віку у хворих на ГХ І стадії супроводжується зменшенням ДАТ при стабільно підвищеному САТ. У пацієнтів старшого віку середньодобовий та максимальний ДАТ менше на 7,4 % і 13,1 %, відповідно, ніж у хворих середнього віку.

REFERENCES

1. Batushkin VV. [Acute myocardial infarction in elderly and senile patients: clinical features, hemocoagulation, endothelial, proinflammatory infringements and their correlation: thesis for the degree of doctor of medicine]. Kyiv, 2009. 42 p. [in Ukrainian].

View at:

Publisher Site: <http://www.disslib.org/hostryi-infarct-miokarda-u-khvorykh-pokhlyoho-ta-starechoho-viku-klinichni-osoblyvosti.html>

2. Horbas IM. [Estimated prevalence of arterial hypertension among the population of Ukraine]. *News of medicine and pharmacy = Novosti meditsyny i farmatsii*. 2007; 229: 22-24. [in Ukrainian].

View at:

Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/3026>

3. Doljenko MN. [New is a well-forgotten old or blockade of the renin-angiotensin system by the «folk» ACE inhibitor]. *Emergency medicine = Meditsyna neotlozhnykh sostoyaniy*. 2007; 3 (10): 51-55. [in Russian].

View at:

Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/198>

4. Doljenko MN. [Features of diagnosis, clinical course and treatment of isolated systolic hypertension in the elderly]. *Internal Medicine = Vnutrishnya medytsyna*. 2008; 4 (10): 16-20. [in Russian].

View at:

Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/5513>

5. Ena LM, Artemenko VO, Chayalo PP, Grushovskaya VN. [Arterial stiffness and vascular aging]. *Practical angiology = Praktychna anhiolohiya*. 2010; 2(31): 50-58. [in Russian].

View at:

Publisher Site: <https://angiology.com.ua/ru/archive/2010/2%2831%29/article-295/arterialnaya-zhestkost-i-sosudistoe-starenie>

6. Radchenko HD, Sirenko Yu.M. [Pulse pressure and index of stiffness of aorta: impact on prognosis in patients with arterial hypertension who have been treated in a specialized department (results of 5-year retrospective study)]. *Arterialnaia hipertenzia = Arterial hypertension*. 2009; 2 (4): 37-43. [in Ukrainian].

View at:

Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8557>

7. Repin AN, Sergienko TN, Karpov RS. [Treatment of arterial hypertension in elderly patients]. *Systemnyie hipertenzii = Systemic hypertension*. 2007; 4(2): 54-61. [in Russian].

View at:

Publisher Site: <https://syst-hypertension.ru/2075-082X/article/view/28806>

8. Sirenko Yu.N. [Essential hypertension and arterial hypertensions]. Donetsk: Zaslavskiy, 2011. 352 p. [in Russian].
View at:
Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/book-shop/book-20800.html>
9. Bertoia ML, Waring ME, Gupta PS, Roberts MB, Eaton CB. Implications of new hypertension guidelines in the United States. *Hypertension*. 2011;58(3):361-6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175463
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.175463>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768528/>
10. Boitsov SA, Rogoza AN, Kanishcheva EM, Luk'ianov MM. High arterial rigidity is a significant but not obligatory factor of arterial hypertension in persons over 60 years of age. *Ter Arkh*. 2011;83(9):5-9.
View at:
Publisher Site: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30883>
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/221718491_High_arterial_rigidity_is_a_significant_but_not_obligatory_factor_of_arterial_hypertension_in_persons_over_60_years_of_age
11. Cushman WC, Duprez DA, Weintraub HS, Das Purkayastha, Zappe D, Samuel R, Izzo Jr.JL. Home and clinic blood pressure responses in elderly individuals with systolic hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(3): 210-218. DOI: 10.1016/j.jash.2012.03.001
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S193317111200068X?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22520932/>
12. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, on behalf of the CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens*. 2012;30(4):713-719. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350bb40
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/jhypertension/Abstract/2012/04000/Ambulatory_blood_pressure_monitoring_and.17.aspx
- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22306850/>
13. Kramoh EK, N'goran YN, Aké-Traboulsi E, Anzouan-Kacou J-B, Konin Ch.K, Coulibaly I, Traoré F, Agbechi YM, Guikahue MK. Hypertension management in an outpatient clinic at the Institute of Cardiology of Abidjan (Ivory Coast). *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104(11):558-564. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.08.002
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213611002725?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22117907/>
14. Ohta Y, Tsuchihashi T, Kiyohara K, Oniki H. Trend of blood pressure control status in hypertensive outpatients: with special reference to elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(4):258-263. DOI: 10.3109/10641963.2012.681224
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10641963.2012.681224?journalCode=iceh20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22548483/>
15. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor for cardiovascular disease: the Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension*. 1989;13 (5 Suppl):13-8. DOI: 10.1161/01.hyp.13.5_suppl.13
View at:
Publisher Site: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.13.5_Suppl.13
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2535213/>
16. Thomas F, Bean K, London G, Danchin N, Pannier B. [Incidence of arterial hypertension in French population after 60 years]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2012; 61(3):140-144. [in French]. DOI: 10.1016/j.ancard.2012.04.021
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003392812000595?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22695023/>

Article history:
Received: 17.08.2022
Revision requested: 01.09.2022
Revision received: 24.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

PECULIARITIES OF 24 HOUR AMBULATORY BLOOD PRESSURE MONITORING INDICES IN HYPERTENSIVE PATIENTS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Pasko V.S.

State scientific institution «Research and practical center of preventive and clinical medicine», Kyiv, Ukraine

victoriapasko@ukr.net

Relevance. Until now, there is an ongoing debate about the value of different indicators of blood pressure (BP) – systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse blood pressure (PBP) as predictors of essential hypertension (EH). In this regard the issue of target BP levels in patients of different ages remains studied incompletely.

Objective is to determine peculiarities of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring indices in patients with essential hypertension, stage II of different age groups.

Materials and methods. ABPM indicators were determined in 130 patients who were divided into 4 groups. 1st group (n=57) – middle-aged hypertensive patients (45-59 years old); 2nd group (n=43) – elderly hypertensive patients (60-74 years old); 3rd group (n=15) – middle-aged patients without EH – control for the 1st group; 4th group (n=15) – elderly patients without EH – control for the 2nd group. Indices of ABPM were determined using a portable recorder ABPM-04 (company «Meditech», Hungary). Measurements of BP were performed every 15 minutes during the day (from 6 to 22 hours) and every 30 minutes at night (from 22 to 6 hours). We determined the following indices: the average daily SBP (mm Hg), the average daily DBP (mm Hg), the average BP (mm Hg); the maximal daily SBP (mm Hg), the maximal daily DBP (mm Hg). The daily index (DI) was also calculated – the percentage of BP decrease at night compared to daytime BP calculated in % DI of SBP, DI of DBP, DI of average BP.

Results. In group 1 the average and maximal DBP were lower than in group 2 by 7,4% ($p<0,001$) and 13,1% ($p<0,05$), respectively. In group 1, the average daily and maximal SBP decreased by 3,8% and 4,1%, respectively; average heart rate by 3,8%; DI of SBP by 7,8% and DI of average BP by 5,8% but the data were unreliably smaller compared to the data of middle-aged patients. In group 1, the maximal DBP, DI SBP and DBP were not significantly different from the corresponding indicators in the control group. The maximal DBP was higher by 29,3% and amounted to $115,6\pm 21,0$ mm Hg and DI SBP and DI DBP are lower by 11,1% and 17,9%, respectively; and were equal to $9,6\pm 7,4$ and $13,8\pm 8,1$, respectively. In the 2nd group the following parameters decreased unreliably ($p>0,05$): heart rate by 8,6% and was $63,0\pm 9,1$ /min., DI SBP by 17,6% and was $8,9\pm 5,5$ %; DI DBP by 16,1% and was $14,1\pm 7,1$ %; DI of average BP – by 20,4% and was equal to $11,3\pm 6,1$ %.

Conclusions. It is found that with the age DBP decreases with steadily increased SBP in hypertensive patients. The average daily and the maximal daily DBP are significantly less by 7,4% ($p<0,001$) and 13,1% ($p<0,05$) accordingly in elderly patients compared with the middle-aged.

Key words: arterial hypertension, essential hypertension, blood pressure, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, isolated systolic arterial hypertension.

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ КОГНІТИВНОГО ДЕФІЦИТУ ПРИ ІНСУЛЬТІ В ОСІБ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ COVID-19

¹Стоянов О.М. <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

¹Вастьянов Р.С. <https://orcid.org/0000-0001-8585-2517>

¹Сон А.С. <https://orcid.org/0000-0002-3239-7992>

²Калашиников В.И. <https://orcid.org/0000-0002-7012-1698>

¹Грузевський О.А. <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

³Дарій В.І. <https://orcid.org/0000-0001-9074-6911>

¹Олійник С.М. <https://orcid.org/0000-0002-1197-7887>

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

³ Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна

gruzevskiy@ua.fm

Актуальність. Мнестичні функції у хворих після інсульту і коронавірусної інфекції відновлюються не в повній мірі. На сьогодні є актуальним пошук способів подолання когнітивного дефіциту у таких пацієнтів.

Ціль: з'ясувати можливість подолання когнітивного дефіциту при інсульті в осіб, які перенесли COVID-19, шляхом фармакокорекції Phenibut та магнітотерапії.

Матеріали та методи. 46 пацієнтів віком 40-60 років, у яких в анамнезі COVID-19, а в постковідному періоді ішемічний інсульт, на етапі комплексної реабілітації розділені на 3 групи. У 1 групі (n=15) – контрольній – не отримували ноотропних препаратів та фізіотерапевтичних процедур; у 2 групі (n=15) протягом 20 днів проводили процедури магнітостимуляції (частота базових імпульсів 180-195 Гц, частота групи імпульсів 12,5-29 Гц, середня індукція магнітних полів в межах 100 μ T); у 3 групі (n=16) протягом трьох місяців приймали Phenibut (β -Phenyl-GABA) по одній таблетці (250 мг) 3 рази на день.

Дослідження когнітивних функцій проводили за допомогою короткої шкали психічного стану – MMSE, батареї тестів для дослідження лобової дисфункції – FAB, тест на запам'ятовування 10 слів за методикою А.Р. Лурія і тестування малювання годинника. Тестування у всіх групах проводили двічі: на початку дослідження та через три місяці.

Отримані дані обробляли статистично, застосували модель порядкової логістичної регресії, зокрема логістичну регресію з кумулятивним зв'язком.

Результати. У 2 групі покращився результат субтесту «Довільна увага» ($3,8 \pm 0,3$ бали проти $3,1 \pm 0,2$ у контролі) і тесту FAB ($15,2 \pm 1,2$ бали проти $11,3 \pm 0,4$ у контролі).

У 3 групі вірогідно покращились когнітивні функції у тестах MMSE ($26,1 \pm 0,8$ бали проти $21,2 \pm 0,6$ у контролі) та FAB ($16,3 \pm 0,6$ бали проти $11,3 \pm 0,4$). Покращились результати за субтестами «Довільна увага» ($3,8 \pm 0,1$ бали проти $3,1 \pm 0,1$) та «Пам'ять» ($2,6 \pm 0,2$ бали проти $2,0 \pm 0,1$). У тесті на запам'ятовування 10 слів різниця показників, порівняно з контролем, склала у кожному наступному поданні: $1,0 \pm 0,05$; $1,1 \pm 0,09$; $1,7 \pm 0,10$ слів, у відстроченому поданні $1,75 \pm 0,05$ (в усіх випадках $p < 0,05$).

Висновки. Використання Phenibut та магнітотерапії у пацієнтів, які перенесли інсульт після COVID-19, призводить до регресу когнітивного дефіциту і депресивної симптоматики. Вплив Phenibut виявився кращим – співвідношення шансів, порівняно з контролем, склало 13,1.

Ключові слова: інсульт, мнестичні дисфункції, патогенетичні механізми ішемії мозку, постковідний період, фармакологічна корекція, магнітотерапія.

Актуальність. Відомо, що ризик ішемічного інсульту максимальний у перші три дні після встановлення діагнозу COVID-19. І зберігається після перенесеної коронавірусної інфекції – у 8 разів частіше, ніж грип [1, 2, 3]. Відзначається значне «омолодження» контингенту, які перенесли інсульт на фоні COVID-19 [3, 4]. Найчастіше реєструється оклюзія великих судин, причому нерідко не виявляються типові для такого роду ішемічних уражень мозку фактори ризику інсульту, особливо при «молодому» ішемічному інсульті, що ускладнює прийняття терапії та реабілітацію [5, 6, 7]. Гостре порушення мозкового

кровотоку може розвиватися після перенесеної коронавірусної інфекції в так званому відстроченому періоді [4, 5, 8].

Виявлені клінічні прояви насамперед пов'язані з гіперкоагуляцією внаслідок системного запалення, цитокінового шторму, ендотеліиту, що виникає, та з іншими факторами [9, 10].

Важливою клінічною особливістю ішемічного інсульту є частий розвиток немоторної симптоматики у вигляді когнітивних порушень, особливо на тлі характерної для ішемії мозку коморбідної патології [11]. Спостерігаються мнестичні дисфункції, превалювання яких у відновлювальному періоді

є ключовою патогенетичною ланкою маніфестації залишкових органічних і, як наслідок цього, функціональних уражень паренхіми мозку [1, 5, 6].

Найважливішим фундаментальним завданням після відновлення вітальних функцій у пацієнтів з інсультом є цілеспрямований вплив на субстрат патологічного стану, а саме на ті зміни активності, форми та/або структури мозку і в цілому організму людини, які детермінують формування ішемічних впливів на паренхіму мозку, їх стабілізацію та наступну протягом постінсультного стану процедуру регресії альтеруючих впливів. Ми намагаємося простежити у пацієнтів з інсультом, які зміни у них залишаються в динаміці патологічного стану, щоб, з'ясувавши їх детермінуючі особливості, розробити патогенетично обґрунтовану фармакокорекцію та превентивну фармакотерапію перспективних немоторних ускладнень у ранньому періоді інсульту.

Показано, що мнестичні дисфункції мають суттєвий негативний вплив на процес реабілітації хворих з інсультом [12]. Відомо, що у пацієнтів з персистуючими когнітивними порушеннями в постінсультному періоді прогноз на одужання гірший, а відновлення неврологічного дефіциту відбувається триваліше, порівняно з такими показниками у хворих без або з менш вираженими мнестичними розладами [12, 13].

Отже, оскільки навіть після відновлення вітальних функцій організму когнітивний дефіцит часто персистує, логічно припустити, що патологія структур лімбічної системи (ЛС), що детермінує його [когнітивний дефіцит], і комплексна аферентно-еферентна недостатність нейротрансмісії між структурами ЛС, корою мозку та сенсорними системами є одним із кандидатів на роль «об'єкта» ішемізації мозку та його наслідків. Для корекції мнестичних дисфункцій використовують деякі фармакологічні препарати, вибір яких хоч і зумовлений розумінням патогенетичних механізмів захворювання, але здебільшого є емпіричним. При цьому перевага в терапії, що проводиться, надається полісенсорній аферентації для активації когнітивних функцій із застосуванням як медикаментозних, так і немедикаментозних засобів, причому серед немедикаментозних методів особлива увага приділяється фізіотерапевтичним методам, наприклад, магнітотерапії [14].

Серед ефективних препаратів для лікування когнітивних постінсультних порушень вигідно виділяється Phenibut (β -Phenyl-GABA) як ноотроп комплексної дії з широким спектром фармакологічної активності. Препарат відносять до транквілоноотропів [15]. Можливість тривалого вико-

ристання у будь-якому віці без побічних ефектів багато в чому зумовлена спорідненістю до природних метаболітів організму. У випадках постінсультного когнітивного дефіциту особливо важливі: адаптогенний, антистресовий, антиаритмічний та гіпотензивний ефекти, покращення церебральної гемодинаміки при ішемії мозку, нормалізація вегетативної регуляції при церебральній ангідистонії. Крім цього, Phenibut (β -Phenyl-GABA) використовується при постінсультному судомному синдромі та спастичності (спорідненість з баклофеном) [16].

Ціль: з'ясувати можливість подолання когнітивного дефіциту при інсульті в осіб, які перенесли COVID-19, шляхом фармакокорекції Phenibut та магнітотерапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 46 пацієнтів (28 чоловіків та 18 жінок) у віці від 40 до 60 років, які перенесли в анамнезі підтверджений COVID-19, а в постковідному періоді – ішемічний інсульт зі збереженням мови, письма, та підтверджений нейровізуально. Давність перенесеного ішемічного інсульту на момент включення у дослідження коливалася у межах раннього відновлювального періоду.

Пацієнти були рандомізовані на 3 клінічні групи. 1 групу – контрольну – склали 15 пацієнтів, яким у комплексній реабілітації не призначали ноотропних препаратів та фізіотерапевтичних процедур. Пацієнтам 2 групи (15 пацієнтів) на етапі нейрореабілітації протягом 20 днів проводили процедури магнітостимуляції (частота базових імпульсів становила від 180 до 195 Гц, частота групи імпульсів – у межах від 12,5 Гц до 29 Гц, середня індукція магнітних полів – в межах 100 μ T. Пацієнти 3 групи (16 пацієнтів) протягом трьох місяців приймали Phenibut (β -Phenyl-GABA) по одній таблетці (250 мг) 3 рази на день.

Дослідження когнітивних функцій проводили за допомогою короткої шкали психічного стану – Mini-Mental State Examination (MMSE), батареї тестів для дослідження лобової дисфункції – Frontal Assessment Battery (FAB), тест на запам'ятовування 10 слів за методикою А.Р. Лурія і тестування малювання годинника. Тестування у всіх групах проводили двічі: на початку дослідження та через три місяці.

Отримані дані обробляли статистично, порівнюючи результати пацієнтів досліджуваних груп з результатами контрольної (першої) групи, а також між собою, застосовувавши модель порядкової логістичної регресії, зокрема логістичну регресію з кумулятивним зв'язком [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час опитування більшість пацієнтів відзначали значне поліпшення. Поліпшення стосувалися й інтелекту: легше читати газети, стало простіше у спілкуванні з сім'єю. Дослідження за шкалою MMSE у пацієнтів 2 групи після проведеної магнітотерапії виявило деяке покращення результатів: $23,5 \pm 0,7$ бали проти $21,2 \pm 0,6$ балів у контролі ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Середні показники (бали) тесту MMSE у досліджених групах до та після лікування

Групи (n=46)	Перша група (n=15)	Друга група (n=15)	Третя група (n=16)
До лікування	$20,5 \pm 0,8$	$20,9 \pm 0,4$	$21,1 \pm 0,6$
Після лікування	$21,2 \pm 0,6$	$23,5 \pm 0,7$	$26,1 \pm 0,8^{*#}$

Примітки: * $p < 0,05$ в порівнянні з контролем (групою 1); # $p < 0,05$ в порівнянні з показниками до лікування.

Аналіз результатів окремих субтестів шкали MMSE показав, що у пацієнтів 2 групи покращився результат субтесту «Довільна увага» ($3,8 \pm 0,3$ бали проти $3,1 \pm 0,2$ бали у контрольній групі; $p < 0,05$).

Поліпшення за показниками тесту для дослідження лобової дисфункції FAB – $15,2 \pm 1,2$ бали проти $11,3 \pm 0,4$ бали у контролі ($p < 0,05$) (табл. 2),

при цьому після лікування краще відновилися ті когнітивні функції, які визначалися субтестами «Швидкість мови», «Проста реакція вибору» та «Утруднена реакція вибору».

Таблиця 2

Середні показники (бали) тесту Frontal Assessment Batter (FAB) у досліджених групах до та після лікування

Групи (n=46)	Перша група (n=15)	Друга група (n=15)	Третя група (n=16)
До лікування	$10,9 \pm 0,7$	$11,0 \pm 0,6$	$11,3 \pm 0,9$
Після лікування	$11,3 \pm 0,4$	$15,2 \pm 1,2^{*#}$	$16,3 \pm 0,6^{*#}$

Примітки: * $p < 0,05$ в порівнянні з контролем (групою 1); # $p < 0,05$ в порівнянні з показниками до лікування.

У пацієнтів 3 групи, які приймали Phenibut, встановлено покращення когнітивних функцій у тестах MMSE ($26,1 \pm 0,8$ бали проти $21,2 \pm 0,6$ бали у контролі; $p < 0,05$) та FAB ($16,3 \pm 0,6$ бали проти $11,3 \pm 0,4$ бали у контролі; $p < 0,01$) (табл. 1 і 2).

Вірогідно кращими стали результати за тестами «Довільна увага» ($3,8 \pm 0,1$ бали проти $3,1 \pm 0,1$ бали; $p < 0,05$) та «Пам'ять» ($2,6 \pm 0,2$ проти $2,0 \pm 0,1$ бали; $p < 0,05$). У тесті на запам'ятовування 10 слів різниця показників, порівняно з контролем, після проведеного лікування Phenibut склала

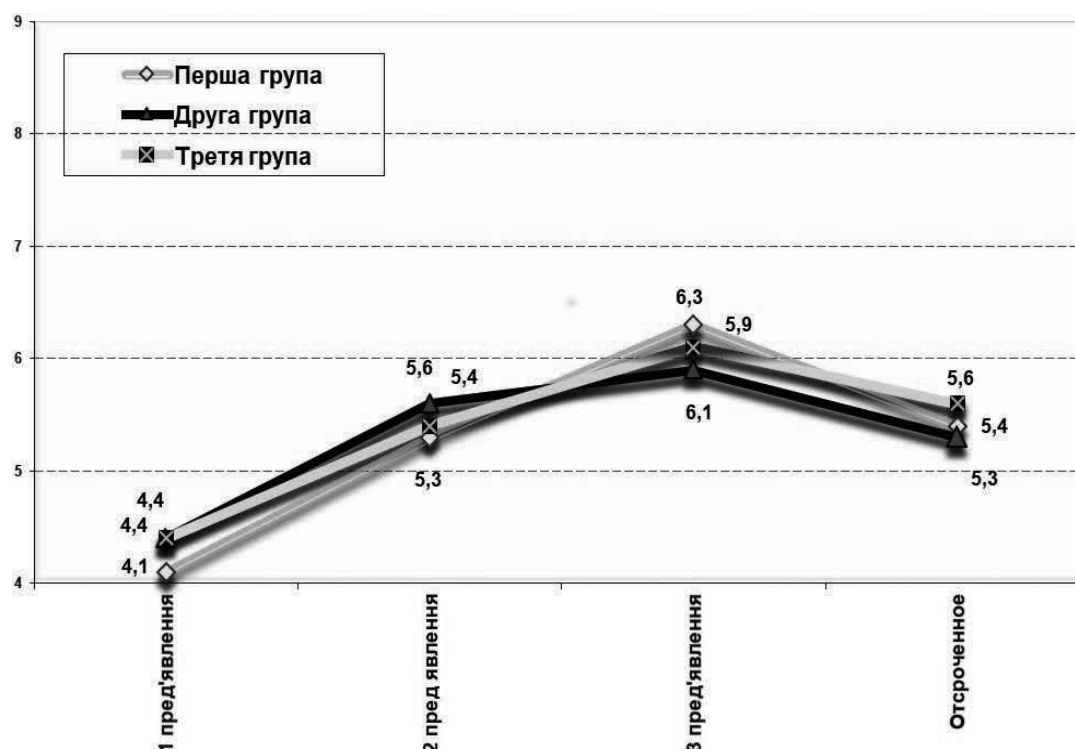


Рис. 1. Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів у трьох (короткострокова) та у відстроченому (довготривала пам'ять) пред'явленнях у пацієнтів 3 груп до лікування

у кожному наступному поданні: $1,0 \pm 0,05$; $1,1 \pm 0,09$; $1,7 \pm 0,10$ слів, у відстроченому поданні $1,75 \pm 0,05$ (в усіх випадках ($p < 0,05$)). У 2 групі також відзначено тенденцію до поліпшення ($p > 0,05$), в т. ч. у третьому пред'явленні вірогідне підвищення запам'ятання слів на $1,1 \pm 0,08$ слів ($p < 0,05$) (1 і 2).

Прийом досліджуваного ноотропного препарату та магнітотерапія у середньому покращують результати MMSE. Вплив Phenibut виявився достовірно кращим – співвідношення шансів, порівняно з контролем, склало 13,1.

Порівняння результатів нейропсихологічного дослідження з батареєю тестів FAB показало, що використані методи фармакокорекції сприяли поліпшенню результатів FAB. Статистично значущим виявився вплив ноотропного препарату Phenibut ($p < 0,01$).

Враховуючи високий вплив емоційного стану на мнестичні функції, було оцінено антидепресивний вплив ноотропних препаратів та магнітотерапії. Встановлено найкращі результати у пацієнтів 3 групи порівняно з результатами пацієнтів 2 та контрольної груп.

Вважаємо, що подальші дослідження щодо корекції когнітивного дефіциту постінсультного

періоду доцільно направити на вивчення ефектів комбінованого використання Phenibut та магнітотерапії для виявлення можливих потенційних та синергетичних ефектів.

Отже, посилення саногенезу і регресія клінічних ознак інсульту не завжди сприяє нормалізації когнітивних функцій, тим паче за умов перенесеної коронавірусної інфекції. Це, з одного боку, вказує на велику латенцію нормалізації функціонування нейронів, а з іншого боку, демонструє таргетну мішень, фармакокорекція якої в постінсультному періоді може дати позитивний ефект. Враховуючи здатність постінсультних когнітивних порушень до відновлення, різну швидкість відновлення функцій нейронів окремих зон кори та підкіркових утворень мозку, а також строго лімітовані часові рамки постінсультного періоду, важливим є цілеспрямоване використання певних терапевтичних заходів на етапі реабілітації.

ВИСНОВКИ

Використання Phenibut та магнітотерапії у пацієнтів, які перенесли інсульт після COVID-19, призводить до регресу когнітивного дефіциту і депресивної симптоматики. Вплив Phenibut виявився кращим – співвідношення шансів, порівняно з контролем, склало 13,1.

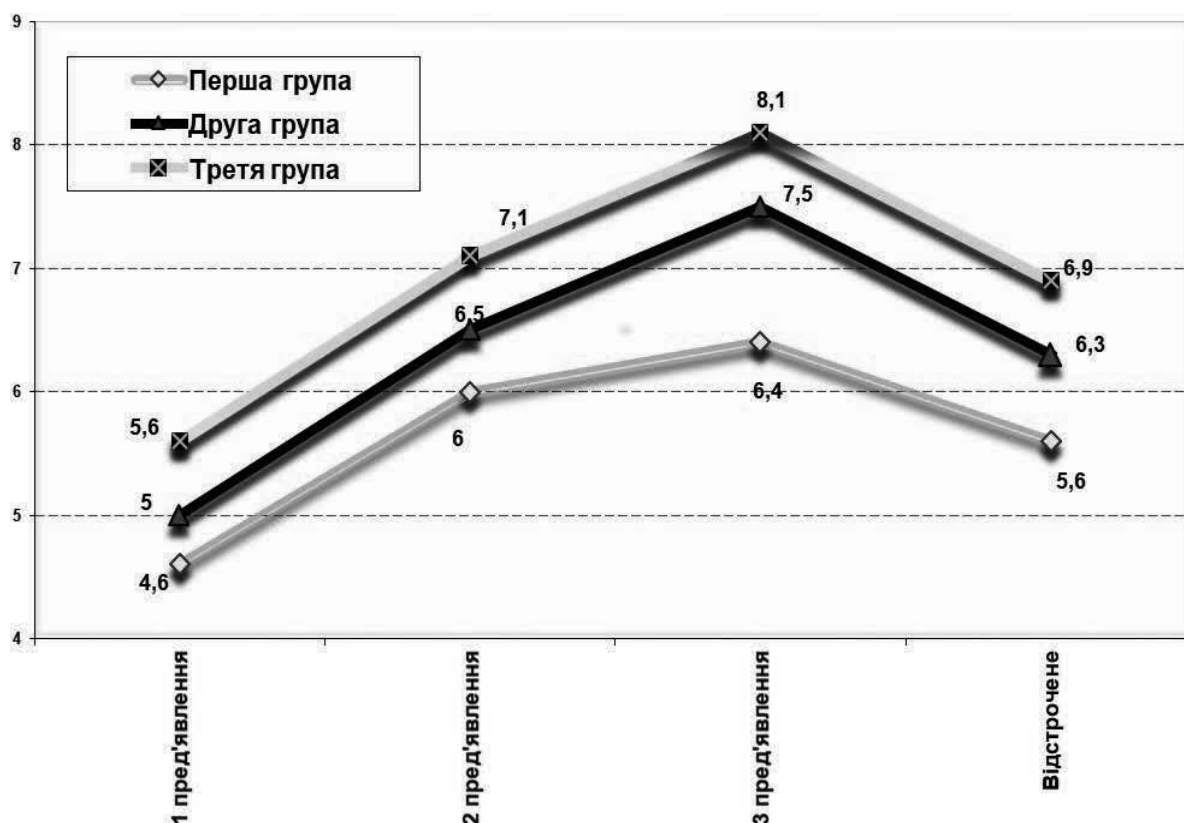


Рис. 2. Динаміка кількості запам'ятовування 10 слів у трьох (короткострокова пам'ять) та у відстроченому (довготривала пам'ять) пред'явленнях у пацієнтів 3 груп після лікування

REFERENCES

1. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30221-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30221-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622375/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332267/>
2. Sun LY, Jones PM, Wijeyesundera DN, Mamas MA, Eddeen AB, O'Connor J. Association between handover of anesthesiology care and 1-year mortality among adults undergoing cardiac surgery. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e2148161. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48161
View at:
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788973>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35147683/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8837916/>
3. Glance LG, Dick AW, Wu I. Safety of complete anesthesia handovers in the cardiac surgical patient. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e2148169. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.48169
View at:
Publisher Site: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2788980>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35147690/>
4. Naeimi R, Ghasemi-Kasman M. Update on cerebrovascular manifestations of COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3423-3435. DOI: 10.1007/s10072-020-04837-0
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-020-04837-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33083934/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7574669/>
5. Dries DJ, Hussein HM. Coronavirus Disease 2019 and Stroke. *Air Med J.* 2021; 40(2):92-96. DOI: 10.1016/j.amj.2020.12.003
View at:
Publisher Site: [https://www.airmedicaljournal.com/article/S1067-991X\(20\)30288-1/fulltext](https://www.airmedicaljournal.com/article/S1067-991X(20)30288-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33637283/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758025/>
6. Fifi JT, Mocco J. COVID-19 related stroke in young individuals. *Lancet Neurol.* 2020;19(9):713-715. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30272-6
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(20\)30272-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(20)30272-6/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822622/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434432/>
7. Bekelis K, Missios S, Ahmad J, Labropoulos N, Schirmer CM, Calnan DR, Skinner J, MacKenzie TA. Ischemic stroke occurs less frequently in patients with COVID-19: a multicenter cross-sectional study. *Stroke.* 2020; 51(12):3570-3576. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031217
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031217>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106109/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7678670/>
8. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med.* 2020. 382(20):e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
View at:
Publisher Site: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009787>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343504/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073/>
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325026/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172722/>

10. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, Sordillo EM, Fowkes M Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020; 92(7):699-702. DOI: 10.1002/jmv.25915
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25915>
PubMed: <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/32314810/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264598/>
11. Ostroumova TM, Chernousov PA, Kuznetsov IV. [Cognitive impairment in COVID-19 survivors]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):126-130. [in Russian]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130
View at:
Publisher Site: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/View/1519/1206>
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/349411659_Cognitive_impairment_in_COVID-19_survivors
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivnye-narusheniya-u-patsientov-perenesshih-covid-19>
12. Ser TD, Barba R, Morrin MM, Domingo J, Cemillan C, Pondal M, Vivancos J. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke*. 2005; 36(12): 2670-2675. DOI: 10.1161/01.STR.0000189626.71033.35
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.STR.0000189626.71033.35>
PubMed: <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/16254227/#:~:text=Results%3A%20Cognitive%20status%20at%2024,and%205%20demented%20became%20nondemented.>
13. Obaid M, Flach C, Marshall I, Wolfe CDA, Douiri A. Long-Term Outcomes in Stroke Patients with Cognitive Impairment: A Population-Based Study. *Geriatrics (Basel)*. 2020 May 18;5(2):32. DOI: 10.3390/geriatrics5020032.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2308-3417/5/2/32>
PubMed: <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/32443398/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7345015/>
14. Lin H, Liu H, Dai Y, Yin X, Li Z, Yang L, Tao J, Liu W and Chen L. Effect of Physical Activity on Cognitive Impairment in Patients With Cerebrovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2022; 13:854158. DOI: 10.3389/fneur.2022.854158
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.854158/full>
PubMed: <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/35599737/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9120585/>
15. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev.* 2001;7(4):471-481. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x>
PubMed: <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/11830761/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6494145/>
16. Stoyanov OM, Vastyanov RS, Kubareva DA, Bakumenko IK, Kubarev OV. Effectiveness of using Noofen for the correction of autonomic dysfunctions in adolescents with cerebral angiodystonia and motor disorders. *Ukrayins'kyi visnyk psykhonevrolohiyi* = *Ukrainian Bulletin of Psychoneurology*. 2012; 20(4):114-119. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <https://uvnnpn.com.ua/arkhiv-nomeriv/2012/tom-20-vipusk-4-73/efektivn-st-zastosuvannya-noofenu-dlya-korekts-vegetativ-nikh-disfunkts-y-u-p-dl-tk-v-z-tserebralnim>
NBuv: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=Uvp_2012_20_4_27
PubMed Central:
17. Chen X, Wang K. The fate of medications evaluated for ischemic stroke pharmacotherapy over the period 1995-2015. *Acta Pharm Sin B.* 2016; 6(6): 522-530. DOI: 10.1016/j.apsb.2016.06.013
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221138351630123X?via%3Dihub>
PubMed: <https://PubMed.ncbi.nlm.nih.gov/27818918/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071630/>

Article history:

Received: 08.08.2022

Revision requested: 21.08.2022

Revision received: 11.09.2022

Accepted: 27.09.2022

Published: 30.09.2022

POSSIBILITIES FOR CORRECTING COGNITIVE DEFICITS IN STROKE IN PEOPLE WHO HAVE HAD COVID-19

¹Stoyanov O.M., ¹Vastyanov R.S., ¹Son A.S., ²Kalashnikov V.Y., ¹Hruzevskiy O.A., ³Dariy V.I., ¹Oliynyk S.M.¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine³ Zaporizky State Medical University, Zaporizhzhya, Ukraine

gruzevskiy@ua.fm

Relevance. Mnestic functions in patients after stroke and coronavirus infection are not restored completely. Nowadays, the search for ways to overcome in such patients is actual.

Objective: to find out the possibility of cognitive deficiency' overcoming in persons after stroke who have suffered from COVID-19 by Phenibut pharmacocorrection and magnetic therapy.

Materials and methods. 46 patients aged 40-60 years who had COVID-19 in anamnesis and ischemic stroke in the post-covid period were divided into 3 groups at the stage of comprehensive rehabilitation. In the 1st group (n=15) – the control group – no nootropic drugs and physiotherapeutic procedures were not administered; in group 2 (n=15), magnet stimulation procedures were performed for 20 days (frequency of basic impulses 180-195 Hz, frequency of a group of impulses 12,5-29 Hz, average induction of magnetic fields within 100 μ T); group 3 (n=16) took Phenibut (β -Phenyl-GABA) one tablet (250 mg) 3 times a day for three months.

The study of cognitive functions was carried out with the help of a short mental state scale – MMSE, a set of tests for the study of frontal dysfunction – FAB, a test for memorizing of 10 words according to the A.R. Luria's method and clock drawing testing. All groups were tested twice: at the beginning of the study and after three months.

The obtained data were processed statistically; an ordinal logistic regression model was applied, in particular logistic regression with a cumulative relationship.

Results. In group 2 the result of the subtest «Voluntary attention» improved ($3,8 \pm 0,3$ points vs. $3,1 \pm 0,2$ in the control) and the FAB test ($15,2 \pm 1,2$ points vs. $11,3 \pm 0,4$ in control).

In group 3, the cognitive functions in the MMSE ($26,1 \pm 0,8$ points vs. $21,2 \pm 0,6$ in the control) and FAB ($16,3 \pm 0,6$ points vs. $11,3 \pm 0,4$) tests probably improved. The results of the subtests «Discretionary attention» ($3,8 \pm 0,1$ points vs. $3,1 \pm 0,1$) and «Memory» ($2,6 \pm 0,2$ points vs. $2,0 \pm 0,1$) improved. In the test for 10 words memorizing, the difference in indicators, compared to the control, was in each subsequent presentation: $1,0 \pm 0,05$; $1,1 \pm 0,09$; $1,7 \pm 0,10$ words, in delayed presentation $1,75 \pm 0,05$ (in all cases $p < 0.05$).

Conclusions. The use of Phenibut and magnetic therapy in patients who have suffered a stroke after COVID-19 leads to regression of cognitive deficiency and depressive symptoms. The effect of Phenibut turned out to be better – the odds ratio, compared to the control, was 13,1.

Key words: stroke, mnestic dysfunctions, pathogenetic mechanisms of brain ischemia, post-stroke period, pharmacological correction, magnetic therapy.

КОМПЛЕКСНА НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЯ ПОСТІНСУЛЬТНИХ ХВОРИХ

^{1,2}Храмцов Д.М. <https://orcid.org/0000-0001-9254-5814>

³Стоянов О.М. <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

³Грузевський О.А. <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

³Шевчук Г.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5041-7283>

¹ Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

² МЦ «Експерт Хелс», Одеса, Україна

³ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

gruzevskiy@ua.fm

Актуальність. Існують дослідження про позитивний вплив електричного струму на нейрональну збудливість та активність кори головного мозку в залежності від обраного режиму. Але невідомо, чи буде позитивним клінічний ефект від транскраніальної електростимуляції мозку у хворих, які перенесли ішемічний інсульт.

Ціль: оцінка клінічної ефективності комплексного методу нейрореабілітації постінсультних хворих.

Матеріали та методи. Проведено лікування 150 пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом. Загальна вибірка рандомізовано розподілена на чотири клінічні групи: I (n=30) – традиційна терапія, II (n=40) – застосування на фоні традиційної терапії нейропротекції в гострому та ранньому відновлювальному періоді пептидергічними сполуками (церебротолілін 40 мл на добу), III (n=40) – застосування традиційної терапії з транскраніальною мікрополяризацією головного мозку, IV (n=40) – застосування на тлі традиційної терапії комбінованої нейропротекції в гострому та ранньому відновлювальному періоді пептидергічними сполуками у сполученні з мікрополяризацією головного мозку.

Впродовж періоду спостереження неодноразово оцінювали рухову функцію верхньої кінцівки за допомогою Action Research Arm Test (ARAT), у власній модифікації з оцінкою функції екстензії пальців кисті. Додатково оцінювали функціональне відновлення після перенесеного інсульту за шкалою STREAM (Stroke Rehabilitation Assessment of Movement), оцінку функції верхньої кінцівки за допомогою тесту Fugl-Meyer FMA-UE та нижньої кінцівки за допомогою тесту FMA-LE.

Порушення у рухово-координаційній сфері додатково оцінювали за допомогою методу стабілометрії на платформі ST-150, з використанням наступних субтестів: проба Ромберга, комбінована координаторно-рухова проба, статична проба, динамічна проба, а також тест стопної рецепції. Статистична обробка виконана методом дисперсійного аналізу.

Результати. Внаслідок проведення реабілітаційних заходів у всіх пацієнтів відбувається відновлення функції локомоції, тонкої моторики верхньої кінцівки. Відновлення тонкої моторики верхньої кінцівки та статодинамічних показників у пацієнтів, що отримували нейропротективні впливи під час лікування гострого порушення мозкового кровообігу, є сталим. Позитивна динаміка відстежується впродовж усього періоду катамnestичного спостереження.

Застосування пептидергічних медикаментозних засобів має більший нейрореабілітаційний ефект, ніж ізольоване застосування мікрополяризації. Поєднане використання мікрополяризації та пептидергічної метаболічної підтримки у пацієнтів при ішемічному інсульті значно покращує функціональні результати реабілітації на всіх етапах спостереження.

За даними тесту FMA-UE, статистично значущі відмінності у порівнянні із контролем спостерігалися за субтестами рухливості у променево-зап'ястковому суглобі та пальцях кисті, а також довільних рухів із синергією. У хворих I групи оцінка за субшкалою АП складала $15,2 \pm 0,2$ бали, II групи – $17,3 \pm 0,3$ бали, III групи – $17,3 \pm 0,4$ бали, а у хворих IV групи – $17,2 \pm 0,3$ бали ($p < 0,05$). Оцінка за субшкалою В (рухливість зап'ястка) для хворих I групи складала $8,2 \pm 0,1$ бали, II групи – $9,0 \pm 0,1$ бали, III групи – $9,4 \pm 0,1$ бали, IV групи – $9,5 \pm 0,1$ бали ($p < 0,05$). За субшкалою С (рухливість пальців кисті), у I групі середня оцінка складала $11,8 \pm 0,2$ бали, II групі – $13,0 \pm 0,3$ бали, у III групі – $13,5 \pm 0,2$ бали, а у IV групі – $13,6 \pm 0,2$ бали ($p < 0,05$).

За даними тесту FMA-LE, за доменом ЕП (довільні рухи із синергією), у контрольній (I) групі через рік після ішемічного інсульту оцінка відповідала рівню $10,3 \pm 0,3$ бали, у II групі – $13,0 \pm 0,4$ бали, у III групі – $13,5 \pm 0,3$ бали, у IV групі – $13,6 \pm 0,4$ бали ($p < 0,05$). Для домену ЕПП (довільні рухи із змішаною синергією) показники зросли до $2,8 \pm 0,1$ балів у I групі, до $3,2 \pm 0,1$ балів у II групі, до $3,3 \pm 0,1$ балів у III групі, до $3,5 \pm 0,1$ балів – у IV групі ($p < 0,05$). Сумарна оцінка за FMA-LE складала для I групи $74,2 \pm 2,4$ бали, для II групи – $78,5 \pm 2,6$ бали, для III групи – $79,5 \pm 3,2$ бали, для IV групи – $80,7 \pm 2,5$ бали ($p < 0,05$).

Висновки. Внаслідок проведення реабілітаційних заходів у всіх пацієнтів відбувається відновлення функції локомоції, тонкої моторики верхньої кінцівки. Найбільш приріст показників характерний для субтесту EFAT, який оцінює функцію випрямлення пальців кисті. Застосування пептидергічних медикаментозних засобів має більший нейрореабілітаційний ефект, ніж ізольоване застосування мікрополяризації. Поєднане використання мікрополяризації та пептидергічної метаболічної підтримки у пацієнтів при ішемічному інсульті значно покращує функціональні результати ранньої реабілітації.

Ключові слова: нейрореабілітація, ішемічний інсульт, мікрополяризація.

Актуальність. Мікрополяризація (transcranial direct current stimulation, tDCS) є неінвазивним нефармакологічним методом лікування, який характеризується високим ступенем безпечності,

переносимості, практично повною відсутністю побічних ефектів. Серед переваг методу фахівці називають його технічну простоту, а також можливість дистанційного керування при здійсненні

процедури [1]. Метод полягає у дії слабого постійного електричного струму на шкіру скальпа у певних анатомічних ділянках. Вважається, що вплив струму реалізується шляхом його опосередкованого впливу на нейрональну збудливість та активність кори головного мозку в залежності від обраного режиму [2].

Показано, що анодна стимуляція збільшує кортикальну збудливість, а катодна стимуляція призводить до зниження збудливості, що вимірюється за допомогою транскраніальної магнітної стимуляції (TMS) [1, 2, 3]. Хоча tDCS має великий потенціал, важко визначити оптимальні методи лікування для розміщення конфігурацій, складних форм та різних відмінностей провідності між різними тканинами (наприклад, шкіра голови, череп, спинномозкова рідина, сіра речовина головного мозку (ГМ) тощо) [3].

За даними літератури, tDCS має потенціал для сприяння регенерації травмованих клітин мозку та сприяє нейропластичності [1, 2, 4, 5]. Це також може допомогти регулювати міжполушарне гальмування, що має особливе значення при інсульті. Пригнічена контралатеральна півкуля погіршує іпсилатеральну функцію і навпаки. Мікрополяризація дозволяє нормалізувати міжпівкульну взаємодію, позитивно впливаючи на нейропластичність ГМ [4, 5].

Ціль: оцінка клінічної ефективності комплексного методу нейрореабілітації постінсультних хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконане впродовж 2020-2021 рр. на базі клінічних підрозділів Чорноморського національного університету ім. Петра Могили (м. Миколаїв) та реабілітаційної служби медичного центру «Експерт Хелс» (м. Одеса).

Проведено лікування 150 пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) за ішемічним типом. Загальна вибірка рандомізовано розподілена на чотири клінічні групи: I (n=30) – традиційна терапія, II (n=40) – застосування на тлі традиційної терапії нейропротекції в гострому та ранньому відновлювальному періоді пептидергічними сполуками (церебролізін 40 мл на добу), III (n=40) – застосування традиційної терапії з транскраніальною мікрополяризацією ГМ, IV (n=40) – застосування на тлі традиційної терапії комбінованої нейропротекції в гострому та ранньому відновлювальному періоді пептидергічними сполуками у сполученні з мікрополяризацією ГМ.

Транскраніальну мікрополяризацію ГМ проводили за методикою Lefaucheur J.-P. et al. (2017) [6]. Використовували анодну стимуляцію (A-tDCS 1 мА; B: S-tDCS; 20 хвилин на процедуру), технічне забезпечення – прилад «Полярис-Реамед». Термін катамнестичного спостереження – 24 місяці.

Обстеження та лікування здійснювалося відповідно до вимог наказу № 602 від 03.08.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті», а також рекомендацій АНА/ASA редакції 2018 та 2019 року [7, 8].

Критерії включення: ішемічний інсульт (II), NIHSS на момент надходження – 5-15 балів, згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: геморагічний інсульт, легкий інсульт (менше 5 балів за NIHSS) або тяжкий інсульт (більше 15 балів за NIHSS), поліорганна недостатність, наявність тяжкої супутньої патології, порушеннями свідомості (Шкала коми Глазго <14 балів), тотальна афазія, синдром Герстмана.

Всім пацієнтам впродовж періоду спостереження неодноразово оцінювали рухову функцію верхньої кінцівки за допомогою Action Research Arm Test (ARAT), у власній модифікації з оцінкою функції екстензії пальців кисті – «ARAT+» [9]. Додатково оцінювали функціональне відновлення після перенесеного інсульту за шкалою STREAM (Stroke Rehabilitation Assessment of Movement) [10], оцінку функції верхньої кінцівки за допомогою тесту Fugl-Meyer FMA-UE та нижньої кінцівки за допомогою тесту FMA-LE [11].

Порушення у рухово-координаційній сфері додатково оцінювали за допомогою методу стабілометрії на платформі ST-150, з використанням наступних субтестів: проба Ромберга, комбінована координаторно-рухова проба, статична проба, динамічна проба, а також тест стопної рецепції [12].

Статистична обробка проводилася методом дисперсійного аналізу із застосуванням програмного забезпечення Statistica 13.0 (TIBCO, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При оцінці функціонального стану пацієнтів I групи на момент виписки середні значення за Бартел (BI) склали $65,4 \pm 1,4$ бали, що відповідало за модифікованою шкалою Ренкіна (mRS) $2,6 \pm 0,1$ бали. Для більшості хворих основні труднощі складала саме дисфункція верхньої кінцівки, порушення/утруднення писання (d170),

використання засобів комунікації (стаціонарним та мобільним телефоном, комп'ютером, гаджетами – d360), рухів тонкої моторики (d440), приготування їжі (d630), прийому їжі (d550), вмивання (d510), особистої гігієни (d520) та користування туалетом (d530) тощо.

При оцінюванні за стандартним тестом ARAT через 3 місяці після інсульту середній бал склав $39,9 \pm 1,5$, за субтестом EFAT – $8,3 \pm 0,4$ бали, що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» $48,1 \pm 1,4$ бали. Через 6 місяців оцінка за ARAT склала $43,4 \pm 1,2$ бали ($\Delta = +8,8$ %), за субтестом EFAT – $9,9 \pm 0,4$ бали ($\Delta = +19,3$ %), що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» $53,2 \pm 1,3$ бали ($\Delta = +10,6$ %).

При оцінці динаміки за іншими тестами встановлено, що за тестом STREAM відбулося зростання показників з $19,8 \pm 0,2$ балів до $26,7 \pm 0,3$ балів через 3 місяці, та до $27,8 \pm 0,2$ балів через 6 місяців.

Щодо тесту FMA-UE, то за даними обстеження (рис. 1), у пацієнтів відбулися позитивні зсуви практично по всіх доменах тесту, з найкращою динамікою щодо відновлення обсягу активних рухів та збільшення м'язової сили.

При оцінці функціонального відновлення нижньої кінцівки результати виявилися багато в чому навіть кращими (рис. 2). Через три місяці після виписки у хворих покращилися показники рефлекторної сфери – зокрема, оцінка за доменом EI

склала $3,5 \pm 0,1$ бали, а через шість місяців – вже $3,9 \pm 0,1$ бали. Так само, відбулося збільшення показників за доменами EII ($7,7 \pm 0,3$ бали через три місяці, $11,9 \pm 0,3$ бали через шість місяців), EIII та EIV (відповідно, $2,2 \pm 0,1$ й $2,0 \pm 0,1$ бали через три місяці, $3,0 \pm 0,2$ та $3,6 \pm 0,1$ бали через шість місяців).

Цікаві результати одержані під час постурографічного дослідження (рис. 3). У пацієнтів з геміпарезами були виявлені явища асиметрії у фронтальній площині, водночас у сагітальній площині відхилення були мінімальними.

Звертає на себе увагу збереження стійкої асиметрії у фронтальній площині у всіх пацієнтів I групи, які мали геміпарез різного ступеня вираженості. Так, середня площа статокінезіограми склала $107,8 \pm 3,3$ мм², зміщення центру тиску в сагітальній ($-33,3 \pm 1,7$ мм) та фронтальній ($8,4 \pm 0,9$ мм) площині, швидкість зміщення центру тиску ($6,8 \pm 0,7$ мм/с).

Функціональні резерви пацієнтів II групи на момент виписки незначно перевищували значення, встановлені для I групи. Так, середні значення за BI склали $68,8 \pm 1,6$ бали, що відповідало за mRS $2,4 \pm 0,2$ балам ($p > 0,05$).

Через три місяці середній бал за ARAT склав $43,6 \pm 1,3$, а за субтестом EFAT – $8,7 \pm 0,3$ бали, що відповідає загальній оцінці за «ARAT+»

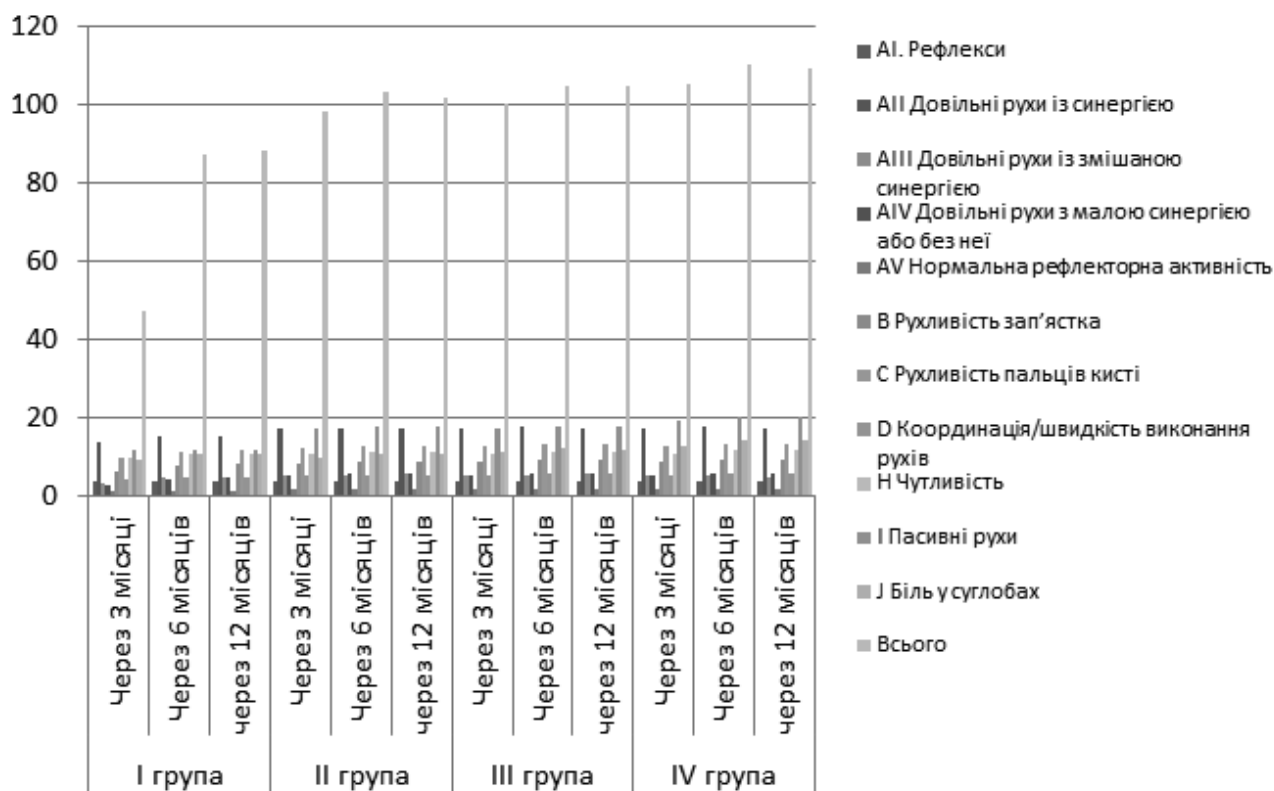


Рис. 1. Інтегральна оцінка функцій верхньої кінцівки за FMA-UE

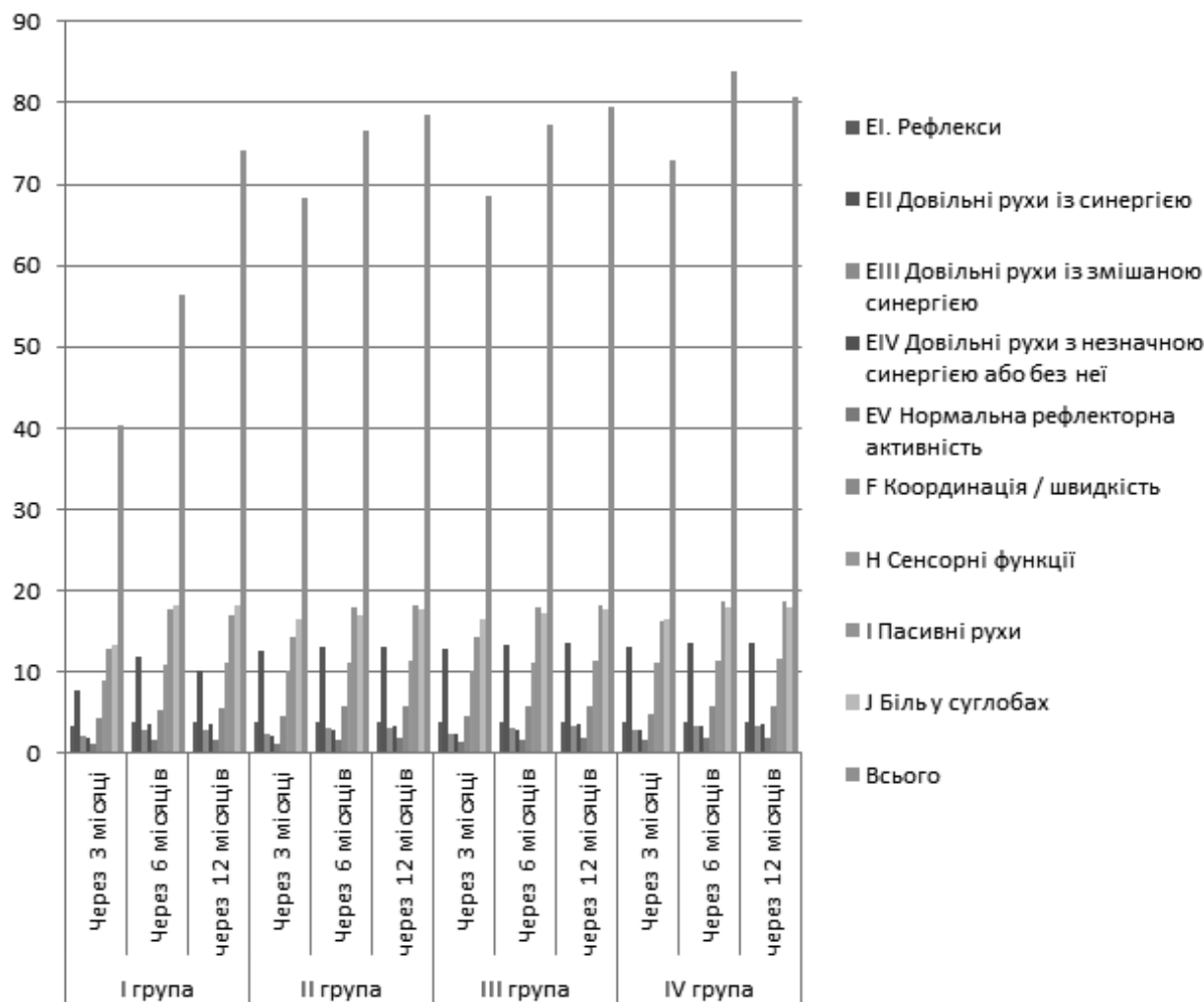


Рис. 2. Інтегральна оцінка функцій нижньої кінцівки

52,2±1,2 бали. Через 6 місяців оцінка за ARAT була така: середній бал склав 43,4±1,2 бали ($\Delta=+1,8\%$), за субтестом EFAT – 9,9±0,4 бали ($\Delta=+13,7\%$), що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» 53,3±1,3 бали ($\Delta=+2,1\%$).

Подібна динаміка спостерігалася за тестом STREAM. Через три місяці показники збільшилися до 27,2±0,2 балів, а через 6 місяців – до 28,0±0,2 балів.

За різними доменами тесту FMA-UE, у хворих II групи відбулися виражені позитивні зсуви, у вигляді відновлення обсягу активних рухів, нормалізації м'язового тону, зменшення явищ дисметрії, збільшення м'язової сили. Ступінь відновлення функцій нижніх кінцівок була кращою, ніж у I групи.

Функціональні резерви пацієнтів III групи на момент виписки практично не відрізнялися від значень, встановлених для I та II групи. Так, середні значення за ВІ склали 69,0±1,4 бали, що відповідало оцінці за mRS 2,4±0,2 бали ($p>0,05$).

При оцінці моторної функції верхньої кінцівки встановлено, що через три місяці після виписки середній бал за ARAT склав 44,9±1,1 бали, а за субтестом EFAT – 9,1±0,2 бали, що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» 54,0±0,9 бали. Через 6 місяців оцінка за ARAT була такою: середній бал склав 45,5±0,9 бали ($\Delta=+1,3\%$), за субтестом EFAT – 9,8±0,3 бали ($\Delta=+7,7\%$), що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» 55,3±1,1 бали ($\Delta=+2,4\%$).

Подібна динаміка спостерігалася за тестом STREAM. Через три місяці показники збільшилися до 27,4±0,2 балів, а через 6 місяців – до 28,1±0,3 балів.

У хворих III групи відбулися виражені позитивні зсуви, у вигляді відновлення обсягу активних рухів, нормалізації м'язового тону, зменшення явищ дисметрії та збільшення м'язової сили, що знайшло своє відображення у результатах тесту FMA-UE.

Функціональне відновлення у хворих III групи практично не відрізнялося від II групи, але було

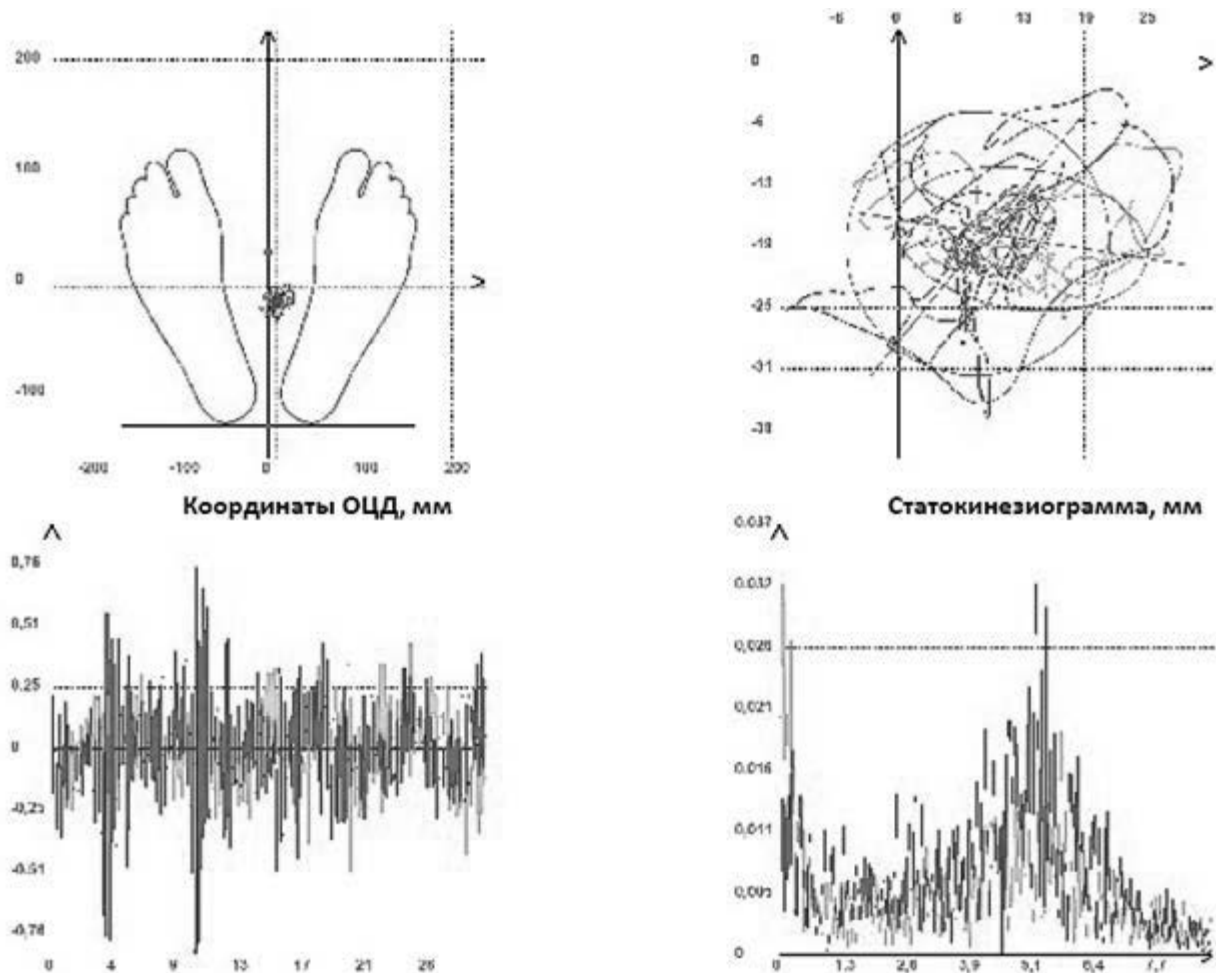


Рис. 3. Постурографічний профіль пацієнта після перенесеного ГПМК за ішемічним типом у басейні правої середньої мозкової артерії

кращим, ніж у хворих I групи. Причини цього феномену достеменно не з'ясовані, але можна припуститися думки, що в його основі лежить зміна базового рівня активності цільових нейронів і зміна функціонування синапсів через вплив на мембранні потенціали. Блокування залежних від напруги натрієвих каналів повністю усуває підвищену збудливість, що зазвичай спостерігається під час анодної мікрополяризації, а блокування кальцієвих каналів значно зменшують її. Дія мікрополяризації може бути описана як перерозподіл поляризації через клітинну вісь, наприклад, одної дендритної гілки проти іншої [4].

Подібна динаміка спостерігалася й щодо відновлення функцій нижніх кінцівок.

Щодо даних постурографічного дослідження, то жодних переваг у порівнянні з контрольною групою, хворі III групи не демонстрували. Зокрема зберігалася тенденція до резидуальної асиметрії у фронтальній та сагітальній площині.

Функціональні резерви пацієнтів IV групи на момент виписки мало відрізнялися від значень,

встановлених для інших груп. Середні значення за ВІ склали $69,7 \pm 1,2$ бали, що відповідало оцінці за mRS $2,2 \pm 0,2$ бали ($p > 0,05$).

Таким чином, застосування будь-яких методів нейропротекції суттєвого впливу на загальний рівень повсякденної активності пацієнта не чинить. Однак при аналізі впливу проведеного лікування на окремі рухові функції були одержані дані на користь застосування комбінованого методу нейропротекції.

При оцінці моторної функції верхньої кінцівки встановлено, що у хворих IV клінічної групи через три місяці після виписки середній бал за ARAT склав $48,4 \pm 1,2$ бали, а за субтестом EFAT – $9,3 \pm 0,2$ бали, що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» $58,0 \pm 1,1$ бали. Через 6 місяців оцінка за ARAT була такою: середній бал склав $49,7 \pm 1,1$ бали ($\Delta = +1,3$ %), за субтестом EFAT – $9,8 \pm 0,3$ бали ($\Delta = +7,7$ %), що відповідає загальній оцінці за «ARAT+» $59,5 \pm 1,1$ бали ($\Delta = +2,4$ %).

На нашу думку, наведене демонструє доцільність застосування комбінованого методу нейро-

протекції, адже після застосування пептидергічної стимуляції разом з мікрополяризацією вже через три місяці досягнутий суттєвий результат у відновленні функцій верхньої кінцівки, в тому числі екстензії пальців.

За тестом STREAM через три місяці показники збільшилися до $27,7 \pm 0,3$ балів, а через 6 місяців – до $28,4 \pm 0,4$ балів.

У хворих IV групи також спостерігалася позитивна динаміка за результатами тесту FMA-UE, якій відображає відновлення функції паретичної верхньої кінцівки. Відомо, що найбільш виражене відновлення рухових функцій відбувається протягом перших 30 днів, незалежно від початкового ступеня тяжкості інсульту. Однак, відповідно до наших даних, позитивні зрушення у функціонуванні верхньої кінцівки зберігаються щонайменше впродовж шести місяців.

Загальна оцінка функції верхньої кінцівки у пацієнтів IV групи була найкращою, це стосується як рухового компонента, так й зменшення інтенсивності больового синдрому. Подібна динаміка спостерігалася й щодо відновлення функцій нижніх кінцівок

Щодо даних постурографічного дослідження, то у пацієнтів IV групи показники були більш близькі до нормативних, але тенденція до асиметрії у фронтальній та сагітальній площині зберігалася.

ВИСНОВКИ

1. Внаслідок проведення реабілітаційних заходів у всіх пацієнтів відбувається відновлення функції локомоції, тонкої моторики верхньої кінцівки.

2. Найбільший приріст показників характерний для субтесту EFAT, який оцінює функцію випрямлення пальців кисті.

3. Застосування пептидергічних медикаментозних засобів має більший нейрореабілітаційний ефект, ніж ізольоване застосування мікрополяризації.

4. Поєднане використання мікрополяризації та пептидергічної метаболічної підтримки у пацієнтів при ішемічному інсульті значно покращує функціональні результати ранньої реабілітації.

REFERENCES

1. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, Edwards DJ, Valero-Cabre A, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Ferrucci R, Priori A, Boggio PS, Fregni F. Clinical research

with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012 Jul;5(3):175-195. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.002.

View at:

Publisher Site: [https://www.brainstimjrnal.com/article/S1935-861X\(11\)00026-X/fulltext](https://www.brainstimjrnal.com/article/S1935-861X(11)00026-X/fulltext)

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22037126/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3270156/>

2. Sudbrack-Oliveira P, Razza LB, Brunoni AR. Non-invasive cortical stimulation: Transcranial direct current stimulation (tDCS). *Int Rev Neurobiol.* 2021;159:1-22. DOI: 10.1016/bs.irm.2021.01.001.

View at:

Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S007477422100012X?via%3Dihub>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34446242/>

3. Sánchez-Kuhn A, Pérez-Fernández C, Cánovas R, Flores P, Sánchez-Santed F. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical re View. *Biomed Eng Online.* 2017 Aug 18;16(Suppl 1):76. DOI: 10.1186/s12938-017-0361-8.

View at:

Publisher Site: <https://biomedical-engineering-online.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12938-017-0361-8>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830433/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5568608/>

4. Jamil A, Batsikadze G, Kuo HI, Labruna L, Hasan A, Paulus W, Nitsche MA. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation. *J Physiol.* 2017 Feb 15;595(4):1273-1288. DOI: 10.1113/JP272738.

View at:

Publisher Site: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/JP272738>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27723104/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5309387/>

5. Gowan S, Hordacre B. Transcranial Direct Current Stimulation to Facilitate Lower Limb Recovery Following Stroke: Current Evidence and Future Directions. *Brain Sci.* 2020 May 21;10(5):310. DOI: 10.3390/brainsci10050310.

View at:

- Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/5/310>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32455671/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7287858/>
6. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017 Jan;128(1):56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1388245716306344?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866120/>
7. [Unified clinical protocol «Ischemic stroke (emergency, primary, secondary (specialized) medical care, medical rehabilitation)»]. Order of the Ministry of Health dated August 3, 2012 No. 602. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: https://zakononline.com.ua/documents/show/455124_455189
URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_602dod4ykpm.pdf
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec;50(12):e344-e418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
View at:
Publisher Site: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000211>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662037/>
9. Khrantsov DM, Vorokhta Yu.M, Sazonov V.Yu, Grishchenko GV, Kotov SA. [Tools for Assessing the Function of the Upper Extremity in Patients with Stroke: the Prognostic Role of Finger Extension]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports = Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2021;6(5):247-254. [in Ukrainian]. DOI: 10.26693/jmbs06.05.247
View at:
Publisher Site: <https://jmbs.com.ua/archive/6/5/247>
9. Mateen BA, Baker K, Playford ED. Rasch analysis of the upper-limb subscale of the stroke rehabilitation assessment of movement (STREAM) tool in an acute stroke cohort Rasch analysis of the upper-limb subscale of the STREAM tool in an acute stroke population. *Top Stroke Rehabil.* 2019 Jan;26(1):24-31. DOI: 10.1080/10749357.2018.1517510.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10749357.2018.1517510?journalCode=ytsr20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30281415/>
10. Hernández ED, Forero SM, Galeano CP, Barbosa NE, Sunnerhagen KS, Alt Murphy M. Intra- and inter-rater reliability of Fugl-Meyer Assessment of Lower Extremity early after stroke. *Braz J Phys Ther.* 2021 Nov-Dec;25(6):709-718. DOI: 10.1016/j.bjpt.2020.12.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1413355520311369?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33358073/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8721065/>
11. Ferreira LAB, Galli M, Lazzari RD, Dumont AJL, Cimolin V, Oliveira CS. Stabilometric analysis of the effect of postural insoles on static balance in patients with hemiparesis: A randomized, controlled, clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2017 Apr;21(2):290-296. DOI: 10.1016/j.jbmt.2016.07.002.
View at:
Publisher Site: [https://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592\(16\)30114-0/fulltext](https://www.bodyworkmovementtherapies.com/article/S1360-8592(16)30114-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28532871/>

Article history:
Received: 07.09.2022
Revision requested: 17.07.2022
Revision received: 24.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

COMPLEX NEUROREHABILITATION OF POST-STROKE PATIENTS

^{1,2} *Khrantsov D.M., ³ Stoyanov O.M., ³ Hruzevskiy O.A., ³ Shaevchuk H.Yu.*¹ *Black Sea National University named after P. Mohyly, Mykolaiv, Ukraine*² *Medical centre «Expert Health», Odesa, Ukraine*³ *Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

gruzevskiy@ua.fm

Relevance. There are studies on the positive effect of electric current on neuronal excitability and activity of the cerebral cortex, depending on the chosen mode. But it is not known whether there will be a positive clinical effect from transcranial electrical stimulation of the brain in patients who have suffered an ischemic stroke.

Objective: evaluation of the clinical effectiveness of the complex method of neurorehabilitation of post-stroke patients.

Material and methods. Treatment of 150 patients with ischemic type of acute violation of cerebral circulation was carried out. The total sample was randomly divided into four clinical groups: I (n=30) – traditional therapy, II (n=40) – application against the background of traditional therapy of neuroprotection in the acute and early recovery period with peptidergic compounds (cerebrolysin 40 ml per day), III (n=40) – application of traditional therapy with transcranial micropolarization of the brain, IV (n=40) – application against the background of traditional therapy of combined neuroprotection in the acute and early recovery period with peptidergic compounds in combination with micropolarization of the brain.

All patients during the observation period were repeatedly assessed the motor function of the upper limb using the Action Research Arm Test (ARAT), in its own modification with the assessment of the extension function of the fingers of the hand. Additionally, functional recovery after a stroke was assessed using the STREAM (Stroke Rehabilitation Assessment of Movement) scale, assessment of the function of the upper limb using the Fugl-Meyer FMA-UE test and the lower limb using the FMA-LE test.

Disturbances in the motor-coordination sphere were additionally assessed using the stabilometry method on the ST-150 platform, using the following subtests: Romberg test, combined coordination-motor test, static test, dynamic test, as well as the foot reception test. Statistical processing was performed by the method of variance analysis.

Results. As a result of rehabilitation measures, locomotion function and fine motility of the upper limb are restored in all patients. Recovery of upper extremity fine motility and stato-dynamic indicators in patients who received neuroprotective effects during the treatment of stroke is permanent. Positive dynamics are monitored throughout the entire period of catamnetic observation.

The use of peptidergic drugs has a greater neurorehabilitation effect than the isolated use of micropolarization. The combined use of micropolarization and peptidergic metabolic support in patients with ischemic stroke significantly improves the functional results of rehabilitation at all stages of observation.

According to the FMA-UE test, statistically significant differences compared to controls were observed in the subtests of mobility in the carpal joint and fingers of the hand, as well as voluntary movements with synergy. In patients of the I group, the score on the AII subscale was 15.2 ± 0.2 points, in the II group – 17.3 ± 0.3 points, in the III group – 17.3 ± 0.4 points, and in patients in the IV group – 17.2 ± 0.3 points ($p < 0.05$). The score on subscale B (mobility of the wrist) for patients of group I was 8.2 ± 0.1 points, group II – 9.0 ± 0.1 points, group III – 9.4 ± 0.1 points, group IV – 9.5 ± 0.1 points ($p < 0.05$). According to subscale C (mobility of the fingers of the hand), the average score in the I group was 11.8 ± 0.2 points, in the II group – 13.0 ± 0.3 points, in the III group – 13.5 ± 0.2 points, and in the IV group – 13.6 ± 0.2 points ($p < 0.05$).

According to the data of the FMA-LE test in domain EII (voluntary movements with synergy) in the control (I) group one year after ischemic stroke, the score corresponded to the level of 10.3 ± 0.3 points, in the II group – 13.0 ± 0.4 points, in group III – 13.5 ± 0.3 points, in group IV – 13.6 ± 0.4 points ($p < 0.05$). For the EIII domain (voluntary movements with mixed synergy), the indicators increased to 2.8 ± 0.1 points in the I group, to 3.2 ± 0.1 points in the II group, to 3.3 ± 0.1 points in the III group, up to 3.5 ± 0.1 points – in the IV group ($p < 0.05$). The total FMA-LE score was 74.2 ± 2.4 points for the I group, 78.5 ± 2.6 points for the II group, 79.5 ± 3.2 points for the III group, and 80 for the IV group 80.7 ± 2.5 points ($p < 0.05$).

Conclusions. As a result of rehabilitation measures, all patients recover locomotion function, fine motility of the upper limb. The greatest increase in indicators is characteristic of the EFAT subtest, which evaluates the function of straightening the fingers of the hand. The use of peptidergic drugs has a greater neurorehabilitation effect than the isolated use of micropolarization. The combined use of micropolarization and peptidergic metabolic support in patients with ischemic stroke significantly improves the functional results of early rehabilitation.

Key words: neurorehabilitation, ischemic stroke, micropolarization

ЕМОЦІЙНИЙ СТАН ДІТЕЙ УКРАЇНИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ВПЛИВУ ВОЄННИХ ФАКТОРІВ НА ОКУПОВАНІЙ ТЕРИТОРІЇ

¹Місюра О.М. <https://orcid.org/0000-0003-0882-7873>

¹Сова В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5864-6176>

¹Анопрієнко О.В.

¹Судика О.С.

¹Меркотан А.І.

²Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

¹Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

alexejscreamo@gmail.com

Актуальність. Спричинення війни та військової агресії є порушенням основних прав дітей, оскільки під час війни діти набувають досвід, який різко суперечить їхнім потребам зростати у фізично та емоційно безпечному та передбачуваному середовищі.

Ціль: встановити частоту та прояви емоційних порушень у дітей, які проживали на окупованій території України в лютому-березні 2022 року.

Матеріал та методи. В травні-липні 2022 року обстежено 184 дитини віком 3-17 років, які проживали в лютому-березні 2022 року в Київській та Чернігівській областях на територіях, які були окуповані російськими військами. Проведено психолого-психіатричне консультування 119 дітей. Для виявлення сюжетів тривожних думок використовували методику «Сон дитини» (дитину просили нарисувати дитину, яка спить, і сон, який їй сниться). Також за допомогою Pediatric Symptom Checklist-17 (PSC-17) проанкетовано батьків 81 дитини: 29 дітей з 3 по 17 травня (І група); 17 дітей з 19 травня по 31 травня (ІІ група); 35 дітей з 6 червня до 14 липня (ІІІ група).

Результати. У 27,7 % дітей виявлено тривожні розлади, ще у 24,4 % – стани, що асоціюються із високою тривожністю (інсомнії, фобії, пост-травматичний стресовий розлад, поведінкові порушення). У 72,4 % дітей І групи, 29,4 % дітей ІІ групи та 17,1 % дітей ІІІ групи виявлено порушення інтерналізації; порушення уваги та екстерналізації відмічено лише у дітей І (відповідно у 55,2 % та 51,7 %) та ІІ груп (відповідно у 20,4 % та 11,8 %).

Висновки. Більше, ніж у половини дітей, які проживали на окупованій території, виявлено психоемоційні розлади з переважанням тривожності. Через 3 міс після перенесеного гострого стресу проблеми інтерналізації залишаються у 17 % дітей. Вказані емоційні порушення націлюють на необхідність розробки заходів психологічної корекції.

Ключові слова: діти, окуповані території, інтерналізація, тривожність.

Актуальність. Характер сучасної війни різко змінився. Воєнні дії відбуваються там, де живуть люди. Важкі бомбардування та руйнування створюють гуманітарну кризу, при цьому бракує достатньої кількості їжі, чистої води та ліків [1].

Спричинення війни та військової агресії розглядають як порушення основних прав дітей [2]. Досвід, який діти набувають під час та як наслідок війни, різко суперечить їхнім потребам розвитку та їхньому праву зростати у фізично та емоційно безпечному та передбачуваному середовищі.

Вплив війни на дітей є величезним і всеохоплюючим, із багатьма наслідками, включаючи негайну реакцію на стрес, підвищений ризик специфічних психічних розладів, страждання через вимушену розлуку з батьками та страх за особисту безпеку та безпеку сім'ї [3]. Ранні травми та негаразди можуть суттєво змінити афективний розвиток дитини [4], спричинити не лише глибокий, а й тривалий вплив на її когнітивне, поведінкове та фізіологічне функціонування [1].

Залежно від обставин, психосоціальний вплив катастрофи може варіювати від легких стресових реакцій до таких проблем, як тривога, депресія, зловживання психоактивними речовинами та посттравматичні стресові розлади (ПТСР). Високий рівень посттравматичного стресу та тривоги виявлено у дітей-біженців [3, 5]. ПТСР відмічався у 4,5-89,3 % дітей (в середньому у 47 %) залежно від місця та методу дослідження та тривалості впливу воєнних факторів [6].

Ціль: встановити частоту та прояви емоційних порушень у дітей, які проживали на окупованій території України в лютому-березні 2022 року.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В травні-липні 2022 року проведено обстеження 184 дитини віком 3-17 років, які проживали в лютому-березні 2022 року в Київській та Чернігівській областях на територіях, які були окуповані російськими військами.

Проведено клінічне інтерв'ю 119 дітей (51 дівчинки та 68 хлопчиків віком 3-17 років (табл. 1), в середньому $8,4 \pm 3,9$ років. Дівчатка в середньому були старші за віком, ніж хлопчики ($9,5 \pm 3,5$ р. проти $7,5 \pm 3,9$ р.; $P < 0,005$). Для виявлення сюжетів тривожних думок використовували методику «Сон дитини» (дитину просили намалювати дитину, яка спить, і сон, який їй сниться).

Таблиця 1

**Кількість проконсультованих дітей
в населених пунктах Київської області**

Населений пункт	Дівчатка	Хлопчики	Всього
Селище міського типу Ворзель	21	18	39
Село Горенка	12	10	22
Селище міського типу Бородянка	5	19	24
Місто Буча	13	21	34
Всього	51	68	119

Також за допомогою тесту Pediatric Symptom Checklist-17 (PSC-17), який останнього часу широко використовувався в клінічних дослідженнях [7], проанкетовано батьків 81 дитини (табл. 2).

Таблиця 2

**Кількість проанкетованих із використанням
PSC-17 з різних населених пунктів України**

Населений пункт	Кількість дітей
Синяк	15
Прилуки	5
Гаврилівка	9
Фастів	1
Буча	19
Ірпінь	2
Славутич	1
Ворзель	8
Миронівка	9
Бородянка	12
Всього	81

29 дітей, проанкетованих в населених пунктах Синяк, Прилуки та Гаврилівка з 3 по 17 травня 2022 року, віднесено до I групи; 17 дітей, проанкетованих у населених пунктах Фастів, Буча та Ірпінь з 19 травня по 31 травня – до II групи; 35 дітей, проанкетованих у населених пунктах Славутич, Ворзель, Миронівка, Бородянка з 6 червня до 14 липня – до III групи. В середньому вік дітей II групи був достовірно меншим, ніж у дітей I групи ($8,35 \pm 3,74$ р. проти $10,03 \pm 2,71$ р.; $P < 0,05$).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою ліцензійного офісного

пакету Microsoft Excel 2021. При значенні $P < 0,05$ результати вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно даних, наведених у таблиці 3, тривожний стан виявлено у 33 (27,7 %) дітей з однаковою частотою у дівчаток і хлопчиків – відповідно, у 16 (31,4 %) і 17 (25,0 %). Серед дітей із реактивними розладами у 16 (13,4 %) відмічались прояви поведінкових порушень, у 9 (7,8 %) – порушення дитячо-батьківських відносин, у 7 (5,9 %) – порушення сну, у 4 (3,4 %) – прояви посттравматичного стресового розладу, у 2 (1,7 %) дітей – фобії. Розлади аутистичного спектру виявлено у 6 (8,8 %) хлопчиків; когнітивна недостатність – у 3 (4,4 %) хлопчиків; затримка розвитку – у 8 (6,7 %) дітей в т.ч. у 7 (10,3 %) хлопчиків.

Таблиця 3

**Частота розладів психоемоційної сфери
у обстежених дітей**

Діагноз/скарга/синдром	Кількість дітей					
	Дівчатка		Хлопчики		Загалом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тривожний стан	16	31,4	17	25,0	33	27,7
Поведінкові порушення	6	11,8	10	14,7	16	13,4
Порушення дитячо-батьківських відносин	5	9,8	4	5,9	9	7,6
Порушення загального розвитку	1	2,0	13	19,1	14	11,8
Порушення сну	4	7,8	3	4,4	7	5,9
Енурез	1	2,0	3	4,4	4	3,4
ПТСР	2	3,9	2	2,9	4	3,4
Фобії	1	2,0	1	1,5	2	1,7
Когнітивна недостатність	0	0,0	3	4,4	3	2,5
Знижений рівень самооцінки	0	0,0	1	1,5	1	0,8
Гіперактивність	0	0,0	1	1,5	1	0,8
Енкопрез	0	0,0	1	1,5	1	0,8
Астенічний синдром	1	2,0	0	0,0	1	0,8
Порушення комунікації	0	0,0	1	1,5	1	0,8
Підліткова криза	1	2,0	0	0,0	1	0,8
Синдром Дауна	1	2,0	0	0,0	1	0,8
Без особливостей	12	23,5	8	11,8	20	16,8
Всього	51	100	68	100	119	100

На рисунках 1-4 представлено малюнки снів дітей. На малюнках дітьми відображено основні сюжети війни, з якими вони стикались (бомбардування, втеча від ворогів, напад на будинок) та бажання (бомбардування Москви тощо).



Рис. 1. Сім'я тікає від ворожого обстрілу до безпечної зони, де їх зустрічає родич. Рухаються через міст

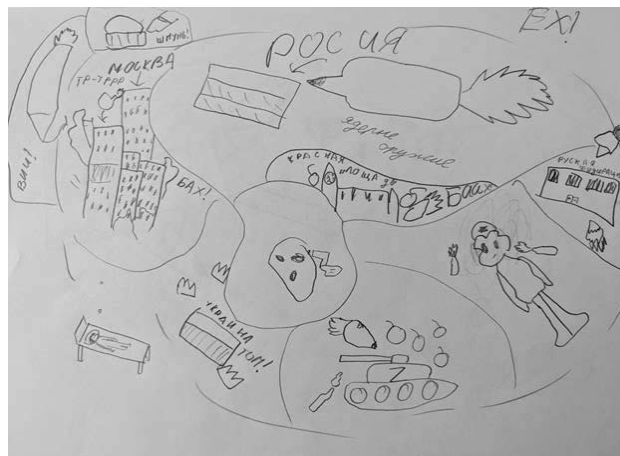


Рис. 3. Сюжети війни вплетені у сни дитини



Рис. 2. Напад ворогів на будинок, де мешкає родина хлопця

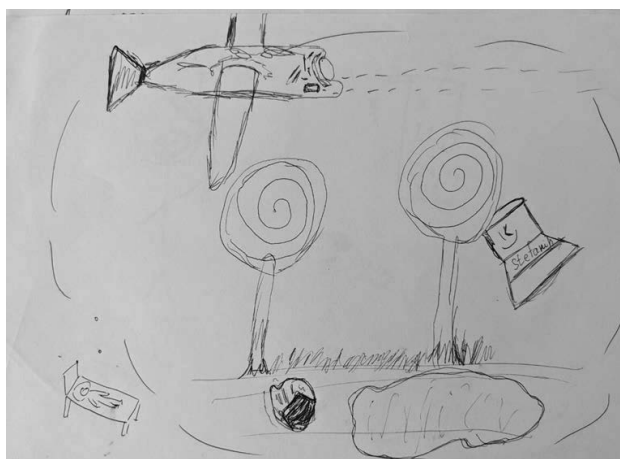


Рис. 4. Бомбардування

Згідно даних, наведених у таблиці 4, значення за шкалами PSC-17 у дітей I групи були в середньому достовірно вищими, ніж у дітей II та III груп. У дітей III групи, порівняно з дітьми II групи, були достовірно нижчими показники всіх шкал, окрім шкали PSC-17-I.

Згідно даних, наведених на рисунку 5, на початку травня 2022 року, за результатами PSC-17, у всіх дітей виявлено високі значення за шкалами інтерналізаційних порушень (у 72,4 % дітей I групи, 29,4 % дітей II групи та 17,1 % дітей III групи виявлено порушення інтерналізації), екстерналізаційних порушень (у 51,7 % дітей I групи та 11,8 % дітей II групи) та проблем уваги (у 55,2 % дітей I групи та 20,4 % дітей II групи), високі значення загального показника. Тестування у другій половині травня показало, що у третини дітей ще залишаються прояви гострого стресу. Особливо швидко зникали екстерналізаційні порушення.

Анкетування у червні та липні дозволило виявляти лише інтерналізаційні проблеми.

Таким чином, у 27,7 % обстежених нами дітей виявлено тривожні розлади, ще у 24,4 % – стани, що асоціюються із високою тривожністю (інсомнії, фобії, пост-травматичний стресовий розлад, поведінкові порушення). Загалом висока тривожність була 52,1 %. Вказані зміни асоціюються із переважанням інтерналізації психічних процесів, що підтверджено високими значеннями і тривалим зберіганням порушень за шкалою PSC-17-I.

Як відомо, у дітей тривожність може виникати внаслідок багатьох причин, часто залежно від індивідуальних особливостей особистості. Швидкі зміни за короткий проміжок часу; наявність обов'язків, які виходять за межі їхнього віку та розвитку, наприклад, турбота за когось із близьких; перебування з тривожними людьми, зокрема – батьками;; переживання внаслідок проблем

Таблиця 4

Середні значення ($X \pm SD$) параметрів PSC-17 у дітей різних груп ($P < 0,01$ – $P < 0,001$)

Характеристика	I група (n=35)	II група (n=17)	III група (n=35)	P1	P2	P3
Вік, роки	10,03±2,71	8,35±3,74	9,94±3,22	<0,05	>0,05	>0,05
PSC-17-I, бал	5,72±2,41	3,47±2,20	2,80±1,77	<0,01	<0,001	>0,05
PSC-17-A, бал	6,86±1,83	5,35±2,06	3,80±1,62	<0,01	<0,001	<0,01
PSC-17-E, бал	7,28±2,66	5,35±1,08	2,89±1,58	<0,01	<0,001	<0,001
PSC-17, бал загальний	19,86±4,08	14,18±0,78	9,57±2,68	<0,001	<0,001	<0,001

Примітки:

P1 – достовірність різниці між показниками у дітей I та II груп;

P2 – достовірність різниці між показниками у дітей I та III груп;

P3 – достовірність різниці між показниками у дітей II та III груп.

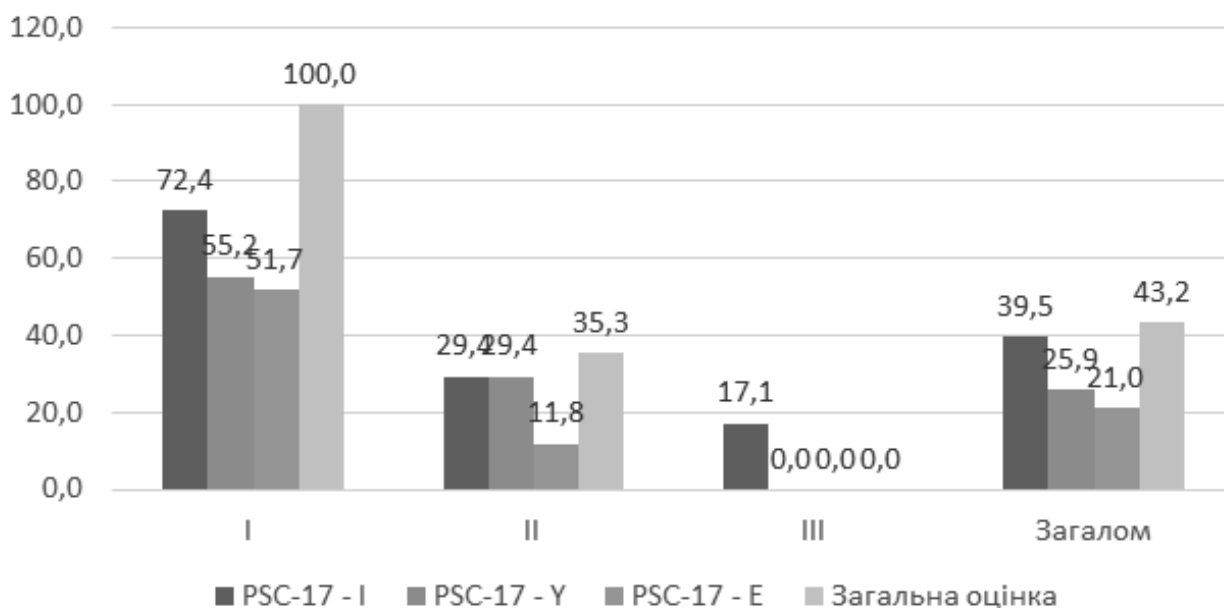


Рис. 5. Частота (%) виявлення високих значень за шкалами PSC-17 у дітей Київської області у травні-липні 2022 року

сім'ї; переживання важких або травматичних подій, під час яких вони не почувались у безпеці. Отримані нами результати відповідають результатам інших досліджень, оскільки дитячі та підліткові тривожні розлади є найбільш поширеною формою дитячої психопатології [8]. Те, що саме зміни інтерналізації виявляються після ліквідації гострого стресового стану, вказує на ризики розвитку ПТСР та депресії у цих дітей. Так, за результатами проспективного дослідження 386 дітей та підлітків через 3 тижні після війни поширеність сепаратних тривожних розладів становила 16,1 %, надмірної тривожності – 28,0 %, ПТСР – 26 % [9]. За нашими даними, через 3 міс після інтенсивного стресу у 17 % дітей є прояви інтерналізації.

Скринінг та оцінка тягаря психічного здоров'я дитини та ресурсів після перенесених травм показані для формування цілеспрямованих заходів із психокорекції та психореабілітації. Доведено, що стійкість набутих тривожних розладів може

бути пов'язана з довоєнними захворюваннями [9]. Тому психосоціальне втручання щодо дітей, постраждалих від війни, мають бути багаторівневими, конкретно спрямованими на потреби дитини. Негайне підтримуюче втручання має бути зосереджено на забезпеченні основних фізичних і емоційних ресурсів і догляду за дітьми, щоб допомогти їм відновити як зовнішню, так і внутрішню безпеку [2]. Користь від психосоціальних втручань продемонстровано за результатами ряду досліджень [4].

ВИСНОВКИ

Таким чином, більше, ніж у половини дітей, які проживали на окупованій території, нами виявлено психоемоційні розлади. У 17 % залишаються високими показники інтерналізації, які можуть відображати стан високої тривожності, депресії, що потребує розробки заходів для психологічної корекції.

REFERENCES

- Prasad AN, Prasad PL. Children in Conflict Zones. *Med J Armed Forces India*. 2009; 65(2):166-9. DOI: 10.1016/S0377-1237(09)80134-2.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377123709801342?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27408226/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4921424/>
- Bürgin D, Anagnostopoulos D, Board and Policy Division of ESCAP, Vitiello B, Sukale T, Schmid M, Fegert JM. Impact of war and forced displacement on children's mental health-multilevel, needs-oriented, and trauma-informed approaches. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022; 31(6):845-853. DOI: 10.1007/s00787-022-01974-z.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00787-022-01974-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35286450/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9209349/>
- Yayan EH, Düken ME, Özdemir AA, Çelebioğlu A. Mental Health Problems of Syrian Refugee Children: Post-Traumatic Stress, Depression and Anxiety. *J Pediatr Nurs*. 2020; 51:e27-e32. DOI: 10.1016/j.pedn.2019.06.012.
View at:
Publisher Site: [https://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963\(18\)30400-7/fulltext](https://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963(18)30400-7/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31255362/>
- Michalek JE, Lisi M, Awad D, Hadfield K, Mareschal I, Dajani R. The Effects of a Reading-Based Intervention on Emotion Processing in Children Who Have Suffered Early Adversity and War Related Trauma. *Front Psychol*. 2021; 12:613754. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.613754. ECollection 2021.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.613754/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33841247/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8024483/>
- Celik R, Altay N, Yurttutan S, Toruner EK. Emotional indicators and anxiety levels of immigrant children who have been exposed to warfare. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 2019 May; 32(2):51-60. DOI: 10.1111/jcap.12233.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jcap.12233>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977580/>
- Attanayake V, McKay R, Joffres M, Singh S, Jr FB, Mills E. Prevalence of mental disorders among children exposed to war: a systematic review of 7,920 children. *Med Confl Surviv*. 2009; 25(1):4-19. DOI: 10.1080/13623690802568913.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13623690802568913>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19413154/>
- Murphy JM, Bergmann P, Chiang C, Sturmer R, Howard B, Abel MR, Jellinek M. The PSC-17: Subscale Scores, Reliability, and Factor Structure in a New National Sample. *Pediatrics*. 2016; 138(3):e20160038. DOI: 10.1542/peds.2016-0038
View at:
Publisher Site: <https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/138/3/e20160038/52728/The-PSC-17-Subscale-Scores-Reliability-and-Factor?redirectedFrom=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27519444/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5005018/>
- Abbo C, Kinyanda E, Kizza RB, Levin J, Ndyabangi S, Stein DJ. Prevalence, comorbidity and predictors of anxiety disorders in children and adolescents in rural north-eastern Uganda. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013; 7(1):21. DOI: 10.1186/1753-2000-7-21.
View at:
Publisher Site: <https://capmh.biomedcentral.com/articles/10.1186/1753-2000-7-21>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23841918/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3710504/>
- Karam EG, Fayyad J, Karam AN, Melhem N, Mneimneh Z, Dimassi H, Tabet CC. Outcome of depression and anxiety after war: a prospective epidemiologic study of children and adolescents. *J Trauma Stress*. 2014; 27(2):192-9. DOI: 10.1002/jts.21895.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jts.21895>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24740870/>

Article history:

Received: 22.07.2022

Revision requested: 10.08.2022

Revision received: 01.09.2022

Accepted: 27.09.2022

Published: 30.09.2022

EMOTIONAL STATE OF CHILDREN OF UKRAINE WHO WERE AFFECTED BY WAR FACTORS
IN THE OCCUPIED TERRITORY

¹Misiura O.M., ¹Sova V.A., ¹Anoprienko O.V., ¹Sudyka O.S., ¹Merkotan A.I., ²Khaitovych M.V.

¹National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

alexejscreamo@gmail.com

Relevance. The infliction of war and military aggression is a violation of children's basic rights, because during war children gain experiences that are in stark contrast to their needs to grow up in a physically and emotionally safe and predictable environment.

Objective of the work was to establish the frequency and manifestations of emotional disorders in children who lived in the occupied territory of Ukraine in February-March 2022.

Material and methods. In May-July 2022, 184 children aged 3-17 years who lived in February-March 2022 in Kyiv and Chernihiv regions in the territories occupied by Russian troops were examined. Psychological and psychiatric counseling of 119 children was carried out. The «Child's Dream» method was used to identify themes of disturbing thoughts (the child was asked to draw a sleeping child and a dream that she had). Parents of 81 children were also surveyed using the Pediatric Symptom Checklist-17 (PSC-17): 29 children from May 3 to May 17 (Group I); 17 children from May 19 to May 31 (II group); 35 children from June 6 to July 14 (III group).

Results. Anxiety disorders were detected in 27.7% of children, and conditions associated with high anxiety (insomnia, phobias, post-traumatic stress disorder, behavioral disorders) were found in another 24.4%. In 72.4% of the children of the I group, 29.4% of the children of the II group, and 17.1% of the children of the III group, internalization disorders were found; disorders of attention and externalization were found only in children of I (55.2% and 51.7%, respectively) and II groups (20.4% and 11.8%, respectively).

Conclusions. More than half of the children who lived in the occupied territory were found to have psychoemotional disorders with a predominance of anxiety. 3 months after experiencing acute stress, internalization problems remain in 17% of children. These emotional disorders indicate the need to develop psychological correction measures.

Key words: children, occupied territories, internalization, anxiety.

СОЦІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПРИ ВІДПУСКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВУГРОВОЇ ХВОРОБИ

Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Крат Ю.О. <https://orcid.org/0000-0003-0714-5221>

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

lfitsner@gmail.com

Актуальність. Вугрова хвороба є найбільш поширеною дерматологічною проблемою, лікування якої вимагає персоналізованого підходу до кожного пацієнта. Разом з тим, багато пацієнтів вдаються до самолікування.

Ціль: проаналізувати роль фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби, за результатами анкетного опитування.

Матеріали та методи. Анкетували 100 аптекних працівників за єдиним спеціально розробленим протоколом, враховуючи питання, що пов'язані з відпуском противугрових лікарських засобів. Використано методи стандартизації, анонімного анкетного опитування, статистичний та графічний.

Результати. Встановили, що 89% опитуваних аптекних працівників рекомендують відвідувачам засоби для лікування/профілактики вугрового висипу. Зокрема, частішими рекомендаціями є лікарські засоби кислоти азелаїнової (74 %) та саліцилової (31 %), кліндаміцину (49 %), бензоїл пероксиду (37 %). Більше половини респондентів, переважно працівники, які мають досвід роботи 4-6 років ($p < 0,05$), рекомендують відвідувачам прийом сорбентів у комплексі з противугровими засобами. Важливо відмітити, що майже до 20 % фармацевтичних працівників зверталися відвідувачі з появою небажаних побічних реакцій, після використання противугрових засобів. Відвідувачі відзначали такі ускладнення, як сухість (31,4 %) та почервоніння шкіри (19,6 %), посилення висипу (21,6 %).

Встановлено, що більшість аптекних працівників надають відвідувачам інформацію щодо лікарських засобів для відповідального самолікування та профілактики вугрів. Разом з тим більше 30 % фармацевтів не використовують протокол «Профілактика і симптоматичне лікування вугрів».

Висновки. Отже, надання фармацевтичної опіки є необхідною умовою для забезпечення ефективної та безпечної фармакотерапії вугрової хвороби. Тоді як якісна фармацевтична опіка можлива при дотриманні аптекними працівниками протоколу фармацевта. Важливим є післядипломне удосконалення фармацевтів з питань фармацевтичної опіки в дерматології.

Ключові слова: вугрова хвороба, фармацевтична опіка, анкетне опитування, противугрові лікарські засоби.

Актуальність. Вугрова хвороба (акне) – це хронічне, поліморфне запальне захворювання шкіри, що у 99 % проявляється на обличчі. Рідше з'являється на шиї, плечах, спині та грудях. Клінічна картина захворювання включає широкий спектр ознак: від легкої форми комедонів до гострого агресивного захворювання з вираженим запаленням та системними проявами. Встановлено, що вугрова хвороба вражає 9,4 % населення планети та займає восьме місце у структурі найбільш поширених захворювань [1, 2]. Акне сприяє зниженню якості життя пацієнтів, часто є причиною психоемоційних розладів, знижує працездатність та соціальну активність. Тоді як лікування є комплексним, тривалим та потребує індивідуального підходу до кожного пацієнта [3]. Разом з тим, за результатами нашого попереднього дослідження, в якому взяли участь 100 дівчат-підлітків та жінок, встановлено високу поширеність самолікування при вугровій хворобі,

що вимагає надання якісної фармацевтичної опіки аптекними працівниками [4].

Наказом МОЗ України (від 05.01.2022 №7) затверджено протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта «Профілактика і симптоматичне лікування вугрів» [5]. Протокол містить перелік загрозливих симптомів, при наявності яких аптекний працівник має скерувати відвідувача для уточнення діагнозу та призначення лікування. До таких симптомів належать: ураження великих ділянок шкіри, поява великих та/або болісних вугрів, відчуття сильного свербіжу, підвищення температури тіла, виникнення рубців на місці висипу. До безрецептурних лікарських засобів, для профілактики та лікування вугрів включено: ретиноїди для місцевого застосування (адапален), місцеві засоби для лікування акне (бензоїл пероксид, азелаїнова кислота), антибактеріальні засоби для місцевого застосування (кліндаміцин, еритроміцин комбінації). При від-

пуску лікарських засобів аптечний працівник надає інформацію щодо його застосування, термінів лікування, попереджає про побічну дію, надає рекомендації щодо правил зберігання лікарського засобу тощо. Окрім того, аптечний працівник здійснює просвітницьку роботу щодо профілактики вугрів.

Цілі: проаналізувати роль фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів для профілактики та лікування вугрової хвороби, за результатами анкетного опитування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено анкетне опитування аптечних працівників за допомогою Google-форми. Анкету було сформульовано відповідно до методичних рекомендацій «Організація соціологічних опитувань пацієнтів/їх представників і медичного персоналу в закладах охорони здоров'я» [6]. Розроблена анкета складалася із двох частин та включала 14 питань. Питання першого блоку спрямовані на встановлення загальних відомостей про респондента (посада, освіта, стаж роботи за спеціальністю). Питання спеціальної частини мали на меті з'ясувати особливості відпуску противугрових лікарських засобів. Респондентам пропонувалося дати відповідь на питання відкритого і закритого типів з вибором однієї або декількох варіантів відповідей. Google-форму були надано респондентам в електронному листі та розміщено у вільному доступі в соціальних мережах. Опитування проведено протягом листопада 2021 року – січня 2022 року. Необхідну кількість респондентів було розраховано за формулою вибіркового спостереження за методом А. Н. Колмогорова [7]. Так, вибірка становила 100 анкет, що забезпечує достатній рівень репрезентативності одержаних результатів. Розподіл респондентів за освітньо-кваліфікацій-

ним (а) рівнем та посадою (в) представлений на рисунку 1.

Серед респондентів, 24 % мали стаж роботи за спеціальністю до 1 року, 38 % – 1-3 роки, 31 % – 4-6 роки та 7 % більше 7 років.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету програми «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». Досліджували χ^2 (Хі-квадрат) Пірсона, Z-критерій (з поправкою Бонферроні).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Майже 95 % опитуваних аптечних працівників відзначають звернення відвідувачів з проханням порекомендувати засоби для профілактики/лікування вугрової хвороби. Тоді як 89 % надають рекомендації. Результати інших дослідників показали, що пацієнти з вугровою хворобою частіше обирають лікарські засоби за рекомендацією фармацевтів та друзів (54,7 % респондентів) [8]. Зокрема, нами встановлено, що аптечні працівники частіше рекомендують лікарські засоби кислоти азелаїнової (74 %) та саліцилової (31 %), кліндаміцину (49 %), бензоїл пероксиду (37 %) (рис. 2).

Відповідно до отриманих нами результатів, фармацевтичні працівники часто рекомендують відвідувачам лікарські засоби кислоти азелаїнової, які відпускаються без рецепта для профілактики та лікування вугрового висипу. За результатами попередніх досліджень, встановлено високу ефективність кислоти азелаїнової при вугровому висипі легкого та середнього ступеня тяжкості. Лікарський засіб впливає на патогенетичну мікрофлору та забезпечує швидкий регрес запальних форм вугрової хвороби [9]. Курс лікування становить 2-6 місяців.

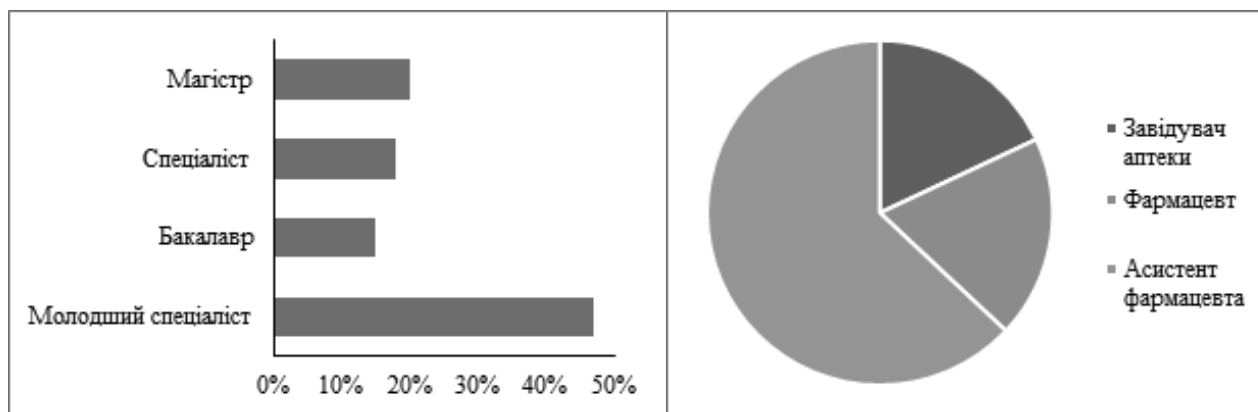


Рис. 1. Розподіл фармацевтичних працівників за освітньо-кваліфікаційним рівнем та посадою

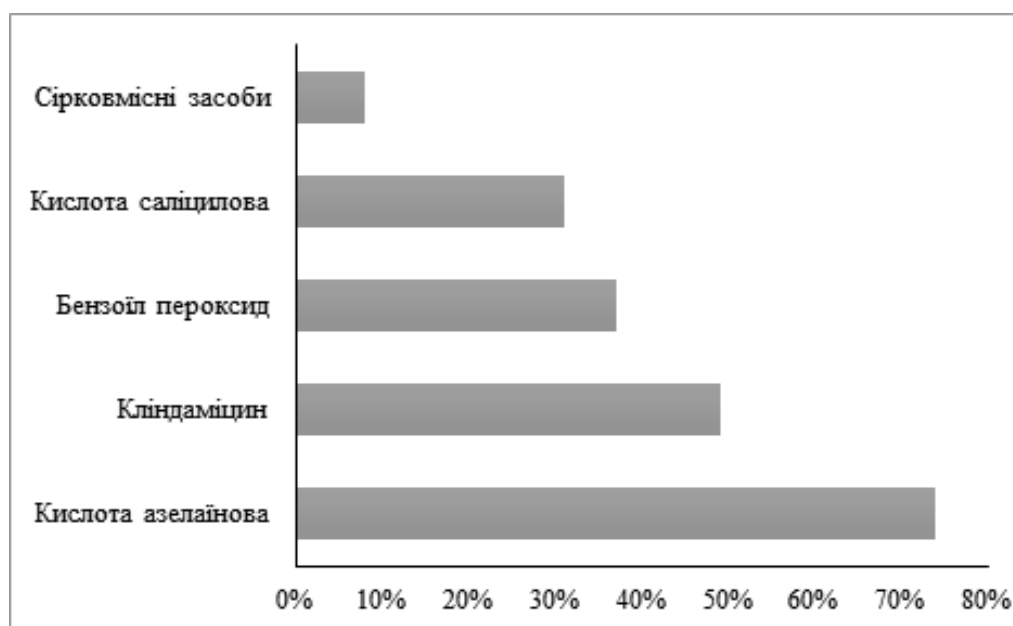


Рис. 2. Результати рекомендацій противугрових лікарських засобів аптечними працівниками
Примітка. Частка відповідей не відповідає 100 %, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.

Фармацевтичні працівники також досить часто рекомендували лікарські засоби кліндаміцину. Разом з тим, відповідно до протоколу фармацевта, антимікробні засоби є препаратами другого ряду та використовуються при неефективності й непереносимості бензоїл пероксиду, азелаїнової кислоти, ретиноїдів. Повідомляється, що при тривалому використанні кліндаміцину можливий розвиток антибіотикорезистентності, тому лікарські засоби рекомендують використовувати в комплексі з бензоїл пероксидом [9]. Зокрема, аптечні працівники також часто рекомендують лікарські засоби бензоїл пероксиду, які наявні на фармацевтичному ринку України в різних концентраціях та лікарських формах, відвідувачам аптек (рис. 2). Повідомляється, оптимальний лікувальний ефект при застосуванні бензоїл пероксиду зазвичай розвивається протягом 8-12 тижнів терапії, тому важливо попереджувати відвідувачів про тривалість використання засобів. Окрім того, лікарські засоби бензоїл пероксиду можуть знебарвлювати волосся та пофарбовані матеріали [5].

Встановлено, що понад 30 % аптечних працівників рекомендують кислоту саліцилову, яка має багаторічний досвід використання у лікуванні вугрової хвороби. При топічному використанні кислоти саліцилової не рекомендується приймати пероральні форми нестероїдних протизапальних засобів. Разом з тим, при тривалому використанні можливий ризик системної дії та розвиток побічних реакцій, характерних для саліцилатів.

Менше 10 % аптечних працівників рекомендують відвідувачам сірковмісні лікарські засоби, які виявляють антимікробні, протизапальні та кератолітичні властивості. Разом з тим, лікарські засоби сірки не входять до переліку безрецептурних засобів для профілактики та лікування вугрів.

Виявлено, що аптечні працівники не рекомендують ретиноїди для місцевого лікування вугрової хвороби відвідувачам. Разом з тим, ретиноїди (адапален) застосовують у дорослих та дітей віком від 12 років. Лікарські засоби мають подразнюючу дію, викликаючи сухість та лущення шкіри, тому не рекомендується комбінувати з іншими засобами, які мають подібні ефекти [11].

За результатами опитування фармацевтичних працівників, стало відомо, що часто відвідувачі аптек обирають лікарські засоби для лікування вугрової хвороби у формі мазей (25,2 %), гелю (25,2 %) та крему (23,0 %). Окрім того, близько 20 % відповіли що актуальними також є лікарські засоби у формі розчинів. Відомо, що місцеве застосування лікарських засобів сприяє зменшенню ризику розвитку несприятливих побічних реакцій. Отримані нами результати відповідають літературним даним, які свідчать, що пацієнти для лікування вугрового висипу частіше використовують безрецептурні лікарські засоби для місцевого лікування [12].

Більше половини (58 %) респондентів відзначили, що відвідувачі аптек обирають декілька засобів для профілактики/лікування вугрів. Так, терапія вугрової хвороби часто вимагає викорис-

тання декількох лікарських засобів. При цьому збільшується ризик фармакодинамічної й фармакокінетичної взаємодії, та як наслідок, порушується реалізація лікувального ефекту. При відпуску декількох лікарських засобів фармацевт має враховувати та попередити відвідувача аптеки про ризики взаємодії, надати рекомендації щодо їх попередження.

Виявлено, що понад 60 % опитуваних аптекних працівників рекомендували відвідувачам прийом сорбентів у комплексі з противугровими засобами. Зокрема, переважно це були працівники, які мають досвід роботи 4-6 років ($\chi^2=8,84$; $p<0,05$). Доведено, що сорбенти, окрім адсорбційної, виявляють імуномодуючу, детоксикаційну та метаболітотропну дію, що може покращити перебіг та зменшити прояви вугрового висипу. Разом з тим, для зменшення ризику фармакокінетичної взаємодії, аптекний працівник має рекомендувати відвідувачам дотримуватися інтервалу 2-3 години між прийомом сорбентів та інших лікарських засобів.

Важливо відзначити, що майже до 20 % аптекних працівників зверталися відвідувачі з появою ускладнень після застосування лікарських засобів для лікування вугрового висипу. Так, відвідувачі відзначали такі несприятливі побічні реакції, як сухість (31,4 %) та почервоніння (19,6 %) шкіри, посилення висипу (21,6 %). Варто пам'ятати, що при використанні лікарських засобів для лікування вугрового висипу досить часто виникає період «уявного» первинного погіршення, що

проявляється посиленням висипань та про який потрібно попередити пацієнтів у межах фармацевтичної опіки. В період «уявного» погіршення не рекомендується відмінити або змінювати лікування. Однак необхідно вжити заходів з метою профілактики подразнення шкіри, а саме: миття гарячою водою, надмірного нанесення засобів, уникати впливу сонячного світла [13].

В подальшому було проаналізовано надання рекомендацій аптекними працівниками при відпуску засобів для профілактики та лікування вугрового висипу (рис. 3). Встановлено, що понад 90 % респондентів повідомляють відвідувачів щодо дозового режиму та термінів лікування, 63 % надають рекомендації щодо гігієни шкіри обличчя, більше 40 % рекомендують дотримуватися раціонального режиму харчування та повідомляють про ризики побічних ефектів при застосуванні противугрових лікарських засобів. Разом з тим, близько 5 % опитуваних рекомендацій не надають.

Надалі з'ясовано джерела інформації, які використовують аптекні працівники при наданні рекомендацій. Так, 86 % респондентів, як джерела інформації, використовують інструкції до медичного застосування, майже 60 % – інформацію від медичних представників, 45 % – наукові статті й підручники та понад 20 % – поради колег. Результати попередніх досліджень підтверджують високу частоту використання інформаційного матеріалу аптекними працівниками від медичних представників [14].

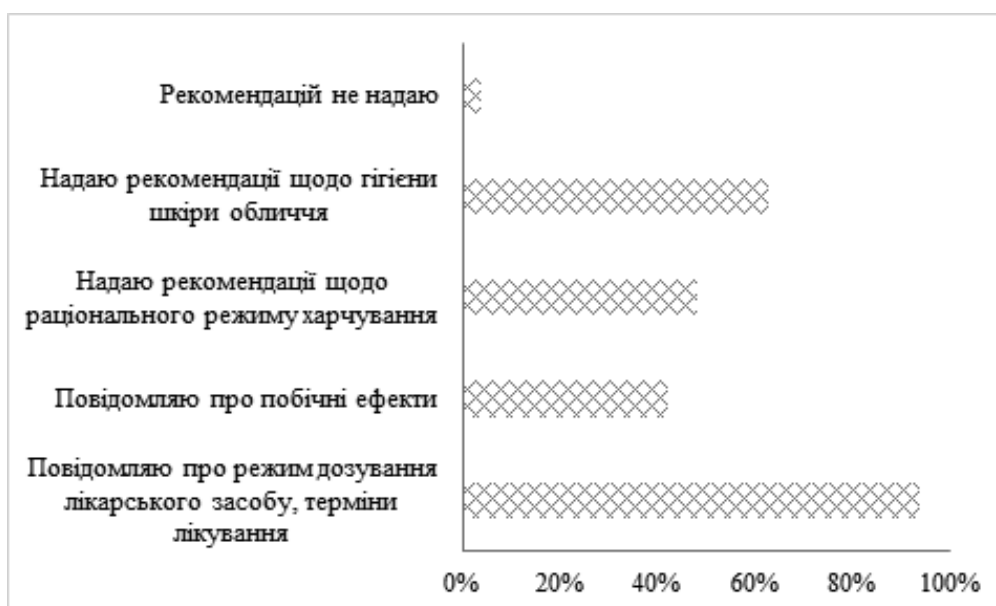


Рис. 3. Результати опитування щодо рекомендацій які надають аптекні працівники при відпуску противугрових лікарських засобів

Примітка.

Частка відповідей не відповідає 100%, оскільки респонденти обирали декілька відповідей.

Встановлено, що більше половини (67 %) опитованих аптечних працівників використовують протокол фармацевта при відпуску лікарських засобів без рецепта «Профілактика і симптоматичне лікування вугрів», тоді як 12 % не використовують, та понад 20 % відповіли, що з протоколом не знайомі. Зокрема, частота використання протоколу аптечними працівниками, стаж яких становив 4-6 років, була достовірно більшою порівняно з працівниками з меншим стажем ($\chi^2=8,84$; $p<0,05$). Отримані результати обґрунтовують важливість оптимізації навчально-методичного забезпечення та проведення курсів тематичного удосконалення з питань фармацевтичної опіки для спеціалістів фармації. Так, за результатами попередніх досліджень, було встановлено, що майже 6-15 % консультацій в аптеці пов'язані з лікуванням захворювань шкіри. Зокрема, автори дослідження показали, що фармацевти, які пройшли курс післядипломної підготовки з дерматології, надають більш якісну допомогу відвідувачам [15]. Тоді як інші автори наголошують на важливості проведення навчальних курсів для фармацевтів щодо використання ретиноїдів [16].

За результатами попередніх досліджень встановлено, що 40-51 % пацієнтів з вугровою хворобою не звертаються за медичною допомогою або відкладають візит до лікаря на рік [10]. Разом з тим, надання консультацій в умовах аптеки збільшує доступність фахової допомоги, зменшує ризик несприятливих побічних реакцій та покращує перебіг захворювання. Показано, що надання фармацевтичної опіки аптечними працівниками сприяє зменшенню ризику антибіотикорезистентності у пацієнтів з легким ступенем вугрової хвороби. Окрім того, доведено, що співпраця лікарів та фармацевтів при діагностиці та призначенні рецептурних лікарських засобів у пацієнтів з вугровою хворобою забезпечує більш ефективне та безпечне лікування [10].

ВИСНОВКИ

Отже, майже 90 % фармацевтів рекомендують відвідувачам засоби для профілактики/лікування вугрового висипу. Показано, що препаратами вибору є кислота азелаїнова, бензоїл пероксид, кліндаміцин. Більшість аптечних працівників рекомендують у комплексі прийом сорбентів. Встановлено, що аптечні працівники (97 %) повідомляють про режим та правила застосування противугрових засобів, надають рекомендації щодо гігієни шкіри обличчя (63 %). Разом з тим, більше 30 % фармацевтів не використовують про-

токол «Профілактика і симптоматичне лікування вугрів». Тоді як надання якісної фармацевтичної опіки можливе при дотриманні аптечними працівниками протоколу фармацевта та при виборі індивідуальної фармакотерапії для кожного пацієнта. Це обґрунтовує важливість післядипломного удосконалення фармацевтів з питань фармацевтичної опіки в дерматології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5754. DOI: 10.1038/s41598-020-62715-3.
View at: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62715-3>
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-62715-3>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238884/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113252/>
2. Greydanus DE, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: An update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Dis Mon*. 2021;67(4):101103. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.101103
View at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011502920301656?via%3Dihub>
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011502920301656?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041056/>
3. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475-484.
View at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/1015/p475.html>
Publisher Site: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/1015/p475.html>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31613567/>
4. Temirova O, Krat Yu, Khaitovych M. [The importance of pharmaceutical care in the release of drugs for the prevention and treatment of acne in women]. *USMYJ* 2022;131(2):70-77. [in Ukrainian]. DOI: 10.32345/USMYJ.2(131).2022.70-77
View at: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/View/899>
Publisher Site: <https://mmj.nmuofficial.com/index.php/journal/article/View/899>
5. Pharmacist protocol for dispensing over-the-counter medicines [Prevention and symptomatic treatment

- of acne]. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2022-7 (2022) [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://www.dec.gov.ua/mtd/protokoly-farmaczevta/>
6. [Organization of sociological surveys of patients / their representatives and medical personnel in health care institutions (methodical recommendations)]. *Family medicine*. 2016;5(67): 118-125. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2016_5_26
7. Sverdan P. L. [Higher mathematics. Analysis of information in pharmacy and medicine]. Lviv: Svit. 1998. 332 p. [in Ukrainian].
8. Savo I, Jorgaqi E, Vasili E, Mishtaku S, Demaj D, Jafferany M. [Treatment-seeking behavior, knowledge and beliefs about acne vulgaris among adolescents: A cross-sectional study in high school students in Tirana, Albania]. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13500. DOI: 10.1111/dth.13500.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13500>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362067/>
9. Reznichenko NYu., Reznichenko YuG., Reznichenko GI, Veretelnik KO. Effectiveness and safety of 20% azelaic acid cream for the treatment of papulo-pustular form of acne vulgaris. *Modern medical technologies*. 2021;4: 4-10. DOI: 10.34287/MMT.4(51).2021.1.
View at:
Publisher Site: <https://zmapo-journal.com/index.php/journal/article/View/40>
10. Adams JA, Adams AJ, Klepser ME. Pharmacist Prescriptive Authority for Acne: An Evidence-Based Approach to Policy. *Innov Pharm*. 2021; 12(2):10.24926/iip.v12i2.3897. DOI: 10.24926/iip.v12i2.3897.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34345507/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8326692/>
11. Tolaymat L, Dearborn H, Zito PM. Adapalene. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 4, 2022.
View at:
Bookshelf ID: NBK482509
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494115/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482509/>
12. Szepietowski JC, Wolkenstein P, Veraldi S, Tennstedt D, Machovcová A, Delarue A. Acne across Europe: an online survey on perceptions and management of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(3):463-466. DOI: 10.1111/jdv.14719
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14719>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29194802/>
13. Kraidashenko OV, Svyntozelskyi OO, Mykhailik O.A. [Clinical cosmetology: science and method. manual for university students' education institutions]. Zaporizhzhia: ZDMU. 2017. 80 p. [in Ukrainian].
View at:
URL: <http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/8487/1/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%96%D0%B1%D0%BD%20%D0%BA%D0%BB%D0%B8%D0%BD%20%D0%BA%D0%BE%D1%81%D0%BC%20%D0%B7%D0%B0%D0%BE%D1%87%D0%BD%202017%202.pdf>
14. Ziuzko D, Temirova O, Khaitovych M. [Use of vitamin D for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections]. *Conference materials MT&ND*. 2021. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://ojs.ukrlogos.in.ua/index.php/mcnd/article/View/11541>
15. Chahine B, Cherfane M, Sakr F, Safwan J, Dabbous M, Akel M, Rahal M Community pharmacists' perceptions and role in the management of common dermatological problems in Lebanon: a cross-sectional study. *Int J Pharm Pract*. 2021;29(6):573-579. DOI: 10.1093/ijpp/riab056.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/ijpp/article-abstract/29/6/573/6359253?redirectedFrom=fulltext&login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454404/>
16. Rashid ZA, Al-Tabakha MM, Alomar MJ. Community pharmacist's knowledge and practice toward oral isotretinoin prescription: a systemic review. *Pharmazie*. 2020;75(2):56-60. DOI: 10.1691/ph.2020.9891.
View at:
Publisher Site: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz;jsessionid=2v8214t1bqj56.x-ic-live-01>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213235/>

Article history:
Received: 12.08.2022
Revision requested: 22.08.2022
Revision received: 08.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

**SOCIOLOGICAL STUDY OF THE ROLE OF PHARMACEUTICAL CARE IN THE DISPENSING OF MEDICINES
FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACNE**

Temirova O.A., Khaitovych M.V., Krat Ju.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

lfitsner@gmail.com

Relevance. Acne is the most common dermatological problem, the treatment of which requires a personalized approach for each patient. However, many patients refer to self-medication.

Objective. To analyze the role of pharmaceutical care in dispensing medicines for the prevention and treatment of acne according to the results of a questionnaire survey.

Materials and methods. 100 pharmacy workers were surveyed according to a single specially developed protocol, considering issues related to the dispensing of anti-acne drugs. Standardization, an anonymous questionnaire, statistical and graphic methods were used.

Results. It was found that 89% of the surveyed pharmacy workers recommend drugs for the treatment/prevention of acne to visitors. In particular, azelaic acid (74%), salicylic acid (31%), clindamycin (49%), and benzoyl peroxide (37%) are more frequent recommendations. More than half of the respondents, mostly employees with 4-6 years of work experience ($p < 0.05$), recommend visitors to take sorbents in combination with anti-acne drugs. It is important to note that almost 20% of pharmaceutical workers were contacted by visitors with the appearance of side reactions after using anti-acne drugs. Visitors note such complications as dryness (31.4%) and redness of the skin (19.6%), increased rash (21.6%). It has been established that most pharmacy workers provide visitors with information on medicines for responsible self-treatment and acne prevention. However, more than 30% of pharmacists do not use the «Prevention and symptomatic treatment of acne» protocol.

Conclusions. Therefore, the provision of pharmaceutical care is a necessary condition for ensuring effective and safe pharmacotherapy of acne. While high-quality pharmaceutical care is possible if the pharmacy employees follow the pharmacist's protocol. Postgraduate training of pharmacists in pharmaceutical care in dermatology is important.

Keywords: acne, pharmaceutical care, questionnaire, anti-acne drugs.

БІОМЕХАНІКА КРОВООБІГУ ПІДЛІТКІВ РІЗНИХ МЕДИЧНИХ ГРУП ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ

¹ Усова О.В. <https://orcid.org/0000-0002-6227-0597>

¹ Солозуб О.В. <https://orcid.org/0000-0001-8275-4727>

¹ Ульяницька Н.Я. <https://orcid.org/0000-0002-7369-8935>

¹ Якобсон О.О. <https://orcid.org/0000-0002-7340-2014>

² Ушко Я.А. <https://orcid.org/0000-0003-3017-7766>

¹ Сітовський А.М. <https://orcid.org/0000-0002-7434-7475>

¹ Шевчук Т.Я. <https://orcid.org/0000-0002-0598-8391>

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки, Україна, Луцьк

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Україна, Київ

usova.oksana@vnu.edu.ua

Актуальність. Здоров'я підлітків має оцінюватися не тільки за їх морфометричними даними, але і функціональним станом основних органів та систем, які забезпечують адаптаційний резервний потенціал.

Ціль: оцінити функціональні можливості серцево-судинної системи організму підлітків за біомеханічними показниками кровообігу.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 272 підлітки віком 13-14 років (176 хлопців і 96 дівчат). Серед хлопців – 104 учні основної медичної групи з фізичного виховання й 72 – підготовчої (2 група здоров'я). Серед дівчат було 48 школярів основної та 48 – підготовчої групи. Для вивчення біомеханічних параметрів серцево-судинної системи використано результати реографії за Кубічеком та реовазографії. Їх оцінювали за допомогою методів математичної статистики з використанням програми MedStat (Лях Ю.Є., 2006).

Результати. Між більшою частиною реовазографічних параметрів учнів підготовчої і основної медичних груп фізичного виховання нами не виявлено статистично значимих відмінностей. Натомість, існують певні відмінні особливості периферичного кровотоку учнів підготовчої групи фізичного виховання (зі зниженими функціональними можливостями). Так, показники часу швидкого наповнення у учнів підготовчої групи фізичного виховання дещо нижчі, ніж у основній групі. У хлопців підготовчої групи фізичного виховання з обох сторін та у дівчат цієї групи зліва час кровотоку для передпліч дещо збільшений. Більші відхилення від норми для амплітуди реограм виявлені у учнів підготовчої групи фізичного виховання.

Кількість учнів з асиметричним кровонаповненням передпліч у підготовчій групі фізичного виховання є більшою, ніж у основній. Зниження кровонаповнення судин передпліч у підлітків, які віднесені до підготовчої групи фізичного виховання, реєструється частіше. У хлопців підготовчої групи фізичного виховання кровонаповнення судин гомілок є гіршим.

Висновки. Виявлено деякі відмінні риси для стану периферичного кровотоку підлітків підготовчої групи фізичного виховання. Так, показники часу швидкого наповнення, амплітуди реограм були нижчими, а часу поширення пульсової хвилі вищими від норми. У більшості підлітків з ослабленим здоров'ям відмічалась асиметрія та зниження кровонаповнення судин верхніх та нижніх кінцівок.

Ключові слова: підлітки, біомеханіка кровотоку, центральна гемодинаміка, периферична гемодинаміка, медичні групи фізичного виховання.

Актуальність. Підлітковий вік зараховують до критичних періодів життя дитини через інтенсифікацію, напруження біологічних і психічних процесів. У період статевого дозрівання погіршується адаптація до різноманітних середовищних чинників, у тому числі до фізичних навантажень, психоемоційних стресів [6]. Здоров'я підлітків повинне оцінюватися не тільки за їхніми морфометричними показниками, але і функціональним станом основних органів та систем, які забезпечують адаптаційний резервний потенціал. Рівень резервних можливостей організму оцінюють насамперед за показниками функцій серцево-судинної та дихальної систем [4].

Ціль: оцінити функціональні можливості серцево-судинної системи організму підлітків за біомеханічними показниками кровообігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 272 підлітки віком 13-14 років (176 хлопців і 96 дівчат). Серед хлопців – 104 учні основної медичної групи з фізичного виховання й 72 – підготовчої (2 група здоров'я). Серед дівчат було 48 школярів основної та 48 – підготовчої групи. Для вивчення біомеханічних параметрів серцево-судинної системи використано результати реографії за Кубічеком [1, 2, 10] та реовазографії [2, 9]. Ці методики дають

можливість оцінити стан центральної та периферичної гемодинаміки. Відповідні дослідження проведені на базі лабораторії медичної біології та лабораторної діагностики Волинського національного університету імені Лесі Українки з використанням комплексу «Аскольд». Отримані результати оцінювали за допомогою методів математичної статистики з використанням програми MedStat (Лях Ю.Є., 2006) [8]. Участь у дослідженні підлітків та використання даних їх медичних карток було добровільним та відбувалася з письмової згоди батьків. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати реографії за Кубічеком [2] не виявили статистично значимих відмінностей між

більшістю показників центральної гемодинаміки учнів підготовчої та основної груп фізичного виховання (табл. 1, 2).

У хлопців-підлітків з ослабленим здоров'ям більшість реографічних показників при цьому незначно відрізнялися від норми. Найбільш відхиленнями від норми були показники загального периферичного опору (ЗПО), об'ємної швидкості викиду (ОШВ) та потужності лівого шлуночка: перші два – були збільшеними, а третій – знижений.

Для дівчат-підлітків з підготовчої групи фізичного виховання намічається подібна тенденція: ОШВ, N та, крім того, витрати енергії (ВЕ) є нижчими від норми, а питомий периферичний опір (ППО) – дещо вищим. А оскільки у двох випадках суттєвої різниці між показниками центрального кровотоку учнів підготовчої та основної медичних груп фізичного виховання груп не виявлено, то це, на нашу думку може бути свідченням недостатньо ґрунтовного обстеження підлітків при проходженні планових медичних оглядів.

Таблиця 1

Показники центральної гемодинаміки у хлопців-підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

№	Показники	Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання
1	Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв	75,5±3,21	74,10±1,84
		p>0,05	
2	Систолічний об'єм крові (СОК), мл	52,24±3,87	52,74±2,25
		p>0,05	
3	Хвилинний об'єм крові (ХОК), л/хв	3,94±0,35	4,12±0,32
		p>0,05	
4	Об'ємна швидкість викиду (ОШВ), л/с	0,17±0,04	0,17±0,03
		p>0,05	
5	Середній динамічний тиск (СДТ), мм рт.ст.	78,24±3,11	76,12±1,27
		p>0,05	
6	Потужність лівого шлуночка, (ПЛШ) Вт	1,85±0,21	1,77±0,13
		p>0,05	
7	Ударний індекс (УІ), мл/м ²	35,01±2,45	34,42±1,47
		p>0,05	
8	Серцевий індекс (СІ), л/хв*м ²	2,55±0,26	2,67±0,21
		p>0,05	
9	Загальний периферичний опір (ЗПО), дин*см ⁻⁵ *с	1799,57±145,54	1648,25±112,45
		p>0,05	
10	Питомий периферичний опір (ППО), дин*см ⁻⁵ *с	1184,01±138,72	1131,45±122,9
		p>0,05	
11	Витрати енергії (ВЕ), Вт/л	10,47±0,37	9,94±0,22
		p>0,05	
12	Тривалість серцевого циклу (ТСЦ), с	0,87±0,03	0,78±0,03
		p>0,05	
13	Амплітуда реограми (АР), мВ	2,31±0,19	2,38±0,17
		p>0,05	

Таблиця 2

**Показники центральної гемодинаміки у дівчат-підлітків
зі зниженими функціональними можливостями організму**

№	Показники	Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання
1	Частота серцевих скорочень (ЧСС), уд/хв	76,7±3,25	74,76±2,47
		p>0,05	
2	Систолічний об'єм крові (СОК), мл	53,72±2,23	56,13±2,85
		p>0,05	
3	Хвилинний об'єм крові (ХОК), л/хв	4,11±0,26	4,23±0,34
		p>0,05	
4	Об'ємна швидкість викиду (ОШВ), л/с	0,17±0,02	0,17±0,02
		p>0,05	
5	Середній динамічний тиск (СДТ), мм рт.ст.	82,43±1,86	82,78±1,72
		p>0,05	
6	Потужність лівого шлуночка (ПЛШ), Вт	1,87±0,08	2,1±0,11
		p>0,05	
7	Ударний індекс (УІ), мл/м ²	37,89±1,87	36,13±2,93
		p>0,05	
8	Серцевий індекс (СІ), л/хв*м ²	2,83±0,21	2,78±0,23
		p>0,05	
9	Загальний периферичний опір (ЗПО), дин*см ⁻⁵ *с	1617,87±84,7	1652,17±95,2
		p>0,05	
10	Питомий периферичний опір (ППО), дин*см ⁻⁵ *с	1124,13±50,21	1098,76±76,11
		p>0,05	
11	Витрати енергії (ВЕ), Вт/л	10,74±0,27	10,87±0,19
		p>0,05	
12	Тривалість серцевого циклу (ТСЦ), с	0,83±0,04	0,80±0,05
		p>0,05	
13	Амплітуда реограми (АР), мВ	2,91±0,13	2,72±0,15
		p>0,05	

У 81 % хлопців та 72 % всіх дівчат зі зниженими функціональними можливостями організму зареєстровано гіпокінетичний тип кровообігу, еукінетичний – у 19 % та 28 %, відповідно. Така ж закономірність виявлена і для учнів-підлітків, які займаються фізичною культурою в основній групі.

У механізмі формування гіпокінетичного типу кровообігу певну роль можуть відігравати такі фактори, як зменшення скоротливої здатності міокарда, зменшення об'єму циркулюючої крові та кардіопульмонального об'єму. Найімовірнішим механізмом можна вважати зниження активації інотропної функції серцевого м'яза, що може бути пов'язане як із підсиленням парасимпатичних впливів, так і зі зменшенням симпатичного контролю серцевої діяльності. Що стосується об'єму циркулюючої крові, то у формуванні типів гемодинаміки, він не має істотного значення [3, 5, 11].

Отже, у більшості учнів підліткового віку реєструвався гіпокінетичний тип кровообігу.

Незначна кількість статистично вірогідних відмінностей між показниками центральної гемодинаміки учнів зі зниженими функціональними можливостями і здорових однолітків може бути пов'язана з комплексним впливом на їх організм психо-емоційних, соціальних факторів, навчального навантаження, нестачі йоду у питній воді, високої вологості, вживання неякісної харчової продукції і т.д.

Багато уваги приділяється вивченню периферичної гемодинаміки у спортсменів-підлітків різної кваліфікації, при захворюваннях серцево-судинної системи та нечисельні дані про стан гемодинаміки учнів різних підготовчої групи фізичного виховання [12, 13].

За результатами реовазографії, у учнів підготовчої та основної груп фізичного виховання для передпліч не виявлено істотних відмінностей значення періоду пульсового коливання правосторонньо. Тоді як зліва показники хлопців були нижчими, у дівчат – вищими при p<0,05 (табл. 3, 4).

Таблиця 3

**Показники периферичної гемодинаміки передпліччя у хлопців-підлітків
зі зниженими функціональними можливостями організму**

№	Показники	Права кінцівка		Ліва кінцівка	
		Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання	Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання
1	Період пульсового коливання, с	0,858±0,045	0,818±0,039	0,861±0,042	0,811±0,035
		p>0,05		p<0,05	
2	Час швидкого наповнення, с	0,052±0,003	0,061±0,004	0,052±0,004	0,059±0,002
		p>0,05		p>0,05	
3	Час максимального наповнення, с	0,11±0,003	0,11±0,004	0,097±0,005	0,091±0,002
		p>0,05		p>0,05	
4	Час запізнення реохвилі, с	0,169±0,012	0,157±0,006	0,170±0,013	0,158±0,005
		p>0,05		p>0,05	
5	Реографічний коефіцієнт, %	12,1±1,1	12,18±0,25	11,26±1,1	11,71±0,7
		p>0,05		p>0,05	
6	Амплітуда швидкого наповнення, Ом	0,057±0,006	0,064±0,002	0,051±0,005	0,061±0,003
		p>0,05		p<0,05	
7	Реографічний індекс, Ом	0,085±0,005	0,088±0,003	0,066±0,006	0,078±0,005
		p>0,05		p<0,05	

Таблиця 4

**Показники периферичної гемодинаміки передпліччя у дівчат-підлітків
зі зниженими функціональними можливостями організму**

№	Показники	Права кінцівка		Ліва кінцівка	
		Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання	Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання
1	Період пульсового коливання, с	0,782±0,04	0,851±0,042	0,774±0,037	0,870±0,005
		p>0,05		p<0,05	
2	Час швидкого наповнення, с	0,048±0,001	0,062±0,001	0,048±0,008	0,056±0,004
		p<0,05		p>0,05	
3	Час максимального наповнення, с	0,103±0,009	0,102±0,008	0,10±0,01	0,12±0,007
		p>0,05		p>0,05	
4	Час запізнення реохвилі, с	0,162±0,003	0,156±0,006	0,172±0,007	0,164±0,005
		p>0,05		p>0,05	
5	Реографічний коефіцієнт, %	13,15±1,23	12,78±1,18	13,61±1,71	12,95±1,32
		p>0,05		p>0,05	
6	Амплітуда швидкого наповнення, Ом	0,07±0,007	0,076±0,002	0,051±0,001	0,067±0,001
		p>0,05		p<0,05	
7	Реографічний індекс, Ом	0,087±0,006	0,097±0,008	0,074±0,008	0,159±0,023
		p>0,05		p<0,05	

Тривалість періоду пульсового коливання гомілок хлопців підготовчої групи фізичного виховання є збільшеною порівняно з показником однолітків, які віднесені до основної групи фізичного виховання. Справа його тривалість становить 0,911±0,042 с і 0,831±0,026 с (p<0,05), зліва – 0,904±0,041 с і 0,826±0,031 с (p<0,05), відповідно (табл. 5). У дівчат зі зниженими функціональними можливостями та їх здорових ровесниць правосторонньо не зафіксовано вірогідно значимих від-

мінностей між цими показниками, лівосторонньо – у учнів підготовчої групи фізичного виховання тривалість періоду пульсового коливання є нижчою: 0,770±0,038 с і 0,850±0,025 с, відповідно (p<0,05) (табл. 6).

Показники часу швидкого наповнення для передпліччя хлопців-підлітків статистично не відрізняються. При цьому у підлітків з ослабленим здоров'ям вони нижчі, порівняно зі здоровими p>0,05 (табл. 3). У дівчат підготовчої групи фізич-

ного виховання справа значення даного параметра є вірогідно нижчим, ніж у основній групі ($p < 0,05$). Зліва проявляється подібна тенденція, але різниця є незначимою: $0,048 \pm 0,008$ с і $0,056 \pm 0,004$ с при $p > 0,05$ (табл. 4). Показники часу швидкого наповнення гомілок, часу максимального кровонаповнення судин верхніх і нижніх кінцівок підлітків зі зниженими функціональними можливостями і їх здорових однолітків дещо різняться (табл. 5, 6).

У хлопців підготовчої групи фізичного виховання час поширення реохвилі справа та зліва дещо більший, ніж у хлопців основної, і становить відповідно $0,169 \pm 0,012$ с і $0,157 \pm 0,006$ с та $0,170 \pm 0,013$ с і $0,158 \pm 0,005$ с. У дівчат-підлітків зліва теж простежується подібна закономірність (табл. 4).

Значення тривалості поширення реографічної хвилі для гомілок хлопців зі зниженими

Таблиця 5

**Показники периферичної гемодинаміки гомілки у хлопців-підлітків
зі зниженими функціональними можливостями організму**

№	Показники	Права кінцівка		Ліва кінцівка	
		Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання	Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання
1	Період пульсового коливання, с	$0,911 \pm 0,042$	$0,831 \pm 0,026$	$0,904 \pm 0,041$	$0,826 \pm 0,031$
		$p < 0,05$		$p < 0,05$	
2	Час швидкого наповнення, с	$0,067 \pm 0,009$	$0,065 \pm 0,007$	$0,068 \pm 0,009$	$0,068 \pm 0,007$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
3	Час максимального наповнення, с	$0,131 \pm 0,009$	$0,129 \pm 0,008$	$0,128 \pm 0,006$	$0,129 \pm 0,005$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
4	Час запізнення реохвилі, с	$0,282 \pm 0,009$	$0,274 \pm 0,007$	$0,280 \pm 0,011$	$0,271 \pm 0,006$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
5	Реографічний коефіцієнт, %	$15,09 \pm 1,16$	$15,65 \pm 0,79$	$14,41 \pm 1,31$	$15,40 \pm 0,72$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
6	Амплітуда швидкого наповнення, Ом	$0,051 \pm 0,004$	$0,059 \pm 0,005$	$0,047 \pm 0,005$	$0,063 \pm 0,003$
		$p > 0,05$		$p < 0,05$	
7	Реографічний індекс, Ом	$0,079 \pm 0,009$	$0,084 \pm 0,006$	$0,074 \pm 0,005$	$0,094 \pm 0,004$
		$p > 0,05$		$p < 0,05$	

Таблиця 6

**Показники периферичної гемодинаміки гомілки у дівчат-підлітків
зі зниженими функціональними можливостями організму**

№	Показники	Права кінцівка		Ліва кінцівка	
		Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання	Підготовча група фізичного виховання	Основна група фізичного виховання
1	Період пульсового коливання, с	$0,804 \pm 0,061$	$0,829 \pm 0,038$	$0,770 \pm 0,038$	$0,850 \pm 0,025$
		$p > 0,05$		$p < 0,05$	
2	Час швидкого наповнення, с	$0,063 \pm 0,008$	$0,061 \pm 0,003$	$0,059 \pm 0,006$	$0,064 \pm 0,004$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
3	Час максимального наповнення, с	$0,129 \pm 0,008$	$0,123 \pm 0,005$	$0,121 \pm 0,006$	$0,128 \pm 0,006$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
4	Час запізнення реохвилі, с	$0,281 \pm 0,011$	$0,275 \pm 0,006$	$0,285 \pm 0,009$	$0,268 \pm 0,005$
		$p > 0,05$		$p < 0,05$	
5	Реографічний коефіцієнт, %	$16,41 \pm 1,12$	$15,4 \pm 1,33$	$15,51 \pm 1,21$	$15,26 \pm 1,02$
		$p > 0,05$		$p > 0,05$	
6	Амплітуда швидкого наповнення, Ом	$0,052 \pm 0,005$	$0,044 \pm 0,002$	$0,049 \pm 0,005$	$0,041 \pm 0,007$
		$p < 0,05$		$p > 0,05$	
7	Реографічний індекс, Ом	$0,084 \pm 0,006$	$0,071 \pm 0,004$	$0,073 \pm 0,008$	$0,067 \pm 0,005$
		$p < 0,05$		$p > 0,05$	

функціональними можливостями і здорових не відрізняються статистично (табл. 5). У дівчат зі зниженими можливостями організму зліва виявлене збільшення часу запізнення реохвилі: $0,285 \pm 0,009$ с проти $0,268 \pm 0,005$ с ($p < 0,05$) (табл. 6).

Не зареєстровано істотних відмінностей між величинами реографічних коефіцієнтів передпліч та гомілок обстежених підлітків (табл. 3-6). Отже, у учнів підготовчої та основної групи фізичного виховання немає статистично значимих відмінностей між станом тону артеріальних судин кінцівок.

Амплітуда швидкого наповнення для реограм передпліч хлопців справа достовірно не відрізняється і дорівнює у підготовчій групі фізичного виховання $0,057 \pm 0,006$ Ом, у основній – $0,064 \pm 0,002$ Ом. Зліва цей показник у хлопців підготовчої групи фізичного виховання є нижчим: $0,051 \pm 0,005$ Ом і $0,061 \pm 0,003$ Ом, $p < 0,05$ (табл. 3). Для дівчат підготовчої групи фізичного виховання відмічена схожа закономірність (табл. 4). Справа цей показник становить у підготовчій групі $0,07 \pm 0,007$ Ом, у основній – $0,076 \pm 0,002$ Ом ($p > 0,05$), зліва $0,051 \pm 0,001$ Ом і $0,067 \pm 0,001$ Ом, відповідно ($p < 0,05$). Більш відхиленими від норми є значення амплітуди швидкого наповнення для передпліч підлітків зі зниженими функціональними можливостями.

Показники амплітуди реограм гомілок хлопців-підлітків з ослабленим здоров'ям і їх здорових ровесників вірогідно не різняться справа, а зліва цей показник нижчий у хлопців з ослабленим здоров'ям: $0,047 \pm 0,005$ Ом і $0,063 \pm 0,003$ Ом при ($p > 0,05$). Показники амплітуди справа у дівчат підготовчої групи фізичного виховання складають $0,052 \pm 0,005$ Ом, у основній – $0,044 \pm 0,002$ Ом ($p < 0,05$), зліва – $0,049 \pm 0,005$ Ом і $0,041 \pm 0,007$ Ом, відповідно (табл. 6). Найбільші відхилення від норми відмічено у показниках амплітуди учнів підготовчої групи фізичного виховання.

Показник реографічного індексу (PI) свідчить про відносну величину пульсового кровонаповнення у певній частині судинної мережі. Показники норми, задані в програмі, для передпліч становлять 0,07-0,10 Ом, для гомілок – 0,08-0,12 Ом. PI передпліч хлопців та дівчат справа істотно не відрізняються, а зліва у учнів підготовчої групи фізичного виховання є нижчим ($p < 0,05$) (табл. 3, 4). Для гомілок хлопців зліва він дещо у учнів підготовчої групи фізичного виховання. У дівчат підготовчої групи фізичного виховання, значення PI є більшими (табл. 5, 6). Таким чином,

на реограмах верхніх та нижніх кінцівок PI був зниженим в учнів підготовчої групи фізичного виховання.

Для визначення симетричності кровонаповнення судин на правій та лівій кінцівках діагностичною є величина коефіцієнта асиметрії (КА). В наукових джерелах визначено, що КА менше 15 % вважається нормою, 15-30 % – дещо збільшеним, 30-60 % – підвищеним, > 60 % – значно підвищеним [14].

У 32 % хлопців підготовчої групи фізичного виховання зі зниженими функціональними можливостями організму коефіцієнт асиметрії для передпліч був меншим 15 %, у здорових – таких обстежуваних вдвічі більше. КА в межах 15-30 % зареєстровано у третини підлітків з ослабленим здоров'ям, КА 30-60 % – у 22 % цих учнів. Для передпліч КА кровотоку більше 60 % – у 16 % хлопців-підлітків підготовчої групи фізичного виховання. У дівчат зі зниженими функціональними можливостями організму означені коефіцієнти асиметрії відмічені у 27 %, 32 %, 16 % і 25 % учнів, відповідно. У основній групі фізичного виховання у 42 % дівчат кровонаповнення верхніх кінцівок було симетричним, у близько половини дещо асиметричним (КА – від 15 до 30 %), у 9 % КА були підвищеними.

Що стосується гомілок, то нормальні коефіцієнти асиметрії (менше 15 %) відмічено у 24 % хлопців та 32 % дівчат з ослабленим здоров'ям. Відносна їх норма (до 30 %) у третини цих учнів, у решти КА були підвищеними. Серед здорових однолітків не зареєстровано підвищення КА більше 30 %.

Асиметрія кровонаповнення верхніх кінцівок у 72 % хлопців та 83 % дівчат зі зниженими функціональними можливостями. У здорових підлітків ці частки склали відповідно 45 % та 64 %. У 2/3 підлітків з підготовчої групи фізичного виховання спостерігалась асиметрія S<D типу, у 25 % – D<S- асиметрія. В учнів підготовчої групи фізичного виховання відсоток осіб з відсутністю асиметрії кровотоку є меншим.

Асиметрія кровонаповнення нижніх кінцівок у майже 59 % учнів підготовчої групи фізичного виховання S<D-типом, у 22 % – D<S-типом, у 9 % – відсутня. Серед учнів основної групи фізичного виховання асиметрія виявлена у 35 % хлопців (15 % – S<D, 20 % – D<S) та у 53 % дівчат (23 % та 33 %, відповідно).

За результатами дослідження периферичної гемодинаміки отримано комп'ютерний висновок про стан кровонаповнення судин верхніх та

нижніх кінцівок. Так, для передпліч 43 % хлопців зі зниженими функціональними можливостями організму справа та 62 % зліва кровонаповнення судин було зниженим. Для порівняння, у здорових підлітків ці частки склали 32 % і 43 % (рис. 1).

У дівчат, які віднесені до підготовчої групи фізичного виховання, нормальне кровонаповнення діагностовано лише у 60 % учнів справа, а у їх ровесниць з основної групи відповідно у 90 % справа та 50 % – зліва.

Зниження кровонаповнення судин гомілок справа виявлено у 43 % хлопців підготовчої групи фізичного виховання, у основній – у 27 % учнів; зліва – у 62 % і 43 % (рис. 2). Серед підготовчої групи фізичного виховання дівчат зі зниженим кровонаповненням судин нижніх кінцівок було на 20 % менше, ніж у основній.

Таким чином, у хлопців з ослабленим здоров'ям (підготовча група фізичного виховання) кровонаповнення судин було гіршим, ніж у здорових ровесників. У дівчат кращі результати відмічено серед учнів підготовчої групи фізичного виховання.

Таким чином, між більшою частиною реовазографічних параметрів учнів підготовчої і основної медичних груп фізичного виховання нами не виявлено статистично значимих відмінностей. Натомість, існують певні відмінні особливості периферичного кровотоку учнів підготовчої групи фізичного виховання (зі зниженими функціональними можливостями). Так, показники часу швидкого наповнення у учнів підготовчої групи фізичного виховання дещо нижчі, ніж у основній групі. У хлопців підготовчої групи фізичного виховання з обох сторін та у дівчат цієї групи зліва час кровотоку для передпліч дещо збільшений. Більші відхилення від норми для амплітуди реограм виявлені у учнів підготовчої групи фізичного виховання.

Кількість учнів з асиметричним кровонаповненням передпліч у підготовчій групі фізичного виховання є більшою, ніж у основній. Зниження кровонаповнення судин передпліч у підлітків, які віднесені до підготовчої групи фізичного виховання, реєструється частіше. У хлопців підготовчої групи фізичного виховання кровонаповнення судин гомілок є гіршим.

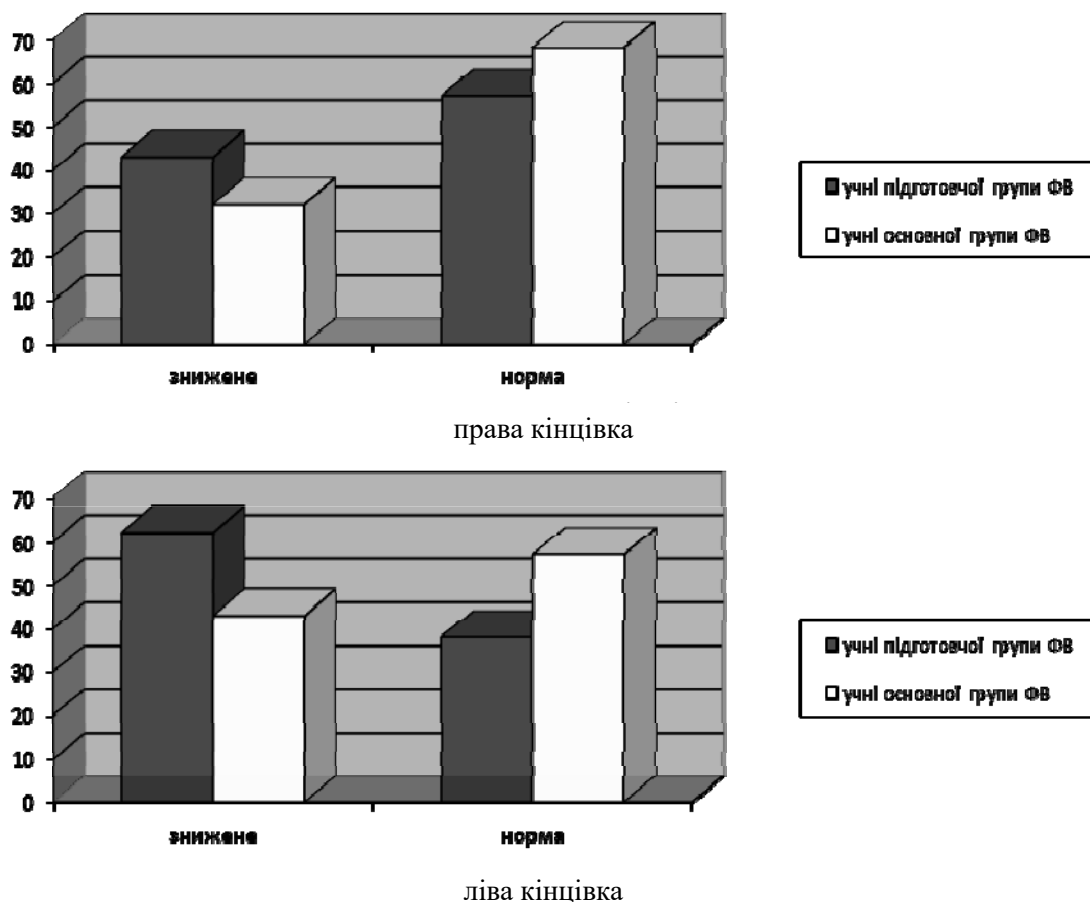


Рис. 1. Стан кровонаповнення судин передпліч у хлопців-підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

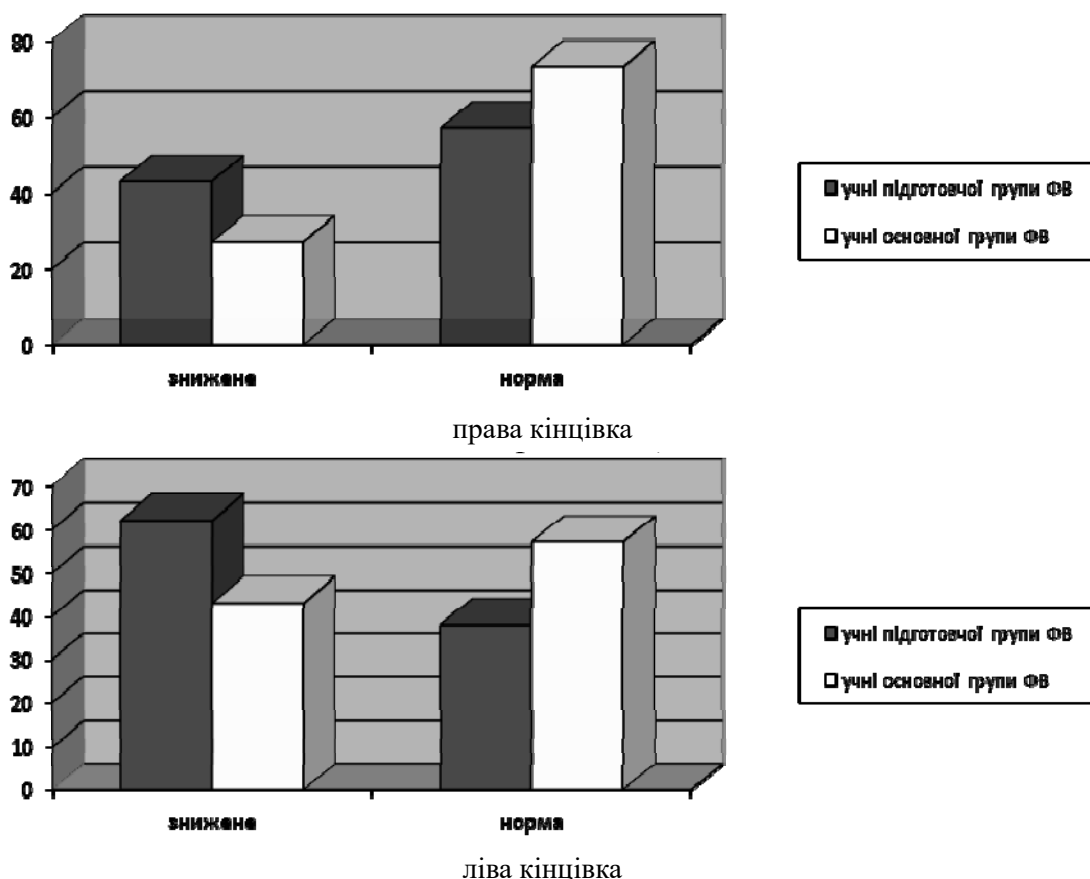


Рис. 2. Стан кровонаповнення судин гомілок у хлопців-підлітків зі зниженими функціональними можливостями організму

Проблеми зі здоров'ям підлітків можуть супроводжуватися розладами діяльності не тільки серцево-судинної, але і дихальної систем, зменшенням життєвої ємності легень, зниженням обміну речовин, появою головного болю, стомленням, зниженням апетиту тощо, відбувається зниження фізіологічних резервів, які порушують адаптаційні можливості організму [7].

ВИСНОВКИ

Виявлено деякі відмінні риси для стану периферичного кровотоку підлітків підготовчої групи фізичного виховання. Так, показники часу швидкого наповнення, амплітуди реограм були нижчими, а часу поширення пульсової хвилі вищими від норми. У більшості підлітків з ослабленим здоров'ям відмічалась асиметрія та зниження кровонаповнення судин верхніх та нижніх кінцівок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри фізичної терапії та ерготерапії Волинського національного університету імені Лесі Українки

№ 0119U001190 «Розробка моделей реабілітаційних впливів у фізичній терапії і ерготерапії та оцінка їх ефективності з позицій доказової медицини». Автори не отримали додаткової фінансової підтримки.

REFERENCES

- Albert NM. Bioimpedance cardiography measurements of cardiac output and other cardiovascular parameters. *Critical care nursing clinics of North America*. 2006; 18(2):195-202. DOI: 10.1016/j.ccell.2006.01.008
View at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588506000098?via%3Dihub>
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899588506000098?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16728305/>
- Choma W, Jatsuk V. [Zasady budowy i wykorzystania imitatorów bioimpedancji w reografii]. *Zeszyty Naukowe Politechniki Rzeszowskiej. Elektrotechnika*. 2005; 28(223):39-44. [in Polish].
View at: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.baztech-article-PWA7-0020-0003>
Publisher Site: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.baztech-article-PWA7-0020-0003>

3. Green DJ, Hopman MT, Padilla J, Laughlin MH, Thijssen DH. Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli. *Physiological Reviews*. 2017; 97(2):495-528. DOI: 10.1152/physrev.00014.2016
View at:
Publisher Site: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00014.2016>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28151424/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5539408/>
4. Isaev II, Talyibova BV. [Age-dependent dynamics of forming cardiorespiratory system and adaptation potential in children of school age]. *International Medical Journal = Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 3:36-40. [in Russian].
View at:
URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/30577/06-Isayev.pdf?sequence=1>
5. Khapitska OP, Ivanytsia AO, Stefanenko IS, Sarafyniuk LA, Moroz VM. [Changes in rheographic indicators of shin in athletes of different kinds of sports]. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2017; 63(1):51-9. [in Ukrainian]. DOI: 10.15407/fz63.01.051
View at:
Publisher Site: <https://fz.kiev.ua/index.php?abs=1350>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29975828/>
6. Kivenko LM, Kravchenko LH, Prokhorova SV, Kravchenko VB, Stoieva TV, Velichko VI, Papinko RM. [The Results of instrumental examination of adolescents cardio-vascular system]. *Transport medicine of Ukraine = Medytsyna transportu Ukrainy*. 2014; 3:22-25. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: http://www.mztu.com.ua/svizhij_nomer.php?nid=51
URL: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/4006/Kivenko.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
7. Lukyanova EM. [Medical and pedagogical aspects of children's health protection]. *International Medical Journal = Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2003; 9(3):6-9. [in Russian].
View at:
URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/52624/01-Lukyanova.pdf?sequence=1>
8. Lyah Yu.E, Guryanov VG, Homenko VN, Panchenko OA. [Fundamentals of computer biostatistics: analysis of information in biology, medicine and pharmacy with the statistical package MedStat]. Donetsk: Papakitsa E.K., 2006. 214 p. [in Russian]
9. Mohrman DE, Heller LJ. Cardiovascular Physiology. Duluth, Minnesota: McGraw-Hill. 2014. 276p.
View at:
Publisher Site: https://www.academia.edu/40892486/Cardiovascular_Physiology_Mohrman_8th
10. Paul A. Iaizzo Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices. Springer International Publishing Switzerland, 2015. 817p. DOI: 10.1007/978-3-319-19464-6
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-19464-6>
11. Romero SA, Minson CT, Halliwill JR. The cardiovascular system after exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*. 2017; 122(4):925-932. DOI: 10.1152/jappphysiol.00802.2016
View at:
Publisher Site: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/jappphysiol.00802.2016>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153943/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407206/>
12. Sitovskiy A, Andriyuk O, Usova O, Yakobson O, Ulianytska N, Tsjupak T. Relationship between the functional reserve of the heart and the physical facility of adolescents of the special medical group. *Medical Science of Ukraine*. 2021; 17(1):83-92. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2021.11
View at:
Publisher Site: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/View/269>
13. Shevchuk T, Romaniuk A, Aponchuk L, Usova O., Shevchuk A [The State of the Adolescents' Central Hemodynamics Depending on Sports Specialization]. *Fizychnye vykhovannia, sport i kultura zdorovia v suchasnomu suspilstvi*. 2021; 2(54): 126-132. [in Ukrainian]. DOI: 10.29038/2220-7481-2021-02-126-132
View at:
Publisher Site: <https://sport.vnu.edu.ua/index.php/sport/article/View/2322>
14. Usova O. [Features of Peripheral Hemodynamics at Teenagers of Countrysid]. *Youth scientific bulletin of Lesya Ukrainka East European National University = Molodizhnyi naukovi visnyk Skhidnoievropeys'koho natsional'noho universytetu imeni Lesi Ukrainky*. 2013;10:71-76. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <http://sportvisnyk.vnu.edu.ua/index.php/sportvisnyk/article/View/625>

Article history:
Received: 19.08.2022
Revision requested: 29.08.2022
Revision received: 18.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

**BIOMECHANICS OF BLOOD CIRCULATION OF TEENAGERS IN DIFFERENT MEDICAL GROUPS
OF PHYSICAL EDUCATION**

*¹Usova O.V., ¹Sologub O.V., ¹Ulianytska N.Ya., ¹Yakobson O.O., ²Ushko Ia.A.,
¹Sitovskyi A.M., ¹Shevchuk T.Ya.*

¹Lesya Ukrainka Volyn national university, Lutsk, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

usova.oksana@vnu.edu.ua

Relevance. The health of teenagers should be assessed not only by their morphometric data, but also by the functional state of the main organs and systems that provide adaptive reserve potential.

Objective. The purpose of our study was to evaluate the functional capabilities of the cardiovascular system of teenagers according to biomechanical indexes of blood circulation.

Methods and materials. 272 teenagers aged 13–14 (176 boys and 96 girls) participated in the study. Among the boys, there are 104 pupils of the basic medical group of physical education and 72 of the preparatory group (2nd health group). There were 48 primary and 48 preparatory group pupils among the girls. The results of Kubicek rheography and rheovasography were used to study the biomechanical parameters of the cardiovascular system. They were evaluated using the methods of mathematical statistics (the MedStat program (Ye. Lyakh, 2006)).

Results. There were no any statistically significant differences between most of the rheovasographic parameters of the students of the preparatory and basic medical groups of physical education. Instead, there are certain distinctive features of the peripheral blood flow of pupils of the preparatory group of physical education (with reduced functional capabilities). Thus, the , indexes of the rapid filling timing in the pupils of the preparatory group of physical education are lower than in the main group. In the boys of the preparatory group of physical education on both hands and in the girls of this group on the left hand, the blood flow time for the forearms is slightly increased. Greater deviations from the norm for the amplitude of rheograms were found in pupils of the preparatory group of physical education.

The number of pupils with asymmetric blood supply to the forearms in the preparatory group of physical education is more than in the main group. A decrease in the blood supply of the vessels of the forearms is registered more often in teenagers who are assigned to the preparatory group of physical education. In the boys of the preparatory group of physical education, the blood vessels of the shins are worse.

Conclusions. Some distinctive features for the state of peripheral blood flow of teenagers in the preparatory group of physical education were revealed. Thus, the indexes of the rapid filling timing, the amplitude of the rheograms were lower, and the time of propagation of the pulse wave was higher than normal. Asymmetry and decreased blood flow in the vessels of the upper and lower extremities were noted in most teenagers with impaired h

Key words: teenagers, biomechanics of blood flow, central hemodynamics, peripheral hemodynamics, medical groups of physical education.

ПРОГНОЗУВАННЯ НЕБЕЗПЕКИ ВПЛИВУ ІНСЕКТИЦИДІВ-АВЕРМЕКТИНІВ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ ПРИ СПОЖИВАННІ РОСЛИННИХ ПРОДУКТІВ, ВИРОЩЕНИХ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТІВ НА ЇХ ОСНОВІ

¹Антоненко А.М. <https://orcid.org/0000-0001-9665-0646>

¹Вавріневич О.П. <https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>

²Шпак Б.І. <https://orcid.org/0000-0001-9273-8544>

¹Ткаченко І.В. <https://orcid.org/0000-0002-2148-0934>

³Омельчук С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3678-42-41>

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

²ООО «Сингента», Київ, Україна

³Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

inna.tkachenkooo@ukr.net

Актуальність. Для ведення сільського господарства і дотримання харчових стандартів необхідним є створення ефективних систем контролю вмісту діючих речовин пестицидів в сільськогосподарських культурах, якості харчових продуктів, оцінка ризику споживання їжі, яка може містити залишки пестицидів.

Ціль: прогнозування та оцінка ризику небезпечного впливу на здоров'я людини вживання продуктів контамінованих інсектицидами-авермектинами.

Матеріали та методи. Визначено фактичний вміст абаментину та емаментину бензоату в плодах овочевих, зерняткових, кісточкових, ягодах, винограді, зерні сої та зеленій масі рослин методами газової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії. Розраховано τ_{50} досліджуваних інсектицидів та інтегральний показник небезпечності при вживанні контамінованих ними продуктів.

Результати. За стійкістю у сільськогосподарських культурах (винограді, капусти, персиках, черешні) емаментину бензоат віднесено до 4 класу небезпечності (не стійкий); абаментин – до 3 класу (помірно стійкі сполуки) в винограді, грушах, горіхах, полуниці, яблуках, помідорах; до 4 класу небезпечності (не стійка сполука) – в огірках, баклажанах, сої.

Абаментин та емаментину бензоат належать до 2 класу небезпечності за величиною інтегрального показника небезпечності при вживанні контамінованих пестицидами продуктів – небезпечні. Це обумовлено його високою токсичністю для теплокровних тварин і людини та великим спектром культур, на яких препарати на основ досліджуваних сполук дозволені до застосування.

Висновок. Встановлено, що за стійкістю у сільськогосподарських рослинах абаментин та емаментину бензоат належить до помірно стійких (3 клас небезпечності) і не стійких (4 клас) пестицидів, відповідно, а за величиною інтегрального показника небезпечності при вживанні контамінованих пестицидами продуктів обидві досліджувані сполуки відносяться до 2 класу (небезпечні).

Ключові слова: абаментин, емаментину бензоат, стійкість, небезпечність.

Актуальність. Україна є провідною країною Європи у вирощуванні сільськогосподарських культур і завдяки своїм сприятливим природним умовам (родючий ґрунт, комфортний клімат на більшості її території, рентабельність виробництва продукції сільського господарства) має величезний потенціал подальшого розвитку [1]. Щороку фермерські та приватні сільськогосподарські підприємства, об'єкти агропромислового комплексу, які займаються вирощуванням овочів, фруктів тощо, вживають усі необхідні заходи, щоб отримати щедрий урожай. Для досягнення цієї мети вони використовують низку методів та технік поводження із довкіллям для мінімізації

негативного впливу, серед яких основними є організаційно-інституційні, агротехнічні, біологічні, механічні тощо [2, 3].

Для ведення сільського господарства і дотримання харчових стандартів необхідним є створення ефективних систем контролю вмісту діючих речовин пестицидів в сільськогосподарських культурах, якості харчових продуктів, оцінка ризику споживання їжі, яка може містити залишки пестицидів.

Ціль: прогнозування та оцінка небезпеки впливу на здоров'я людини вживання продуктів контамінованих інсектицидами-авермектинами.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено інсектициди із хімічного класу авармектинів: абамектин та емаектину бензоат. В ході натурних досліджень в різних ґрунтово-кліматичних умовах України нами було визначено фактичний вміст досліджуваних сполук в овочах (огірках, баклажанах, помідорах, капусті), фруктах (винограді, грушах, яблуках, персиках, черешнях), ягодах (полуниця), горіхах грецьких, зернових олійних культурах (соє). На основі отриманих даних нами було розраховано параметри стійкості абамектину та емаектину бензоату в досліджуваних харчових продуктах рослинного походження.

Для дослідження відбирали проби сільськогосподарських культур, починаючи від дня після останньої обробки і через фіксовані проміжки часу, 3-5 разів протягом вегетаційного сезону до моменту збирання врожаю. Контрольні проби відбирали до початку обробки культур. Досліджувані діючі речовини в них не виявлені.

Визначення вмісту абамектину та емаектину бензоату в плодах овочевих, зерняткових, кісточкових, ягодах, винограді, зерні сої та зеленій масі рослин проводили методами газової хроматографії (ГРХ) та високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

Використовуючи метод математичного моделювання з розрахунковим відтворенням процесів руйнування пестицидів за фактичними даними було розраховано періоди напівруйнування (τ_{50}) та майже повного руйнування (τ_{95}) абамектину та

емаектину бензоату в досліджуваних рослинах [5]. Отримані дані дозволили спрогнозувати персистентність досліджуваних інсектицидів в сільськогосподарських культурах.

За стабільністю у рослинах речовини класифікували згідно вітчизняної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності ДСанПін 8.8.1.002-98 [6], згідно якої речовини за стабільністю у рослинах розділено на 4 класи: 1 (високостійкі) – при τ_{50} більше 30 діб, 2 (стійкі) – $\tau_{50} = 15-30$ діб, 3 (помірно стійкі) – $\tau_{50} = 5-14$ діб; 4 мало стійкі – τ_{50} менше 5 діб.

Для інтегральної оцінки потенційної небезпеки впливу досліджуваних інсектицидів на організм людини при вживанні контамінованої сільськогосподарської продукції було використано методику [7], що передбачає за шкалою в чотири градації оцінку допустимої добової дози (ДДД), періоду напівруйнування (τ_{50}) в рослинах та середньодобового споживання продукту.

Інтегральний показник небезпечності при вживанні контамінованих пестицидами продуктів (ПНВП) оцінюють так: 4 клас (речовини мало небезпечні для людини) – при величині показнику 3-5 балів, 3 клас (помірно небезпечні) – 6-8 балів, 2 клас (небезпечні) – 9-11 балів, 1 клас (надзвичайно небезпечні) >11 балів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В таблиці 1 наведено показники стійкості досліджуваних сполук у вегетуючих сільськогос-

Таблиця 1

Значення показників швидкості руйнування досліджуваних інсектицидів в сільськогосподарських культурах ($M \pm m$)

Показник	Культура												
	виноград	груша	горіхи	огірки	баклажани	полуниця	яблука	соє	помідори	капуста	персик	черешня	$M \pm m$
абамектин													
n	12	3	6	9	3	6	15	3	3	-	-	-	
τ_{50} , доба	8,6 $\pm$ 0,6	10,5 $\pm$ 0,1	7,9 $\pm$ 0,05	3,8 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,2	-	-	-	6,1 $\pm$ 0,3
Клас небезпечності	3	3	3	4	4	3	3	4	3	-	-	-	3
емаектину бензоат													
n	3	-	-	-	-	-	-	-	-	6	3	3	
τ_{50} , доба	4,3 $\pm$ 0,04	-	-	-	-	-	-	-	-	4,1 $\pm$ 0,08	3,7 $\pm$ 0,06	3,3 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,2
Клас небезпечності	4	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	4	4

Примітки: 1. M – середнє значення, 2. m – похибка середнього арифметичного; 3. n – кількість досліджень; 4. τ_{50} – період руйнування речовини на 50 %, діб; 5. «-» – дослідження не проводили; 6. Клас небезпечності за гігієнічною класифікацією ДСанПін 8.8.1.002-98.

Таблиця 2

Оцінки ризику несприятливого впливу інсектицидів абамектину та емаектину бензоату на здоров'я людини при споживанні сільськогосподарської продукції рослинного походження, вирощеної при їх застосуванні

Діюча речовина	ДДД, мг/кг	Середнє споживання, г/добу*/**												Середнє споживання культур (С), г/добу	ПНВП	
		виноград	груша	горіхи	огірки	баклажани	полуниця	яблука	соя	томати	капуста	персики	черешня		Значення (ДДД+С+ τ_{50})	клас
абамектин	0,0002	164	164	-	69	36	164	164	5	69	-	-	-	835	10 (4+4+2)	2
		200	80	11	50	100	65	70	50	120	-	-	-	746	10 (4+4+2)	2
емаектин бензоат	0,001	164	-	-	-	-	-	-	-	-	77	164	164	569	9 (4+4+1)	2
		200	-	-	-	-	-	-	-	-	100	70	70	440	9 (4+4+1)	2

Примітки: 1. ДДД – допустима добова доза, мг/кг; 2. ПНВП – інтегральний показник небезпечності при вживанні продуктів; 3. «-» – дослідження не проводили; 4. * – споживання продукту наведено згідно з [8]; 5. ** – споживання продукту наведено згідно з [9].

подарських культурах (τ_{50}), розраховані за допомогою методу математичного моделювання з використанням отриманих в натурних дослідженнях результатів. Було показано, що у ґрунтово-кліматичних умовах України процес розкладання досліджуваних сполук в сільськогосподарських культурах підкорявся експоненціальній залежності.

За стійкістю у сільськогосподарських культурах (винограді, капусті, персиках, черешні) емаектину бензоат віднесено до 4 класу небезпечності (не стійкий); абамектин – до 3 класу (помірно стійкі сполуки) в винограді, грушах, горіхах, полуниці, яблуках, томатах; до 4 класу небезпечності (не стійка сполука) – в огірках, баклажанах, сої.

В середньому період напівруйнування абамектину в сільськогосподарських культурах становить $6,1 \pm 0,3$ доби (3 клас небезпечності), емаектину бензоату – в 2 рази менше – $3,6 \pm 0,2$ (4 клас небезпечності).

Для інтегральної оцінки потенційної небезпеки оцінювали ДДД, середньодобове споживання продукту та період напівруйнування (τ_{50}) в рослинах в балах (табл. 2), які потім додавали і оцінювали інтегральний показник небезпечності кожного пестициду при потраплянні в організм людини з сільськогосподарськими продуктами.

Таким чином, досліджувані сполуки класів авармектинів – абамектин та емаектину належать до 2 класу небезпечності за величиною ПНВП (табл. 2) – небезпечні. Це обумовлено його високою токсичністю для теплокровних тварин та людини (низька величина ДДД) та великим спектром культур, на яких препарати на основі досліджуваних сполук дозволені до застосування. Лише показники стійкості досить невеликі для

обох сполук, що дає лише 1-2 бали (емаектину бензоат-абамектин).

ВИСНОВКИ

За стійкістю у сільськогосподарських рослинах абамектин належить до помірно стійких пестицидів (3 клас небезпечності), емаектину бензоат – до не стійких (4 клас).

За величиною інтегрального показника небезпечності при вживанні контамінованих пестицидами продуктів обидві досліджувані сполуки відносяться до 2 класу (небезпечні), що обумовлено їх відносно низькою величиною допустимої добової дози та широким спектром цільових культур для застосування препаратів на їх основі.

Отримані результати необхідно враховувати при вирішенні питання щодо розширення сфери застосування інсектицидних препаратів на основі абамектину та емаектину бензоату.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

Джерела фінансування. Фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації ця стаття не отримала.

REFERENCES

- Burachek IV, Mykhaylenko NV. [Modern condition and perspective directions of agricultural development in Ukraine]. *Global national economy problems*. 2018;21:134-137. [in Ukrainian]. View at: <http://global-national.in.ua/archive/21-2018/27.pdf>

2. Markina I.A., Kobchenko M.Yu. [Preconditions for effective land use of agricultural enterprises in the system of social and economic development of Ukraine]. *Economics and management of food enterprises*. 2018;33:95-101. [in Ukrainian].
View at:
URL: http://bses.in.ua/journals/2018/33_2018/21.pdf
3. Lyashyn'skyi V.B. [Ecological and economic principles of the formation of non-traditional land use in Ukraine]. *Ahrosvit*. 2021;7-8:131-138. [in Ukrainian]. DOI: 10.32702/2306-6792.2021.7-8.131.
View at:
Publisher Site: <http://www.agrosvit.info/?op=1&z=3428&i=17>
4. Voytsikhovska A., Kuts N. [Pesticides: great harm, little benefit]. *Environment People Low*. [in Ukrainian].
View at:
URL: <http://epl.org.ua/environment/pestytsydy-velyka-shkoda-mala-koryst/>
5. Goncharuk Ye.I. [Hygienic regulation of chemicals in the soil]. Moscow: Medicine. 1986. 320 p. [in Russian].
6. [Pesticides. Classification by degree of danger: DSanPiN 8.8.1.002-98, appr. 28.08.98]. Ministry of Health of Ukraine, Kyiv. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va002282-98#Text>
7. Antonenko AM, Vavrinevych OP, Korshun MM, Omel'chuk ST, Stavnichenko PV. [Hygienic substantiation of the model for predicting the danger to humans when using agricultural products contaminated with pesticides (on the example of fungicides of the pyrazolecarboxamide class)]. Information letter about innovations in the field of health care. № 29-2018. Kyiv, 2018:6. [in Ukrainian].
View at:
URL: <http://ir.library.nmu.com/bitstream/123456789/705/1/10.pdf>
8. [On approval of food products, sets of non-food products and sets of services for the main social and demographic groups of the population]. Decree No. 780 of 11.10.2016. Cabinet of ministers of Ukraine, Kyiv. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/780-2016-%D0%BF#Text>
9. [Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides]. Decree No 4263-87 of 13.03.87. Ministry of Health of Ukraine, Kyiv. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va002282-98#Text>

Article history:
Received: 18.07.2022
Revision requested: 02.08.2022
Revision received: 22.08.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

PREDICTION OF THE AVERMECTIN INSECTICIDES HAZARDOUS EFFECT ON HUMAN HEALTH WHEN CONSUMING PLANT PRODUCTS GROWN WITH THE APPLICATION OF FORMULATIONS BASED ON THEM

¹Antonenko A.M., ¹Vavrinevych O.P., ²Shpak B.I., ¹Tkachenko I.V., ³Omelchuk S.T.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²LCC «Syngenta», Kyiv, Ukraine

³Hygiene and Ecology Institute of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

inna.tkachenkooo@ukr.net

Relevance. In order to conduct agriculture and comply with food standards, it is necessary to create effective systems for controlling the content of pesticides active ingredients in agricultural crops, the food products quality, and assessing the risk of consuming food that may contain pesticide residues.

Objective: forecasting and assessment of the risk of consuming products contaminated with avermectin insecticides hazardous effect on human health.

Materials and methods. The actual content of abamectin and emamectin benzoate in vegetable, grain, stone fruits, berries, grapes, soybeans and green mass of plants was determined by the methods of gas chromatography and high-performance liquid chromatography. The τ_{50} of the studied insecticides and the integral index of danger when using products contaminated by them were calculated.

Results. According to its stability in agricultural crops (grapes, cabbage, peaches, cherries) emamectin benzoate pertained to the 4th hazardous class (not stable); abamectin – to class 3 (moderately stable compounds) in grapes, pears, nuts, strawberries, apples, tomatoes; to the 4th class (non-persistent compound) – in cucumbers, eggplants, soybeans.

Abamectin and emamectin belong to the 2nd hazardous class according to integral index of danger when using pesticide-contaminated products value – dangerous. This is due to its high toxicity for warm-blooded animals and humans and a wide range of crops on which formulations based on the studied compounds are allowed to be used.

Conclusion. It was established that abamectin and emamectin benzoate belong to moderately persistent (3rd hazard class) and non-persistent (4th hazard class) pesticides according to their persistence in agricultural plants, respectively, and according to the value of integral index of danger when using pesticide-contaminated products value, both studied compounds belong to the 2nd class (dangerous).

Key words: abamectin, emamectin benzoate, persistency, hazard.

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА НОВОЇ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ КЛАСУ АВЕРСЕКТИНІВ – МІЛБЕМЕКТИНУ І ПРЕПАРАТУ НА ЙОГО ОСНОВІ МІЛБЕНОК 1 %, КЕ

¹ *Ібрагімова І.В.* <https://orcid.org/0000-0002-0404-0478>,

¹ *Вавріневич О.П.* <https://orcid.org/0000-0002-4871-0840>,

¹ *Антоненко А.М.* <https://orcid.org/0000-0001-9665-0646>,

² *Омельчук С.Т.* <https://orcid.org/0000-0003-3678-4241>,

¹ *Бардов В.Г.* <https://orcid.org/0000-0002-9846-318X>.

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

² Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

irynal@i.ua

Актуальність. Пріоритетами сучасного сільськогосподарського виробництва є застосування нових пестицидів, які мають високу ефективність, безпечні для людини та не здійснюють негативного впливу на об'єкти довкілля. Найбільш перспективним є синтез речовин із природних матеріалів або їх синтетичних аналогів (пестицидів біологічного походження). До таких відносяться авермектин мілбемектин.

Ціль: токсиколого-гігієнічна оцінка нової діючої речовини класу аверсектинів – мілбемектину і препарату на його основі Мілбенок 1 %, КЕ, обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) мілбемектину.

Матеріали та методи. При проведенні досліджень були використані експертно-аналітичні, токсикологічні і гігієнічні методи, аналіз літературних даних. Гігієнічну оцінку токсичності мілбемектину та препарату на його основі здійснено відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності».

Результати. Аналіз гострої токсичності препарату та його діючої речовини показав, що Мілбенок 1 %, КЕ, відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98, відноситься до 3 класу, а мілбемектин – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю.

У короткострокових та довгострокових експериментах на щурах, мишах і собаках основним ефектом впливу мілбемектину був загальнотоксичний та гепатотоксичний вплив. За канцерогенністю, репродуктивною та ембріотоксичністю мілбемектин віднесено до 3 класу небезпечності.

При обґрунтуванні ДДД мілбемектину виходили з найменшої величини NO(A)EL 3 мг/кг, встановленої по загальнотоксичній дії в експерименті по вивченню хронічної дії на собаках, і використовували коефіцієнт запасу 1000 (враховуючи відсутність дослідження з вивчення нейротоксичного впливу на потомство та обмежених даних щодо репродуктивної токсичності сполуки): $ДДД = 3/1000 = 0,003$ мг/кг.

Висновки. Встановлено, що препарат Мілбенок 1%, КЕ відноситься до 3 класу, а його діюча речовина – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгаляційною токсичністю. Обґрунтована величина ДДД мілбемектину на рівні 0,003 мг/кг.

Ключові слова: мілбемектин, токсичність, допустима добова доза.

Актуальність. Пріоритетами сучасного сільськогосподарського виробництва є застосування нових пестицидів, які мають високу ефективність, безпечні для людини та не здійснюють негативного впливу на об'єкти довкілля. Найбільш перспективним є синтез речовин із природних матеріалів або їх синтетичних аналогів (пестицидів біологічного походження) [1].

На ринку препаратів України зареєстровано 11 пестицидних формуляцій на основі двох діючих речовин (абамектин і емаектину бензоат), які належать до хімічної групи авермектинів і є похідними продуктами життєдіяльності бактерій [2]. Перевагами біологічних сполук є те, що вони мають короткий термін напівруйнування, відповідно, – короткий термін очікування до збирання врожаю [1].

До застосування на території України пропонується новий препарат Мілбенок 1 %, КЕ (діюча речовина мілбемектин, 10 г/л), виробництва фірми Белхім Кроп Протекшен, Бельгія. Мілбемектин – інсектицид та акарицид, ефективний проти всіх стадій розвитку кліщів та деяких інших комах при застосуванні на м'яких фруктах і ягодах, включаючи полуниці, ожину, смородину, малину, агрус, яблука, груші, вишні, сливи; а також на апельсинах, баклажанах, декоративних рослинах [3].

Ціль: токсиколого-гігієнічна оцінка нової діючої речовини класу аверсектинів – мілбемектину і препарату на його основі Мілбенок 1 %, КЕ, обґрунтування допустимої добової дози (ДДД) мілбемектину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При проведенні досліджень були використані експертно-аналітичні, токсикологічні та гігієнічні методи, методи аналізу, синтезу, дедукції та індукції. Експертно-аналітичний аналіз проведено на підставі вивчення літературних даних щодо токсичного впливу мілбемектину [3-7] та препарату Мілбенек 1 %, KE [8].

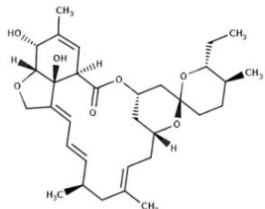
Гігієнічну оцінку токсичності мілбемектину здійснено відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 «Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності» [9]. ДДД досліджуваної речовини для людини обґрунтовували відповідно до чинних нормативних документів [10, 11].

Мілбемектин – інсекто-акарицид, що складається із продуктів ферментації стрептоміцет, мілбімецину А3 (метил) та мілбімецину А4 (етил) у співвідношенні 30:70±5 %. Мілбімецин А3 та мілбімецин А4 структурно практично ідентичні та мають однакові характеристики метаболізму та кінетики у тварин, а також однакові токсикологічні властивості [3, 5].

Хімічна назва (CAS): (6R,25R)-5-О-деметил-28-деокси-6,28-епокси-25-етилмілбеіцин В суміш із (6R,25R)-5-О-деметил-28-деокси-6,28-епокси-25-метилмілбеіцин В, CAS RN: 51596-10-2 [5].

Емпірична формула: $C_{31}H_{44}O_7$ (мілбімецин А3) + $C_{32}H_{46}O_7$ (мілбімецин А4) [5].

Структурна формула [5]:



Основні фізико-хімічні властивості [5]: відносна молекулярна маса: 535,7; агрегатний стан,

колір, запах: білий кристалічний порошок; температура плавлення: 205,2 °С; тиск пари: $1,3 \times 10^{-2}$ мПа (20 °С); розчинність у воді: 3,6 мг/дм³; розчинність в органічних розчинниках, г/л: етилацетат – 243, гептан – 5,06, метанол – 251, ксилол – 284; коефіцієнт октанол/вода: log Ков = 6,8 (20 °С).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз гострої токсичності препарату [8] Мілбенек (табл. 1) показав, що він, відповідно до ДСанПін 8.8.1.002-98 [9], за параметрами гострої пероральної токсичності відноситься до 4 класу небезпеки, інгалаційної та дермальної токсичності – до 3 класу, слабо подразнює шкіру (3 клас) та слабо подразнює слизові оболонки очей (3 клас), не володіє сенсibilізуючими властивостями (4 клас). Оцінка параметрів токсикометрії діючої речовини препарату [3-7] дозволила мілбемектин віднести за параметрами гострої пероральної токсичності до 3 класу небезпечності, дермальної токсичності – до 4 класу, інгалаційної – до 2 класу, за подразнюючою дією на шкіру – до 4 класу, слизові оболонки – до 3 класу, алергенній дії – до 4 класу небезпечності (табл. 1).

Таким чином, препарат Мілбенек 1%, KE відноситься до 3 класу, а його діюча речовина – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгалаційною токсичністю.

У короткострокових експериментах (28 діб і 13 тижнів) на щурах, мишах і собаках [4, 6] основним ефектом був загальнотоксичний та гепатотоксичний вплив: зниження маси тіла, зміни в біохімічному аналізі крові, макро- та мікроскопічні зміни в печінці. У всіх тварин, особливо у собак, були виражені клінічні прояви загальнотоксичного впливу мілбемектину [4, 6].

Величини недіючих і діючих доз та лімітуючі ефекти наведені в таблиці 2.

Таблиця 1

Параметри гострої токсичності препарату Мілбенек та його діючої речовини мілбемектину [3-8]

Показники, шлях надходження	Вид тварин	Препарат Мілбенек 1 %, KE	Діюча речовина мілбемектин
ЛД ₅₀ , мг/кг, перорально	щури	5300	762 (♂), 456 (♀)
	миші	-	324 (♂), 313 (♀)
ЛД ₅₀ , мг/кг, на шкіру	щури	2000	<5000
ЛК ₅₀ , мг/м ³ , інгалаційно	щури	6750	1900 (♂), 2800 (♀)
Пдрознююча дія на шкіру	кролі	слабо виражена	відсутня
Пдрознююча дія на слизові оболонки	кролі	слабо виражена	слабо виражена
Алергенна дія	морські свинки	відсутня	відсутня
Клас небезпечності ДСанПін 8.8.1.002-98 [9]		3	2

Примітки: ♂ – самці; ♀ – самки; «-» – дослідження не проводили; ЛД₅₀ – середньосмертельна доза; ЛК₅₀ – середньосмертельна концентрація.

Таблиця 2

Величини недіючих доз мілбемектину в субхронічних експериментах [4, 6]

Тривалість, шлях введення, вид тварин, дози (ppm)	NO(A)EL, ppm (мг/кг)	LO(A)EL, ppm (мг/кг)	Ефекти при LO(A)EL
90 днів з кормом, щури F344, 0, 375, 750, 1500, 3000	375 (24,96 ♂ та 27,80 ♀)	750	зменшення маси тіла, споживання корму, відхилення в загальному та біохімічному аналізах крові, зміна маси органів, мікроскопічні відхилення
90 днів з кормом, миші SPF ICR (Crj:CD-1), 0, 500, 1000, 2000 та 4000	2000 (790 ♂ і 766 ♀)	4000	зменшення маси тіла, споживання корму, відхилення в загальному та біохімічному аналізах крові, зміна маси органів, макроскопічні відхилення
90 днів перорально, собаки Бігль, 0, 3, 10 та 30 мг/кг	3	10	зменшення маси тіла, споживання корму, відхилення в біохімічному аналізі крові, зміна маси органів

Примітки: NO(A)EL – no observed (adverse) effect level / рівень не спостережуваних (пошкоджуючих) ефектів; LO(A)EL – lowest observed (adverse) effect level / найменший рівень виявлення (пошкоджуючих) ефектів; ♂ – самці; ♀ – самки.

В експериментах по вивченню хронічної токсичності і канцерогенності на щурах і мишах [4, 6] було виявлено зниження маси тіла, приросту маси тіла у самок при високій концентрації, зміни маси органів (печінки і нирок) при максимальній концентрації.

В досліді на щурах [4, 6] кількість випадків хронічної помірно нефропатії була достовірно збільшена у самців при максимальній концентрації; кількість випадків зниження мінералізації була підвищена у самок при максимальній концентрації. У самок-щурів виявлено збільшення кількості випадків сумарно аденокарцином матки із проліферацією ендометрію та поліпами [4, 6].

Єврокомісія зробила заключення, що кількість поліпів та аденокарцином при максимальній концентрації дещо перевищує історичний контроль поточної лабораторії Sankyo, але знаходиться в межах історичного контролю лабораторії BRC, Японія [6].

Пов'язаних з дією речовини неопластичних змін у мишей виявлено не було [4, 6].

За канцерогенністю мілбемектин віднесено до 3 класу небезпечності, згідно [9].

Величини NO(A)EL в досліді по вивченню хронічної токсичності і канцерогенності наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Величини недіючих доз мілбемектину в хронічних експериментах [4, 6]

Тривалість, шлях введення, вид тварин, дози (ppm)	NO(A)EL, ppm (мг/кг)	LO(A)EL, ppm (мг/кг)	Ефекти при LO(A)EL
104 тижні, з кормом, щури F344, 0, 15, 150 та 1500	за загально-токсичними ефектами 150 (♂ 6,81 і ♂ 8,77)	1500	відхилення маси тіла у самок, змін біохімічних показників крові, збільшення маси печінки у самців, нирок у самців і самок, збільшення кількості випадків помірно хронічної нефропатії
	по канцерогенності 150 (♂ 6,81 і ♂ 8,77)	1500	незначне перевищення показників історичного контролю кількості поліпів ендометрію та аденокарцином матки
96 тижнів, миші SPR ICR (Crj:CD-1), 0, 20, 200 та 2000 ppm	за загальнотоксичними ефектами 200 (♂ 18,9 і ♀ 19,6)	2000	відхилення маси тіла та споживання корму, зміни показників загального аналізу крові, відхилення маси органів, макро- та мікроскопічних змін
	по канцерогенності 2000 (♂ 193,0 і ♀ 231,0)	-	-
52 тижні, собаки Бігль, 0, 3, 10 та 30 мг/кг	3	10	зниження маси тіла у самок та збільшення маси печінки у самців, клінічних симптомів

Примітки: NO(A)EL – no observed (adverse) effect level / рівень не спостережуваних (пошкоджуючих) ефектів; LO(A)EL – lowest observed (adverse) effect level / найменший рівень виявлення (пошкоджуючих) ефектів; ♂ – самці; ♀ – самки.

Репродуктивна токсичність мілбемектину вивчена в тесті двох поколінь на щурах [4, 6]: у самок батьківських поколінь при максимальній концентрації була знижена маса тіла та споживання корму; аналогічних ефектів при менших концентраціях не було виявлено.

Пов'язаних із дією досліджуваної сполуки відхилень показників естрального циклу, спарювання, індексу фертильності, гестації, тривалості гестації, кількості народжених потомків, співвідношення статей, індексу виживання не було в F0 поколінні [4, 6]. В поколінні F1 було збільшення смертності нащадків [4, 6]. Відхилень інших показників не виявлено.

При народженні ні у одного з плодів не було виявлено пов'язаних з дією речовини відхилень; спорадичні відхилення були спонтанними [4, 6].

Мілбемектин не володіє вибірковою репродуктивної токсичністю і за даним критерієм може бути віднесений до 3 класу небезпечності згідно [9].

При вивченні ембріотоксичності і тератогенності на щурах та кролях [4, 6] випадків загибелі або клінічних симптомів загальнотоксичної дії, пов'язаних з дією речовини, не було. Пов'язаних із впливом сполуки зовнішніх, скелетних та вісцеральних аномалій і варіацій виявлено не було [4, 6].

Мілбемектин не володіє тератогенною активністю, не токсичний для потомства у концентраціях, що не токсичні для самок, і тому за ембріотоксичністю його віднесено до 3 класу небезпечності згідно [9].

Інформація по величинах недіючих доз і основні прояви дії речовини в експериментах з вивчення ембріотоксичності та репродуктивної токсичності наведена в таблиці 4.

Виявлені в досліді з вивчення гострої нейротоксичності [4, 6] відхилення показників функціональної батареї тестів та рухової активності пов'язують більше із загальнотоксичним впливом речовини та виснаженням тварин, ніж з її впливом безпосередньо на нервову систему. В субхронічному досліді з вивчення нейротоксичності [4, 6] специфічного впливу на нервову систему не було виявлено в жодній з вивчених доз.

З огляду на відсутність аномалій розвитку нервової системи в експериментах з вивчення репродуктивної токсичності та ембріотоксичності на двох видах тварин, а також в субхронічних дослідженнях на щурах, мишах і собаках, дослідження ембріонейротоксичності не проводили.

В країнах Євросоюзу (ЄС) при обґрунтуванні ADI (acceptable daily intake = допустиме добове надходження) був використаний коефіцієнт запасу

Таблиця 4

Величини недіючих доз мілбемектину в експериментах з вивчення віддалених ефектів дії [4-6]

Експеримент, вид тварин, дози, ppm/мг/кг	NOEL NOAEL, ppm (мг/кг)	LO(A)EL, ppm (мг/кг)	Ефекти при LO(A)EL
Тест 2-х поколінь, щури СД, 0, 50, 200, 800 ppm	ЗТ 200 (♂ 12,4 і ♀ 14,8)	800	зменшення приросту маси тіла F0 та F1 поколінь самок, зниження споживання корму F1 самців, F0 та F1 самок
	ТП 200 (♂ 12,4 і ♀ 14,8)	-	зменшення розміру приплоду та індексу виживання F2 потомства, зменшення маси тіла F1 та F2 потомства
	РТ 2000 (♂ 53,3 і ♀ 60,5)	-	-
Ембріо-токсичність щури SD (CD) 0, 6, 20, 60мг/кг	самки, 20	60	зменшення маси тіла та споживання корму
	плоди, 60	-	-
Ембріо-токсичність, Японські білі кролики, 0, 160, 400, 1000 мг/кг	самки -	160	випадки абортів при 1000 мг/кг; клінічні ознаки загально-токсичної дії, зменшення маси тіла та споживання корму у окремих самок в усіх піддослідних групах
	плоди -	160	зменшення маси плодів у самок із зменшенням маси тіла та споживання корму, аномалій в результаті дії сполуки не виявлено
Ембріо-токсичність, Японські білі кролики, 0, 5, 50, 500 мг/кг	самки 50	500	одна смерть, два аборти та зменшення маси тіла і споживання корму у окремих самок
	плоди 50	500	загибель плодів, зменшення маси тіла плодів у самок із зменшенням маси тіла та споживання, аномалій в результаті дії сполуки не виявлено

Примітки: NO(A)EL – no observed (adverse) effect level / рівень не спостережуваних (пошкоджуючих) ефектів; LO(A)EL – lowest observed (adverse) effect level / найменший рівень виявлення (пошкоджуючих) ефектів; ♂ – самці; ♀ – самки; ЗТ – загальнотоксична дія; ТП – токсичність для потомства; РТ – репродуктивна токсичність.

100 і мінімальний NO(A)EL, встановлений по загальнотоксичної дії в експерименті з вивчення хронічної дії на собаках (3 мг/кг) [4-6]:

$ADI = NO(A)EL / \text{коефіцієнт запасу} = 3/100 = 0,03 \text{ мг/кг}$.

На нашу думку, при обґрунтуванні ДДД мілбемектину необхідно також виходити з найменшої величини NO(A)EL 3 мг/кг, встановленої по загальнотоксичній дії в експерименті по вивченню хронічної дії на собаках [4, 6] і використовувати коефіцієнт запасу 1000 (враховуючи відсутність дослідження з вивчення нейротоксичного впливу на потомство та обмежених даних щодо репродуктивної токсичності сполуки): $ДДД = 3/1000 = 0,003 \text{ мг/кг}$.

Таким чином, рекомендовано величину ДДД мілбемектину на рівні 0,003 мг/кг [12]. При такій величині ДДД коефіцієнт запасу щодо NOAEL по ембріофетотоксичності (щури-кролики) складе 1666,7-2000, щодо NOEL по репродуктивній токсичності – 1766,7, канцерогенності (миші-щури) – 6433,3-227.

Порівняльний аналіз величин ДДД і ADI пестицидів класу аверсектинів наведено в таблиці 5

Обґрунтована нами величина ДДД мілбемектину корелює з обґрунтованими раніше величинами даного показнику для діючої речовини класу аверсектинів, проте є на порядок нижче від обґрунтованої величини ADI в країнах ЄС, що зумовлено відмінностями у національних підходах до аналізу токсичних властивостей пестицидів, які значно жорсткіші, за прийняті в інших країнах, в тому числі європейських, і є орієнтованими на попередження небезпеки, а не ризик-орієнтовані, як в інших країнах.

Варто зазначити, що величина ДДД пестициду є одним із критеріїв, який слід враховувати при вирішенні питання необхідності проведення моніторингу пестицидів в ґрунті, воді, повітрі та сільськогосподарській сировині. Враховуючи рекомендації [13, 14], величина даного показнику менше 0,001 мг/кг є одним із показів до проведення моніторингу сполук класу аверсектинів у об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині. Остаточний висновок щодо необхідності

проведення моніторингу і об'єкту дослідження можливо зробити після проведення натурних досліджень з вивчення поведінки нової діючої речовини в ґрунті, повітрі та оцінки ризику міграції у ґрунті та поверхневі водойми.

ВИСНОВКИ

Встановлено, що препарат Мілбенек 1%, КЕ відноситься до 3 класу, а його діюча речовина – до 2 класу небезпечності, за лімітуючим критерієм – гострою інгалаційною токсичністю. Мілбемектин не чинить нейротоксичної дії, не мутаген, не володіє вибірковою репродуктивною і ембріотоксичністю, не канцероген для людини.

Обґрунтована величина ДДД мілбемектину на рівні 0,003 мг/кг, виходячи із NOAEL 3 мг/кг, встановленого за загальнотоксичною дією в експерименті по вивченню хронічної дії на собаках, і коефіцієнту запасу 1000.

Величини ДДД діючих речовин класу аверсектинів є показом до проведення моніторингових досліджень в об'єктах довкілля та сільськогосподарській сировині (<0,01 мг/кг).

Перспективою подальших досліджень є проведення натурних експериментів щодо поведінки мілбемектину у ґрунті, повітрі, воді, сільськогосподарських культурах та математичний аналіз ризиків для населення та професійних контингентів.

Подяка. Висловлюємо подяку керівництву Інституту гігієни та екології за можливість проведення досліджень.

Конфлікти інтересів. Конфлікту інтересів під час виконання дослідження немає.

Джерела фінансування. Робота виконана відповідно до науково-дослідної роботи Інституту гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця: «Наукові дослідження препарату Мілбенек 1%, КЕ». Номер держреєстрації 0119U102201.

REFERENCES

- [Formulations of natural origin. Syngenta, Ukraine]. [in Ukrainian].

Таблиця 5

Порівняльний аналіз величин ДДД і ADI пестицидів класу аверсектинів

Показник (країна)	Діюча речовина		
	абамектин	емаектину бензоат	мілбемектин
ДДД (Україна) [11, 12]	0,0002	0,001	0,003
ADI (країни ЄС) [5]	0,0012	0,0005	0,03

Примітки: ДДД – допустима добова доза; ADI – acceptable daily intake = допустиме добове надходження.

- View at:
URL: <https://www.syngenta.ua/news/zahist-gorodu-sadu-gazonu/preparati-prirodnogo-pohodzhennya>
2. [State Register of Pesticides and Agrochemicals Approved for Use in Ukraine]. Ministry of Environmental Protection and Natural Resources of Ukraine. 2022. [in Ukrainian].
View at:
URL: <https://mepr.gov.ua/content/derzhavniy-reestr-pesticidiv-i-agrohimikativ-dozvoleni-dovikorisannya-v-ukraini-dopovnennya-z-01012017-zgidno-vimog-postanovi-kabinetu-ministriv-ukraini-vid-21112007--1328.html>
 3. Risk assessment of the insecticide/acaricide Milbeknock with the active substance milbemectin. VKM Report 2012: 03. 2012
View at:
URL: <https://vkm.no/download/18.175083d415c86c573b5d7c1a/1500733763707/9bc8a8b26f.pdf>
 4. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance emamectin. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal*. 2012. 10 (11). 2955. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2955
View at:
Publisher Site: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2955>
Onlinelibrary: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2955>
 5. Milbemectin. BPDB: Bio-Pesticides DataBase.
View at:
URL: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/bpdb/Reports/472.htm#none>
 6. Public consultation on the active substance milbemectin EFSA.
View at:
Publisher Site: <https://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/171011>
 7. Safety data sheet. Milbemectin: Safety data SH. According to Regulation (EC) No. 1907/2006 as amended by (EC) No. 1272/2008.
View at:
URL: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/22003m.pdf>
 8. Evaluation of the plant protection product Milbeknock-milbemectin regarding application for authorisation. For the Norwegian Scientific Committee on Food Safety. October 2011. 79 p.
View at:
URL: https://www.mattilsynet.no/planter_og_dyrking/plantevernmidler/godkjenning_av_plantevernmidler/rapport_milbeknock.3503/BINARY/Rapport%20Milbeknock
 9. [Hygienic classification of pesticides by degree of danger]: State Standard 8.8.1.002-98. [Approval 28.08.98]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 1998. 20 p. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://mozdocs.kiev.ua/View.php?id=4164>
 10. [Methodological guidelines for hygienic assessment of new pesticides]: Guidelines No. 4263-87. [Approved 13.03.87]. Kyiv: Ministry of Health of the USSR, 1988. 210 p. [in Russian].
 11. [On approval of changes to hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals]. Order of the Ministry of Health of Ukraine 22.12.2021. No. 2850. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://xn--80aagahqwyibe8an.com/ukrajini-moz-nakaz/nakaz-vid-22122021-2850-prozatverdzhennya-zmin-2021-97305.html>
 12. [On the approval of hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals]. Order of the Ministry of Health of Ukraine 02.02.2016. No. 55. [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0207-16#Text>
 13. Antonenko AM, Vavrinevych OP, Omelchuk ST, Bardov VH, Borysenko AA. [Hygienic substantiation of selection criteria for monitoring pesticides in agricultural raw materials, food products and soil using the example of fungicides]. *Actual problems of modern medicine = Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2019;19(3):104-108. [in Ukrainian]. DOI: 10.31718/2077-1096.19.3.104
View at:
Publisher Site: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/article/View/130>
NBUV: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2019_19_3_24
 14. Vavrinevych OP. [Hygienic substantiation of selection criteria for monitoring fungicides in the agro-industrial complex of Ukraine]. *Dovkillya ta zdorov'ya = Environment & health*. 2019;1(90):4-9. [in Ukrainian]. DOI: 10.32402/dovkil2019.01.004
View at:
Publisher Site: <http://www.dovkil-zdorov.kiev.ua/Publ/dovkil.nsf/all/article?opendocument&type=D>
CD9CFCBB8D2DFA2C2258397004A5115
NBUV: http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtz_2019_1_3

Article history:

Received: 06.09.2022

Revision requested: 18.09.2022

Revision received: 25.08.2022

Accepted: 27.09.2022

Published: 30.09.2022

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF THE NEW ACTIVE INGREDIENT
OF THE AVERSECTINS CLASS – MILBEMECTIN AND THE FORMULATION BASED ON IT MILBEKNOK 1%, CE

¹Ibrahimova I.V., ¹Vavrinevych O.P., ¹Antonenko A.M., ²Omelchuk S.T., ¹Bardov V.H.

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Hygiene and Ecology Institute of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

irynal@i.ua

Relevance. The priorities of modern agricultural production are the application of new pesticides that are highly effective, safe for humans and do not have a negative impact on environmental objects. The most promising is the synthesis of substances from natural materials or their synthetic analogues (pesticides of biological origin). These include avermectin class substance – milbemectin.

Objective of the work was the toxicological and hygienic evaluation of the new active ingredient of the aversectins class – milbemectin and the formulation based on it Milbeknok 1%, CE, substantiation of the acceptable daily dose (ADD) of milbemectin.

Materials and methods. Expert-analytical, toxicological and hygienic methods, analysis of literature data were used during the research. The hygienic assessment of the toxicity of milbemectin and the formulation based on it was carried out in accordance with State Standard 8.8.1.002-98 «Hygienic classification of pesticides by degree of hazard».

Results. The analysis of the acute toxicity of the formulation and its active ingredient showed that Milbeknok 1%, CE, according to State Standard 8.8.1.002-98, belongs to the 3rd class of hazard, and milbemectin – to the 2nd class, according to the limiting criterion – acute inhalation toxicity.

In short-term and long-term experiments with rats, mice and dogs, the main effect of milbemectin exposure was general toxicity and hepatotoxicity. According to carcinogenicity, reproductive and embryotoxicity, milbemectin is pertained to the 3rd class of hazard.

Substantiating the ADD of milbemectin we used the smallest NO(A)EL value of 3 mg/kg, established for the general toxic effect in the experiment to study the chronic effect on dogs and safety factor of 1000 (taking into account the lack of a study of developmental neurotoxicity and limited data on reproductive toxicity of the compound): $ADD = 3/1000 = 0.003 \text{ mg/kg}$.

Conclusions. It was established that the Milbeknok 1%, CE pertains to the 3rd class, and its active substance – to the 2nd class of hazard, according to the limiting criterion – acute inhalation toxicity. The substantiated ADD value of milbemectin is 0.003 mg/kg.

Key words: milbemectin, toxicity, acceptable daily dose.

KNOWLEDGE OF OVULATORY CYCLE AND ASSOCIATED FACTORS AMONG REPRODUCTIVE AGE WOMEN IN NIGERIA

¹*Bamigbala O. A.* <https://orcid.org/0000-0002-6523-8437>

²*Ojetunde A. O.* <https://orcid.org/0000-0001-6189-5109>

¹*Okorie C. E.* <https://orcid.org/0000-0001-5006-1870>

¹ *Federal University Wukari, Wukari, Taraba state, Nigeria*

² *Ahmadu Bello University, Zaria, Kaduna state, Nigeria*

aojetunde@gmail.com

Relevance. The break-up and exit of the dominant follicle into the fallopian tube from the ovary is a physiological event known as ovulation. To determine fertility chances, it is essential to understand the physiology of the ovulatory cycle.

Objective. This study assesses the knowledge of the ovulatory cycle (KOC) and associated factors among reproductive-age women in Nigeria.

Materials and methods. The research was based on 2018 NDHS data (which was the most current at the time of this study). 90,290 women of reproductive age were taken into account for this investigation. The methods of analysis used are percentage, frequency, chi-square test and Binary Logistic Regression Analysis. $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Results. Only 25% of the 90,290 reproductive women included in the investigation were found to be knowledgeable of the ovulatory cycle. The study revealed that age, region, place of residence (urban), religion, marital status (living with a partner), maternal education (primary and higher education), husband's educational level and women's media exposure had a significant effect on knowledge of the ovulatory cycle.

Conclusion. KOC, however, was low (25%), necessitating the development and implementation of reproductive health services through community media campaigns and health promotion. The authors of this study urge the Nigerian Ministry of Health to prioritize improving the reproductive health of women by prioritizing adolescents and those with less education. Additionally, media initiatives might be strengthened to improve women's KOC, which is essential for preventing unwanted pregnancy.

Keywords: Knowledge, Ovulatory cycle, Reproductive age, Women, Nigeria

Relevance. A mature woman's uterus and ovary undergo natural changes on a monthly basis that are known as the menstrual cycle. It is a fundamental phenomenon for sexual reproduction with the ovarian cycle and the uterine cycle as its two subdivisions [1]. The follicular phase, ovulation, and luteal phase make up the ovarian cycle.

The break-up and exit of the dominant follicle into the fallopian tube from the ovary is a physiological event known as ovulation [2]. The basal body temperature and cervical mucus can be used to determine the time of ovulation [3]. Ovulation knowledge helps women in conceiving a child or avoiding sexual activity during the fertile phase for the purpose of contraception [4].

The ovulatory cycle is among the fertility awareness family planning methods (FPMs) in which people utilize bodily measurements or timely changes to determine when it is fertile to have sexual relations [5-6]. It also helps to recognize certain diseases [5] and monitor fertility [7], although a lack of knowledge of the ovulatory cycle (KOC) increases the risk of unwanted pregnancy [1].

In comparison to nations like the United States [1], Spain [9], Togo, and Ghana, the KOC in Nigeria is

low [8]. To determine fertility chances, it is essential to understand the physiology of the menstrual cycle, particularly the ovulation time. A woman will be protected from unwanted and unplanned pregnancies if she understands her ovulatory cycle correctly. Similar to this, women who do not utilise contraception and are unaware of their fertile period are more likely to become pregnant unintentionally [10]. To recommend or employ FPMs, which are used by a large number of women globally [11], KOC is also essential.

Generally speaking, it is essential to analyze reproductive women's knowledge of the ovulation period in order to suggest natural family planning methods (NFPs) as a choice in an era of rising health hazards, refusals, discontinuations, and significant unmet demands for modern contraception. Identifying factors connected to knowledge of the ovulatory cycle and design of factor-oriented strategies would help reproductive women unable to use modern contraceptives to utilize NFPs more frequently. Despite this, there are only a few studies that address the issue of knowledge of the ovulation cycle among reproductive women.

Objective. Therefore, the current study assesses the knowledge of the ovulatory cycle and associated factors among reproductive women in Nigeria.

MATERIALS AND METHODS

Source of Data

The 2018 Nigeria Demographic and Health Survey (NDHS) was the source of the data used in this study. 90,290 women who were of reproductive age were taken into account for this investigation. At the time of this study, the 2018 survey was the most current in Nigeria's series of NDHS. It was carried out with cooperation from a number of foreign partners [12].

Ethical Considerations

The research was based on NDHS data that had been made available to the general public. The organizations (NDHS) that ordered, paid for or managed the surveys were in charge of the ethical procedures. All DHS surveys are approved by ICF International and an Institutional Review Board in each nation to guarantee that the protocols adhere to US Department of Health and Human Services requirements for the protection of human subjects.

Study Variables

The outcome variable is Knowledge of the Ovulatory Cycle (Non-knowledgeable and Knowledgeable) while the independent variables are women's age group (15-19 years, 20-24 years, 25-29 years, 30-34 years, 35-39 years, 40-44 years and 45-49 years), Geo-Political Zones (North Central, North West, North East, South-South South East, and South-West), Place of Residence (Rural and Urban), Religion (Catholic, Other Christian, Islam, Traditionalist, Other), Maternal Education (No Education, Primary, Secondary and Tertiary), Wealth Index (Poor, Middle and Rich), Husband Educational Level (No Education, Primary, Secondary, Tertiary), and Women Media Exposure (No and Yes).

Method of Data Analysis

The methods of analysis used are percentage, frequency, chi-square test to discover if there is a relationship between two or more categorical variables and Binary Logistic Regression Analysis. Statistical software used for the analysis was STATA V.17. $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

Chi-Square Test

When the test statistic is chi-squared distributed under the null hypothesis, a statistical hypothesis test called a chi-squared test (also known as a chi-square or χ^2 test) can be used. This includes Pearson's chi-squared test and its variations. If there is a statistically significant difference between the expected frequencies and the observed frequencies in one or more categories of a contingency table, it can be determined using Pearson's chi-squared test. Additionally, it can be used to assess how well an actual distribution fits a hypothetical distribution of frequencies.

The formula for calculating a Chi Square is:

$$\chi^2 = \sum_i \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}, (1)$$

Where

O_i = Observed Frequency

E_i = Expected Frequency

RESULTS AND DISCUSSION

Socio-demographic characteristics of the respondents

Table 1 shows the socio-demographic characteristics of the respondents of the study participants as well as knowledge of the ovulatory cycle among women of reproductive age in Nigeria. Out of a sample of 90290 women who participated in the survey, the majority of the respondents are within the age group 35-39 years with 22.3 % followed by 40-44 years with 19.6 %. A total of 17.7 % of the respondents are from North central, 19.4 % from North East, 28.3 % from North West, 12.0 % from South East, 10.3 % from South-South while 12.4 % are from South West. Based on the place of residence of the respondents, 35.5 % are from urban areas while 64.5 % of the respondents are from rural areas.

Based on the religion of the respondents, the majority of the respondents are Islam with 55.4 % followed by other Christian dominations with 33.9 %, then 9.7 % are catholic. 45.9 % of the women had no formal education, 21.1 % had primary education, 26 % had secondary education and 6.9 % had tertiary education. The majority of the respondent are poor with 44.8 %, 21.9 % are within the middle class while 33.3 % are poor. The result shows that 97.2 % of the respondents had no media exposure while 2.8 % had media exposure. Only 25.0 % were found to be knowledgeable about the ovulatory cycle while 75 % of the respondents are not knowledgeable about the ovulatory cycle. Based on the respondents' partners, 35.4 % had no formal education, 19.1 % had primary education, and 32.1 % had secondary education while 13.4 % had tertiary education.

Factor associated with knowledge of ovulatory cycle in Nigeria

The result shown in Table 2 revealed that maternal age, regions, place of residence, religion, maternal education, wealth index, marital status, husband educational level, and women's media exposure are associated with the knowledge of the ovulatory cycle in Nigeria with a p-value less than the level of significance ($p < 0.05$).

Table 1
Socio-Demographic Characteristics of the Respondents (n=90290)

Factors	Frequency	Percentage (%)
Maternal Age		
15-19 years	591	0.7
20-24 years	4648	5.1
25-29 years	12670	14.0
30-34 years	16928	18.7
35-39 years	20127	22.3
40-44 years	17725	19.6
45-49 years	17601	19.5
Regions		
North Central	15966	17.7
North East	17474	19.4
North West	25534	28.3
South East	10832	12.0
South South	9313	10.3
South West	11171	12.4
Residence		
Urban	32033	35.5
Rural	58257	64.5
Religion		
Catholic	8771	9.7
Other Christian	30633	33.9
Islam	50032	55.4
Traditionalist	518	0.6
Other	336	0.4
Maternal Education		
No Education	41484	45.9
Primary	19091	21.1
Secondary	23450	26.0
Tertiary	6265	6.9
Wealth Index		
Poor	40434	44.8
Middle	19761	21.9
Rich	30095	33.3
Husband Educational Level		
No Education	31954	35.4
Primary	17259	19.1
Secondary	28970	32.1
Tertiary	12107	13.4
Women Media Exposure		
No	87771	97.2
Yes	2519	2.8
Knowledge of Ovulatory Cycle (KOC)		
Non-Knowledgeable	67688	75.0
Knowledgeable	22602	25.0

The result obtained in Table 3 using logistic regression analysis indicated that age groups, 25-29 years and 30-34 years, 35-39 years, 40-44 years and 45-49 years had a significant effect on the knowledge of ovulatory cycle in Nigeria with a p-value less than the level of significance ($p<0.05$).

Also, regions (Northeast, Southeast, Southeast and South-South), place of residence (rural), religion (other Christian, Islam, Traditionalist and other religions), marital status (living with a partner), maternal education (primary and higher education), husband educational level (primary, secondary and higher education) and women media exposure (yes) had a significant effect on knowledge of ovulatory cycle with p-values less than the level of significance ($p<0.05$).

Women aged 35-39 years and 40-44 years were found 1.5346 times and 1.5257 times more likely to be knowledgeable about the ovulatory cycle than women whose ages were less than 35 years respectively. Respondents that live in the Southeast region are found 3.2512 times more likely to be knowledgeable about the ovulatory cycle than those who live in North Central, Northeast, Northwest, South-South and Southwest. Rural residents were found to be 0.8449 times less likely to be knowledgeable about the ovulatory cycle compared to urban residents. Based on maternal education, those who had tertiary education certificates are found to be 1.4717 times more likely to be knowledgeable than those with no formal education and primary education.

Similarly, the husband's educational level indicated that those who had tertiary education certificates are about 1.4263 times more likely to be knowledgeable than those partners with no formal education. The wealth index of the respondent was not significantly associated with knowledge of the ovulation period. And women who got media exposure were found to be 91 % more likely to be knowledgeable about the ovulatory cycle than women who did not get media exposure.

The ability to plan for pregnancy or prevent it depends on the women of childbearing age having knowledge of the ovulatory cycle. Only 25 % of the 90,290 reproductive women included in the investigation were found to be knowledgeable of the ovulatory cycle. This is greater than the 15 % reported in India [13] but comparable to studies done in the Gambia (23.1 %), Kenya (23.4 %), and Guinea (23.3 %). The prevalence discovered in this study, however, is lower than that discovered in other studies in African nations including Ghana (34 %), Togo (42.8 %), and Comoros (49 %) [8]. These inequalities may be caused by socio-economic level differences and socio-cultural differences among women of reproductive age in these nations.

Age was shown to be significantly associated with knowledge of the ovulatory cycle in this NDHS analysis. Women who are older were discovered to

Table 2

Socio-Demographic Characteristics of Respondents and Knowledge of the Ovulatory Cycle (n=90290)

Groups	Knowledge of the Ovulatory Cycle		Chi-square Value	Degree of Freedom	P-value
	Non-Knowledgeable	Knowledgeable			
Factor – Maternal Age					
15-19 years	491 (0.7%)	100 (0.1%)	129.204	6	0.000*
20-24 years	3710 (5.5%)	938 (4.2%)			
25-29 years	9738 (14.4%)	2932 (13%)			
30-34 years	12651 (18.7%)	4277 (18.9%)			
35-39 years	14819 (21.9%)	5308 (23.5%)			
40-44 years	13187 (19.5%)	4538 (20.1%)			
45-49 years	13092 (19.3%)	4509 (19.9%)			
Total	67688	22602			
Factor – Regions					
North Central	12542 (18.5%)	3424 (15.1%)	4115.96	5	0.000*
North East	14261 (21.1%)	3213 (14.2%)			
North West	20059 (29.6%)	5475 (24.2%)			
South East	5492 (8.1%)	5340 (23.6%)			
South South	6830 (10.1%)	2483 (11%)			
South West	8504 (12.6%)	2667 (11.8%)			
Total	67688	22602			
Factor – Residence					
Urban	22159 (32.7%)	9874 (43.7%)	887.433	1	0.000*
Rural	45529 (67.3%)	12728 (56.3%)			
Total	67688	22602			
Factor – Religion					
Catholic	5740 (8.5%)	3031 (13.4%)	1269.71	4	0.000*
Other Christian	21688 (32%)	8945 (39.6%)			
Islam	39601 (58.5%)	10431 (46.2%)			
Traditionalist	340 (0.5%)	178 (0.8%)			
Other	319 (0.5%)	17 (0.1%)			
Factor – Maternal Education					
No Education	33069 (48.9%)	8415 (37.2%)	1463.34	3	0.000*
Primary	14322 (21.2%)	4769 (21.1%)			
Secondary	16511 (24.4%)	6939 (30.7%)			
Tertiary	3786 (5.6%)	2479 (11%)			
Total	67688	22602			
Factor – Wealth Index					
Poor	32057 (47.4%)	8377 (37.1%)	900.03	2	0.000*
Middle	14746 (21.8%)	5015 (22.2%)			
Rich	20885 (30.9%)	9210 (40.7%)			
Total	67688	22602			
Factor – Marital Status					
Married	65688 (97.0%)	21814 (96.5%)	16.006	1	0.000*
Living with Partner	2000 (3.0%)	788 (3.5%)			
Total	67688	22602			
Factor – Husband Educational Level					
No Education	26018 (38.4%)	5936 (26.3%)	1163.28	3	0.000*
Primary	12146 (17.9%)	5113 (22.6%)			
Secondary	21106 (31.2%)	7864 (34.8%)			
Tertiary	8414 (12.4%)	3689 (16.3%)			
Total	67688	22602			
Factor – Women Media Exposure					
No	66477 (98.2%)	21294 (94.2%)	998.63	1	0.000*
Yes	1211 (1.8%)	1308 (5.8%)			
Total	67688	22602			

Note: * – p<0.001.

Table 3

Binary Logistic Regression for Assessing Factors Associated with Knowledge of Ovulatory Cycle in Nigeria (n=90290)

Groups	Coefficient	Standard Error of Coefficient	Z- Value	P-Value	Odd ratio Exp(β)
Factor – Maternal age					
15-19 years (Ref)			1.0000		
20-24 years	0.2044	0.1179	1.73	0.083	1.2268
25-29 years	0.2817	0.1140	2.47	0.013**	1.3253
30-34 years	0.3561	0.1135	3.14	0.002**	1.4277
35-39 years	0.4283	0.1132	3.78	0.000*	1.5346
40-44 years	0.4224	0.1135	3.72	0.000*	1.5257
45-49 years	0.4033	0.1135	3.55	0.000*	1.4968
Factor – Regions					
North Central (Ref)			1.0000		
North East	-0.1301	0.0294	-4.42	0.000*	0.8780
North West	0.0473	0.0279	1.69	0.090	1.0484
South East	1.1790	0.0319	36.85	0.000*	3.2512
South South	0.2611	0.0332	7.85	0.000*	1.2983
South West	-0.0517	0.0315	-1.64	0.101	0.9496
Factor – Residence					
Urban (Ref)			1.0000		
Rural	-0.1685	0.0190	-8.84	0.000*	0.8449
Factor – Religion					
Catholic (Ref)			1.0000		
Other Christian	0.1019	0.0286	3.56	0.000*	1.1073
Islam	0.2012	0.0347	5.79	0.000*	1.2229
Traditionalist	0.6684	0.1004	6.65	0.000*	1.9511
Other	-1.9191	0.2518	7.62	0.000*	0.1467
Factor – Maternal education					
No Education (Ref)			1.0000		
Primary	-0.1019	0.0254	-4.00	0.000*	0.9031
Secondary	0.0163	0.0282	0.58	0.563	1.0164
Tertiary	0.3864	0.0401	9.63	0.000*	1.4717
Factor – Wealth index					
Poor (Ref)			1.0000		
Middle	-0.0293	0.0228	-1.28	0.200	0.9711
Rich	-0.0145	0.0251	-0.58	0.563	0.9856
Factor – Marital status					
Married (Ref)			1.0000		
Living with Partner	0.2359	0.0452	5.21	0.000*	1.2660
Factor – Husband educational level					
No Education (Ref)			1.0000		
Primary	0.2853	0.0261	10.90	0.000*	1.3302
Secondary	0.2617	0.0255	10.25	0.000*	1.2991
Tertiary	0.3551	0.0320	11.09	0.000*	1.4263
Factor – Women media exposure					
No (Ref)			1.0000		
Yes	0.6484	0.0438	14.78	0.000*	1.9125
Constant	-1.9223	0.1195	-16.08	0.000*	0.1463

Note: * – p<0.05; ** – p<0.05.

have greater knowledge than younger women. This finding is consistent with research from Ethiopia [14], Uganda [15], the United States [16], and Spain [17], which found that women who are at a later age in their reproductive lives had more precise awareness of their ovulation period than those who are just starting out. Given that age is a major educator in human life, the link between these two factors may be explained by repeated exposure and older women having greater experience with reproduction.

Another factor strongly related to knowledge of the ovulatory cycle was the place of residence. According to a study by Bunting et al. [18] and a study from Bangladesh [19], urban inhabitants were more informed than rural ones. Access to the internet, media, and healthcare is improved by urbanization. As a result, the relationship between place of residence and knowledge of the ovulatory cycle may be explained by urban inhabitants' greater access to reproductive information through the media, the internet, or counselling than rural residents.

It was discovered that women with higher education knew more about the ovulation cycle than women with no education. This outcome was comparable to research carried out in Uganda [15]. Higher education provides the opportunity to comprehend the physiology of reproduction, which may be the cause of this association. This explains how education affects people's behaviour and knowledge about health in a beneficial way. The husbands' educational background was also found to have a favourable impact on their understanding of the ovulatory cycle. This conclusion is corroborated by research conducted in Ghana [20] and Ethiopia [21], where it was shown that men with higher levels of education had better awareness of the ovulatory cycle.

Additionally, in this study, media exposure was a factor in determining KOC. Exposure to the media has a good effect on thorough knowledge [22]. Additionally, community-level media exposure enhances the use of maternal health services, which is the primary method of disseminating health information, including family planning knowledge such as ovulation [23]. The results of this study imply that in order to reach the aim of excellent health, the Nigerian government, especially the Ministry of Health should develop initiatives to improve KOC and other reproductive elements of women's health.

CONCLUSION

The study assessed the knowledge of the ovulatory cycle and associated factors among reproductive age women in Nigeria. The study revealed that

Age, Region, Place of residence (urban), Religion, Marital status (living with a partner), maternal education (primary and higher education), Husband's educational level and women's media exposure had a significant effect on knowledge of the ovulatory cycle. KOC, however, was low (25 %), necessitating the development and implementation of reproductive health services through community media campaigns and health promotion. The authors of this study urge the Nigerian Ministry of Health to prioritize improving the reproductive health of women by prioritizing adolescents and those with less education. Additionally, media initiatives might be strengthened to improve women's KOC, which is essential for preventing unwanted pregnancy.

Conflict of Interest. The authors declare that no conflicts exist.

Source of Funding. The authors declared no financial support.

REFERENCES

1. Ayoola AB, Zandee GL, Adams YJ. Women's knowledge of ovulation, the menstrual cycle, and its associated reproductive changes. *Birth*. 2016;43(3):255-62. DOI: 10.1111/birt.12237
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/birt.12237>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27157718/>
2. Dagne B, Teshale AB, Dagne H, Diress M, Tesema GA, Dewau R, Molla MD, Yeshaw Y. Individual and community-level determinants of knowledge of ovulatory cycle among women of childbearing age in Ethiopia: A multilevel analysis based on 2016 Ethiopian Demographic and Health Survey. *PLoS ONE*. 2021;16(9):e0254094. DOI: 10.1371/journal.pone.0254094
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0254094>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34473727/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8412270/>
3. Owen M. Physiological signs of ovulation and fertility readily observable by women. *Linacre Q*. 2013;80(1):17-23. DOI: 10.1179/0024363912Z.0000000005
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1179/0024363912Z.0000000005>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24845657/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6081768/>
4. Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC, Cheng CM. Detection of ovulation, a re View of currently available methods. *Bioeng Transl Med*. 2017;2(3):238-46. DOI: 10.1002/btm2.10058
View at:
Publisher Site: <https://aiche.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/btm2.10058>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313033/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689497/>
 5. Vigil P, Blackwell LF, Cortes M.E. The importance of fertility awareness in the assessment of a woman's health: a re View. *Linacre Q*. 2012;79(4):426-50. DOI: 10.1179/002436312804827109
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1179/002436312804827109>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30082987/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6027096/>
 6. Simmons RG, Jennings V. Fertility awareness-based methods of family planning. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2020;66:68-82. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.12.003
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693419301798?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169418/>
 7. Billings EL, Brown JB, Billings JJ, Burger HG. Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet (London, England)*. 1972;1(7745):282-284. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)90291-7
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673672902917>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4109930/>
 8. Iyanda AE, Dinkins BJ, Osayomi T, Adeusi TJ, Lu Y, Oppong JR. Fertility knowledge, contraceptive use and unintentional pregnancy in 29 African countries: a cross-sectional study. *Int J Public Health*. 2020;65(4):445-455. DOI: 10.1007/s00038-020-01356-9 123
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00038-020-01356-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270234/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7275004/s://w>
 9. Garcia D, Vassena R, Prat A, Vernaev V. Increasing fertility knowledge and awareness by tailored education: a randomized controlled trial. *Reproductive biomedicine online*. 2016;32(1):113-120. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.10.008
View at:
Publisher Site: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(15\)00539-8/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00539-8/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611499/>
 10. Boah M, Bordotsiah S, Kuurdong S. Predictors of unsafe induced abortion among women in Ghana. *J Pregnancy*. 2019;9253650. DOI: 10.1155/2019/9253650
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/jp/2019/9253650/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854238/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6378005/>
 11. Scherwitzl EB, Danielsson KG, Sellberg JA, Scherwitzl R. Fertility awareness-based mobile application for contraception. *Eur J Contracept. Reprod. Health Care*. 2016; 21(3):234-241. DOI: 10.3109/13625187.2016.1154143
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13625187.2016.1154143>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27003381/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4898152/>
 12. Bamigbala OA, Ojetunde AO, Ibrahim A. Assessing prevalence and factors associated with cesarean delivery among women of reproductive age in Nigeria. *FUDMA Journal of Sciences*. 2022;6(1):160-167. DOI: 10.33003/fjs-2022-0601-857
View at:
Publisher Site: <https://fjs.fudutsinma.edu.ng/index.php/fjs/article/View/857>
 13. Mahey R, Gupta M, Kandpal S, Malhotra N, Vanamail P, Singh N. Fertility awareness and knowledge among Indian women attending an infertility clinic: a cross-sectional study. *BMC women's health*. 2018;18(1):177. DOI: 10.1186/s12905-018-0669-y
View at:
Publisher Site: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-018-0669-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30373587/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206860/>
 14. Getahun MB, Nigatu AG. Knowledge of the ovulatory period and associated factors among

- reproductive women in Ethiopia: A population-based study using the 2016 Ethiopian Demographic Health Survey. *International journal of women's health*. 2020; 12:701-707. DOI: 10.2147/IJWH.S267675
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/knowledge-of-the-ovulatory-period-and-associated-factors-among-reprodu-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982474/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489951/>
15. Skirbekk V, Samir K. Fertility-reducing dynamics of women's social status and educational attainment. *Asian Popul Stud*. 2012;8(3):251-264. DOI: 10.1080/17441730.2012.714667
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17441730.2012.714667>
16. Lundsberg LS, Pal L, Garipey AM, Xu X, Chu MC, Illuzzi JL. Knowledge, attitudes, and practices regarding conception and fertility: a population-based survey among reproductive-age United States women. *Fertil Steril*. 2014;101(3):767-774. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.006
View at:
Publisher Site: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(13\)03425-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)03425-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484995/>
17. García D, Vassena R, Prat A, Vernaev V. Increasing fertility knowledge and awareness by tailored education: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(1):113-120. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.10.008
View at:
Publisher Site: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(15\)00539-8/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00539-8/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26611499/>
18. Bunting L, Tsibulsky I, Boivin J. Fertility knowledge and beliefs about fertility treatment: findings from the International Fertility Decision-making Study. *Human Reproduction*. 2013;28(2):385-397. DOI: <https://doi/10.1093/humrep/des402>
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/2/385/597899?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23184181/>
19. Uddin MJ, Choudhury AM. Reproductive health awareness among adolescent girls in rural Bangladesh. *Asia Pacific J Public Health*. 2008;20(2):117-128. DOI: 10.1177/1010539507311328
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1010539507311328>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19124305/>
20. Baku PM, Nyarko SH. Ghanaian male adolescents' knowledge about female fertile period. *Ghana J Geogr*. 2018;10:23-35. DOI: 10.4314/gjg.v10i2.2
View at:
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/332719936_Ghanaian_Male_Adolescents'_Knowledge_about_Female_Fertile_Period
21. Wolde M, Kassie A, Shitu K, Azene ZN. Knowledge of fertile period and its determinants among women of childbearing age in Ethiopia: A multilevel analysis based on 2016 Ethiopian Demographic and Health Survey. *Front. Public Health*. 2022;10:828967. DOI: 10.3389/fpubh.2022.828967
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.828967/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35664105/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9160785/>
22. Agegnehu CD, Tesema GA. Effect of mass media on comprehensive knowledge of HIV/AIDS and its spatial distribution among reproductive-age women in Ethiopia: a spatial and multilevel analysis. *BMC public health*. 2020;20(1):1420. DOI: 10.1186/s12889-020-09536-1
View at:
Publisher Site: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-020-09536-1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32943042/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499843/>
23. Zamawe COF, Banda M, Dube AN. The impact of a community driven mass media campaign on the utilization of maternal health care services in rural Malawi. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:21. DOI: 10.1186/s12884-016-0816-0
View at:
Publisher Site: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-016-0816-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26819242/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4730729/>

Article history:
Received: 12.08.2022
Revision requested: 30.08.2022
Revision received: 17.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОБІЗНАНІСТЮ ПРО ОВУЛЯТОРНИЙ ЦИКЛ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ В НІГЕРІЇ ТА ФАКТОРАМИ ЇХ ЖИТТЯ

¹ Бамігбала О.А., ² Ожетунде А.О., ¹ Окори Ч.Е.

¹ Федеральний університет Вукарі, Вукарі, штат Тараба, Нігерія

² Університет Ахмаду Белло, Зарія, штат Кадуна, Нігерія

aoojetunde@gmail.com

Актуальність. Розпад і вихід домінантного фолікулу в маткову трубу з яєчника є фізіологічною подією, відомою як овуляція. Щоб визначити шанси на фертильність, важливо розуміти фізіологію овуляторного циклу.

Ціль: оцінити обізнаність про овуляторний цикл (ООЦ) у жінок репродуктивного віку в Нігерії в залежності від факторів їх життя.

Матеріали та методи. Дослідження базувалося на даних NDHS за 2018 рік (які були найактуальнішими на момент цього дослідження). Для цього дослідження було опитано 90 290 жінок репродуктивного віку. Використали методи аналізу: відсотковий, частотний, тест хі-квадрат і бінарний логістичний регресійний аналіз. Результати вважали статистично значущим при $p < 0,05$.

Результати. Лише 25 % із 90 290 репродуктивних жінок, які були включені в дослідження, виявились обізнаними про овуляторний цикл. Дослідження показало, що вік, регіон, місце проживання (місто), віросповідання, сімейний стан (проживання з партнером), освіта матері (початкова та вища освіта), рівень освіти чоловіка та медіа-присутність жінки мали значний вплив на знання про овуляторний цикл.

Висновок. ООЦ є низькою, що зумовлює необхідність розробки та впровадження послуг з репродуктивного здоров'я через кампанії в засобах масової інформації та пропаганду здоров'я. Автори цього дослідження закликають Міністерство охорони здоров'я Нігерії надати пріоритет покращенню репродуктивного здоров'я жінок, віддаючи перевагу підліткам і малоосвіченим. Крім того, можна посилити ініціативи засобів масової інформації для покращення ООЦ у жінок, що має важливе значення для запобігання небажаних вагітностей.

Ключові слова: знання, овуляторний цикл, репродуктивний вік, жінки, Нігерія.

ВИКЛАДАННЯ В ЄВРОПІ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ НА ДОДИПЛОМНОМУ ЕТАПІ СТУДЕНТАМ МЕДИКАМ: СУЧАСНІ ТРЕНДИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ. Огляд

Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

Пінський Л.Л. <https://orcid.org/0000-0002-2120-5887>

Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

Потаскалова В.С. <https://orcid.org/0000-0002-6255-7513>

Савельєва-Кулик Н.О. <https://orcid.org/0000-0002-5358-632X>

Половинка В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5893-5402>

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

nik3061@gmail.com

Актуальність. Випускник медичного факультету серед професійних компетенцій має не лише визначати лікарські засоби для лікування типових захворювань, але і вміти корегувати помилки у призначенні лікарських засобів; попереджувати, виявляти та повідомляти про побічні реакції на лікарські засоби; консультувати пацієнтів щодо правильного прийому лікарських засобів тощо, забезпечуючи ефективну, безпечну та економічно обґрунтовану фармакотерапію. Вказані професійні компетенції набуваються при вивченні дисципліни «клінічна фармакологія»

Ціль: розглянути сучасні дані щодо викладання дисципліни «клінічна фармакологія» студентам медичних факультетів у європейських закладах вищої освіти.

Методи. Аналіз даних, представлених в PubMed за ключовими словами «клінічна фармакологія», «додипломна освіта», «медичний».

Результати. Клінічна фармакологія, як навчальна дисципліна, базується на даних доказової медицини та сучасних стандартів лікування, але при цьому вчить персоналізованому застосуванню лікарських засобів (на основі глибоких знань фармакокінетики та фармакогенетики), при цьому пацієнт отримує «правильний» препарат, у «правильній» дозі, що дозволяє мінімізувати ризик виникнення побічних реакцій та зниження прихильності до терапії. Кожен 1 фунт стерлінгів, інвестований у клінічну фармакологію, заощаджує 6 фунтів стерлінгів за рахунок зменшення кількості помилок при призначенні та побічних ефектів від лікарських засобів, протидії поліфармації тощо.

Європейські експерти з клінічної фармакології та терапії у 2018 році досягли консенсусу щодо ключових результатів навчання студентів медичних факультетів, розроблено 34 компетенції (знання за 20 субкатегоріями, навички за 11 субкатегоріями, ставлення – за 3 субкатегоріями), план інтегрованої контекстно-орієнтованої європейської освітньої програми з клінічної фармакології та терапії.

Висновки. Розроблена система проблемно-орієнтованого інтегрованого в освітню програму з медицини вивчення дисципліни «Клінічна фармакологія та терапія» в європейських закладах вищої освіти дозволяє забезпечити єдиний стандарт призначення лікарських засобів випускниками медичних факультетів.

Ключові слова: клінічна фармакологія, додипломне навчання, медичний факультет.

Актуальність. Випускник медичного факультету серед професійних компетенцій має не лише визначати лікарські засоби для лікування типових захворювань, але і вміти корегувати помилки у призначенні лікарських засобів; попереджувати, виявляти та повідомляти про побічні реакції на лікарські засоби; консультувати пацієнтів щодо правильного прийому лікарських засобів тощо, забезпечуючи ефективну, безпечну та економічно обґрунтовану фармакотерапію. Вказані професійні компетенції набуваються при вивченні дисципліни «клінічна фармакологія»

Ціль: розглянути сучасні дані щодо викладання дисципліни «клінічна фармакологія» студентам медичних факультетів у європейських закладах вищої освіти.

МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених в PubMed за ключовими словами «клінічна фармакологія», «додипломна освіта», «медичний».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вимоги до сучасного випускника медичного факультету

Як відомо, основні компетенції, необхідні для випускника медичного факультету, заздалегідь визначені освітньою програмою та залежать від середовища, в якому він зрештою буде провадити професійну діяльність [1]. Рекомендують шість областей загальної компетенції, включаючи науковий підхід до клінічної практики; охорону

Таблиця 1

Субкатегорії з клінічної фармакології та терапії [12]

Компетенції	Субкатегорії
Знання	1. Вступ до клінічної фармакології та терапії
	1.1. Базисні принципи
	1.2. Лікарські засоби в охороні здоров'я та суспільстві
	2. Фармакодинаміка
	2.1. Механізм дії
	2.2. Доза-реакція
	3. Фармакокінетика
	3.1. Всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
	3.2. Концентрація-час
	3.3. Повторна доза лікарського засобу
	4. Індивідуальна варіабельність відповіді лікарського засобу
	4.1. Базисні принципи
	4.2. Фармакокінетична варіабельність
	4.3. Фармакогенетична варіабельність
	5. Прихильність до лікування, згода
	5.1. Прихильність до лікування
	5.2. Згода
	6. Терапевтичний лікарський моніторинг
	6.1. Базисні принципи
	6.2. Використання ефекту та концентрації лікарського засобу
	7. Несприятливі побічні реакції
	7.1. Базисні принципи
	7.2. Медикаментозна алергія
	7.3. Діагноз, менеджмент, профілактика
	7.4. Фармаконагляд
	8. Взаємодія лікарських засобів та протипоказання
	8.1. Взаємодія лікарських засобів
	8.2. Протипоказання
	9. Медичні помилки
	10. Розробка лікарських засобів, розвиток та регулювання
	10.1. Розробка та розвиток лікарських засобів
	10.2. Регулювання
	11. Менеджмент лікарських засобів
	11.1. Національні та локальні настанови
	11.2. Формуляри та настанови
	12. Призначення на основі доказової медицини
	12.1. Базисні принципи
	12.2. Оцінка лікарських засобів та клінічні дослідження
	12.3. Знаходження відповідної інформації про лікарські засоби
	13. Законні та етичні аспекти призначень
	13.1. Законні аспекти
	13.2. Етичні аспекти
	14. Призначення особливим пацієнтам
	14.1. Пацієнти похилого віку
	14.2. Порушення печінкових функцій
	14.3. Порушення ниркових функцій
	14.4. Вагітні жінки та жінки, які планують вагітність
	14.5. Лактація
	14.6. Діти
	15. Раціональне призначення
	15.1. Раціональні аспекти призначень
	15.2. Вибір дози
	16. Клінічна токсикологія
	17. Неправильне використання лікарських засобів
	18. Комплементарна та додаткова терапія
	19. Використання антибіотиків та антибіотикорезистентність
	20. Часто вживані лікарські засоби та засоби високого ризику
Навички	21. Медикаментозний анамнез
	22. Раціональне призначення
	23. Підрахунок дози лікарського засобу
	24. Виписування рецепту
	25. Немедикаментозна терапія
	26. Комунікація
	27. Огляд призначень
	28. Несприятливі побічні реакції
	29. Клінічна токсикологія
	30. Отримання інформації із протоколів та настанов для підтримки призначень
	31. Моніторинг лікарських засобів
Ставлення	32. Аналіз ризик-вигода
	33. Визнання персональних обмежень у знаннях
	34. Визнання виваженого підходу до впровадження нових препаратів

здоров'я пацієнтів; практику, спрямовану на громаду; комунікацію та співпрацю; дослідження; професіоналізм. При цьому лікар повинен мати компетенції науковця, практика і дослідника [2], бути мотивований до самостійного навчання, щоб бути «учнем протягом усього життя» [3].

Щоб полегшити академічну та професійну мобільність, важливо забезпечити єдиний стандарт призначення лікарських засобів випускниками медичних закладів [4]. При цьому рекомендують такі професійні компетенції:

- оцінювати переваги та недоліки найбільш частих лікарських форм та обирати відповідну форму при лікуванні конкретного пацієнта;
- визначати лікарські засоби для лікування типових захворювань і виписувати пацієнту рецепт;
- оцінювати інформацію про лікарські засоби із комерційних та некомерційних джерел та використовувати її для раціонального призначення, критично реагувати на фармацевтичну рекламу;
- виявляти помилки у призначенні лікарських засобів, зокрема, антимікробних препаратів;
- консультувати пацієнтів щодо правильного прийому лікарських засобів, забезпечуючи прихильність до фармакотерапії;
- попереджувати, виявляти та повідомляти про побічні реакції на лікарські засоби.

Вказані професійні компетенції набуваються переважно при вивченні дисципліни «клінічна фармакологія», викладання якої у закладах вищої освіти України, зокрема в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, було запроваджено у 1983 році [5].

Значення дисципліни «Клінічна фармакологія для сучасного випускника медичного університету

Як відомо, дисципліна «фармакотерапія» навчає використовувати сучасні рекомендації та протоколи на основі доказової медицини при лікуванні певних захворювань. На додаток до цього, дисципліна «клінічна фармакологія» вчить використовувати лікарські засоби при лікуванні конкретного пацієнта, враховуючи тяжкість стану, коморбідність, поліфармацію, особливості геному тощо. На основі сучасних знань з клінічної фармакокінетики та фармакогенетики через персоналізовані клініко-фармакологічні підходи пацієнт отримує «правильний» препарат, у «правильній» дозі. Це дозволяє мінімізувати ризик виникнення побічних реакцій та зниження прихильності до терапії.

Бурхливий розвиток клінічної фармакології розпочався у другій половині XX сторіччя, коли

стали активно вивчати міжіндивідуальні відмінності у реакціях на ліки, генетично обумовлені особливості фармакокінетики лікарських засобів.

Нині значимість клінічної фармакології для галузі охорони здоров'я визначається великою кількістю лікарських засобів на фармацевтичному ринку України [6], оскільки клінічна фармакологія дозволяє вирішити проблеми, пов'язані із мультиморбідністю та поліфармацією. Ґрунтовне знання клінічної фармакології дозволяє уникнути медичних помилок і обійти потенційно небезпечну взаємодію лікарських засобів, забезпечити максимально ефективну та безпечну фармакотерапію, покращити якість життя пацієнтів [7].

Доведено, що кожен 1 фунт стерлінгів, інвестований у клінічну фармакологію, заощадить 6 фунтів стерлінгів за рахунок покращення безпеки та зменшення побічних ефектів від лікарських засобів (на які припадає 6,5 % усіх госпіталізацій); зменшення кількості помилок при призначенні; скасування зайвих призначень; переходу від високовартісних нових ліків до використання, наприклад, більш економічно ефективних біосимілярів [8].

Варто зазначити, що анкетування студентів медичного факультету, проведені в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця у 2021-2022 роках, продемонструвало, що 95 % студентів вважають оволодіння навичками з клінічної фармакології важливим для їх подальшого професійного життя.

Проблеми спеціальності «клінічна фармакологія»

Спеціальності «клінічний фармаколог» важко виокремити свою унікальну ідентичність серед дедалі більшої кількості лікарів в галузі охорони здоров'я, які призначають лікарські засоби, і вчених, які вивчають наукові аспекти фармакогенетики. Саме широта застосування терапевтичних засобів є як сильною, так і слабкою стороною спеціальності. Широкий спектр практики важко вписати в сучасну модель медичного фахівця, а з іншого боку, ця спеціальність пропонує майже безмежні можливості для молодих практикуючих лікарів. Тому клінічна фармакологія — це міждисциплінарна галузь, яка охоплює всі компоненти взаємовідносин між ліками та людиною [9].

В Україні відсутня лікарська спеціальність «Клінічна фармакологія», і намітилась тенденція «розмивання» навчальної дисципліни «Клінічна фармакологія», механічного поглинання її дисципліною «Внутрішня медицина». Розглядається навіть можливість повної ліквідації клінічної

фармакології, як обов'язкового компоненту освітньої програми для студентів-медиків, що в корні суперечить сучасним європейським та світовим тенденціям, направленим на підготовку фахівців з ефективної та безпечної фармакотерапії.

Наслідки низької освіти з клінічної фармакології

В наш час багаточисленними дослідженнями доведено, що помилки в фармакотерапії призводять до несприятливих ефектів, які можуть подовжити перебування в лікарні, викликати незаплановану повторну госпіталізацію, суттєво збільшити захворюваність, смертність і витрати на охорону здоров'я [10]. Причому, ці помилки переважно пов'язані із неадекватною освітою з клінічної фармакології та терапії.

Відомо, що країни з низьким і середнім доходом мають найвищі показники смертності та захворюваності, відстають від країн з високим рівнем доходу за кількістю клінічних випробувань і підготовлених дослідників, а також за даними популяційних фармакогенетичних досліджень. Тому світову спільноту турбує те, що відсутність досвіду з клінічної фармакології, обмежені можливості навчання та відсутність місцевих геномних даних можуть сприяти нерівності у здоров'ї та обмежувати застосування прецизійної медицини [11].

Сучасні тренди викладання клінічної фармакології в європейських країнах

У більшості європейських медичних шкіл клінічну фармакологію та терапію викладають як один або два окремі курси. Викликає занепокоєння те, що в деяких освітніх програмах педагогічне навантаження на дану дисципліну становить лише 1 % загального педагогічного навантаження [12]. Анкетування студентів Великої Британії виявило, що хоча викладання клінічної фармакології є високоякісним, його кількість замала [13]. Цим пояснювали те, що клініцисти після закінчення медичного університету часто мають обмежений досвід з деяких основоположних принципів клінічної фармакології, зокрема фармакокінетики [14]. Тому була запропонована парадигма VOICE, яка передбачала підтримку видимості (Visibility) спеціальності «клінічна фармакологія», створення її публічного іміджу та роз'яснення її привабливості для потенційних фахівців (Outreach), інтеграцію з іншими дисциплінами (Integration), охоплення занедбаних галузей (Coverage) та використання емісарів спеціальності (Emissaries), особливо молодих представників цієї дисципліни, для її популяризації як у сфері охорони здоров'я, так і загалом в суспільстві [14].

Британське фармакологічне товариство створило нову основну навчальну програму, яка містить 32 твердження про основні знання, 21 твердження про основні навички та 18 тверджень про основні ставлення [15].

У 2018 році Європейські експерти з клінічної фармакології та терапії досягли консенсусу щодо ключових результатів навчання [12]. Було запропоновано оцінювати знання з клінічної фармакології та терапії за 20 субкатегоріями, навички за 11 субкатегоріями, а основні ставлення – за 3 субкатегоріями (табл. 1).

Багато зусиль в європейських країнах було витрачено на інтеграцію викладання фармакології та клінічної фармакології з клінічними предметами [16]. Основними цілями визнано забезпечення балансу викладання та навчання в малих і великих групах, практичних занять та самонавчання. Вирішено, що більшість практичних занять мають будуватись на обговоренні клінічних випадків і розв'язанні проблем лікування, навчанні на основі конкретних випадків. Запропоновані такі форми навчання: написання звітів про клінічні випадки з аргументованим поясненням терапевтичної тактики; розгляд навичок призначення препаратів пацієнтам як частину комунікаційних навичок; оцінку результатів клінічних випробувань; семінари з призначення лікарських засобів. Студенти при цьому мають оволодіти такими навичками: співвідносити клінічні ознаки та симптоми захворювання з написанням рецептів; критично оцінювати варіанти лікування; заповнювати лист призначень стаціонарного пацієнта, подавати повідомлення про побічні реакції на лікарські засоби; проводити менеджмент взаємодії лікарських засобів.

Студенти-медики також навчаються використанню електронних ресурсів, зокрема для отримання інформації про ліки. Важливим інформаційним джерелом є Британський національний формуляр лікарських засобів, а також спеціалізовані сайти: Drug Bank (<https://go.drugbank.com/>), «LIVERTO» (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>), Hep Drug Interactions (<https://www.hep-druginteractions.org/checker>), Covid19 Drug Interactions (<https://www.covid19-druginteractions.org/>), Cancer Drug Interactions (www.cancer-druginteractions.org), як і комп'ютерне навчання.

Важливо, щоб програма з клінічної фармакології була чіткою та зрозумілою, інтегрованою поздовжньо в усю освітню професійну програму, починаючи якомога раніше [12]. Рекомендують на 2 і 3 курсах вивчати «основні принципи клінічної

фармакології», на 4 курсі – «інтегровану клінічну допомогу», на 5 курсі – «спеціальні призначення»; а на 6 курсі – «управління надзвичайними ситуаціями і токсичністю». Таким чином, на молодших курсах студент навчається здобувати нові знання і пояснювати механізми дії лікарських засобів. Ці базові принципи фармакології включені та інтегровані з предметами горизонтальних модулів перших років навчання. Другий крок передбачає застосування студентами цих знань в клінічних умовах для розвитку навичок раціонального призначення та вирішення терапевтичних проблем. Третій крок вимагає формування у студентів ставлення, необхідного для оцінки схем медикаментозної терапії та застосування нових лікарських засобів, а також для участі в прийнятті рішень щодо лікування. Це сприяє консолідації отриманих знань і навичок. «Спіральне» розташування вертикального модуля дозволяє повернутися до важливих тем, щоб спиратися на більш ґрунтовні та просунуті аспекти знань за останні роки навчання, наголошуючи на фармаконагляді та безпеці пацієнтів у терапевтичному процесі. Як приклад застосування спіральної схеми – використання препаратів, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). Із студентами 2 та 3 курсів викладач розглядає механізми дії та основні клінічні показання. Під час клінічної практики для студентів 4-го курсу викладач пропонує більш глибоко розглянути побічні реакції, взаємодію лікарських засобів та протипоказання, тоді як студенти 5-го курсу дізнаються більше про використання препаратів, націлених на РААС, у особливих популяціях пацієнтів, наприклад у геріатрії, при вагітності тощо. На 6 році навчання викладач пояснює токсичність препаратів, спрямованих на РААС, і їх використання при невідкладних станах.

Старі навчальні програми надто багато уваги приділяли теорії, у новій навчальній програмі зосереджують навчальний процес на переліку основних ліків, включаючи до 100 основних препаратів. Лікарські засоби вибирають, щоб висвітлити їхні фармакологічні властивості, підкреслюючи основні фармакокінетичні, фармакодинамічні та фармакотерапевтичні принципи, спрямовані на правильне використання лікарських засобів при лікуванні різних захворювань. На 4-му та 5-му курсах основна увага має приділятися поширеним побічним реакціям і протипоказанням, а на 6 курсі – невідкладним станам і антидотам. Основний перелік ліків упорядковують за системами органів разом із загальними клінічними станами, при

яких вони показані. Це підкреслює проблемно-орієнтований підхід до навчання, що допомагає розвинути глибоке розуміння клінічної фармакології та покращує інтеграцію в межах освітньої програми.

Доведено, що проблемно-орієнтовані методи навчання у студентів-медиків асоціюються із більш високим рівнем знань і навичок з призначення лікарських засобів, порівняно із традиційними. Активне навчання дозволяє студентам вивчати тему в контексті реальної проблеми, наприклад, обговорення клінічних випадків [10]. Для вдосконалення навичок студентів важливо, щоб вони брали участь у рольових іграх із симульованими пацієнтами, виписували призначення реальним пацієнтам під наглядом досвідченого клініциста.

Система оцінювання має бути надійною, обґрунтованою, здійсненою і прийнятною та мати позитивний вплив на навчальний процес. Важливо, щоб результати навчання були сумісні з навчальним середовищем та оцінювальною діяльністю протягом усієї медичної освітньої програми (конструктивне узгодження) [10].

Важливим кроком була оцінка результатів впровадження нової освітньої програми у єдиному іспиті [17]. Студенти оцінювались за всіма рівнями компетенції згідно піраміди Міллера (рис. 1).

В результаті було розроблено план інтегрованої контекстно-орієнтованої європейської освітньої програми з клінічної фармакології та терапії (рис. 2), що описує, коли і як можна викладати та оцінювати результати навчання протягом раннього (тобто 1-3 роки навчання в Європі та 1-2 роки в США) та в наступні роки (тобто 4-6 роки навчання в Європі та 3-4 роки в США) медичної освітньої програми [12].

Європейська асоціація клінічної фармакології та терапевтів залишається активною спільнотою вчених і багатопрофільних практиків, які мають хороші можливості для того, щоб протягом наступних 25 років добре служити охороні здоров'я, регулюванню, промисловості та багатьом іншим секторам, а також сприяти інноваціям у відкритті, оцінці та найкращому використанні лікарських засобів в Європі [18].

Аналіз результатів опитування 99 викладачів клінічної фармакології та терапії з 95 медичних навчальних закладів Європи дозволив встановити, що тридцять викладачів (30,3 %) ділилися або спільно створювали цифрові освітні ресурси [19].



Рис. 1. Піраміда Міллера та методи оцінювання

	Hajj & Umrah	Research & Evidence	Pathological sciences	Anatomy & Imaging	Clinical Skills	Use of Medicine	Professional Development	Family Health
Year 2: Fundamentals of clinical science - 1						Basic principles of clinical pharmacology - 1		
Year 3: Fundamentals of clinical science - 2						Basic principles of clinical pharmacology - 2		
Year 4: Clinical Practise -1						Integrated clinical care		
Year 5: Clinical Practise -2						Specific population prescribing		
Year 6: Pre-Internship						Emergency and toxicity management		

Рис. 2. Викладання клінічної фармакології в медичному закладі вищої освіти в інтеграції з фундаментальними та клінічними дисциплінами [1]

Перспективи викладання дисципліни «Клінічна фармакологія»

Результати сучасних досліджень доводять, що клінічна фармакологія дедалі більше включатиме використання великих обсягів даних. Будуть потрібні нові підходи для управління цією інформацією, аналізу, інтерпретації та перекладу її в корисні формати для прийняття рішень у розробці лікарських засобів і терапії [13]. Зокрема потрібна уніфікація великих обсягів інформації щодо фармакокінетики, фармакодинаміки, побічних реакцій та взаємодій лікарських засобів.

Серед перспективних напрямків розвитку освіти з клінічної фармакології – покращити видимість спеціальності, щоб підкреслити клінічну та економічну цінність, яку вона може принести галузі охорони здоров'я [8]. Причому інформація має бути розрахована не лише на лікарів та фармацевтів, але і бути спрямована на кожного громадянина.

Фахівці з клінічної фармакології мають бути готовими вирішувати зростаючі проблеми мультиморбідності та поліфармації, за необхідності координуючи призначення лікарів первинної та вторинної ланок охорони здоров'я. Тому в сфері

освіти велике значення має створення спільних із фахівцями фундаментальних та клінічних дисциплін навчальних курсів, наприклад, з основ клінічної фармакокінетики (спільно з кафедрою біохімії), фармакогенетики (спільно з кафедрою медичної генетики), психофармакології (спільно із кафедрою психіатрії) тощо. Потрібно забезпечити включення тестових завдань з клінічної фармакології (з профілактики та діагностики побічних ефектів лікарських засобів, з оцінки ризиків взаємодії лікарських засобів при поліфармації тощо) до ліцензованого інтегрованого іспиту «Крок-2. Медицина» та об'єктивованого структурованого клінічного іспиту. В межах безперервного професійного розвитку лікаря необхідно передбачити щорічне обов'язкове удосконалення компетентностей з клінічної фармакології через включення актуальних питань дисципліни в різні навчальні курси.

ВИСНОВКИ

Отже, в наш час клінічна фармакологія надає лікарю багато можливостей, зокрема розуміння та прогнозування факторів (наприклад, генетичних,

взаємодії лікарських засобів, особливостей харчування, звичок тощо), які можуть впливати на дозування лікарських засобів, ефективність та/або побічні ефекти.

Лікарські засоби випускник медичного закладу має вміти призначати раціонально (тобто ефективно, безпечно та економічно обгрунтовано).

REFERENCES

1. Alsanosi SA. A New Vision of Teaching Clinical Pharmacology and Therapeutics for Undergraduate Medical Students. *Advances in Medical Education and Practice*. 2022;13:567-575. DOI: 10.2147/AMEP.S359704.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/a-new-vision-of-teaching-clinical-pharmacology-and-therapeutics-for-un-peer-re> Viewed-fulltext-article-AMEP
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35656121/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9153941/>
2. Dankner R, Gabbay U, Leibovici L, Sadeh M, Sadetzki S. Implementation of a competency-based medical education approach in public health and epidemiology training of medical students. *Isr J Health Policy Res*. 2018;7(1):13. DOI: 10.1186/s13584-017-0194-8.
View at:
Publisher Site: <https://ijhpr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13584-017-0194-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463297/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5819693/>
3. Cadarin L, Suter N, Dante A, Williamson SN, Devetti A, Palese A. Self-directed learning competence assessment within different healthcare professionals and amongst students in Italy. *Nurse Educ Pract*. 2012;12(3):153-158. DOI: 10.1016/j.nepr.2011.10.013.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471595311001636>
4. Brinkman DJ, Tichelaar J, Okorie M, Bissell L, Christiaens T, Likic R, Mačiulaitis R, Costa J, Sanz EJ, Tamba BI, Maxwell SR, Richir MC, van Agtmael MA, Education Working Group of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT). Pharmacology and therapeutics education in the European Union needs harmonization and modernization: a cross-sectional survey among 185 medical schools in 27 countries. *Clin Pharmacol Ther*. 2017. 102(5):815-822. DOI: 10.1002/cpt.682.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.682>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28295236/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5655694/>
5. Viktorov O.P. [Clinical pharmacology: the main stages in the world and in Ukraine]. *Rational pharmacotherapy = Ratsional'na farmakoterapiya*. 2011; 20(3):5-16. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2011/3%2820%29/pages-5-16/klinichna-farmakologiya-golovni-etapi-v-sviti-ta-v-ukrayini>
6. Kovalenko VN, Kozhukhov SN. [Clinical pharmacology as a science: a role in modern medicine]. *Ukrainian Journal of Cardiology = Ukraïns'kiy kardiologichniy zhurnal*. 2017;1:11-15. [in Russian]
View at:
Publisher Site: <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/View/83>
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/318307835_Kliniceskaa_farmakologia_kak_nauka_rol_v_sovremennoj_medicine
7. Quesnelle KL, Zaveri NT, Schneid SD, Blumer JB, Szarek JL, Kruidering M, Lee MW. The importance of collaboratively designing pharmacology education programs. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 May;9(3):e00773. DOI: 10.1002/prp2.773
View at:
Publisher Site: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.773>
URL: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/prp2.773>
8. Walker L, Bennett F, Scourfield A, Payne R. The future of clinical pharmacology in the NHS. *Prescriber*. 2021; 32(2):20-23. DOI: 10.1002/psb.1893.
View at:
Publisher Site: <https://wchh.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/psb.1893>
9. Gulmez SE, Aydin V, Akici A. Footprints of Clinical Pharmacology in Turkey: Past, Present, and Future. *Clinical Therapeutics*. 2020; 42(2):351-362. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.12.014.
View at:
Publisher Site: [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(19\)30598-3/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(19)30598-3/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31955969/>

10. Brinkman DJ, Monteiro T, Monteiro EC, Richir MC, van Agtmael MA, Tichelaar J. Switching from a traditional undergraduate programme in (clinical) pharmacology and therapeutics to a problem-based learning programme. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 77(3):421-429. DOI: 10.1007/s00228-020-03027-3.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-03027-3>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098019/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7867513/>
11. Wenning L, Pillai GC, Knepper TC, Ilic K, Ali AM, Hibma JE. Clinical Pharmacology Worldwide: A Global Health Perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):946-951. DOI: 10.1002/cpt.2274.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.2274>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33893656/>
12. Brinkman DJ, Tichelaar J, Mokkink LB, Christiaens T, Likic R, Maciulaitis R, Costa J, Sanz EJ, Maxwell SR, Richir MC, van Agtmael MA, Education Working Group of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) and its affiliated Network of Teachers in Pharmacotherapy (NOTIP). Key Learning Outcomes for Clinical Pharmacology and Therapeutics Education in Europe: A Modified Delphi Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 104(2):317-325. DOI: 10.1002/cpt.962.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.962>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205299/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099198/>
13. Brouwer KLR, Schmidt S, Floren LC, Johnson JA. Clinical Pharmacology Education – The Decade Ahead. *Clin Pharmacol Ther*. 2020; 107(1): 37-39. DOI: 10.1002/cpt.1652.
View at:
Publisher Site: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1652>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709518/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6937203/>
14. Aronson J.A. How a VOICE for clinical pharmacology turns into a RECIPE for its development. *Transl Clin Pharmacol*. 2016; 24(1):1-6. DOI: 10.12793/tcp.2016.24.1.1
View at:
Publisher Site: <https://www.tcpharm.org/DOIx.php?id=10.12793/tcp.2016.24.1.1>
Researchgate: https://www.researchgate.net/publication/298328683_How_a_VOICE_for_clinical_pharmacology_turns_into_a_RECIPE_for_its_development
15. Wallace MJ, Zecharia A, Guilding C, Tucker S, McFadzean J. Developing a new undergraduate pharmacology core curriculum: The British Pharmacological Society Delphi Method. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(4):e00832. DOI: 10.1002/prp2.832.
View at:
Publisher Site: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.832>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34346189/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8334254/>
16. Kshirsagar NA, Bachhav SS, Kulkarni LA, Vijaykumar. Clinical pharmacology training in India: Status and need. *Indian Journal of Pharmacology*. 2013; 45(5): 429-434. DOI: 10.4103/0253-7613.117718
View at:
Publisher Site: <https://www.ijp-online.com/article.asp?issn=0253-7613;year=2013;volume=45;issue=5;spage=429;epage=433;aulast=Kshirsagar>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24130374/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793510/>
17. Donker EM, Brinkman DJ, Richir MC, Papaioannidou P, Likic R, Sanz EJ, Christiaens T, Costa JN, Ponti F, Böttiger Y, Kramers C, van Agtmael MA, Tichelaar J, Erasmus+ consortium EuroPE+ and the EACPT Education Working Group. The European Prescribing Exam: assessing whether European medical students can prescribe rationally and safely. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2022; 78(6):1049-1051. DOI: 10.1007/s00228-022-03301-6.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-022-03301-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243516/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9107449/>
18. Coleman JJ, Samer C, Zeitlinger M, van Agtmael M, Rongen GA, Marquet P, Simon T, Singer D,

Manolopoulos VG, Böttiger Y. The European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics – 25 years' young and going strong. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2019; 75(6):743-750. DOI: 10.1007/s00228-019-02690-5.

View at:

Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02690-5>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093706/>

19. Bakkum MJ, Richir MC, Papaioannidou P, Likic R, Sanz EJ, Christiaens T, Costa JN, Mačiulaitis R, Dima L, Coleman J, Tichelaar J, van Agtmael MA, Education Working Group of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics (EACPT) and its affiliated Network of Teachers in Pharmacotherapy (NOTIP). *EurOP²E*

– the European Open Platform for Prescribing Education, a consensus study among clinical pharmacology and therapeutics teachers. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2021; 77(8):1209-1218. DOI: 10.1007/s00228-021-03101-4.

View at:

Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-021-03101-4>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624120/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8275529/>

Article history:
Received: 17.09.2022
Revision requested: 22.09.2022
Revision received: 25.09.2022
Accepted: 27.09.2022
Published: 30.09.2022

TEACHING CLINICAL PHARMACOLOGY OF UNDERGRADUATE MEDICAL STUDENTS IN EUROPE: CURRENT TRENDS AND PROSPECTS. Review

Khaitovych M.V., Pinsky L.L., Temirova O.A., Potaskalova V.S., Saveliieva-Kulyk N.O., Polovinka V.O.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. Among the professional competencies, a graduate of a medical faculty should not only determine drugs for the treatment of typical diseases, but also be able to correct errors in prescribing; warn, identify and report adverse drug reactions; advise patients on the correct intake of drug, etc., providing effective, safe and economically justified pharmacotherapy. These professional competencies are acquired when studying the discipline «Clinical pharmacology».

Objective – to consider the current data on teaching of the discipline «Clinical pharmacology» to students of medical faculties in European institutions of higher education.

Methods. Analysis of data presented in PubMed using the keywords «clinical pharmacology», «undergraduate education», «medical».

Results. Clinical pharmacology, as an educational discipline, is based on the data of evidence-based medicine and modern treatment standards, but at the same time teaches the personalized use of drugs (based on deep knowledge of pharmacokinetics and pharmacogenetics), while the patient receives the «right» drug, in the «right» dose, which allows you to minimize the risk of side effects and reduce adherence to therapy. Every £1 invested in clinical pharmacology saves £6 by reducing prescribing errors and adverse drug reactions, tackling polypharmacy and more.

In 2018, European experts in clinical pharmacology and therapeutics reached a consensus on the key learning outcomes of students of medical faculties, – 34 competencies were developed (knowledge with 20 subcategories, skills with 11 subcategories, attitudes – with 3 subcategories), a plan for an integrated context-oriented European educational program in clinical pharmacology and therapy.

Conclusions. The developed system of problem-oriented, integrated into the educational program of medicine, study of «Clinical pharmacology and therapy» in European institutions of higher education allows to ensure a uniform standard of prescription of drugs by graduates of medical faculties.

Keywords: clinical pharmacology, undergraduate studies, medical faculty.

ДЛЯ ПОТАТОК