

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X
UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

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

НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ
ВИДАННЯ

УКРАЇНСЬКИЙ
НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ
ЖУРНАЛ

Видання індексується
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

ISSN 2786-6661eISSN 2786-667X

Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical
University

THEORETICAL AND PRACTICAL
EDITION

UKRAINIAN
SCIENTIFIC
MEDICAL YOUTH
JOURNAL

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

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

Журнал внесено до переліку фахових видань.
Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Реєстраційне свідоцтво KB № 17028-5798ПР.
Рекомендовано Вченою Радою НМУ
імені О.О.Богомольця
(протокол №2 від 29.02.2024р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.

Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори,

а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.

Передрук можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело.

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

Founder – Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

**The Journal is included in the list of
professional publications in Medical
and pharmaceutical Sciences**

(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council
of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №2 of 29.02.2024)

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

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

Reprint is possible with consent
of the editorial board and reference.

Research materials accepted
for publishing must meet
the publication requirements of this edition.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Члени редакційної колегії:

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

EXECUTIVE BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

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

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
“ACTUAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTERNAL DISEASES
IN PRACTICE OF INTERNISTS BASED ON UPDATED FOREIGN
AND UKRAINIAN GUIDELINES”
IS DEDICATED TO THE MEMORY AND 100th ANNIVERSARY OF THE BIRTH
OF THE OUTSTANDING SCIENTIST-CLINICIAN AND TEACHER O.Y. HRYTSYUK
October 24-25, 2023

ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ
В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНТЕРНІСТА НА ОСНОВІ ОНОВЛЕНИХ
ЗАКОРДОННИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ»,
ПРИСВЯЧЕНА ПАМ'ЯТІ ТА 100-РІЧЧЮ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ
ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО-КЛІНІЦИСТА ТА ПЕДАГОГА О.Й.ГРИЦЮКА
24-25 жовтня 2023 року

Associations of hypertension with clinical and instrumental characteristics in the ukrainian cohort of patients hospitalized for COVID-19 <i>Honchar Oleksii, Ashcheulova Tetiana</i>	
Асоціації гіпертонічної хвороби з клініко-інструментальними характеристиками в українській когорті госпіталізованих хворих на COVID-19 <i>Гончарь Олексій, Ащеулова Тетяна</i>	9
Fecal short chain fatty acids role in atrial fibrillation paroxysm pathogenesis through coronary artery disease patients <i>Melnychuk Iryna, Lyzogub Viktor</i>	
Роль фекальних коротколанцюгових жирних кислот в патогенезі пароксизму фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця <i>Мельничук Ірина, Лизогуб Віктор</i>	18
Indicators of intracardiac haemodynamics in patients with chronic coronary syndrome with concomitant coronavirus disease (COVID-19) <i>Netiazhenko Vasil, Mostovyi Serhii, Potashov Serhii, Safonova Olga</i>	
Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на хронічний коронарний синдром при супутній коронавірусній хворобі (COVID-19). <i>Нетяженко Василь, Мостовий Сергій, Поташов Сергій, Сафонова Ольга</i>	26
Instrumental parameters of bone mineral density in postmenopausal women: combined use of ultrasound densitometry and the FRAX model <i>Myhal Viktoriia</i>	
Інструментальні параметри мінеральної щільності кісткової тканини жінок постменопаузального віку: комплексне застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX <i>Мигаль Вікторія</i>	38

Myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis in the speckle-tracking echocardiography and its relationship with the clinical characteristics of the disease

Uzun Kateryna, Batushkin Valeriy, Gnylorybov Andriy, Uzun Dmytro, Krivosheya Alina, Potapov Yuriy

Дисфункція міокарда у хворих на ревматоїдний артрит при спекл-трекінг ехокардіографії та її зв'язок з клінічними характеристиками захворювання

Узун Катерина, Батушкін Валерій, Гнилорібов Андрій, Узун Дмитро, Кривошея Аліна, Потапов Юрій

44

Polymorphism rs1799983 of the eNOS gene in patients with type 2 diabetes mellitus

Savicheva Kateryna, Nesen Andrii, Semenovych Polina

Поліморфізм rs1799983 гена ендотеліальної синтази оксиду азоту у хворих на цукровий діабет 2 типу

Савічева Катерина, Несен Андрій, Семенових Поліна

55

Study of the effect of different drug treatment strategies in patients with hypertension

Rekovets Oksana, Sirenko Yuriy, Progonov Sergey

Вивчення впливу різних стратегій медикаментозного лікування у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Рековець Оксана, Сіренко Юрій, Прогонов Сергій

61

The pattern of back pain: from spondyloarthritis to lymphoma

Mulyk Kateryna, Dzhus Marta, Karasevska Tetyana, Liubarets Tetyana

Патерн болю у спині: від спондилоартриту до лімфоми

Мулик Катерина, Джус Марта, Карасевська Тетяна, Любарець Тетяна

76

The value of diagnostic procedures for essential hypertension control after an early recovery period of hemorrhagic stroke (literature review)

Tkachyshyn Oleksandr, Bespalova Vladyslava

Значення діагностичних заходів для контролю гіпертонічної хвороби після раннього відновного періоду геморагічного інсульту (огляд літератури)

Ткачишин Олександр, Беспалова Владислава

84

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

CPCT image combination algorithm for 3D cephalometry

Burlakov Pavlo

Алгоритм об'єднання знімків конусно-променевої комп'ютерної томографії для трьох вимірної цефалометрії

Бурлаков Павло

92

**Influence of the angle of dental implant placement
on the stress-strain state of the jaw**

Musiienko Olha, Parii Vitalii, Morhun Oleksii, Koval Viktor

**Вплив кута встановлення дентальних імплантатів
на напружено-деформований стан щелепи**

Мусієнко Ольга, Парій Віталій, Моргун Олексій, Коваль Віктор

98

Physical therapy for injuries of the temporomandibular joint

Kosharna Anastasiia, Khudetskyu Igor, Mykhalchenko Serhii

Фізична терапія при ураженнях скронево-нижньощелепного суглобу

Кошарна Анастасія, Худецький Ігор, Михальченко Сергій

105

MEDICINE / МЕДИЦИНА

**Analysis of traditional physical therapy programs
after myocardial infarction using evidence-based medicine approaches**

Khvesyuk Larysa, Antonova-Rafi Yuliia

**Аналіз традиційних програм фізичної терапії після інфаркту міокарда
з використанням підходів доказової медицини**

Хвесик Лариса, Антонова-Рафі Юлія

111

**Assessment of quality of life in patients with celiac disease
and non-celiac gluten sensitivity on a gluten-free diet before
and during the war in Ukraine**

Denesyuk Oleg, Gubska Olena

**Оцінка якості життя хворих на целиацію
та непереносимість глютену
без целиакії на безглютенівій дієті до та під час війни в Україні**

Денесюк Олег, Губська Олена

118

**Clinical case of treatment of septic defect
of bone and soft tissues of the lower leg**

Baida Maxim, Rushay Anatoliy, Martynchuk Oleksandr

**Клінічний випадок лікування септичного дефекту кісткових
та м'яких тканин гомілки**

Байда Максим, Рушай Анатолій, Мартинчук Олександр

125

**Comparison of methods of non-mechanical pressure measurement
in the cuff of an endotracheal tube**

Sadovyi Valentyn, Kuchyn Iurii

Вибір методу садації при проведенні діагностичної бронхоскопії

Садовий Валентин, Кучин Юрій

128

**Features of building physical therapy programs to improve mobility
in the cervical-thoracic spine**

Kravchenko Tamara, Antonova-Rafi Yuliia

Особливості побудови програм фізичної терапії для покращення мобільності в шийно-грудному відділі хребта <i>Кравченко Тамара, Антонова-Рафі Юлія</i>	134
Innovative features of the modern role of artificial intelligence in surgery <i>Bilodid Vladyslav, Welgan Katarzyna</i>	
Інноваційні особливості сучасної ролі штучного інтелекту в хірургії <i>Білодід Владислав, Welgan Katarzyna</i>	143
Methods of examination in physical therapy, and occupational therapy of people after stroke (clinical case) <i>Homola Alona</i>	
Методи обстеження у фізичній терапії, ерготерапії осіб після інсульту (клінічний випадок) <i>Гомола Альона</i>	151
Pilonidal disease: comparative analysis of leading professional organizations clinical guidelines <i>Byk Pavlo, Bilianskyi Leonid, Burka Anatolii</i>	
Пілонідальна хвороба: порівняльний аналіз клінічних настанов провідних фахових організацій <i>Бик Павло, Білянський Леонід, Бурка Анатолій</i>	162
Scientific substantiation of conceptual directions of development of the system of donation and transplantation <i>Kovtun Gavrylo, Kaniura Oleksandr</i>	
Наукове обґрунтування концептуальних напрямів розвитку системи донорства та трансплантації органів в регіонах України <i>Ковтун Гаврило, Канюра Олександр</i>	169
The current state of the problem of cervical screening <i>Shumilina Tetiana, Korchynska Oksana, Khashcha Ivan, Mitsoda Roman</i>	
Сучасний стан проблеми цервікального скринінгу <i>Шуміліна Тетяна, Корчинська Оксана, Хаща Іван, Міцода Роман</i>	175
The prognostic significance of fibroblast growth factor-23 in predicting complications of type 2 diabetes mellitus, especially when associated with obesity <i>Marchenko Anastasia, Pasiieshvili Lyudmila</i>	
Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням <i>Марченко Анастасія, Пасієшвілі Людмила</i>	185

**Analysis of the quality of provision of physical therapy services
in a children's preschool**

Ulyana Prysiazhnyk, Andriy Vovkanych

**Аналіз якості надання послуг фізичної терапії
в дитячому дошкільному закладі**

Присяжнюк Уляна, Вовканич Андрій

..... 192

**Justification of Intensive care management of children
with severe COVID19 (a case study)**

*Tkachuk Roman, Koloskova Olena, Garas Mykola, Bilous Tetyana, Gurina Iryna,
Polishchuk Andrii, Antoniichuk Viktoriia*

**Обґрунтування комплексної інтенсивної терапії
тяжкого перебігу COVID-19 у дітей (випадок з практики)**

*Ткачук Роман, Колоскова Олена, Гарас Микола, Білоус Тетяна, Гурина Ірина,
Поліщук Андрій, Антонійчук Вікторія*

..... 208

**Study of the spectrum and antibiotic sensitivity
of the respiratory tract microbiota of newborns with infectious complications during
long-term mechanical lung ventilation**

Levchenko Bohdan

**Дослідження спектру та антибіотикочутливості мікробіоти дихальних шляхів
новонароджених з інфекційними ускладненнями
при тривалій штучній вентиляції легень**

Левченко Богдан

..... 216

UKRAINIAN SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
“ACTUAL ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF INTERNAL DISEASES IN
PRACTICE OF INTERNISTS BASED ON UPDATED FOREIGN
AND UKRAINIAN GUIDELINES”

IS DEDICATED TO THE MEMORY AND 100th ANNIVERSARY OF THE BIRTH
OF THE OUTSTANDING SCIENTIST-CLINICIAN AND TEACHER O.Y. HRYTSYUK

October 24-25, 2023

ВСЕУКРАЇНСЬКА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ
В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-ІНТЕРНІСТА НА ОСНОВІ ОНОВЛЕНИХ
ЗАКОРДОННИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ»,
ПРИСВЯЧЕНА ПАМ'ЯТІ ТА 100-РІЧЧЮ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ
ВИДАТНОГО ВЧЕНОГО-КЛІНІЦИСТА ТА ПЕДАГОГА О.Й.ГРИЦЮКА
24-25 жовтня 2023 року

UDC: 616.12-008.331.1:[616.98:578.834COVID19]-071/-072 (477)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.9-17](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.9-17)

Received: October 11, 2023

Accepted: February 19, 2024

Асоціації гіпертонічної хвороби з клініко-інструментальними характеристиками в українській когорті госпіталізованих хворих на COVID-19

Гончарь Олексій, Ащеулова Тетяна

Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Adress for correspondence:

Honchar Oleksii

E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Анотація: синдром довгого COVID-19 спричиняє довготривалі обмеження активності та працездатності у значній кількості реконвалесцентів, ризик чого вищий серед пацієнтів, які потребували госпіталізації. Фенотипізація хворих на COVID-19 на підставі вивчення ролі найпоширеніших коморбідностей у формуванні ризиків незадовільного виходу в гостру фазу та розвитку постковідного синдрому може бути використана для підвищення ефективності прогнозування перебігу захворювання. Мета: дослідити вплив гіпертонічної хвороби (ГХ) на особливості клінічного перебігу COVID-19 у госпіталізованих хворих, а також вираженість резидуальних функціональних порушень і ознак легеневого ураження на момент виписки. Матеріал і методи: обстежений 221 госпіталізований хворий на COVID-19 (вік 53,4±13,6 років, 53% жінок) у термін 1-2 дні перед випискою. Протокол обстеження включав збір анамнезу і аналіз медичної документації з метою ретроспективного аналізу особливостей клінічного перебігу гострої фази захворювання, УЗД легень, пробу з реактивною гіперемією плечової артерії, а також тест 6-хвилинної ходи. Результати: найчастішими виявленими коморбідностями в когорті дослідження виявилися ГХ, ожиріння та ЦД 2 типу, які були наявні у 40%, 38% та 10% учасників,

відповідно. Пацієнти з супутньою ГХ були старші ($57,8 \pm 11,8$ проти $50,7 \pm 13,9$ років, $p < 0,001$) та мали вищий ІМТ ($31,7 \pm 5,3$ проти $31,7 \pm 5,3$ кг/м², $p < 0,001$), частоту ожиріння (59% проти 25%, $p < 0,001$) та ЦД 2 типу (21% проти 2%, $p < 0,001$), проте співставні з нормотензивними учасниками лабораторні параметри, об'єктивні інструментальні показники ураження легеневої паренхіми (за даними КТ і УЗД легень), ендотеліальної функції, рівні сатурації капілярної крові під час гострої фази захворювання і на момент виписки, а також стандартизовану за показниками віку та антропометричними параметрами дистанцію 6-хвилинної ходи ($67,4 \pm 10,5$ % проти $69,5 \pm 13,6$ %, $p > 0,05$). Висновки: госпіталізовані хворі на COVID-19 із супутньою гіпертонічною хворобою мали старший вік, більшу частоту ожиріння та цукрового діабету 2 типу порівняно з нормотензивними учасниками, не відрізняючись при цьому за параметрами лабораторного профілю (включаючи маркери системного запалення, протромботичної активації, ниркової функції та ураження печінки), рівнем пульмонального ураження за даними КТ та УЗД легень, а також ендотеліальної вазодилатації в пробі з реактивною гіперемією плечової артерії. Виявлене зниження дистанції 6-хвилинної ходи у пацієнтів із ГХ пояснювалося наявними віковими та антропометричними відмінностями.

Ключові слова: COVID-19, госпіталізація, гіпертонічна хвороба, ультразвукове дослідження легень, проба з реактивною гіперемією, тест 6-хвилинної ходи.

Актуальність

Незважаючи на позитивну динаміку захворюваності та смертності від COVID-19 протягом 2023 р., що відображає успіх глобальної кампанії вакцинації, перед системами охорони здоров'я всього світу постає нова проблема, а саме велика популяція осіб, які перенесли гостре симптомне захворювання (в Україні таких, лише за даними офіційної статистики, налічується понад 5,5 млн осіб (www.worldometers.info). Значення цієї проблеми пов'язане з нетипово високою, порівняно з іншими пост-вірусними синдромами, частотою тривалої персистенції симптомів захворювання. За даними різних авторів, частка пацієнтів, що продовжують мати скарги через 4 тижні від початку гострої фази (сценарій, що отримав назву «Довгий COVID»), становить від 5 до 37% в загальній популяції, серед тих же пацієнтів, хто потребував госпіталізації у профільне відділення/блок інтенсивної терапії, цей рівень може складати до 76/81% (Gyongyosi et al., 2022). Більш того, протягом останнього року активно обговорюється проблема хронізації означеного стану: ранні дослідження показали, що серед хворих, які залишалися симптомними у термін 2 міс. від початку захворювання, шанс повного відновлення до терміну 1 рік становив всього 10-20% (Tran, Porcher, Pane, & Ravaud, 2022); за

даними ж нещодавнього великого дослідження, неповне відновлення у термін 12 місяців від появи симптомів продовжують відмічати близько 50% пацієнтів (Hastie et al., 2022) – для опису такого варіанту перебігу захворювання Rapucci та співавт. влучно запропонували термін «Дуже довгий COVID» (Rapucci et al., 2023).

Синдром «Довгого COVID-19» характеризується вкрай складною структурою, налічуючи більш ніж 200 описаних симптомів (Gyongyosi et al., 2022). З огляду на те, що ряд найчастіших його проявів (патологічна втомлюваність, задишка, когнітивні та нейропсихіатричні розлади, больовий синдром варіабельної локалізації) можуть спричиняти тривалий інвалідизуючий вплив, актуальним є якомога ранніше виявлення пацієнтів із високим ризиком затяжного перебігу захворювання з метою інтенсифікації профілактичних заходів (які на сьогодні обмежуються програмами реабілітації).

В якості предикторів розвитку «Довгого COVID» у гостру фазу виступають ряд лабораторних маркерів, що відображають активність системного запалення, похилий вік, жіноча стать, тяжкість та тривалість перебігу гострої фази захворювання, а також наявні коморбідності (M. Garg et al., 2021). У той же час, існує зворотня залежність між тяжкістю

COVID-19 та точністю прогнозування ризику його хронізації, що значно обмежує інформативність наявних на сьогодні прогностичних підходів у осіб із нетяжким перебігом захворювання.

З огляду на те, що гіпертонічна хвороба (ГХ), поряд із ожирінням, є одним із найчастіших коморбідних станів, який мають до половини хворих із COVID-19, доцільним є вивчення ролі ГХ в контексті фенотипування популяції госпіталізованих пацієнтів з гострою коронавірусною хворобою (які мають найвищий ризик формування постковідного синдрому) з метою оптимізації прогнозування розвитку «Довгого COVID».

Мета

Дослідити асоціації між анамнезом гіпертонічної хвороби та клініко-лабораторними й інструментальними характеристиками в когорті госпіталізованих хворих на COVID-19.

Матеріал і методи

Всього був обстежений 221 пацієнт, які проходили стаціонарне лікування з приводу гострої коронавірусної хвороби на базі КНП «Міська клінічна лікарня №13» ХМР, що була віднесена до закладів першої ланки надання медичної допомоги при COVID-19. Критеріями включення до дослідження були вік > 18 років, госпіталізація з діагнозами «COVID-19» або «Негоспітальна пневмонія» та етіологія SARS-CoV-2, що була підтверджена методом ПЛР.

Критеріями виключення з дослідження служили:

- хронічна серцева недостатність стадії D;
- гостра серцева недостатність;
- перенесений інфаркт міокарда будь-якої давнини;
- персистуюча або постійна форма фібриляції передсердь;
- мозковий інсульт протягом останніх 6 місяців;
- встановлений діагноз вторинної або тяжка неконтрольована артеріальна гіпертензія (яка визначалася як рівень САТ ≥ 180 та/або ДАТ ≥ 110 мм рт.ст. на момент обстеження);
- значущі клапанні вади серця (які визначалися як щонайменше помірний кла-

панний стеноз та/або щонайменше помірний/тяжка клапанна регургітація);

- активна онкологічна або системна аутоімунна патологія;
- загострення хронічних запальних процесів чи гострі запальні захворювання;
- вагітність;
- неспроможність надати інформовану згоду на участь;
- збережена залежність від суплементування кисню на момент виписки.

Протягом періоду госпіталізації пацієнтам, які надали згоду на участь у дослідженні, виконувалися рутинні лабораторні методи дослідження, що включали в себе клінічний аналіз крові та сечі, визначення рівню глюкози крові, креатиніну та печінкових ферментів. Додатково хворим визначався сироватковий рівень інтерлейкіну-6, Д-димеру, феритину, прокальцитоніну та С-реактивного протеїну за стандартними методиками.

Основне обстеження виконувалося наприкінці періоду госпіталізації (в типовому випадку за 1-2 дні до виписки), після досягнення стабілізації клінічного стану хворого (що визначалося як стале утримання рівню сатурації капілярної крові киснем $[SpO_2] > 93\%$ на кімнатному повітрі) та клінічних критеріїв епідемічної безпеки (а саме відсутності симптомів гострої респіраторної хвороби та лихоманки протягом щонайменше 3 діб, починаючи з 10-го дня від появи перших симптомів захворювання (WHO, 2021).

Протокол візиту включав в себе:

- Збір анамнезу та аналіз медичної документації з фіксацією демографічних характеристик пацієнта, даних про симптоми та історію захворювання, проведене лікування, а також результатів комп'ютерного томографічного дослідження органів грудної клітки з визначенням об'єму залучення в патологічний процес легеневої паренхіми з використанням спрощеної шкали RALE за Вонг та співавт. (Wong et al., 2020);
- Антропометричні виміри – зріст і вага з розрахунком індексу маси тіла, окружність талії;
- Тест 6-хвилинної ходи (6ХХТ), що виконувався за стандартною методикою Аме-

риканського торакального товариства (A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F. Laboratories, 2002) у власному темпі, без розігріву, пробного проходження дистанції та нестандартних заохочувань учасника протягом тесту, з використанням треку довжиною 20 м;

- Трансторакальне ехокардіографічне дослідження, що включало в себе морфометрію камер серця та оцінку діастолічного наповнення лівого шлуночка згідно рекомендацій Європейської асоціації з серцево-судинної візуалізації / Американського товариства ехокардіографії (Lang et al., 2015; Nagueh et al., 2016);
- Пробу з реактивною гіперемією плечової артерії, що виконувалася за класичною методикою Селермайера-Соренсена з компресією плечової артерії (Celermajer et al., 1992);
- Ультразвукове дослідження легень за BLUE-протоколом (Guarracino et al., 2021) з підрахунком кумулятивної кількості В-ліній та субплевральних консолидацій.

Статистична робота отриманих даних виконувалася з використанням пакету програмного забезпечення StatSoft STATISTICA Version 12. Розподіл даних оцінювали за допо-

могою тесту Шапіро-Вілка. Для всіх змінних описова статистика представлена як середнє арифметичне \pm стандартне відхилення (SD) або медіана [міжквартильний діапазон] для нормального та асиметричного розподілу, відповідно. Категоріальні змінні представлені як кількість (відсотки). Міжгрупові порівняння безперервних змінних проводилися з використанням t-критерію для незалежних вибірок для нормально розподілених і U-критерію Манна-Уїтні – для асиметрично розподілених параметрів; критерій χ^2 використовувався для порівняння бінарних і категоріальних змінних. Наявні відмінності вважалися достовірними за рівню значущості $P < 0,05$.

Результати

Середній вік обстежених пацієнтів склав $53,4 \pm 13,6$ років; розподіл учасників за статтю включав 53% жінок і 47% чоловіків. Діагноз гіпертонічної хвороби до моменту початку COVID-19 був встановлений у 88 (39,8%) осіб, ожиріння за даними антропометричних вимірів на момент обстеження було наявне у 85 (38,4%) обстежених, анамнез цукрового діабету 2 типу мав 21 (9,5%) пацієнт. Порівняльна характеристика підгруп учасників із анамнезом ГХ та без такого наведена в табл. 1.

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежених хворих на COVID-19 у залежності від наявності ГХ

Параметри	COVID-19 без ГХ	COVID-19 та ГХ	Рівень значущості P
Вік, р	$50,7 \pm 13,9$	$57,8 \pm 11,8$	$< 0,001$
Жіноча стать, n (%)	70 (53)	47 (53)	$> 0,05$
Зріст, см	$169,3 \pm 8,7$	$170,5 \pm 9,8$	$> 0,05$
Вага, кг	$78,9 \pm 15,8$	$92,9 \pm 19,3$	$< 0,001$
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	$27,4 \pm 4,4$	$31,7 \pm 5,3$	$< 0,001$
Ожиріння, n (%)	33 (25)	52 (59)	$< 0,001$
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	2 (2)	19 (21)	$< 0,001$
Паління, n (%)	18 (14)	18 (20)	$> 0,05$
Мінімальна SpO ₂ за час хвороби, %	$88,1 \pm 7,3$	$88,3 \pm 7,7$	$> 0,05$
Залучення легеневої паренхіми за даними КТ, %	$30,1 \pm 17,0$	$35,8 \pm 23,7$	$> 0,05$
Лікування			
Киснева підтримка, n (%)	82 (62)	45 (51)	$> 0,05$
Дексаметазон, n (%)	119 (89)	75 (85)	$> 0,05$
Ремдесивір, n (%)	79 (59)	25 (28)	$< 0,001$

Прим. ГХ – гіпертонічна хвороба, SpO₂ – сатурація капілярної крові киснем, КТ – комп'ютерна томографія.

Як видно з таблиці, хворі на COVID-19 з ГХ були старшими за нормотензивних пацієнтів, при цьому статевий розподіл був ідентичний в обох групах. Маючи співставний зріст, пацієнти з супутньою ГХ характеризувалися вірогідно вищою вагою, що транслювалося у вищі значення ІМТ та високу частоту супутнього ожиріння, яке (незважаючи на втрату ваги під час госпіталізації, що спостерігалася у більшості пацієнтів) було виявлене в 59% хворих порівняно з 25% в нормотензивній когорті, $p < 0,001$. Очікувано з огляду на описані залежності, розповсюдженість цукрового діабету 2 типу також була вищою у хворих із супутньою ГХ, при цьому кількість курців була співставною в обох групах. Незважаючи на ідентичні середні показники мінімальної SpO_2 під час захворювання (що типово реєструвалася при первинному огляді під час госпіталізації), що транслювалися в близьку частку пацієнтів, які потребували кисневої підтримки, пацієнти без супутньої ГХ частіше отримували в схемі лікування ремдесивір.

Характеристика учасників дослідження за рівнем лабораторних маркерів, що характеризували інтенсивність системної запальної відповіді, протромботичної активації, ниркової функції та ушкодження печінки наведена в табл. 2.

Як видно з таблиці, хворі обох груп характеризувалися схожим лабораторним про-

філем; особливо слід відмітити співставний рівень креатиніну та розрахункової ШКФ, незважаючи на старший вік і більшу розповсюдженість в гіпертензивній когорті ожиріння та цукрового діабету 2 типу.

Ультразвукове дослідження легень продемонструвало відсутність вірогідної різниці між групами за показниками кумулятивної кількості В-ліній і субплевральних консолидацій – див. рис. 1. Аналогічним чином, пацієнти з супутньою ГХ та без такої мали співставний приріст діаметру плечової артерії в пробі з реактивною гіперемією (що становив відповідно $11,0 \pm 6,2$ проти $11,9 \pm 4,9$ %, $p > 0,05$), сигналізуючи таким чином про переважання ролі COVID-19-опосередкованого ураження у формуванні ендотеліальної дисфункції в учасників дослідження.

Дистанція 6-хвилинної ходи були вірогідно меншою в підгрупі хворих із супутньою ГХ; у той же час, стандартизація отриманих результатів за віком, зростом і вагою з розрахунком досягнутого проценту від належної відстані нівелював означені зміни: в обох групах дослідження отримані результати були значно знижені порівняно з очікуваними – див. рис. 2.

Обговорення

Представлена стаття звітує про виявлені асоціації між наявністю анамнезу ГХ та особливостями клінічного, лабораторного та

Таблиця 2. Лабораторні параметри обстежених хворих на COVID-19

Параметри	COVID-19 без ГХ	COVID-19 та ГХ	Рівень значущості P
Інтерлейкін-6, пг/мл	11,5 [3,1; 38,8]	9,0 [3,1; 18,7]	> 0,05
С-реактивний пептид, мг/л	24 [7; 57]	21 [7; 55]	> 0,05
ШОЕ, мм/год	$30,8 \pm 13,0$	$30,1 \pm 14,8$	> 0,05
Лейкоцити, $\times 10^9$ /мл	9,5 [7,7; 12,1]	7,2 [5,6; 9,5]	< 0,001
Прокальцитонін, нг/мл	0,06 [0,03; 0,13]	0,07 [0,05; 0,08]	> 0,05
Д-дімер, нг/мл	290 [154; 501]	234 [156; 510]	> 0,05
Феритин, нг/мл	321 [129; 835]	455 [292; 757]	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	$104,5 \pm 22,8$	$101,1 \pm 21,5$	> 0,05
ШКФ, мл/хв./1,73м ²	$64,9 \pm 17,5$	$65,9 \pm 20,5$	> 0,05
Аланінамінотрансфераза, од./л	43 [29; 78]	50 [20; 62]	> 0,05
Аспаргатамінотрансфераза, од./л	38 [28; 56]	36 [20; 47]	> 0,05

Прим. ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів, ШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за рівнянням СКД-ЕПІ.

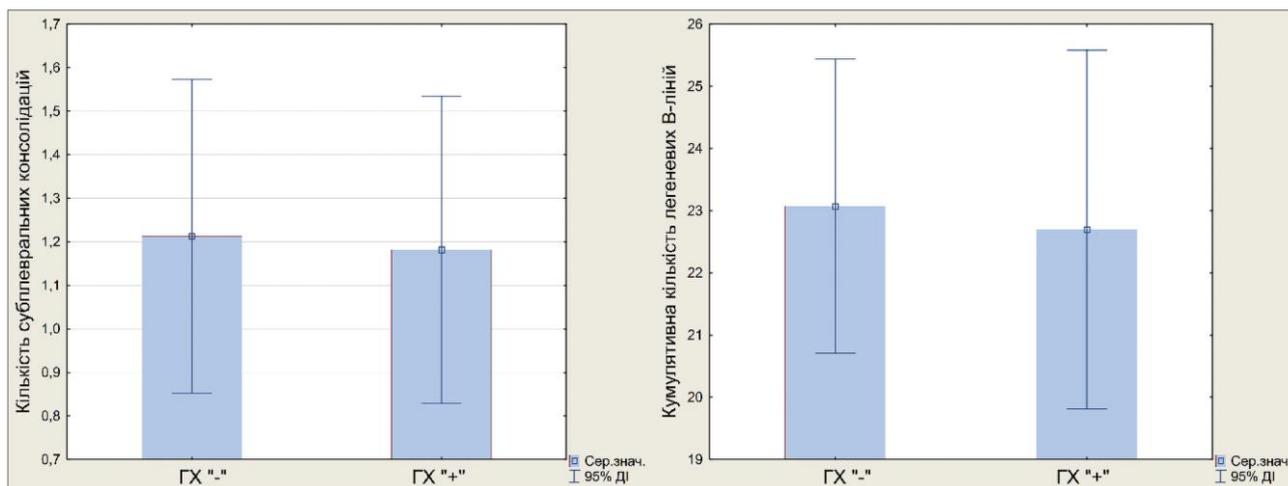


Рис. 1. Параметри ультразвукового дослідження легень у хворих на COVID-19 у залежності від наявності ГХ

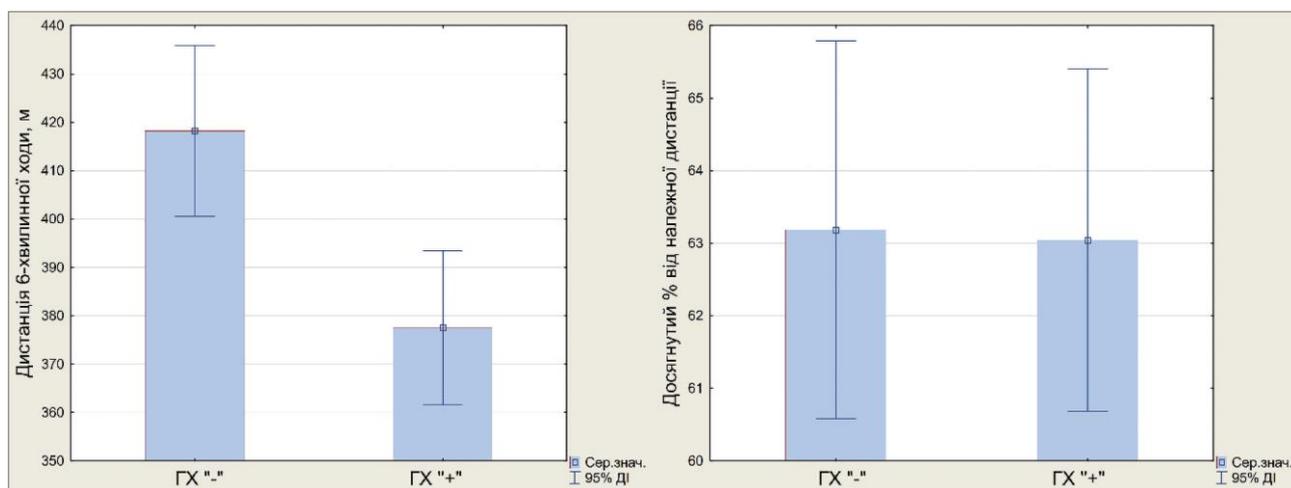


Рис. 2. Результати тесту 6-хвилинної ходи у хворих на COVID-19 з та без ГХ

інструментального профілю в українській когорті госпіталізованих пацієнтів із гострою коронавірусною хворобою COVID-19.

Найчастішими виявленими коморбідностями в когорті дослідження виявилися ГХ, ожиріння та цукровий діабет 2 типу, які були наявні у 40%, 38% та 10% учасників, відповідно, що відповідало раніше описаному рівню розповсюдженості означених станів серед хворих на COVID-19, які потребували госпіталізації (S. Garg et al., 2020; Hu et al., 2020; Richardson et al., 2020). Пацієнти з супутньою ГХ були старші та мали вищий ІМТ, результатом чого був значний перетин підгруп пацієнтів із ГХ та ожирінням (див. рис. 3), а також співставні з нормотензивними учасниками лабораторні параметри. В цьому контексті

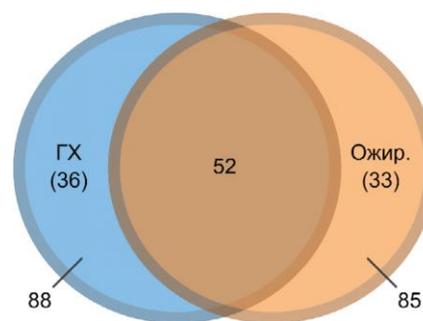


Рис. 3. Взаємозв'язок ГХ та ожиріння в когорті госпіталізованих хворих на COVID-19 (абс. кількість хворих)

заслуговує на увагу близький середній рівень ШКФ в обох групах незважаючи на вищий ризик гіпертензивної та діабетичної нефропатії, а також очікуване вік-асоційоване зниження

показників серед пацієнтів із супутньою ГХ; означений феномен міг непрямо свідчити про більшу вираженість COVID-19-асоційованого зниження ниркової функції у молодших пацієнтів, що потребує більш детального вивчення.

Незважаючи на старший вік та більш значущий тягар супутніх захворювань, об'єктивні інструментальні показники ураження легеневої паренхіми (за даними КТ і УЗД легень), а також піковий рівень десатурації капілярної крові під час гострої фази захворювання були співставні між групами. Результатом означеного факту була відсутність різниці у результатах тесту 6-хвилинної ходи після стандартизації пройденої дистанції за показниками віку та антропометричних параметрів.

Незважаючи на часте згадування про роль ГХ (разом із іншими коморбідними станами) в якості предиктора перебігу COVID-19, проведений аналіз відкритих літературних джерел не дозволив ідентифікувати виконаних раніше фокусних досліджень, які були б присвячені висвітленню особливостей клінічного перебігу захворювання у хворих на ГХ. Перспективами подальших досліджень у нашій когорті пацієнтів є детальна ехокардіографічна характеристика обстежених хворих у порівнянні з підбіркою за ознаками статі, віку, зросту та ваги групою контролю в короткостроковій динаміці спостереження після виписки; вивчення динаміки відновлення фізичного функціонального статусу та розршення симптомів в динаміці коротко- і довгострокового спостереження; виявлення предикторів незадовільного відновлення, а також вивчення прогностичної ролі у даному контексті ГХ.

Висновки

Госпіталізовані хворі на COVID-19 із супутньою гіпертонічною хворобою мали старший вік, більшу частоту ожиріння та цукрового діабету 2 типу порівняно з нормотензивними учасниками, не відрізняючись при цьому за параметрами лабораторного профілю (включаючи маркери системного запалення, протромботичної активації, ниркової функції та ураження печінки), рівнем пульмонального ураження за даними КТ та УЗД легень, а також ендотеліязалежної вазодилатації в пробі з реактивною гіперемією плечової артерії. Виявлене зниження дистанції 6-хвилинної ходи у пацієнтів із ГХ пояснювалося наявними віковими та антропометричними відмінностями.

Етичне схвалення

Дослідження було схвалене етичною комісією Харківського національного медичного університету. Всі учасники надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, що включала згоду на публікацію матеріалів.

Фінансування

Дослідження не отримувало фінансування з зовнішніх джерел.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів у контексті даного дослідження.

ORCID та внесок авторів

[0000-0001-6834-8845](https://orcid.org/0000-0001-6834-8845) (A, B, D, E, F) Honchar Oleksii

[0000-0002-8860-652X](https://orcid.org/0000-0002-8860-652X) (A, C, E, F) Ashcheulova Tetiana

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

ЛІТЕРАТУРА

A.T.S.C.o.P.S.f.C.P.F. Laboratories (2002). ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(1), 111-117. doi:10.1164/ajrcm.166.1.at1102

Celermajer, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Spiegelhalter, D. J., Miller, O. I., Sullivan, I. D., . . . Deanfield, J. E. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828), 1111-1115.

Garg, M., Maralakunte, M., Garg, S., Dhooira, S., Sehgal, I., Bhalla, A. S., . . . Sandhu, M. S. (2021). The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review. *Int J Gen Med*, 14, 2491-2506. doi:10.2147/IJGM.S316708

Garg, S., Kim, L., Whitaker, M., O'Halloran, A., Cummings, C., Holstein, R., . . . Fry, A. (2020). Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 69(15), 458-464. doi:10.15585/mmwr.mm6915e3

Guarracino, F., Vetrugno, L., Forfori, F., Corradi, F., Orso, D., Bertini, P., . . . Bove, T. (2021). Lung, Heart, Vascular, and Diaphragm Ultrasound Examination of COVID-19 Patients: A Comprehensive Approach. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 35(6), 1866-1874. doi:10.1053/j.jvca.2020.06.013

Gyongyosi, M., Alcaide, P., Asselbergs, F. W., Brundel, B., Camici, G. G., da Costa Martins, P., . . . Davidson, S. M. (2022). Long COVID and the cardiovascular system - elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res*. doi:10.1093/cvr/cvac115

Hastie, C. E., Lowe, D. J., McAuley, A., Winter, A. J., Mills, N. L., Black, C., . . . Pell, J. P. (2022). Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study. *Nat Commun*, 13(1), 5663. doi:10.1038/s41467-022-33415-5

Hu, Y., Sun, J., Dai, Z., Deng, H., Li, X., Huang, Q., . . . Xu, Y. (2020). Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*, 127, 104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371 <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/>. Accessed 01.03.2023.

Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., . . . Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 16(3), 233-270. doi:10.1093/ehjci/jev014

Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., . . . Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 29(4), 277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011

Ranucci, M., Baryshnikova, E., Anguissola, M., Pugliese, S., Ranucci, L., Falco, M., & Menicanti, L. (2023). The Very Long COVID: Persistence of Symptoms after 12-18 Months from the Onset of Infection and Hospitalization. *J Clin Med*, 12(5). doi:10.3390/jcm12051915

Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., . . . Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775

Tran, V. T., Porcher, R., Pane, I., & Ravaut, P. (2022). Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*, 13(1), 1812. doi:10.1038/s41467-022-29513-z

Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C. S. Y., . . . Ng, M. Y. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160

World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance, 25.01.2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>

Associations of hypertension with clinical and instrumental characteristics in the Ukrainian cohort of patients hospitalized for COVID-19

Honchar Oleksii, Ashcheulova Tetiana

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Adress for correspondence:

Honchar Oleksii

E-mail: oleksiygonchar@gmail.com

Abstract: long COVID-19 syndrome causes sustained limitations in activity and work capacity in a significant proportion of convalescents, the risk of which is higher among patients who required hospitalization. Phenotyping of COVID-19 survivors based on the most common comorbidities' role in shaping the risks of the acute phase endpoints and development of post-covid syndrome can be used to improve the efficacy of predicting the course of the disease. To study the associations of hypertension (HT) with the clinical features of acute COVID-19 in hospitalized patients, severity of residual function-

al disorders and pulmonary affection by the time of discharge. *Material and methods.* 221 hospitalized patients with COVID-19 (age $53,4 \pm 13,6$ years, 53% female) were examined 1-2 days before discharge. The study protocol included interview and analysis of medical documentation to retrospectively extract the anamnestic data and clinical features of the acute phase; lung ultrasound, reactive hyperemia test of the brachial artery, and a 6-minute walk test. *Results.* The most frequently identified comorbidities in the study cohort were HT, obesity, and type 2 diabetes, which were present in 40%, 38%, and 10% of participants, respectively. Hypertensive patients were older ($57,8 \pm 11,8$ vs $50,7 \pm 13,9$ years, $p < 0,001$), had higher BMI ($31,7 \pm 5,3$ vs $31,7 \pm 5,3$ kg/m^2 , $p < 0,001$), higher prevalence of obesity (59% vs 25%, $p < 0,001$) and type 2 diabetes (21% vs 2%, $p < 0,001$) compared to normotensive participants, but were characterized by comparable laboratory indices, parameters of pulmonary parenchyma affection (by CT scan and lung ultrasound), endothelial function, SpO₂ levels during the acute phase of the disease and by the time of discharge, as well as age- and anthropometric parameters-adjusted 6-minute walk distance ($67,4 \pm 10,5$ % vs $69,5 \pm 13,6$ %, $p > 0,05$). Hypertensive patients hospitalized for COVID-19 were characterized by older age, higher prevalence of obesity and type 2 diabetes compared to normotensive participants but did not differ in their laboratory profile (including markers of systemic inflammation, prothrombotic activation, renal function, and liver damage), levels of pulmonary affection by CT and lung ultrasound, and endothelium-dependent vasodilatation in a reactive hyperemia test of the brachial artery. The observed decrease in the 6-minute walk distance in patients with HT was explained by differences in age and anthropometric parameters.

Keywords: [COVID-19](#), [Hospitalization](#), [Hypertension](#), [Hyperemia](#), [Patients](#), lung ultrasound, reactive hyperemia test, 6-minute walk test.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.12-005.6:616.127-008.313]-092:612.33.015

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.18-25](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.18-25)

Received: September 21, 2023

Accepted: February 07, 2024

Fecal short chain fatty acids role in atrial fibrillation paroxysm pathogenesis through coronary artery disease patients

Melnychuk Iryna, Lyzogub Viktor

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Melnychuk Iryna

E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

Abstract: gut microbiota composition and its metabolites is an essential part of human health. Short chain fatty acids (SCFA) are known gut microbiota metabolites. Lack of them is common for dyslipidemia and inflammatory changes. But their role in atrial fibrillation (AF) and coronary artery disease (CAD) pathogenesis is still uninvestigated. The aim: to estimate the fecal short chain fatty acids changes in patients with atrial fibrillation paroxysm and coronary artery disease and found their connections with known cardiometabolic risk factors. Materials and methods: 300 patients were investigated. We divided them into 3 groups: I group – 149 CAD patients without rhythm disorders, II group – 124 patients with CAD and AF paroxysm and control group (CG) – 27 patients without CAD and arrhythmias. Fecal SCFA was checked by gas chromatography with mass electron detection. Results: Fecal SCFA changes in patients with AF paroxysm and CAD were found in our investigation. Isocaproic and isobutyric fecal acids appears in CAD and AF patients' samples in comparison with control group. In the patients with AF and CAD significant increasing of valeric (1128,43%) and decreasing butyric (78,75%), isovaleric (56,29%), caprylic (99,21%) acids, medium chain fatty acids (95,54%) and unsaturated fatty acids (38,76%) levels was revealed in comparison with CAD patients without arrhythmias ($P < 0,05$). The largest amount of correlations was between total amount of SCFA, medium chain fatty acids (total amount = 7), butyric acid (total number = 6) and cardiometabolic risk factors ($P < 0,05$). The acceptable role of total amount of short chain fatty acids ($AUC = 0.7907$) and butyric acid ($AUC = 0.7127$) in AF paroxysm occurrence in CAD patients was proven by ROC-analysis. Conclusions: SCFA-synthesis violations were revealed in patients with atrial fibrillation paroxysm and coronary artery disease. To propose the new ways of gut microbiota and cardiometabolic risk factors correction will be interesting for future investigations.

Keywords: [Coronary Artery Disease](#), [Atrial Fibrillation](#), [Fatty Acids](#), [Cardiometabolic Risk Factors](#), [Patients](#).

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the world. By the latest data more than one third European population over 55 suffers from AF. In projection increase of AF will be growth each year. One of the know AF risk factor is coronary artery disease (CAD) (Hindricks G. et all., 2020). CAD is the most

common cardiovascular pathology in the world. Its spreading is also increasing (Knuuti J. et all., 2020). One of explanation of such demographic picture is that CAD and AF have a lot of identical risk factors: dyslipidemia, smoking, obesity, diabetes, obstructive sleep apnea, inflammatory diseases, sedentary way of life, etc. (Hindricks G. et all., 2020; Knuuti J. et all., 2020). Moreover,

CAD and AF presence worsening clinical picture and prognosis of each other, increase risks of cardiovascular events (Michniewicz E. et al., 2018).

The majority of CAD and AF risk factors are pathogenetically linked with gut microbiota condition and its metabolites. By the literature data, inflammatory and metabolic disorders are strongly linked with dysbiosis presence. Gut microbiota violations can act at host organism by its metabolites, which rises in blood flow due to increasing intestinal barrier permeability and their production lesions. Gut microbiota metabolites are trimethylamine (TMA), trimethylamine-N-oxide (TMAO), lipopolysaccharide, bile acids and short chain fatty acids (SCFA) (Malesza IJ et al., 2021; Scheithauer TPM et al., 2020). TMA, TMAO are well known gut microbiota metabolites. Their role in AF paroxysm and CAD pathogenesis is widely discussed nowadays (Gatarek P et al., 2021). Lipopolysaccharide (endotoxin) is also presented as AF paroxysm risk factor (Zhang Y et al., 2022). Elevated levels of circulated bile acids are a well-known AF risk factor (Michelle SW et al., 2019).

SCFA is a crucial gut microbiota metabolite in regulating host immune homeostasis. SCFA are synthesized in human intestine from dietary fibers through fermentation by microorganisms. Deficiency of SCFA content leads for cardiovascular and metabolic disorders by the latest evidence. Some laboratory findings suggested the importance of SCFA role in AF paroxysm development (Lizogub V.G. et al., 2019; Ling Z. et al., 2022), but any clinical investigations. Moreover, it is no evidence about SCFA role in AF paroxysm in CAD patients.

Aim

The aim to estimate the fecal short chain fatty acids changes in patients with atrial fibrillation paroxysm and coronary artery disease and found their connections with known cardiometabolic risk factors.

Materials and methods

300 patients were investigated. We divided them into 3 groups: I group – 149 CAD patients without rhythm disorders, II group – 124 patients with CAD and AF paroxysm and control group (CG) – 27 patients without

CAD and arrhythmias. All diagnosis was established according current European Society of Cardiology guidelines (Hindricks G. et al., 2020; Knuuti J. et al., 2020). Diagnosis CAD was confirmed by history of coronary arteries stenotic changes during invasive coronarography. AF paroxysm was checked by resting 12 leads electrocardiography. Criteria of exclusion were: valvular atrial fibrillation, heart failure (HF) from Class III to IV (by New York Heart Association), reported malignancies, chronic kidney disease (Glomerular Filtration Rate, GFR < 60 mL/min), thyroid pathology, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, pregnancy, taking probiotics and antibiotics for a month before the study. There were no vegetarians or vegans among the examined. All patient had HF stage B or C (McDonagh T. et al., 2023). The study was conducted at the base and was approved by the ethical commission of the Kiev City Clinical Hospital No.12. Informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki and ethical commission submission. Baseline characteristics of investigated groups are performed in table 1.

Fecal SCFA was checked by gas chromatography with mass electron detection. We determined nine fatty acids in the collected samples – acetic acid (C2:0), propionic acid (C3:0), butyric acid (C4:0), isobutyric acid (C4:1), valeric acid (C5:0), isovaleric acid (C5:1), caproic acid (C6:0), isocaproic acid (C6:1) and caprylic acid (C8:0). These fatty acids include saturated (SFA) – acetic (C2:0), propionic (C3:0), butyric (C4:0), valeric (C5:0), caproic (C6:0), caprylic (C8:0) acids; and unsaturated (USFA) – isobutyric (C4:1), isovaleric (C5:1), isocaproic (C6:1) acids. Middle chain fatty acids (MCFA) include caproic acid (C6:0), isocaproic acid (C6:1) and caprylic acid (C8:0) (Michelle SW et al., 2019). Cardiometabolic risk factors which was explored are: total cholesterol (TC), tryglicerides (TG), low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL), lipoproteins α (Lp α), apolipoprotein A1 (ApoA1), apolipoprotein B (ApoB), C-reactive protein (CRP), interleukine – 6 (IL-6), TMA and TMAO (Lizogub V.G. et al., 2019, Li J.J. et al., 2022). Results were presented as mean \pm standard error

Table I. Baseline characteristics of investigated groups, mean ± standard error

Characteristic /group	I group	II group	CG	P1-2	P2-3	P1-3
Age (years)	67.71±3.90	67.96±0.94	56.25±2.18	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Men (%)	48.99	47.97	48.15	P>0.05	P>0.05	P>0.05
History of myocardial infarction (%)	30,87	26,02	0	P>0,05	P<0,05	P<0,05
History of stroke (%)	8,72	8,13	0	P>0,05	P<0,05	P<0,05
Diabetes mellitus	18.12	14.63	0	P>0,05	P<0,05	P<0,05
Obesity	8.84	12.0	0	P>0,05	P<0,05	P<0,05
BMI (kg/m ²)	27.02±0.33	26.93±0.43	28.12±2.10	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Smoking (%)	51.01	41.46	40.74	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Uric acid (mmol/l)	380.5±28.16	404.9±36.11	310.2±29.12	P>0.05	P<0.05	P<0.05
Total bilirubin (mmol/l)	11.3±0.09	12.4±0.08	11.7±0.11	P>0.05	P>0.05	P>0.05
GFR (ml/min)	62.03±2.31	67.73±1.98	84.01±5.48	P>0.05	P<0.05	P<0.05

or [95% confidence interval (CI)] for continuous variables or as a number for categorical variables. Variables distribution for normality were checked by the Pearson criterion. Data were compared by Scheffe's or Dann multiple comparison methods depends with two critical regions for variables distribution respectively; Spearman's rank correlation coefficient was detected. ROC-curves with area under ROC-curve (AUC) calculation for gut microbiota component and their combinations were built for I and II groups (Faizi et al., 2023; Mandrekar JN, 2010). All calculations were done in MATLAB R2014a (License number 271828).

Results

Fecal SCFA composition was studied in all investigated groups. Total amount of fecal SCFA

in I (71,13%) and II (41,89%) patients' groups is significantly decreased in comparison with CG. Also, increasing of acetic (62,35%) and decreasing butyric (92,21%), valeric (72,36%), caprylic (99,84%) acids levels in 2 group in comparison with CG was found. In the I group was found significant arising of isovaleric (62,35%) and abundance of butyric (63,36%), valeric (97,75%), caproic (93,39%) acids in comparison with CG. In the II group significant increasing of valeric (1128,43%) and decreasing butyric (78,75%), isovaleric (56,29%), caprylic (99,21%) acids levels was revealed in comparison with I group. Isocaproic and isobutyric fecal acids were absent into the CG samples, but they appeared in I and II groups patients' tests. Results are shown in figure 1.

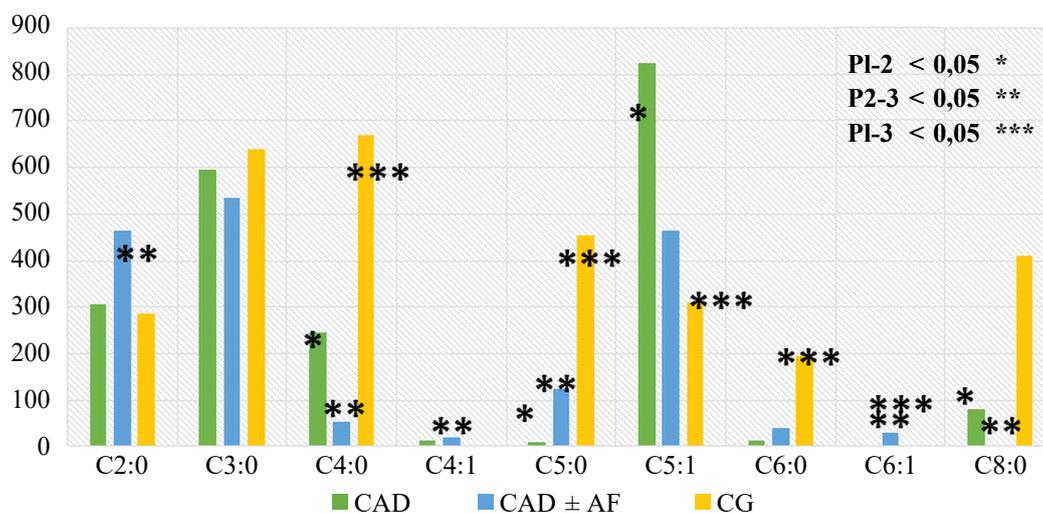


Fig. 1. Fecal short chain fatty acids in investigated groups, mg/g

Moreover, in II group was found significant increase of USFA (485,44%) and decrease of MCFA (66,04%) levels in comparison with CG. In I group was found significant growth of USFA (258,54%) and decreasing of MCFA (98,49%) in comparison with CG. Also, in II group was significant decreasing MCFA (95,54%) and USFA (38,76%) levels in comparison with I group. Results are shown in figure 2.

Secondary, lipid profile, inflammatory markers and TMA, TMAO levels of investigated groups were evaluated. In the I and II group was a significant increasing of TC (32.64% and 43.06% respectively), TG (80.36% and

55.36% respectively), LDL (70.78% and 72.73% respectively), Lpα (41.17% and 54.95% respectively), ApoB (85.12% and 140.50% respectively), CRP (136.26% and 232.97% respectively), IL-6 (65.22% and 103.11% respectively), TMA (22.50% and 42.25% respectively), TMAO (50.00% and 136.31% respectively) and decreasing HDL (16.09% and 29.31% respectively) compared with CG. In the II group significant increase of ApoB (29.91%), CRP (40.93%), IL-6 (22.93%), TMA (16.13%), TMAO (57.54%) levels were detected in comparison with a I group. Results are shown in table 2.

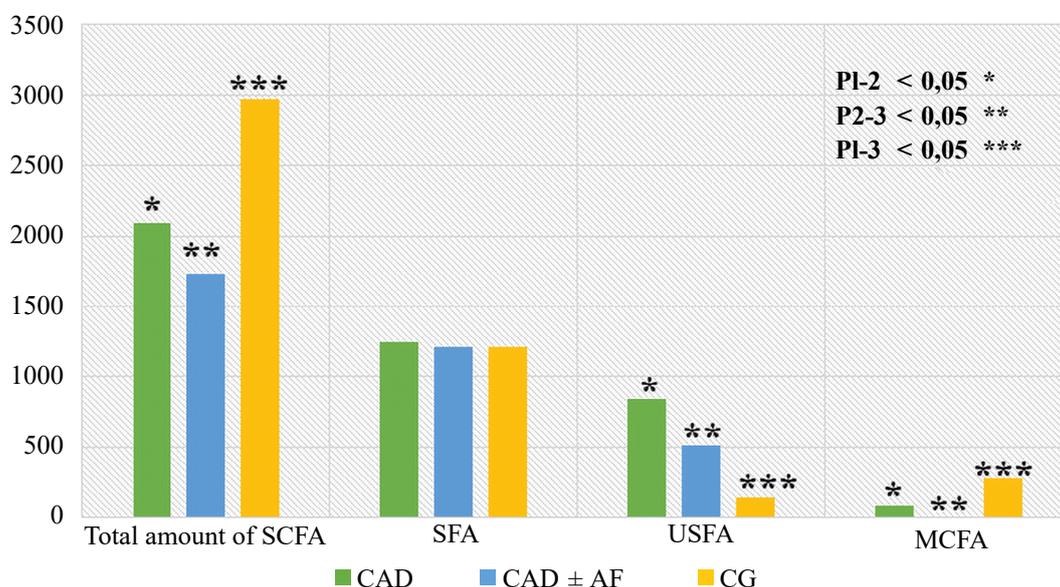


Fig. 2. Fecal short chain fatty acids in investigated groups, mg/g

Table II. Cardiometabolic risk factors of investigated groups, mean ± standard error

Characteristic /group	I group	II group	CG	P1-2	P2-3	P1-3
TC (mmol/l)	5.73±0.37	6.18±0.31	4.32±0.21	P>0.05	P<0.05	P<0.05
TG (mmol/l)	2.02±0.18	1.74±0.14	1.12±0,09	P>0.05	P<0.05	P<0.05
LDL (mmol/l)	2.63±0.29	2.66±0.24	1.54±0.11	P>0.05	P<0.05	P<0.05
HDL (mmol/l)	1.46±0.13	1.23±0.14	1.74±0.12	P>0.05	P<0.05	P<0.05
Lpα (mg/dl)	22.53±1.26	24.73±1.48	15.96±1.23	P>0.05	P<0.05	P<0.05
Apo A1 (g/l)	2.02±0.16	2.34±0.27	1.62±0.09	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Apo B (g/l)	2.24±0.19	2.91±0.13	1.21±0.18	P<0.05	P<0.05	P<0.05
CRP, mg/l	2.15±0.20	3.03±0.19	0.91±0.12	P<0.05	P<0.05	P<0.05
IL-6, pg/ml	2.66±0.16	3.27±0.16	1.61±0.09	P<0.05	P<0.05	P<0.05
TMA, mmol/l	21,89±0,45	25,42±0,37	17,87±0,50	P<0.05	P<0.05	P<0.05
TMAO, mmol/l	2,52±0,11	3,97±0,13	1,68±0,11	P<0.05	P<0.05	P<0.05

Further, heatmap correlation matrices was generated between lipid profile and fecal SCFA levels. The largest amount of correlations was checked between fecal SCFA composition and such clinical characteristics as TMAO (total number = 8), TMA (total number = 7) and CRP (total number = 6) levels. At the same time, the highest amount of correlations was between total amount of SCFA (total number = 9), MCFA (total amount = 7), butyric acid (total number = 6) and cardiometabolic risk factors. It is shown in figure 3.

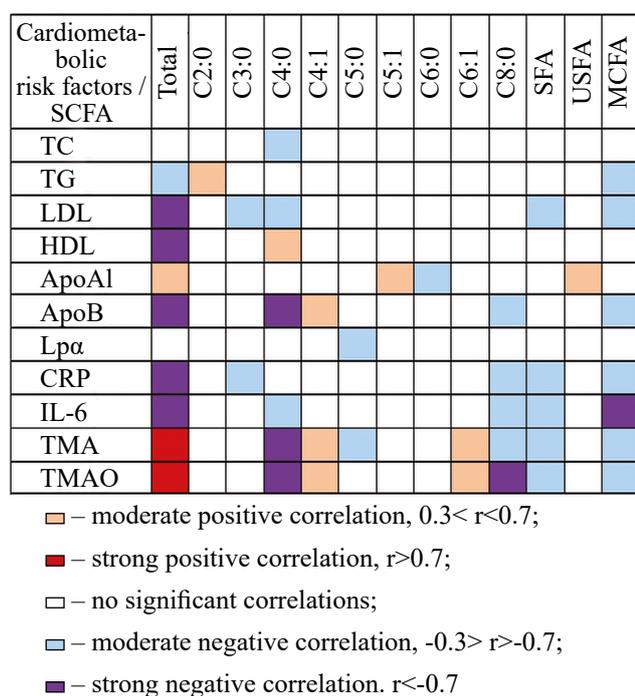


Fig. 3. Fecal SCFA levels correlations with clinical and laboratory changes, $P < 0.05$

ROC-analysis was done for each SCFA for better understanding their diagnostic value in pathogenesis of AF paroxysm in CAD patients. We calculated AUC for each sign. Results are shown in table 3.

AUC was more then 0,7 (acceptable) was found in three sings: total amount of SCFA (AUC = 0.7907) and butyric acid (AUC = 0.7727). They are shown in figure 4.

Discussion

SHFA are mainly produced by such probiotics as Roseburia, Eubacterium rectale, Blautia and Ruminococcus from dietary plant polysaccharides. Lack of this species leads to

Table 3. Area under ROC-curve to each bacterium in patients I and II group, $P < 0.05$

Gut microbiota	AUC
Total amount of SCFA	0.7907
C2:0	0.5577
C3:0	0.6437
C4:0	0.7127
C4:1	0.6572
C5:0	0.6855
C5:1	0.6917
C6:0	0.6538
C6:1	0.6527
C8:0	0.6782
SFA	0.6461
USFA	0.5213
MCFA	0.6988

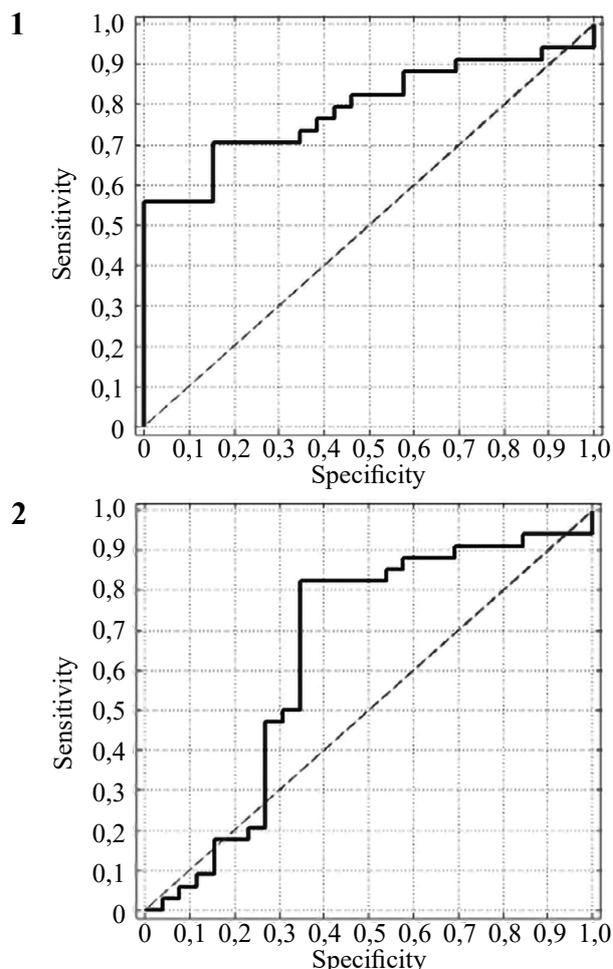


Fig. 4. ROC-curve analysis for SCFA in I and II groups, $P < 0.05$: 1 – total amount of SCFA, AUC = 0.7907; 2 – butyric acid, AUC = 0.7127.

impaired intestinal mucosal barrier function and increased bacterial endotoxin secretion, which were directly correlated with host metabolic and inflammatory disorders (Xiao S. et al., 2019; Patterson E. et al., 2016). SCFA cardioprotective effect is based on modulation T regulatory cell amount. Also, decreasing of total SCFA concentration is common foe diabetes, arterial hypertension, nonalcoholic steatohepatitis formation (Mandrekar JN, 2010). So, in general SCFA concentration is very important for gut microbiota stability (Lizogub V.G. et al., 2019).

Different SCFA are different in their role and tissue distribution. Butyrate is the main energy resource for colonocyte. Propionate activate liver gluconeogenesis. In the host organism they available to inhibit host histone deacetylases, which takes part in the protein's synthesis (Coppola S. et al., 2021). Furthermore, different microbes produce different SCFA. For example, butyrate is mainly produced by Gram positive microorganisms, as Firmicutes, acetate and propionate – by Gram negative microorganisms, as Bacteroides. The type of SCFA production depends of different factors, including diet, gut microbiota composition, species evolution and colonic environment. After colonocytes absorb SCFA and they coming into blood flow. These SCFA can be used for carbohydrates and lipids synthesis of like cytokines for metabolism regulation. SCFA are able to activating brown adipose tissue, regulating liver mitochondrial function, maintaining body energy homeostasis, controlling appetite and sleep (He, J. et al., 2020).

SCFA plays essential role in lipids metabolism. By the latest data butyrate increase oxidation of fatty acids in brown adipose tissue, reduce the size of adipose cells, regulate activity of transcription factors, what leads for decreasing levels of triglycerides and fatty acids (He, J. et al., 2020; Schoeler M. et al., 2019). All of this confirmed the importance of SCFA and especially butyric acid in CAD pathogenesis. By literature data total amount SCFA decrease is associated with CAD presence (Lizogub V.G. et al., 2019).

Role of SCFA in AF pathogenesis is still undoubted, but there is a multiplicity of data about their role in AF risk factors pathogenesis (Hu, T. et al., 2022; Gawałko M. et al., 2022).

So, SCFA further investigations are promising for new AF risk factors investigation and correction.

Conclusions

Fecal short chain fatty acids changes in patients with atrial fibrillation paroxysm and coronary artery disease were found in our investigation:

1. Isocaproic and isobutyric fecal acids appears in coronary artery disease and atrial fibrillation patients' samples in comparison with control group.
2. In the patients with atrial fibrillation and coronary artery disease significant increasing of valeric (1128,43%) and decreasing butyric (78,75%), isovaleric (56,29%), caprylic (99,21%) acids, medium chain fatty acids (95,54%) and unsaturated fatty acids (38,76%) levels was revealed in comparison with coronary artery disease patients without arrhythmias ($P < 0,05$).
3. The largest amount of correlations was between total amount of short chain fatty acids, medium chain fatty acids (total amount = 7), butyric acid (total number = 6) and cardiometabolic risk factors ($P < 0,05$).
4. The acceptable role of total amount of short chain fatty acids (AUC = 0.7907) and butyric acid (AUC = 0.7727) in AF paroxysm occurrence in CAD patients was proven by ROC-analysis.

Perspectives of subsequent scientific research

To propose the new ways of gut microbiota and cardiometabolic risk factors correction will be interesting for future investigations.

Financing

This study did not receive external funding. The study was done according the department scientific research work "Changes in protein, carbohydrate and lipid metabolism in patients with coronary heart disease and arterial hypertension with heart rhythm disorders, possibilities of drug correction" 2021-2023 (state registration number 0121U108875)

Conflicts of Interest

it is no conflict of interest to declare.

Consent to publication

Informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki and ethical commission submission.

ORCID ID and Autor contributions[0000-0002-0659-1476](https://orcid.org/0000-0002-0659-1476)

(A,B,C,D,E)

Melnychuk Iryna

[0000-0003-3603-7342](https://orcid.org/0000-0003-3603-7342)

(A,E,F) Lyzogub

Viktor

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

REFERENCES

Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021 Jan 28;26(3):682. doi: 10.3390/molecules26030682. PMID: 33525625; PMCID: PMC7865491.

Faizi, Nafis, and Yasir Alvi. *Biostatistics Manual for Health Research*. Elsevier, 15 Jan. 2023.

Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *EXCLI J*. 2021 Feb 11;20:301-319. doi: 10.17179/excli2020-3239. PMID: 33746664; PMCID: PMC7975634.

He, J., Zhang, P., Shen, L., Niu, L., Tan, Y., Chen, L., Zhao, Y., Bai, L., Hao, X., Li, X., Zhang, S., & Zhu, L. (2020). Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6356. <https://doi.org/10.3390/ijms21176356>

Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 42. P. 373498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612

Hu, T., Wu, Q., Yao, Q., Jiang, K., Yu, J., & Tang, Q. (2022). Short-chain fatty acid metabolism and multiple effects on cardiovascular diseases. *Ageing research reviews*, 81, 101706. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101706>

Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. P. 407477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

Li J.J., Liu H.H., Li S. Landscape of cardiometabolic risk factors in Chinese population: a narrative review. *Cardiovasc Diabetol*. 2022. Vol. 21(1). P.113. doi: 10.1186/s12933-022-01551-3.

Lizogub V.G., Kramarova V.N., Melnychuk I.O. The role of gut microbiota changes in the pathogenesis of heart disease. *Zaporizkiy medical journal*. 2019. V. 21, No 5 (116). P. 672–678. doi: 10.14739 / 2310-1210.2019.5.179462

Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021 Nov 14;10(11):3164. doi: 10.3390/cells10113164. PMID: 34831387; PMCID: PMC8619527.

Mandrekar JN Receiver Operating Characteristic Curve in Diagnostic Test Assessment. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(9);1315-1316.

Michelle SW., Xiang, Laurence Macia et al. Fatty Acids, Gut Bacteria, and Immune Cell Function The Molecular Nutrition of Fats, 2019

Michniewicz E., Młodawska E., Lopatowska P., Tomaszuk-Kazberuk A., & Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease - Double trouble. *Advances in medical sciences*. 2018. Vol. 63(1). P. 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.06.005>

Scheithauer TPM, Rampanelli E, Nieuwdorp M, Vallance BA, Verchere CB, van Raalte DH, Herrema H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Front Immunol*. 2020 Oct 16;11:571731. doi: 10.3389/fimmu.2020.571731. PMID: 33178196; PMCID: PMC7596417.

Xiao S, Zhang Z, Chen M, Zou J, Jiang S, Qian D, Duan J. Xiexin Tang ameliorates dyslipidemia in high-fat diet-induced obese rats via elevating gut microbiota-derived short chain fatty acids production and adjusting energy metabolism. *J Ethnopharmacol*. 2019 Sep 15;241:112032. doi: 10.1016/j.jep.2019.112032. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31220598.

Zhang Y, Zhang S, Li B, Luo Y, Gong Y, Jin X, Zhang J, Zhou Y, Zhuo X, Wang Z, Zhao X, Han X, Gao Y, Yu H, Liang D, Zhao S, Sun D, Wang D, Xu W, Qu G, Bo W, Li D, Wu Y, Li Y. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome. *Cardiovasc Res*. 2022 Feb 21;118(3):785-797. doi: 10.1093/cvr/cvab114. PMID: 33757127.

Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Maria Generosa Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 37, 1 October 2023, Pages 3627–3639, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgrad Med J. 2016 May;92(1087):286-300. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133285. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26912499.

Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. Rev Endocr Metab Disord. 2019 Dec;20(4):461-472. doi: 10.1007/s11154-019-09512-0. PMID: 31707624; PMCID: PMC6938793.

Gawałko M, Agbaedeng TA, Saljic A, Müller DN, Wilck N, Schnabel R, Penders J, Rienstra M, van Gelder I, Jespersen T, Schotten U, Crijns HJGM, Kalman JM, Sanders P, Nattel S, Dobrev D, Linz D. Gut microbiota, dysbiosis and atrial fibrillation. Arrhythmogenic mechanisms and potential clinical implications. Cardiovasc Res. 2022 Aug 24;118(11):2415-2427. doi: 10.1093/cvr/cvab292. PMID: 34550344; PMCID: PMC9400433.

Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S. Gut microbiota and aging. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(13):3509-3534. doi: 10.1080/10408398.2020.1867054. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33377391.

Роль фекальних коротколанцюгових жирних кислот в патогенезі пароксизму фібриляції передсердь у хворих на ішемічну хворобу серця

Мельничук Ірина, Лизогуб Віктор

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

Address for correspondence:

Melnychuk Iryna

E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

Анотація: склад кишкової мікробіоти та її метаболіти є важливою складовою здоров'я людини. Коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) є відомими метаболітами кишкової мікробіоти. Їх нестача характерна для дисліпідемії та запальних змін. Але їх роль у патогенезі фібриляції передсердь (ФП) та ішемічної хвороби серця (ІХС) досі не вивчена. Мета: оцінити зміни коротколанцюгових жирних кислот у фекаліях у пацієнтів з пароксизмом фібриляції передсердь та ішемічною хворобою серця та встановити їх зв'язок з відомими кардіометаболічними факторами ризику. Матеріали і методи: Обстежено 300 хворих. Ми розподілили їх на 3 групи: I група – 149 хворих на ІХС без порушень ритму, II група – 124 пацієнти з ІХС та пароксизмом ФП та контрольна група (КГ) – 27 пацієнтів без ІХС та аритмій. Фекальні КЛЖК визначали за допомогою газової хроматографії з мас електронною детекцією. Результати: У нашому дослідженні виявлено зміни вмісту КЛЖК у калі у пацієнтів з пароксизмом ФП та ІХС. Ізокапронова та ізомасляна фекальні кислоти виявляються у зразках хворих на ІХС та ФП порівняно з КГ. У хворих на ФП та ІХС суттєво підвищувався вміст валеріанової (1128,43%) та знижувався масляної (78,75%), ізовалеріанової (56,29%), каприлової (99,21%) кислот, середньоланцюгових жирних кислот (95,54%) та ненасичених жирних кислот (38,76%) порівняно з хворими на ІХС без аритмій ($P < 0,05$). Найбільша кількість кореляцій була між загальною кількістю КЛЖК, середньоланцюгових жирних кислот (загальна кількість = 7), масляної кислоти (загальна кількість = 6) і кардіометаболічними факторами ризику ($P < 0,05$). ROC-аналізом доведено важливу роль загальної кількості КЛЖК ($AUC = 0.7907$) та масляної кислоти ($AUC = 0.7127$) у виникненні пароксизму ФП у хворих на ІХС. Висновки: У хворих на пароксизм фібриляції передсердь та ішемічну хворобу серця виявлено порушення синтезу коротколанцюгових жирних кислот. Запропонувати нові способи корекції кишкової мікробіоти та кардіометаболічних факторів ризику буде цікаво для майбутніх досліджень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, фібриляція передсердь, жирні кислоти, кардіометаболічні фактори ризику.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-073.432.19:[616.13-004.6:616.98:578.834COVID19

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.26-37](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.26-37)

Received: December 04, 2023

Accepted: February 17, 2024

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на хронічний коронарний синдром при супутній коронавірусній хворобі (COVID-19).

Нетяженко Василій¹, Мостовий Сергій², Поташов Сергій³, Сафонова Ольга⁴

¹ доктор медичних наук, член-кор НАМНУ, професор, зав каф. Пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ, Україна

² кандидат медичних наук, лікар кардіолог Медичного центру ДП МЕДБУД, м. Київ, Україна

³ кандидат медичних наук, доцент Поташов, зам. директора ЦУХВБТ, м. Київ, Україна

⁴ лікар УЗД, 18 клінічна лікарня, м Київ, Україна.

Address for correspondence:

Mostovyi Serhii

E-mail: semostowoy@ukr.net

Анотація: характер ураження серцево-судинної системи спричинене коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2 внаслідок гострого важкого респіраторного дистрес-синдрому пов'язане з високою летальністю. Але патофізіологічний вплив COVID-19 (С19) на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки до кінця лишається невідомим. Ціль нашого дослідження полягала у проведенні оцінки внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом (ХКС), при поєднанні з коронавірусною хворобою (COVID-19). В проспективне дослідження було включено: 30 хворих на ХКС з негативним ПЛР-тестом на COVID-19 (1Агр), 38 хворих на ХКС з позитивним ПЛР-тестом на COVID-19 (1Бгр.), з них у 12 було діагностовано підвищення рівня тропоніну I (1Б/Т+), у 26 хворих був нормальний рівень тропоніну I (1Б/Т-). У якості порівняння були досліджені 30 хворих на COVID-19 з ПЛР(+), без ознак ХКС - 2 група, а також 30 здорових волонтерів без ознак ХКС і з негативною ПЛР. Клініко-лабораторні дані, лікування та оцінка внутрішньосерцевої гемодинаміки були оцінені за допомогою ехокардіографії в усіх групах. Індекс маси міокарда лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, розмір правого шлуночку та систолічний тиск в легеневій артерії були найбільшими в групі ХКС з COVID-19 з позитивним тропоніновим тестом (1Б/Т+), при порівнянні з групою (1Б/Т-), також в групі (1Б/Т+), фракція викиду та глобальна повздовжня деформація за спекл-трекінг ехокардіографією була меншою, ніж в (1Б/Т-) групі. При порівнянні з групою 1А, ФВли була меншою в групі (1Б/Т+), а систолічний тиск в легеневій артерії був більшим в (1Б/Т+). При порівнянні показників 1А групи та (1Б/Т-), відмічено схожий характер змін внутрішньосерцевої гемодинаміки: КДО та індекс маси міокарда ЛШ, діаметр правого шлуночка, систолічний тиск в легеневій артерії були більшими, при цьому глобальний поздовжній стрейн був дещо меншим в (1Б/Т-), ніж в групі 1А. При порівнянні показників ЕХОКГ хворих на ІХС з COVID-19 з 2 групою, в підгрупі (1Б/Т+) були більшими розміри КДОли, ЛП, ІММли, але ФВ була меншою, при цьому розмір ПШ і СТла були дещо більшими ніж в 2 групі. В підгрупі (1Б/Т-) характер змін був схожий, але розмір ПШ і СТла не відрізнялись від аналогічних в 2 групі. Показники ЕХОКГ 1А групи відрізнялись від 2 більшими

значеннями КДО, ІММли, ЛПІ і меншою ФВ, але розмір ПШ і СТла були більшими у хворих на COVID-19. Ураження серця, пов'язане з SARS-CoV-2 у хворих із супутнім ХКС, має вплив на міокард, що проявляється у збільшенні КДО лівого шлуночка, зумовлене посиленням переднавантаження, за рахунок зниження глобального стрейну та систолічної функції міокарда ЛШ, внаслідок прямого цитотоксичного впливу SARS-CoV-2 з одного боку, з іншого - дестабілізацією існуючих атеросклеротичних бляшок, а також виникненням гіпоксії та погіршення ендотеліальної дисфункції. Збільшення розмірів правого шлуночка пов'язане зі збільшенням периферичного судинного опору в малому колі як наслідок підвищення систолічного тиску в легеневій артерії при ковід-асоційованій пневмонії. Вплив інфекції SARS-CoV-2 на серце пов'язане з кардіоваскулярними факторами ризику, а також з тяжкістю запального процесу.

Ключові слова: ехокардіографія, хронічний коронарний синдром (ХКС), тропонін I, SARS-CoV-2, глобальна повздовжня деформація.

Вступ

Патофізіологія інфекції, що спричиняється SARS-CoV-2 все ще недостатньо вивчена. Хоча ураження легенів має всі звичайні характеристики тяжкого гострого респіраторного синдрому, перебіг інфекції виходить за рамки банальної пневмонії. Інтенсивні систем-

ні запальні стимули, які виникають після фази реплікації вірусу, є основним фактором системних ефектів захворювання (системний ендотеліт, цитокиновий шторм, гіперкоагуляція, мікроемболізація тощо) (Conti et al. 2020) та їх наслідків у плані захворюваності та смертності.

Таблиця 1. Клінічні дані, лабораторні показники та лікування обстежених пацієнтів

Показники	Групи хворих					р 1А-ІБГ+	р 1А-2	р 1А-ІБГ-	р 2-ІБГ+
	Контроль (n=30)	ХКС 1Агр (Г- -1А (n=30)	ХКС + С-19 (ІБ/Г+) (n=12)	ХКС + С-19 (ІБ/Г-) (n=26)	COVID-19 2 гр. (N=25)				
Вік, роки	43,4±18,9	62,1±14,1*	68,7±10,7*	63,4±9,5*	47,4±19,1		p<0,01		p<0,01
Чоловіки%	23(77)	18(60)	8(66)	20(77)	20(80)				
Індекс маси тіла	23,6±6,7	25,9±7,3	27,2±5,1*	26,5±6,1	23,8±8,4				
Симптоми захворювання %.									
кашель	0	0	11(92)	17(65)	21(84)		p<0,05		
лихоманка	0	0	8(67)	21(81)	23(95)	p<0,05	p<0,01		
біль в грудях	0	12(40)*	10(83)	18(69)	11(44)				p<0,05
задишка	0	17(56)	7(58)	14(53)*	14(56)				
слабкість	0	3(10)	9(75)	23(88)*	24(96)	p<0,01			
діарея	0	0	3(25)*	6(23)*	5(20)			p<0,05	
порушення смаку і нюху	0	0	9(75)*	19(73)*	18(72)*	p<0,01	p<0,01		
Ступінь тяжкості COVID-19									
1.Легкий	0	0	1(8)	3(12)	2(8)				

Продовження табл. 1

Показники	Групи хворих					р 1А-1БГ+	р 1А-2	р 1А-1БГ-	р 2-1БГ+
	Контроль (n=30)	ХКС 1Агр (Г- -1А (n=30)	ХКС + С-19 (1Б/Г+) (n=12)	ХКС + С-19 (1Б/Г-) (n=26)	COVID-19 2 гр. (N=25)				
2.сер.ст.т.	0	0	6(50)	12(46)	11(44)				
3.Тяжкий діабет	0	10(30)*	3(25)*	8(30)	2(7)		p<0,05		p<0,05
гіпертонічна хвороба	0	30(100)*	12(100)	26(100)	0		p<0,05		p<0,05
ХХ Нирок	0	2(7)	5(42)*	10(38)*	4(16)	p<0,05			
ХОЗЛ	0	3(10)	2(17)	3(12)	1(4)				
Інфаркт міокарда	0	15(50) *	4(33)*	6(23)*	0		p<0,05		p<0,05
паління	4(13)	7(30)*	1(8)	3(12)	5(20)				
Призначені ліки									
ІАПФ/АРА	0	27(90)*	10(83)	21(80)*	0		p<0,05		p<0,05
Бета Блокатори	0	21(70)	8(67)*	15(58)	0		p<0,05		p<0,05
БКК	0	9(30)	3(12)	10(38)	0		p<0,05		p<0,05
Діуретики	0	20(67)	9(75)	18(69)	0		p<0,05		p<0,05
Статини	0	30(100)	12(100)	26(100)	0		p<0,05		p<0,05
Інсулін	0	3(10)	1(8)	2(7)	0		p<0,05		p<0,05
Аспірин	0	25(83)	7(58)	22(85)	0		p<0,05		p<0,05
Клопідогрель	0	5(17)	5(42)	4(15)	0				p<0,05
НОАК ривароксабан	0	0	4(33)	6(23)	0				
Лабораторні показники									
NT-proBNP, пг/мл	42 [0-187]	317 [41-769]*	905 [405-1723]*	761 [312-1267]*	275 [15-496]*	p<0,05			p<0,05
Д-димер, нг/мл	124 [25-215]	558 [118-2100]	1750 [250-3790]	1594 [300-2350]	932 [120-2500]	p<0,05	p<0,05	p<0,05	
тропонін І, пг/мл	1,14 [0-5]	4,0 [0-9]	8,7 [2-21]	5,1 [0-14]	4,8 [0-11]	p<0,05			p<0,05
Креатинін, мл/мл	67 [50-91]	94 [58-117]	136 [81-207]	103 [68-107]	90 [63-109]	p<0,05			p<0,05
Лейкоцити x10 ⁹ /л	7.3 [4.6-9.1]	7.1 [5.4-8.6]	6.2 [4.9-10,1]	6.7 [5.2-9.6]	6.8 [3.8-10.7]				
Лімфоцити x10 ⁹ /л	2.4 [1.5-3.4]	2.0 [1.1-3.1]	0.9 [0.5-2.3]	1.2 [0.8-2.9]	1.0 [0.7-2.4]				p<0,05
АЛТ, Од/л	21 [18-35]	26 [23-39]	39 [25-89]	41 [28-67]	37 [22-69]				
АСТ, Од/л	23 [20-38]	31 [27-42]	48 [28-102]	45 [25-94]	39 [23-85]				

Закінчення табл. 1

Показники	Групи хворих					p 1A-1БГ+	p 1A-2	p 1A-1БГ-	p 2-1БГ+
	Контроль (n=30)	ХКС 1Агр (Т- -1А (n=30)	ХКС+ С-19 (1Б/Т+) (n=12)	ХКС+ С-19 (1Б/Т-) (n=26)	COVID-19 2 гр. (N=25)				
СРБ, мг\л	4.1 [1,0–6,0]	15.1 [2.0–21.7]	143 [51–275]	117 [40–263]	85 [31–216]	p<0,01	p<0,01		
СКД-ЕРІ мл/ (хв*1,73м2)	104±17	83±15	58±24	64±22	81±21	p<0,05			p<0,05

Примітки: вірогідність розходжень (p<0,05): * – порівняно з показниками в контрольній групі

Ураження міокарда, що проявляється підвищенням тропоніну, було зареєстровано від 8% до 20% інфікованих пацієнтів за даними літератури (Huang, C. et al., 2020; Lippi, G. et al., 2020; Shi et al. 2020), досягаючи 31% у найбільш важких хворих (Huang C, Wang Y, Li X et al. 2020; Guo et al. 2020), і пов'язане з надмірною смертністю (Shi et al. 2020; Guo et al. 2020). Хоча ураження міокарда пов'язують із тяжкістю запалення (Guo et al. 2020), точний механізм ураження міокарда, який може супроводжувати інфекцію залишається невідомим. Багато дослідників припускають, що інфаркт міокарда 2 типу виникає лише через механізм дисбалансу надходження/потреби на кисень, який можна віднести до цитокінового шторму (викид інтерлейкінів 1, 2, 6, 7, ТНФа, ендотелінів, фракцій комплементу, активацією металопротеїнази 9 і т.п.). Крім того, серцево-судинні фактори ризику, такі як діабет і гіпертонія, а також інфаркти чи інсульти в анамнезі, були пов'язані з тяжкими формами інфекції (Yang et al. 2020; Guan, W-J. et al. 2020; Zhang et al. 2020). Отже, цитокіновий шторм може викликати нестабільність та розриви атеросклеротичної бляшки (Bonow et al. 2020) (тобто спричинити інфаркт міокарда 1 типу). З іншого боку, передбачувана спорідненість вірусу з міокардальними рецепторами ангіотензин конвертуючого ферменту 2 (Zheng, Y-Y. et al. 2020) може призвести до прямого запалення міокарда, як припускають деякі автори наукових публікацій, що повідомляють про гострий/фульмінантний міокардит (Hu, H. et al. 2020; Inciardi et al. 2020; Chen, C. et al. 2020).

Однак на сьогоднішній день, незважаючи на наявність зв'язку між підвищенням тропоніну та дисфункцією міокарда через збільшення передсердного натрійуретичного фактору (Guo et al. 2020), локальний сегментарний і глобальний функціональний вплив COVID-19 на різні функції міокарда залишається до кінця невідомим. Повні кардіологічні дані про інфікованих пацієнтів, такі як електрокардіографія, ехокардіографія, коронарографія та магнітно-резонансна томографія, відсутні (Bonow et al. 2020).

Мета

Мета нашого дослідження полягала у проведенні оцінки внутрішньосерцевої гемодинаміки у пацієнтів з хронічним коронарним синдромом (ХКС), при поєднанні з коронавірусною хворобою (COVID-19).

Матеріали та методи

Нами було проведено відкрите проспективне дослідження на базі МКЛ№18 міста Києва, а також в лікарні ДП «Медбуд» в період з 10 грудня 2019 р. по 30 травня 2021 р. Хворі мали скарги на кашель, болі за грудиною, задишку, набряки, з підозрою на COVID-19 із супутнім ХКС. Хворі були направлені в відділення інтенсивної терапії, а також в терапевтичне та реабілітаційне відділення перепрофільовані для лікування хворих на COVID-19. Усі пацієнти пройшли забір зразків із верхніх дихальних шляхів шляхом тестування зворотної транскриптази-полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) на РНК до SARS-COV-2, комп'ютерної томографії грудної клітки (КТ), серцевих біомаркерів, у тому числі високочутливого тропоніну I (TnI) і NT-proBNP,

електрокардіографія та трансторакальна ехокардіографія (ТЕ) при надходженні, як частина стандарту лікування. Діагноз COVID-19 визначався за даними мультиспіральної КТ грудної клітки та позитивного результату ПЛР на РНК до COVID-19 (WHO, 2020).

Ознаки ураження серця визначалися як рівень TnI в крові вище 15 пг/мл, незалежно від нових аномалій на електрокардіографії та трансторакальній ехокардіографії (ТЕ). Потім пацієнтів розділили на 4 групи на основі наявності ХКС, інфекції COVID-19 та/або ураження міокарда: 1А група – хворі на ХКС без інфекції COVID-19 і без ознак ураження серця (1А), 1Б група хворі на ХКС у поєднанні з інфекцією COVID-19 без ознак ураження серця (1Б/Т–), а також на хворих ХКС з інфекцією COVID-19 та з ураженням міокарда (1Б/Т+), група 2 – хворі з COVID-19, без ХКС, та без ознак ураження серця (врожені вади серця, клапанні вади, амілоїдоз), у всіх хворих 2 групи високочутливий тропонін I був в межах референтних значень (TnI < 11,6 пг/мл для жінок, та 19,8 пг/мл для чоловіків). Серед хворих на ХКС більше третини пацієнтів перенесли інфаркт міокарда, іншим хворим ХКС була підтверджена на коронарографії. Усі пацієнти з ХКС мали супутню гіпертонічну хворобу.

Хворі з фібриляцією передсердь виключались з дослідження.

Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації. Усі пацієнти або їхні представники були проінформовані про дослідження та дали свою поінформовану згоду.

Вік і стать, клінічні дані (симптоми, супутні захворювання, лікування) та лабораторні дані пацієнтів під час госпіталізації були зібрані з історій хвороб пацієнтів та внесені до бази даних 3 дослідниками. Серцево-судинні фактори ризику включали гіпертензію, діабет, гіперхолестеринемію, хронічні хвороби нирок, паління в анамнезі і ожиріння (визначається індексом маси тіла ≥ 30 кг/м²). Електрокардіографію та ТЕ проводили 3 дослідники.

Трансторакальна ехокардіографія

Трансторакальна ехокардіографія була виконана за допомогою ультразвукових систем HDI 11XE Philips, а також ESAOTE MyLabXE8 XP з використанням датчика 3,5 МГц. Допле-

рівський, М-режим і двовимірна ехокардіографія включаючи обстеження в PLAX, SAX, а також стандартні апікальні чотири, три- і двокамерні зображення (4C, 3C і 2C) з використанням високої частоти кадрів (>60 кадрів/с), досліджували імпульсний доплерівський трансмітральний потік у виносному тракті ЛШ та вимірювання швидкостей потоку на латеральному мітральному і трикуспідальному кільцях при виконанні імпульсної доплерографії в тканинному режимі.

Кількісну оцінку отриманих показників проводили відповідно до рекомендацій Американського товариства по ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації (Lang, RM. et al., 2015; Nagueh, SF. et al., 2016). Були зібрані наступні вимірювання: діастолічні параметри, включаючи пікові ранні (E) та пізні (A) діастолічні швидкості мітрального кровотоку, співвідношення E/A, час уповільнення ранньодіастолічного трансмітрального кровотоку (DT, мс) і час ізвольюмічного розслаблення ЛШ (IVRT, мс). Усі доплерівські вимірювання проводили протягом трьох серцевих циклів і усереднювали. Кінцевий діастолічний і кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка, а також фракцію викиду вимірювали за модифікованим двоплощинним методом Сімпсона з апікальних дво- та чотирьохкамерних зображень. Поздовжню деформацію – поздовжній стрейн (LS) розраховували за допомогою двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії із зображень у градаціях сірого та автоматизованої техніки функціональної візуалізації з апікального доступу чотирьохкамерного зображення, двохкамерного і трьохкамерного зображень (Voigt, J-U. et al., 2015). Значення поздовжньої деформації з усіх сегментів були усереднені для отримання глобальної поздовжньої деформації (GLS) (Russell, K. et al., 2013). Автоматично було створено діаграми “bull’s-eye”, що ілюструють сегментарний і глобальний поздовжній стрейн GLS.

Статистичний аналіз

Отримані показники перевіряли на нормальний розподіл за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова та виражали як середнє \pm стандартне відхилення (M \pm SD). Лаборатор-

ні результати та кількість серцево-судинних факторів ризику не були нормально розподілені, тому результати представлені як медіани з міжквартильними діапазонами медіана, верхній квартиль, нижній квартиль. Номінальні значення були виражені в числах і відсотках. Групові порівняння проводили з використанням непараметричних тестів Манна-Уїтні, коли це було доречно для безперервних змінних; і χ^2 або точні критерії Фішера, якщо це доречно для категоріальних змінних. Зв'язки між змінними оцінювали за допомогою кореляційного аналізу Спірмена та виражали R. Відмінності вважали статистично значущими для значень $P < 0,05$. Усі аналізи проводили за допомогою стандартного статистичного програмного забезпечення Statistica for Windows 7.0 (Statsoft, USA).

Результати

Ми виключили 7 пацієнтів через неадекватну якість зображення для аналізу глобальної поздовжньої деформації за діаніми спекл-трекінг ЕхоКГ. Нарешті, для остаточного аналізу було включено 63 пацієнти з COVID-19 (з них на ХКС 38 і 25 хворих на COVID-19 без ХКС), у якості порівняння ми сформували групу з 30 хворих на ХКС без COVID-19, а також 30 здорових волонтерів контрольної групи без ознак ХКС та COVID-19. У 14 (22%) хворих на COVID-19 виявлено випіт в плевральні порожнини, у 12 (19%) пацієнтів – сепарація листів перикарду, внаслідок розвитку ексудативного перикардиту.

У таблиці 1 представлено характеристики за групами відповідно до наявності інфекції SARS-CoV-2 та/або ураження серця. Серед 63 пацієнтів з COVID-19, включених в дослідження, усі мали COVID-асоційовану пневмонію на комп'ютерній томографії грудної клітки; 30 (48%) потребували інвазивної ШВЛ і були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). У 14 (22%) хворих була верифікована ТЕЛА на МСКТ, Д-димер = 1957 [750–3700], але рівень тропоніну I був в межах норми. У 12 (19%) було виявлено ураження міокарда, про що свідчить підвищений рівень TnI. TnI коливався від 16 до 21 пг/мл. При госпіталізації у жодного пацієнта не виявлено ознак гострого/повторного Q-інфаркту

міокарда, або нового інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, блокади лівої ніжки пучка Гіса. Не виявлено різниці щодо серцево-судинних факторів ризику за шкалою SCORE в підгрупах 1А, (1Б/Т+) і (1Б/Т-): 5 [4–7], 7 [5–8] і 7 [4–9].

Пацієнти 1Б/Т+ групи були старшими, мали більше випадків цукрового діабету 2 типу і частіше мали хронічну ниркову недостатність, також мали тенденцію до переважання ожиріння.

Крім серцевого ураження, (1Б/Т+) мав вищий рівень NT-proBNP і нижчу швидкість клубочкової фільтрації (СКД-ері). Нарешті, 11 (42%) з (1Б/Т-) та 10 (83%) з (1Б/Т+), а також 7 (28%) пацієнтів 2 групи з COVID-19 та негативним тропоніном I були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії. 4 (33%) пацієнтів (1Б/Т+) померло під час госпіталізації, інші пацієнти були ще живі після виписки. Впродовж наступного року померли 4 хворих з групи 1Б/Т+ (33%), а також 5 хворих з групи 1Б/Т- (19%), з групи 1А - 4 (13%), з 2 групи - 3 (12%).

Результати трансторакальної ехокардіографії відповідно до наявності інфекції SARS-CoV-2 та/або ураження серця представлені в таблиці 2.

Індекс маси міокарда лівого шлуночка, кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, розмір правого шлуночка та систолічний тиск в легеневій артерії були найбільшими в групі ХКС з COVID-19 з позитивним тропоніновим тестом (1Б/Т+), при порівнянні з групою (1Б/Т-), також в групі (1Б/Т+) фракція викиду та загальна поздовжня деформація за спекл-трекінгом була меншою, ніж в (1Б/Т-) групі. При порівнянні з групою 1А, ФВЛш була меншою в групі (1Б/Т+), і в (1Б/Т-), а СТла був більшим в (1Б/Т+), ніж в групі 1А. При порівнянні показників 1А групи та (1Б/Т-), відмічено схожий характер змін внутрішньосерцевої гемодинаміки: КДО та індекс маси міокарда ЛШ, діаметр правого шлуночка, систолічний тиск в легеневій артерії були більшими, при цьому поздовжній стрейн був дещо меншим в (1Б/Т-), ніж в групі 1А. При порівнянні показників ЕХОКГ хворих на ІХС з COVID-19 з 2 групою, в підгрупі (1Б/Т+) були більши-

Таблиця 2. Показники ехокардіографії у обстежених групах хворих.

Показники ЕХОКГ	Групи хворих					p 1А-1БГ+	p 1А-2	p 1А-1БГ-	p 2-1БГ+
	Контроль (n=30)	ХКС 1А (n=30)	ХКС + С-19 (n=12) 1Б/ Т+	ХКС + С-19 (n=26) 1Б/Т-	COVID-19 2 (N=25)				
Тпш, см	0,33±0,10	0,38±0,10	0,50±0,07*	0,47±0,05*	0,45±0,15*	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ЛП/АО	1,01±0,06	1,31±0,11	1,20±0,07	1,12±0,09	1,20±0,17				
ЛП, см	3,61±0,07	4,41±0,30*	4,72±0,15*	4,52±0,12*	3,81±0,42	p<0,05			p<0,05
Тмшп, см	0,88±0,01	1,01±0,09*	1,10±0,13	1,06±0,10	0,94±0,11				
Тзс, см	0,89±0,02	1,01±0,08*	1,07±0,11	1,02±0,07	0,95±0,10				p<0,05
ФВлш, %	69,9±2,9	48,9±4,6*	40,7±10,5*	45,8±12,1*	57,4±10,1	p<0,05	p<0,05		p<0,01
КДО, мл	121±23	176±33*	222±19*	208±20*	130±21	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,01
ІММлш, г\м ²	85±8	129±12*	139±16*	132±14*	91±10		p<0,05		p<0,01
Е/Алш	1,38±0,07	0,86±0,41*	1,18±0,18	0,87±0,06	1,10±0,18	p<0,05			
IVRT, мс	82±12	94±17*	88±21	90±15	80±14		p<0,05		
DT, мс	179±14	203±14	203±15*	179±17*	182±25		p<0,05	p<0,05	
СТла, мм Hg	24,3±3,6	29,5±6,5	43,0±8,9*	39,8±7,1*	36,6±7,6*	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Дпш(к), см	2,17±0,05	2,96±0,24	3,91±0,73*	3,62±0,33*	3,10±0,54*	p<0,01		p<0,05	p<0,05
LVGLS	-20,3±2,7	-17,2±3,1*	-12,5±3,4*	-15,4±2,6*	-18,1±4,1	p<0,05			p<0,01

Примітки: вірогідність розходжень (p<0,05): * – порівняно з показниками в контрольній групі;

ми розміри КДОлш, ЛП, ІММлш, але ФВ була меншою, при цьому розмір ПШ і СТла були дещо більшими, ніж в 2 групі. В підгрупі (1Б/Т-) характер змін був схожий, але розмір ПШ і СТла не відрізнялись від аналогічних в 2 групі. Показники ЕХОКГ 1А групи відрізнялись від 2 більшими значеннями КДО, ІММлш, ЛП і меншою ФВ, але розмір ПШ і СТла були більшими у хворих на COVID-19.

Не виявлено відмінностей по Е\А та IVRT. Діастолічна функція лівого шлуночка не відрізнялася між групами, за винятком ДТ, який був нижчим у пацієнтів (1Б/Т-) порівняно з пацієнтами (1Б/Т+), що вказує на переважання псевдонормального типу діастолічної дисфункції ЛШ в цій когорті хворих.

Нарешті, рівень TnI не корелював із фракцією викиду лівого шлуночка (R=0,294; P=0,219), загальною поздовжньою деформацією LS (R=0,319; P=0,175). Рівень NT-proBNP

не корелював з параметрами систолічної функції лівого шлуночка.

Обговорення

Наше дослідження показує що інфекція SARS-CoV-2 негативно впливає на функціональний стан внутрішньосерцевої гемодинаміки правого та лівого шлуночків при супутньому ХКС, але мало впливає на геометрію лівого шлуночка в групі пацієнтів без ХКС. У хворих на ХКС у поєднанні з COVID-19 зменшується систолічна функція лівого шлуночку, збільшується розмір правого шлуночка і систолічний тиск в легеневій артерії. За наявності ушкодження міокарда у хворих на ХКС в більшій мірі виявлено підвищення тиску в легеневій артерії, ніж порушення фракції викиду ЛШ, а також в дещо більшій мірі збільшувався розмір правого шлуночка, ніж лівого. У хворих на COVID-19 без ХКС виявлено незначне збільшення розмірів правого шлу-

ночку і мінімальна легенева гіпертензія, при цьому систолічна функція ЛШ лишалась незмінною. Незважаючи на дані про негативний прогностичний вплив біологічного ураження серця (тобто підвищення рівня тропоніну I) за наявності інфекції SARS-CoV-2 (Guo, T. et al., 2020; Fan, H. et al., 2020; Wei, J-F et al., 2020), на сьогоднішній день немає чітких даних про функціональний вплив цього ураження на стан внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих без і з супутнім ХКС.

Хоча, існують дані про зв'язок між інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST та COVID-19 (Bangalore, S. et al., 2020), але епідеміологічні дані свідчать про зменшення кількості випадків гострого інфаркту міокарда (ІМ), вірогідно за рахунок зменшення звертання хворих з ІМ за спеціалізованою допомогою в кардіологічні стаціонари (Solomon et al., 2020; De Filippo et al. 2020). Незважаючи на ураження серця, наше дослідження не виявило електрокардіографічних ознак гострого коронарного синдрому з елевацією сегменту ST, появу нового Q-ІМ, блокади лівої ніжки пучка Гіса або ехокардіографічної нової аномалії руху стінки (акінезу, дискінезу або гіпокінезу). Наймовірніше, що елевація рівня тропоніну є не лише наслідком ішемічного ураження міокарда, а також маркером тяжкості запального синдрому та системних порушень – системного ендотеліїту, що може спричинити вогнищевий або дифузний міокардит (Fan, H. et al., 2020), а серцева недостатність не є провідною причиною погіршення внутрішньосерцевої гемодинаміки (особливо у хворих без COVID-19). Але аксіома залишається аксіомою: пацієнти з ХКС та коморбідні по COVID-19 мають серйозний негативний прогноз порівняно з пацієнтами без ХКС в анамнезі. Вища смертність не обов'язково зумовлена ішемічним генезом (Inciardi, R.M. et al., 2020) і відображає некомпетентну гемодинамічну адаптацію. Наше дослідження показує, що безпосередній вплив на міокард COVID-19 є помірним у хворих на ХКС та слабким у пацієнтів без ХКС, зокрема, відсутність наслідків для систолічної функції лівого шлуночка. Наслідки інфекції SARS-CoV-2 проявляються найбільше у підвищенні систо-

лічного тиску в легеневій артерії, а також погіршенні релаксації лівого шлуночка, про що свідчить збільшення ДТ. Навпаки, ураження серця з елевацією рівня тропоніну I, в групі ХКС з COVID-19 супроводжується зниженням систолічної функції, дилатацією лівого та правого шлуночків, а також показника загального поздовжнього стрейну. Це трапляється у пацієнтів із багатьма серцево-судинними факторами ризику та більш тяжким перебігом інфекції, про що свідчить ШВЛ, порушення функції нирок, запальний синдром і збільшення показника смертності.

Дилатація правого шлуночка (Argulian, E. et al., 2020) і систолічна функція (Li, Y. et al., 2020) вважаються прогностичними факторами у пацієнтів з COVID-19. Відомо, що правий шлуночок чутливий до постнавантаження (Haddad, F. et al., 2008), і його дилатація та зміна систолічної функції найчастіше пов'язані зі збільшенням систолічного тиску в легеневій артерії. Як повідомляється в дослідженні Лі та співавторів (Li, Y. et al., 2020), це відображає тяжкість гострого респіраторного дистрес-синдрому, пов'язаного з інфекцією SARS-CoV2, і пояснює його прогностичний вплив. З іншого боку, висока частота коагулопатій і тромбоемболічних подій, включаючи емболію легеневої артерії (Fox et al. 2020), про яку повідомляють у пацієнтів з COVID-19, може пояснити прогностичний вплив дилатації правого шлуночка, систолічної функції та D-димеру (Grillet et al. 2020; Tang N., et al., 2020). Навпаки, інші дослідники демонструють відсутність дилатації правого шлуночка, в тому числі у пацієнтів з гострим респіраторним дистрес-синдромом (Varga et al. 2020). Ще одні автори виявили тенденцію до покращення систолічної функції правого шлуночка у пацієнтів з COVID-19, зокрема у разі серцевого ураження, через збільшення амплітуди руху S - хвилі кільця тристулкового клапану (Olivier Lairez et al. 2021). Цей висновок може бути просто наслідком початкової фази компенсації правого шлуночка на тлі ураження легенів при COVID-19 (Lindner et al. 2020).

Нарешті, певний функціональний вплив ковідного ураження міокарда з огляду на його прогностичний вплив можна пояснити або

інфарктом міокарда 2 типу (дисбаланс постачання/потреби кисню) як наслідок тяжкості інфекції або прямого запалення міокарда з гіперпродукцією інтерлейкінів 1 β , 2, 6, 7, TNФа, ендотелінів і т.д. Останні результати показують, що інфекція SARS-CoV-2 може сприяти індукції ендотелііту в кількох органах, як прямого наслідку залучення вірусу (Varga et al. 2020). З іншого боку, нещодавнє дослідження аутопсії показує, що наявність великої кількості вірусу в серці супроводжується цитокіновою відповіддю без запальної клітинної інфільтрації (Olivier Lairez, et al., 2021). Дослідження магнітно-резонансної томографії серця у пацієнтів, які одужали від COVID-19 із серцевими симптомами або незрозумілим підвищенням рівня тропонінів, підтверджують відсутність систолічної дисфункції лівого шлуночка та припускають змішаний механізм: ішемію + запалення у хворих на ХКС у поєднанні з Ковід-19. Крім того ураження серця при інфекції SARS-CoV-2 у хворих без ХКС є асоційована з набряком міокарда, а потім фіброзом (Olivier Lairez et al. 2021; Lindner et al. 2020; Huang, L. et al., 2020; Puntmann et al. 2020) з гетерогенним типом пізнього посилення гадолінію, включаючи ішемічні та неішемічні патерни, як міокардитоподібне або неспецифічне пізнє посилення гадолінію в середніх сегментах (Knight, DS. et al., 2020).

Обмеження дослідження

В нашому дослідженні була відмічена достовірна різниця за віком між групами 2 і (1Б/Т-), а також між 2 і (1Б/Т+), у зв'язку з чим існують певні обмеження для адекватного порівняння цих груп. Ми не проводили аналіз взаємозв'язку показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і сатурації за браком даних.

Висновки

На нашу думку, ураження серця, асоційоване з інфекцією SARS-CoV-2 у хворих із супутньою ІХС, має помірний функціональний вплив на міокард, що в основному відображається у збільшенні КДО лівого шлуночка, які пов'язане із збільшенням переднавантаження, за рахунок зниження глобального поздовжнього стрейну та систолічної функції міокарда ЛШ, зумовлене прямим цитотоксичним ураженням SARS-CoV-2 з одного боку, з іншого

боку - дестабілізацією існуючих атеросклеротичних бляшок, а також виникненням дисбалансу між потребою кисню та можливістю його постачання та погіршення ендотеліальної дисфункції.

Ми вважаємо, що збільшення розмірів правого шлуночка пов'язане з підвищенням периферичного судинного опору в малому колі і визначається, як постнавантаження правого шлуночка, що виникає як наслідок підвищення систолічного тиску в легеневій артерії при ковід-асоційованій пневмонії, на відміну від лівого правий шлуночок є тонкостінною камерою, що погано переносить перевантаження тиском, тому гіпертензія малого кола швидко призводить до його дилатації та гіпертрофії.

Вплив інфекції SARS-CoV-2 на показники внутрішньосерцевої гемодинаміки вірогідно пов'язаний з кардіоваскулярними факторами ризику, а також з тяжкістю запального процесу.

Подяки Дослідників.

Дослідники дякують співробітникам відділень терапії, реабілітації, анестезіології та інтенсивної терапії 18 клінічної лікарні та ДП «Медбуд», а також Пилипченко Людмилі Василівні і Литвиненку Максиму Валерійовичу за технічну підтримку.

Фінансування

Не було отримано жодного зовнішнього фінансування для проведення дослідження.

Конфлікт інтересів

Під час проведення дослідження не виникло конфлікту інтересів

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9697-4421](https://orcid.org/0000-0001-9697-4421) (A,C,E,F) Netiazhenko Vasil

[0000-0002-8783-3819](https://orcid.org/0000-0002-8783-3819) (A, B, C, D) Mostovyi Serhii

[0000-0002-2154-9276](https://orcid.org/0000-0002-2154-9276) (A, B) Potashov Serhii

[0009-0007-8839-4268](https://orcid.org/0009-0007-8839-4268) (B,C) Safonova Olga

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

ЖИТЕПАТЯ

- Argulian E., Sud K., Vogel B. (2020). Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardio- vasc Imaging*. 2020 Nov, 13, (11), 2459-2461. Epub 2020 May 15. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.010>
- Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. (2020). ST-segment elevation in patients with Covid-19 a Case Series. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18, 382(25), 2478-2480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Bonow R.O., Fonarow G.C., O’Gara P.T., Yancy C.W. (2020). Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol*. 2020, 5(7), 751-753. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Chen C., Zhou Y., Wang D.W. (2020). SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020 May, 45(3), 230-232. <https://doi:10.1007/s00059-020-04909-z>.
- Conti P., Ronconi G., Caraffa A. (2020). Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020, 34(2), 327-331. <https://doi:10.23812/CONTI-E>.
- Fan H., Zhang L., Huang B. (2020). Cardiac injuries in patients with coronavirus disease 2019: not to be ignored. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Jul, 96, 294–297. Published online 2020 May 11. <https://doi:10.1016/j.ijid.2020.05.024>
- De Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F. (2020). Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2, 383(1), 88-89. Epub 2020 Apr 28. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009166>
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul, 8(7), 681-686. Epub 2020 May 27. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
- Grillet F., Behr J., Calame P. (2020) .Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology*. 2020 Sep, 296(3), E186-E188. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>
- Guan W-J., Ni Z-Y., Hu Y. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. April 30, 2020. *N Engl J Med* 2020, 382,1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Guo T., Fan Y., Chen M. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020, 5(7), 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. (2020). Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 7 January 2021. Volume 42. Issue 2. Page 206. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
- Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. (2008). Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008 Mar 18, 117(11), 1436-48. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576>
- Huang C., Wang Y., Li X. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15, 395(10223), 496 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang L., Zhao P., Tang D. (2020). Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov, 13, (11), 2330–2339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>
- Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L. (2020). Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020, May 14, 41(19),1821-1829. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
- Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. (2020). Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1, 5(7), 819-824. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Knight D.S., Kotecha T., Razvi Y. (2020). COVID-19: myocardial injury in survivors. *Circulation*. 2020 Sep 15,142(11),1120-1122. Epub 2020 Jul 14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252>
- Olivier Lairez, Virginie Blanchard, Valérie Houard. (2021). Cardiac imaging phenotype in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of the cocarde study *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2021, 37(2), 449–457. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-02010-4>
- Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 16, 233–270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- Li Y., Li H., Zhu S. (2020). Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov, 13, (11), 2287-2299. Epub 2020 Apr 28. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.014>
- Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. (2020). Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov. 1, 5(11), 1281-1285. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
- Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 May-Jun, 63(3), 390-391. Epub 2020 Mar 10. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>

Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 17, 1321–1360. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew082>

Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. (2020). Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020, 5(11), 1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>

Russell K., Eriksen M., Aaberge L. (2013). Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013 Oct 1, 305(7), H996-1003. Epub 2013 Jul 26. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00191.2013>

Shi S., Qin M., Shen B. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020, 5(7), 802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

Solomon M.D., McNulty E.J., Rana J.S. (2020). The Covid-19 pandemic and the incidence of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13, 383(7), 691-693. Epub 2020 May 19. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2015630>

Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr,18(4), 844-847. Epub 2020 Mar 13. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lancet.* 2020 May 2, 395(10234), 1417-1418. Epub 2020 Apr 21. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P. (2015). Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan,16(1),1-11. Epub 2014 Dec 18. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu184>

Wei J-F, Huang F-Y, Xiong T-Y. (2020). Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020, (106), 1122-1124. Published Online First: 30 Apr 2020. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317007>

World Health Organization (2020). WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. WHO, Geneva.

Yang X., Yu Y., Xu J. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May, 8(5), 475-481. Epub 2020 Feb 24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)

Zhang J-J., Dong X., Cao Y-Y. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Jul, 75(7), 1730-1741. Epub 2020 Feb 27. <https://doi.org/10.1111/all.14238>

Zheng Y-Y., Ma Y-T., Zhang J-Y., Xie X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020 May,17(5), 259-260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

Indicators of intracardiac haemodynamics in patients with chronic coronary syndrome with concomitant coronavirus disease (COVID-19)

Netiazhenko Vasil¹, Mostovyi Serhii², Potashov Serhii³, Safonova Olga⁴

¹ Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical

² Sciences of Ukraine, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine N1,

³ Candidate of Medicine, Associate Professor, Feofania Hospital.

⁴ ultrasound doctor, 18th clinic. Hospital, Kyiv.

Address for correspondence:

Mostovyi Serhii

E-mail: semostowoy@ukr.net

Abstract: the nature of cardiovascular damage caused by SARS-CoV-2 coronavirus infection due to acute severe respiratory distress syndrome is associated with high mortality. However, the pathophysiological impact of COVID-19 (C19) on intracardiac haemodynamics remains unknown. The aim of our study was to evaluate intracardiac haemodynamics in patients with chronic coronary syndrome

(CCS) in combination with coronavirus disease (COVID-19). The prospective study included: 30 patients with CAD with a negative PCR test for COVID-19 (1A group), 38 patients with CAD with a positive PCR test for COVID-19 (1B group), of whom 12 were diagnosed with an increase in the level of troponin I (1B/T+), 26 patients had a normal level of troponin I (1B/T-). As a comparison, 30 patients with COVID-19 with PCR(+), without signs of CAD - group 2, as well as 30 healthy volunteers without signs of CAD and with negative PCR were studied. Clinical and laboratory data, treatment, and intracardiac haemodynamics were assessed by echocardiography in all groups. The left ventricular myocardial mass index, left ventricular end-diastolic volume, right ventricular size, and pulmonary artery systolic pressure were highest in the group of CAD with COVID-19 with a positive troponin test (1B/T+), compared with the (1B/T-) group, also in the (1B/T+) group, the ejection fraction and total longitudinal strain by speckle tracking were lower than in the (1B/T-) group. When compared with group 1A, LVEF was lower in the (1B/T+) group, and STIa was higher in the (1B/T+) group. When comparing the indicators of group 1A and (1B/T-), a similar pattern of changes in intracardiac haemodynamics was noted: LV myocardial mass index, right ventricular diameter, systolic pressure in the pulmonary artery were higher, while longitudinal strain was slightly lower in (1B/T-) than in group 1A. When comparing the echocardiography parameters of patients in the (1B/T+) subgroup with group 2, larger left ventricular end-diastolic volume, left atrium, left ventricular myocardial mass index were found in (1B/T+), but the ejection fraction was lower in (1B/T+), while the right ventricular size and pulmonary artery systolic pressure were slightly higher than in group 2. In the subgroup (1B/T-), the nature of the changes was similar, but the size of the RV and PASP did not differ from those in group 2. The echocardiographic parameters of group 1A differed from those of group 2 by higher values of LVEF, LVEDV, LVMMS and lower EF, but the size of the RV and PASP were larger in patients with COVID-19. Cardiac damage associated with SARS-CoV-2 in patients with concomitant CAD has an effect on the myocardium, which is manifested in an increase in left ventricular EF due to increased preload, at the expense of a decrease in global strain and systolic function of the LV myocardium, due to the direct cytotoxic effect of SARS-CoV-2 on the one hand, and destabilisation of existing atherosclerotic plaques, as well as hypoxia and worsening of endothelial dysfunction on the other. An increase in the size of the right ventricle is associated with an increase in peripheral vascular resistance in the small circle as a consequence of increased systolic pressure in the pulmonary artery in covid-associated pneumonia. The impact of SARS-CoV-2 infection on the heart is associated with cardiovascular risk factors and the severity of the inflammatory process.

Keywords: [Echocardiography](#), [Coronary Artery Disease \(CAD\)](#), [Troponin I](#), [SARS-Cov-2](#), [COVID-19](#), global longitudinal strain speckle tracking echocardiography.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.71-018.4-073.432.19-055.2:[616.71-007.234:618.173

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.38-43](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.38-43)

Received: September 21, 2023

Accepted: February 04, 2024

Інструментальні параметри мінеральної щільності кісткової тканини жінок постменопаузального віку: комплексне застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX

Мигаль Вікторія

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини, Полтавський державний медичний університет, м.Полтава, Україна

Address for correspondence:

Myhal Viktoriia

E-mail: v.myhal@pdmu.edu.ua

Анотація: остеопороз – системне розповсюджене захворювання опорно-рухового апарату, що призводить до порушення мікроархітекtonіки кісткової тканини з ризиком розвитку переломів. Період менопаузи є одним із провідних факторів, що призводить до порушення функціонування сигнального шляху RANK/RANKL/OTG, активуючи системне запалення. Метою дослідження було визначити мінеральний стан кісткової тканини жінок у період менопаузи з одночасною оцінкою ризиків низькотравматичних переломів шляхом застосування ультразвукової денситометрії та комп'ютеризованої моделі FRAX. Проведено обстеження 153 осіб віком від 20 до 89 років (середній вік $55,3 \pm 15,4$ років). Залежно від наявності менопаузи та гендерної приналежності сформовані відповідні групи: I – основна (жінки у період менопаузи), II – контрольна (жінки, репродуктивного віку), III – порівняння (чоловіки). За результатами проведеного дослідження встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини в основній групі (I), де T-критерій становить $-1,45 \pm -1,95$, порівняно з групою контролю (II) та порівняння (III), де показник становив: $-0,51 \pm 0,7$ та $0,27 \pm 0,72$ відповідно. 10-ти річні ризики будь-яких остеопоротичних переломів за моделлю FRAX демонструє достовірно вищі ризики у групі I ($[7,4 [4,0-15,0] \%$) порівняно з групою II та III, де ризики відповідно становили $2,7 [2,4 - 3,3] \%$ та $3,2 [2,3 - 3,8] \%$, $p < 0,0001$. У результаті комплексного застосування ультразвукової денситометрії та моделі FRAX встановлено нижчі показники мінеральної щільності кісткової тканини променевих кісток у основній групі, порівняно з групою контролю та порівняння. Вище зазначені результати вказують, що саме гіпоестрогенія спричинена настанням менопаузи являється ключовим фактором розвитку остеодисметаболического синдрому.

Ключові слова: щільність кісткової тканини, остеопороз, постменопауза, остеопенія, вітамін Д.

Вступ

Одним із найпоширеніших захворювань у період настання менопаузи являється остеопороз. Остеопороз, як один із ключових елементів зниження мінеральної щільності кісткової тканини призводить до розповсюдженого пору-

шення мікроархітекtonіки тканини з наступним підвищенням ризику виникнення низькотравматичних переломів (Compston, McClung & Leslie, 2019; Black&Rosen, 2016). Остеопоротичні переломи стегна, хребта і передпліччя призводять до обмеження рухливості, фізич-

них деформацій, розвитку хронічного больового синдрому та інвалідності. Наслідком даних змін являється зниження якості та тривалості життя, яка має тенденцію до різкого зниження згідно даних International osteoporosis foundation (IOF). Відповідно до підрахунків IOF у 2019 році, зареєстровано 32 мільйонів осіб у світі з остеопорозом, з них 25,5 млн жінок та 6,5 млн чоловіків (Kanis et al., 2021).

Маючи свій життєвий цикл, кісткова тканина постійно зазнає змін під час процесу ремоделювання. Відповідні зміни залежать від стану структурно-функціональної одиниці кісткової тканини – остеону (Camacho et al., 2020). Процес ремоделювання має свою циклічність, та здійснюється відповідно до превалювання активності остеобластів чи остеокластів. Відповідно цього, мінеральна та білкова кісткова матриця зазнає процесів резорбції остеобластами та обмінюється на здорову кісткову тканину шляхом активації остеобластів з наступною ендохондріальною осифікацією ростової пластинки, періостальною апозицією та ендостальною резорбцією у діафізі (Hasselstrøm et al., 2006; ACOG, 2012). Остеоцити за допомогою розгалуженої каналцевої мережі зв'язуючись один з одним, здатні сприймати як механічне навантаження, так і пошкодження кісткової тканини.

Остеоцити володіють здатністю продукувати молекули, які впливають на моделювання кісткової тканини. До них відноситься рецепторний активатор ліганду ядерного фактора капша- β (RANK), фактор стимуляції росту, взаємодія якого з рецептором RANK необхідна для проліферації, диференціювання та активності остеокластів; і склеростин, інгібітор формування кісток. Активність остеоцитів, у свою чергу регулюється механічним навантаженням і циркулюючими гормонами, включаючи паратгормон (ПТГ) і естрогени (Плакса, 2023; Кайдасhev, 2012).

Під час періоду ранньої менопаузи гіпоестрогенія призводить до збільшення експресії ліганду RANK, що активує остеокласти. Резорбція кістки стає більш швидкою, перевищуючи процеси остеобластогенезу, що призводить до прискореної фази втрати кісткової маси під час переходу до менопаузи. Протя-

гом перших 3-ох років до настання менопаузи середньорічна швидкість втрати кісткової маси становить приблизно 2%, починаючи з 3-ох років і триваючи 5-10 років, середня втрата мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) становить від 10% до 12% у хребті та стегні. До 80 років жінки втрачають в середньому приблизно 30% своєї максимальної кісткової маси (Chekalina et al., 2023; Finkelstein et al., 2008; Eastell et al., 2016).

Крім значних змін мінеральної щільності кісткової тканини, період менопаузи сприяє формуванню діастолічної дисфункції серцевого м'яза, сприяючи формуванню жорсткості судин та ризику розвитку артеріальної гіпертензії (Thirumurugan et al., 2022; Kazakov, Chekalina&Plaksa, 2022; Chekalina, 2017).

Одним із ключових елементів у кальцієвому гомеостазі відіграє вітамін Д, діючи через стероїдний гормон $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ здійснює широкий спектр біологічних дій на організмі. Загальновизнано, що $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ є позитивним фактором для розвитку кісткової тканини та підтримки мінеральної щільності (Yamamoto, 2013). Володіючи плейотропною дією впливає на цитодиференціацію клітин-попередників, здійснюючи антипроліферативні ефекти. Даний ефект здійснюється шляхом уповільнення прогресування клітинного циклу, викликане вітаміном D, як правило, через інгібування просування від фази G1 до фази S клітинного циклу. Вітамін D має важливу взаємодію з іншими регуляторами транскрипції та клітинними сигнальними системами, включаючи рецептори естрогену, рецептори андрогенів, TGF β , та інші, для контролю росту та диференціації клітин (Samuel&Sitrin, 2008).

Вище перелічені особливості ремоделювання кісткової тканини, вказують на важливість вивчення даного аспекту зподальшим формуванням груп ризику та запровадженням ефективних методів скринінгу остеодисметаболічного синдрому.

Мета

Визначити особливості мінерального стану кісткової тканини жінок у період менопаузи з оцінкою параметрів мінеральної щільності та ризиків низько травматичних переломів.

Матеріали і методи

Для вирішення поставленої мети проведено одномоментне когортне дослідження з вивченням та аналізом лабораторних та інструментальних показників мінеральної щільності кісткової тканини 153 осіб (139 жінок та 14 чоловіків) у віці від 20 до 89 років (середній вік $55,3 \pm 15,4$ років).

Критерії включення: жінки (репродуктивного та постменопаузального віку) та чоловіки. Критерії виключення: цукровий діабет, ревматичні захворювання, онкологічні захворювання, в тому числі в анамнезі, захворювання ендокринних залоз, вади серця, хронічна ниркова та печінкова недостатність, захворювання системи крові.

Об'єкти дослідження в подальшому були розподілені на групи: I група (основна, $n = 105$) – жінки у період менопаузи, II група (контрольна, $n = 34$) – жінки репродуктивного віку, та III група (порівняльна, $n = 14$) – чоловіки. Відмінності між групами за показниками віку становили: в основній та контрольній групі $60,0 \pm 9,01$ року та $36,6 \pm 7,85$ року, відповідно у групі порівняння $56 \pm 19,3$ року; $p < 0,0001$). Тривалість менопаузи жінок основної групи становила $12,8 \pm 9,5$ років.

Оцінка параметрів мінеральної щільності кісткової тканини проводилася застосуванням ультразвукової денситометрії променевої кістки, денситометром Sunlight MiniOmni. Для стандартизації значень щільності кісткової тканини використовуються T-score, Z-score критерії. Відповідно до критеріїв ВООЗ нормальні показники МЩКТ становлять $> -1,0$. T-критерій від $-1,0$ до $-2,5$ вказує на остеопенію, яка в свою чергу класифікується на III ступені: остеопенія I ступеню діагностуються якщо T-критерій в межах від $-1,0$ – $-1,5$; остеопенія II ступеню $-1,5$ – $-2,0$; остеопенія III ступеню $-2,0$ – $-2,5$. Відповідно показник, який відповідає остеопорозу становить $-2,5$ і менше.

Оцінка ризиків низько травматичних переломів здійснювалася завдяки комп'ютеризованій моделі FRAX, використовуючи офіційний інтернет-ресурс (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>). Модель FRAX дає змогу оцінити показники декількох підгруп: 1) 10-ти річна ймовірність виникнення будь-якого остеопоротичного перелому та 2) 10-ти річний ризик виникнення перелому стегна.

Визначення стану мінерального обміну здійснювався з акцентом на 25-ОН вітамін D (25-гідроксихолекальциферол) шляхом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА), який заснований на принципі конкурентного зв'язування. Відповідно референтні значення трактувалися: $< 20,0$ нг/мл – низький рівень (дефіцит вітаміну D); $20,0$ – $30,0$ нг/мл – недостатній рівень; $> 30,0$ нг/мл – оптимальний рівень.

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою прикладних програм Microsoft Office Excel і Graph PadPrisma 6 використовуючи описову статистику. Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M + \sigma$), медіани, нижньої та верхньої квартилів – $Me [25Q-75Q]$. Гіпотезу про нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Належність вибірок до однієї генеральної сукупності визначали за допомогою рангового критерію Краскела-Уолліса. Незалежні вибірки порівнювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистичну значущість встановлювали за умови, що рівень статистичної значущості p був меншим за $0,05$.

Дослідження проводилося на базі Комунального підприємства «3-я міська клінічна поліклініка Полтавської міської ради», яка є клінічною базою кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Полтавського державного медичного університету.

Робота виконана з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), директив 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. Учасники були проінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому.

Результати та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження встановлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини у основній групі (I),

де T-критерій становить $-1,45 \pm -1,95$, що зумовлено дисгормональними змінами – гіпоестрогенією. Саме дефіцит естрогенів викликає порушення функціонування каскадних (сигнальних) систем, однією з яких патогенетично обумовлених вважається RANK/RANKL/OPG, наслідком якого є пригнічення остеопротегерину (OPG), який продукується остеобластами та конкурує з RANKL за його рецептори. Натомість у групі контролю та порівняння показник МЩКТ зафіксовані у межах норми (табл. 1).

Оцінка стану мінерального обміну з акцентом на 25-гідроксиколекальциферол вказує на відмінності між основною групою ($28,84 \pm 11,4$ нг/мл) та групою контролю ($38,72 \pm 8,1$ нг/мл) $p < 0,0001$. Відмінностей між групами I та III, де показник групи порівняння становив $36,68 \pm 5,8$ не встановлено, $p < 0,039$. Отримані результати вказують на важливість достатнього рівню 25-гідроксиколекальциферолу у функціонуванні кальцій-фосфорного обміну жінок постменопаузального віку.

Застосуванням моделі FRAX було встановлено значні ризики виникнення будь-яких остеопоротичних переломів стегна у групі I – $7,4 [4,0-15,0]$ % порівняно з групою II та III, де ризики відповідно становили $2,7 [2,4 - 3,3]$ % та $3,2 [2,3 - 3,8]$ %, $p < 0,0001$.

10-ти річні ризики перелому стегнової кістки превалювали також у основній групі, становлячи $1,1 [0,2-5,1]$ %, що також підтверджує важливість часу настання менопаузи та її тривалості у процесах метаболізму кісткової тканини. У групі контролю та порівняння дані показники суттєво не відрізнялися один від одного та становили у групі II – $0,1 [0 - 0,3]$ %, групі III $-0,15 [0,1 - 0,4]$ %. Дані ризики пов'язані зі зниженням остеопротективних властивостей естрогенів на кісткову тканину, спри-

ючи формуванню сприятливих умов для остеодисметаболического синдрому (рис. 1).

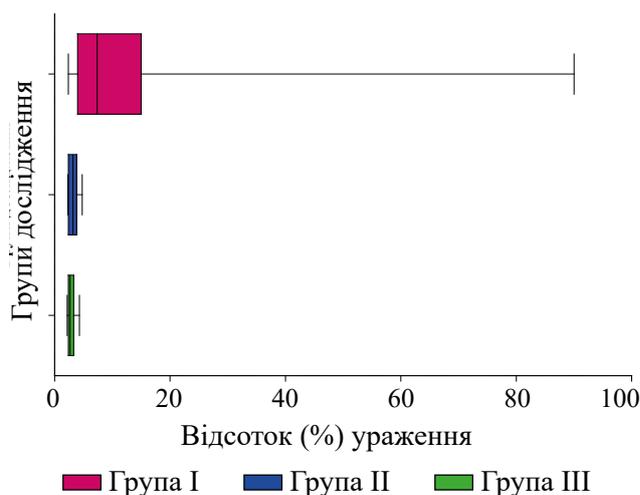


Рис. 1. 10-ти річні ризики остеопоротичних переломів у групах дослідження

Об'єктивна оцінка результатів вказує також на наявність метаболічних змін зокрема індексу маси тіла (ІМТ). Відповідно у групі I середній показник ІМТ становив $-27,2 \pm 5,2$ кг/м²; групі II – $23,4 \pm 4,3$ кг/м²; групі III – $25,8 \pm 3,5$ кг/м²; $p = 0,0013$). ІМТ продемонстрував позитивний зв'язок зі МЩКТ. Відповідно підвищення маси тіла асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини.

Висновки

Результати дослідження вказують на важливість періоду менопаузи у прогресуванні остеодисметаболического синдрому. Будучи значним економічним тягарем для країн Європи, що призводить до тяжких ускладнень з боку опорно-рухового апарату одним із перспективних напрямків залишається профілактична медицина. Розробка та запровадження профілактичних методів із одночасним визначенням груп ризику дозволить здійснювати стратифікацію відповідних груп жінок з

Таблиця 1. Показники МЩКТ за даними УЗД денситометрії

Критерії остеопорозу	Основна група – I	Контрольна група – II	Група порівняння – III	p
T-score	$-1,45 \pm -1,95$	$-0,51 \pm 0,7$	$0,27 \pm 0,72$	0,0001
Z-score	$-0,45 \pm 1,05$	$-0,27 \pm 0,69$	$0,33 \pm 1,56$	0,0001

Результати наведені у вигляді M±SD; вірогідні відмінності МЩКТ, $p < 0,05$

подальшою оцінкою ризиків переломів згідно українізованої моделі FRAX. Саме використання ультразвукової денситометрії, як методу скринінгу дозволить визначити групи ризику формування остеодисметаболического синдрому у жінок передменопаузального періоду. Групам ризику забезпечити щорічну оцінку МЦКТ у комплексі з моделлю FRAX. Подальше визначення стану остеометаболізму дозволить у рамках НДР встановити рівні OPG, NF-KB, STAT-3 та запропонувати анти-остеопоротичне лікування з акцентом на поліфеноли.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікація

Учасники дослідження були проінформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-1627-1492](https://orcid.org/0000-0002-1627-1492) (A, B, C, D, E, F)

Viktoriia Myhal

ЛІТЕРАТУРА

- Black, D. M., & Rosen, C. J. (2016). Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *The New England journal of medicine*, 374(3), 254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>
- Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Eldeiry, L. S., Farooki, A., Harris, S. T., Hurley, D. L., Kelly, J., Lewiecki, E. M., Pessah-Pollack, R., McClung, M., Wimalawansa, S. J., & Watts, N. B. (2020). American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 26(Suppl 1), 1–46. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524SUPPL>
- Chekalina N. I. (2017). Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*, 70(2 pt 2), 286–291.
- Chekalina, N. I., Plaksa, V. M., Kazakov, Y. M., Tribat, T. A., Shut, S. V., Petrov, Y. Y., & Ivanytska, T. A. (2023). Gender and age aspects in the pathogenesis of bone mineral density disorders. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 51(4), 375–381. <https://doi.org/10.36740/Merkur202304112>
- Compston, J. E., McClung, M. R., & Leslie, W. D. (2019). Osteoporosis. *Lancet (London, England)*, 393(10169), 364–376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32112-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32112-3)
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology, The American College of Obstetricians and Gynecologists (2012). ACOG Practice Bulletin N. 129. Osteoporosis. *Obstetrics and gynecology*, 120(3), 718–734. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826dc446>
- Eastell, R., O'Neill, T. W., Hofbauer, L. C., Langdahl, B., Reid, I. R., Gold, D. T., & Cummings, S. R. (2016). Postmenopausal osteoporosis. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16069. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.69>
- Finkelstein, J. S., Brockwell, S. E., Mehta, V., Greendale, G. A., Sowers, M. R., Ettinger, B., Lo, J. C., Johnston, J. M., Cauley, J. A., Danielson, M. E., & Neer, R. M. (2008). Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93(3), 861–868. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1876>
- Hasselstrøm, H., Karlsson, K. M., Hansen, S. E., Grønfeldt, V., Froberg, K., & Andersen, L. B. (2006). Sex differences in bone size and bone mineral density exist before puberty. *The Copenhagen School Child Intervention Study (CoSCIS). Calcified tissue international*, 79(1), 7–14. <https://doi.org/10.1007/s00223-006-0012-8>
- Kaïdashev I. P. (2012). *Fiziolohichniy zhurnal (Kiev, Ukraine : 1994)*, 58(1), 93–101.
- Kanis, J.A., Norton, N., Harvey, N.C., et al. (2021). SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2;16(1):82.
- Kazakov, Y. M., Chekalina, N.I., Plaksa, V.M. (2022). Influence of postmenopause on the formation of chronic heart failure in women with arterial hypertension. *Bulletin of problems in biology and medicine.* 3(166):45–50.
- Samuel, S., & Sitrin, M. D. (2008). Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutrition reviews*, 66(10 Suppl 2), S116–S124. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x>
- Thirumurugan, E., Gomathi, K., Swathy, P., Afrin, S.A., Sriram, H., Aathilakshmi, F., Kalimunnisha, S, Yamuna, A. (2022). Echocardiographic Evaluation of Diastolic Dysfunction among Menopausal Women: A Cross-sectional Study. *J Clin of Diagn Res.* 16(11), OC24-OC27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/58660.17137>
- Yamamoto, Y., Yoshizawa, T., Fukuda, T., Shirode-Fukuda, Y., YuT., Sekine, K., Sato, T., Kawano, H., Aihara, K., Nakamichi, Y., Watanabe, T., Shindo, M., Inoue, K., Inoue, E., Tsuji, N., Hoshino, M., Karsenty, G., Metzger, D.,

Chambon, P., Kato, S., Imai, Y., (2013). Vitamin D receptor in osteoblasts is a negative regulator of bone mass control. *Endocrinology*.154(3):1008-20. doi: 10.1210/en.2012-1542 Epub 2013 Feb 6. PMID: 23389957.

Плакса, В. (2023). Сучасні маркери остеодисметаболического синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 23(2.1), 67-73. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.2.1.67>

Instrumental parameters of bone mineral density in postmenopausal women: combined use of ultrasound densitometry and the FRAX model

Myhal Viktoriia

Department of Propedeutics of Internal Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Address for correspondence:

Myhal Viktoriia

E-mail: v.myhal@pdmu.edu.ua

Abstract: Osteoporosis is a systemic widespread disease of the musculoskeletal system that leads to impaired bone microarchitecture with a risk of fractures. The menopause period is one of the leading factors that leads to dysfunction of the RANK/RANKL/OTG signaling pathway, activating systemic inflammation. The purpose of the study was to determine the mineral status of bone tissue in menopausal women with simultaneous assessment of the risk of low-trauma fractures using ultrasound densitometry and the FRAX computerized model. The study included 153 people aged 20 to 89 years (mean age 55.3 ± 15.4 years). Depending on the presence of menopause and gender, the corresponding groups were formed: I – main (menopausal women), II – control (women of reproductive age), III – comparison (men). The results of the study revealed a decrease in bone mineral density in the main group (I), where the T-criterion was -1.45 ± -1.95 , compared with the control group (II) and comparison group (III), where the index was -0.51 ± 0.7 and 0.27 ± 0.72 , respectively. The 10-year risk of any osteoporotic fractures according to the FRAX model demonstrates significantly higher risks in group I ($7.4 [4.0-15.0]$ %) compared to groups II and III, where the risks were $2.7 [2.4 - 3.3]$ % and $3.2 [2.3 - 3.8]$ %, respectively, $p < 0.0001$. As a result of the combined use of ultrasound densitometry and the FRAX model, lower bone mineral density of the radial bones in the main group was found compared to the control and comparison groups. The above results indicate that hypoestrogenism caused by the onset of menopause is a key factor in the development of osteodysmetabolic syndrome.

Keywords: [bone density](#), [osteoporosis](#), [postmenopause](#), [syndrome](#), [vitamin D](#) fractures, metabolic.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.72-002-06:616.127-008.6]-073.432.19

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.44-54](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.44-54)

Received: October 02, 2023

Accepted: February 19, 2024

Дисфункція міокарда у хворих на ревматоїдний артрит при спекл-трекінг ехокардіографії та її зв'язок з клінічними характеристиками захворювання

Узун Катерина¹, Батушкін Валерій¹, Гнилорібов Андрій², Узун Дмитро³, Кривошея Аліна³, Потапов Юрій⁴

¹ Київський медичний університет, м. Київ, Україна

² Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України, м. Київ, Україна

³ Обласний центр кардіо- та рентгеноваскулярної хірургії, м.Краматорськ, Україна

⁴ Національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Address for correspondence:

Gnylorybov Andriy

E-mail: andriy.gnylorybov@gmail.com

Анотація: пацієнти з ревматоїдним артритом (РА) мають на 50% більший ризик виникнення серцево-судинних подій та смерті. Серцево-судинні захворювання призводять до зменшення тривалості життя, і визначення механізмів формування ураження міокарду у пацієнтів з РА має важливе значення для розробки методів ранньої профілактики серцевої недостатності. Метою нашого дослідження було вивчити дисфункцію міокарда за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії (STE) у пацієнтів з РА та з'ясувати можливі зв'язки характеру перебігу захворювання з факторами ризику серцево-судинних захворювань. Матеріали та методи. Обстежено 29 хворих на РА (24 жінки, 5 чоловіків), середній вік $55,9 \pm 11,6$ років. Середня тривалість РА – $11,5 \pm 11,4$ років. У крові всіх хворих визначали ревматоїдний фактор (РФ), рівень антитіл до циклічних цитрулінованих пептидів (а-ЦЦП), С-реактивний протеїн кількісний (СРП), проведено ехокардіографію та спекл-трекінг ехокардіографію для визначення показників поперечної деформації лівого шлуночка. Активність захворювання визначали за допомогою індексу DAS28 (СРП) та інших функціональних та лабораторних показників. Результати. Дослідження показників STE набагато краще, ніж «класична» ехокардіографія, виявляло латентні доклінічні ураження серця. Нами встановлено суттєве зниження глобальної поперечної деформації (Global Strain) в базальних передньому та передньо-септальному відділах (відповідно $-17,24 \pm 3,01\%$ та $15,94 \pm 9,37\%$) і збереження локальної поперечної деформації в апікальному та середньому сегментах (відповідно $-26,95 \pm 4,95\%$ та $-21,69 \pm 3,05\%$). В цілому ураження базальних відділів було у 41,2% хворих на РА. При аналізі кореляційних зв'язків між показниками активності та порушеннями деформації при STE встановлений зворотний зв'язок між показником DAS28 та верхівковою деформацією (API Strain) – $r = -0,50$ ($p = 0,06$). Найбільш виражені кореляційні зв'язки виявлено між показниками STE та функціональної активності: HAQ-DI score ($r = -0,51$, $p = 0,05$) та VAS ($r = -0,64$, $p = 0,01$). Висновки. Функціональна активність за HAQ-DI score та VAS мали значно більший зв'язок з доклінічними проявами ураження серця

(виявлені за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії), в порівнянні зі стандартними факторами ризику серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, дисфункція шлуночків, спекл-трекінг ехокардіографія, глобальна поздовжня деформація, DAS28.

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) – системне аутоімунне захворювання суглобів, яке вражає 0,5% – 1,0% населення людства (Hunter, T. M. et al., 2017). При РА уражуються не тільки суглоби, але в більшості випадків і внутрішні органи. Пацієнти з РА мають приблизно на 50% підвищений ризик виникнення серцево-судинних подій (Myasoedova, E. et al., 2010) та серцево-судинної смерті (Hunter, T. et al., 2017). Таким чином, серцево-судинні захворювання призводять до зменшення тривалості життя.

Встановлено докази прискороного розвитку атеросклеротичної ішемічної хвороби серця, пов'язаної з хронічним захворюванням і, як наслідок, значною серцево-судинною захворюваністю при РА (Van Doornum, S. et al., 2002; Узун К.С. та ін., 2021). Однак зараз все більше приділяють увагу вивченню механізмів запалення, що може призводити до формування хронічної серцевої недостатності (ХСН) у когортах пацієнтів з РА (Maradit-Kremers, H. et al., 2005; Crowson, C. S. et al., 2005). Згідно з останніми популяційними когортними дослідженнями, захворюваність на ХСН при РА оцінюється в 21–34%, при чому активність захворювання при РА корелює з її прогресуванням (Nicola, P. J. et al., 2005; Solomon, D. H. et al., 2015). Враховуючи ранній початок і прискорений ризик серцево-судинних подій при РА, раннє виявлення субклінічних серцево-судинних захворювань, включаючи ХСН, є важливим для покращення загального прогнозу.

Спекл-трекінг ехокардіографія (STE) – це відносно новий діагностичний інструмент, який може надати уявлення про функціональність окремих шарів міокарда і може бути клінічно використаний для оцінки субклінічної міокардіальної дисфункції. Глобальна поздовжня деформація (GLS) за допомогою STE більш чутлива, ніж фракція викиду лівого шлуночка (LVEF) за допомогою традиційної

2D ехокардіографії для оцінки міокардіальної дисфункції (Imbalzano, E. et al., 2011). Недавні дослідження підтвердили кращу прогностичну роль GLS для прогнозування серйозних несприятливих серцевих подій порівняно з LVEF (Freed, B. H. et al., 2016; Donal, E. et al., 2015; Shah, A. M. et al., 2015; Park, J. J. et al., 2018). Крім того, неінвазивний біомаркер візуалізації, такий як GLS, який оцінює дисфункцію міокарда, дозволяє персоналізувати оцінку ризику у пацієнтів з РА і допомагає максимізувати стратегії зниження ризику та може стати важливим інструментом для практичної кардіології і ревматології (Thallapally, V. K. et al., 2023; Lo Gullo, A. et al., 2020). Однак наукових досліджень, присвячених вивченню ролі показників спекл-трекінг ехокардіографії у виявленні раннього серцево-судинного захворювання і зв'язку з тривалістю хвороби та її клінічними параметрами у пацієнтів з РА обмежена.

Мета

Метою нашого дослідження було вивчити дисфункцію міокарда за допомогою спекл-ехокардіографії у пацієнтів з РА та з'ясувати можливі зв'язки зі характером перебігу захворювання та факторами ризику серцево-судинних захворювань.

Матеріали і методи

Дослідження включало 29 пацієнтів (24 жінки, 5 чоловіків) віком 34–71 років (середній вік $55,9 \pm 11,6$ років). Середня тривалість захворювання склала $11,5 \pm 11,4$ років. Діагноз РА було встановлено згідно з критеріями Американської колегії ревматологів (ACR)/Європейського Альянсу Асоціацій Ревматологів (EULAR), а середній показник активності захворювання (DAS28) становив $4,1 \pm 1,6$ у.о. Висока активність захворювання ($DAS28 > 5,1$) була у 10 пацієнтів (34,5%), помірна активність ($DAS28 \leq 5,1$) у 7 пацієнтів (24,1%), низька активність ($DAS28 \leq 3,2$) – у 7 хворих (24,1%). У 5-ти пацієнтів (17,2%) була клінічна ремісія ($DAS28 < 2,6$) (табл. 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на ревматоїдний артрит

	Min	Max	Mean ± SD
Вік	35	71	55,87 ± 11,60
Тривалість РА, роки	0,5	43,0	11,50 ± 11,43
ВАШ активності (пацієнт, мм)	0,0	80,0	36,55 ± 27,91
СРП (мг/л)	0,30	54,20	11,80 ± 15,64
DAS28	1,50	6,82	4,09 ± 1,64
EQ-5D-5L index score	-0,21	0,89	0,33 ± 0,41
Нв	104	161	132,90 ± 15,16
Лейкоцити	3,97	13,10	7,36 ± 2,67
SCORE, %	0	26	7,70 ± 7,27
Холестерол, ммоль/л	2,17	7,33	5,54 ± 1,52
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	1,00	4,83	3,58 ± 1,04

Примітки: SD – стандартне відхилення; Min – мінімальний; Max – максимальний; Mean – середня; ВАШ – візуальна аналогова шкала; DAS28 – показник активності захворювання; EQ-5D-5L index score – стандартизований показник стану здоров'я, розроблений EuroQol Group; Нв – гемоглобін; SCORE – оцінка ризику серцево-судинного захворювання на протязі 10 років; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності.

Усі хворі отримували протиревматичні препарати, які модифікують хворобу (DMARD): 24 – метотрексат у дозі 7,5-15 мг/тиждень, 5 – лефлуномід (10-20 мг/д). 21 хворий приймав метилпреднізолон (середня добова доза 4,7 мг). В анамнезі у пацієнтів не було пухлин чи серйозних серцево-судинних розладів. Двоє хворих мали діагноз гіпертонічної хвороби та приймали інгібітори АПФ. Письмова інформована згода на участь у даному дослідженні була отримана від усіх учасників, дослідження проводили відповідно до умов Гельсінської декларації за схвалення Комісії з питань етики Клініки сучасної ревматології, м. Київ (протокол №7 від 10.07.2019 р).

На підставі попередніх результатів лабораторних досліджень ми розділили пацієнтів з РА на дві групи: з позитивними антитілами до циклічних пептидів, що містять цитрулін (а-ЦЦП) та/або ревматоїдним фактором (РФ) (24 пацієнта, 82,8%) і негативними а-ЦЦП та РФ (а-ЦЦП(-)РФ(-))(5 пацієнтів, 17,2%).

Суглобовий рахунок у пацієнтів всіх груп в середньому склав $9,6 \pm 8,7$. Показник функціональної важкості артриту HAQ відповідав середньому ступеню важкості порушення функції й склав у $9,29 \pm 16,67$. Рівень РФ

у хворих на РА був $84,7 \pm 90,2$ Од/мл, рівень а-ЦЦП досягав $207,1 \pm 175,8$ Од/мл.

У всіх обстежених визначали РФ, рівень а-ЦЦП, С-реактивного протеїну (СРП) кількісним методом, ліпідограму (загальний холестерин та холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди).

Визначення РФ, рівнів а-ЦЦП, СРБ, загального холестерину, вмісту білків системи комплексу С3 і С4 виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas 6000 (Roche, Швейцарія) з використанням стандартних наборів реагентів компанії Roche (Швейцарія).

Всі хворі заповнювали Анкету оцінки здоров'я (HAQ-DI), індекс втоми FACIT, та анкету використання ліків від РА, включаючи системні кортикостероїди, протиревматичні препарати, що модифікують хворобу (DMARDs), біологічні агенти та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП). Системне застосування кортикостероїдів включало тільки пероральні форми; DMARDs – метотрексат, гідроксихлорохін, сульфасалазин, лефлуномід; біологічні агенти – блокатори фактора некрозу пухлини α . Дані щодо серцево-судинних захворювань були зібрані для пацієнтів з РА та із розрахуванням індексу SCORE.

Ехокардіографія

Двовимірну та доплерівську ехокардіограму проводили всім пацієнтам з РА відповідно до стандартних рекомендацій (Redfield, M.M., et al., 2003). У кожного пацієнта вимірювали та/або оцінювали наступні ехокардіографічні параметри: систолічний тиск у легеневій артерії, індекс об'єму лівого передсердя, масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), індекс маси (ІММЛШ), швидкість регургітації на тристулковому клапані, імпульсно-хвильове доплерівське дослідження піку мітрального притоку, ранню швидкість наповнення (Е) і швидкість скорочення передсердь (А) (до і під час маневру Вальсальви), а також тканинну доплерівську візуалізацію пікової ранньої діастолічної швидкості мітрального кільця (e'), співвідношення Е/А, співвідношення Е/ e' і час уповільнення. Гіпертрофію ЛШ визначали відповідно до стандартних рекомендацій. Діастолічна дисфункція була класифікована як легка при наявності порушень релаксації без ознак підвищення тиску наповнення; як помірна – при порушеннях релаксації, пов'язаних з помірним підвищенням тиску наповнення або псевдонормальним наповненням; і як важка при прогресуючому зниженні комплаєнсу або оборотньому чи фіксованому обмежувальному наповненні. За відсутності порушень діагностували нормальну діастолічну функцію.

Аналіз деформації за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії (STE)

Усі вимірювання деформації проводив один дослідник, який мав досвід аналізу деформації та не знав клінічних та інших ехокардіографічних даних пацієнтів. Дослідження спеклів проводили на системі ультразвукової діагностичній Vivid S70N, виробництва GE Vingmed Ultrasound AS (Норвегія).

Було вибрано види транспікального вікна візуалізації, включаючи апікальний чотирикамерний вид, апікальний вид по довгій осі та апікальний двокамерний вид. Пікова систолічна поздовжня деформація вимірювалася в кожному знімку. Менш від'ємна деформація або знижені абсолютні значення деформації відображають зниження скорочувальної функції.

Програмне забезпечення автоматично сегментувало міокард відповідно до стандартної 17-сегментної моделі ЛШ і розраховувало пік систолічної сегментарної та глобальної поздовжньої деформації шлуночків на основі швидкості (Global Strain – глобальний стрейн, базальний передній, базальний передньо-септальний, базальний нижньо-септальний, базальний нижній, базальний нижньо-боковий, базальний передньо-боковий, середній передній, середній передньо-септальний, середній нижньо-септальний, середній нижній, середній нижньо-боковий, середній передньо-боковий, верхівковий передній, верхівковий перетинковий, верхівковий нижній, верхівковий боковий, верхівковий центральний). Також розраховували BL Strain (середню базальну деформацію ЛШ), INT Strain (середню деформацію середніх відділів ЛШ), API Strain (середню деформацію верхівкових відділів ЛШ).

Норма поздовжнього стрейну для ультразвукового апарату General Electric становила $\geq -18\%$.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS 26.0.0 (IBM SPSS Inc., Чикаго, Іллінойс, США). Вплив клінічних характеристик перевіряли за допомогою непараметричних тестів якісних даних. Параметричні дані спочатку перевіряли на нормальний розподіл за допомогою критерію Колмогорова–Смірнова, а потім використовували t-критерій Стьюдента або методи ANOVA. Щоб кількісно визначити кореляцію між безперервними та порядковими параметрами, було розраховано коефіцієнт кореляції Спірмена, відповідно до якого значення 1,0 представляє ідеальну кореляцію між двома показниками. Статистичну значущість враховували на рівні $p < 0,05$.

Огляд і обговорення

Ехокардіографічні результати обстеження пацієнтів з РА наведено в таблиці 2. Середня фракція викиду ЛШ (EF) у когорті пацієнтів з РА була нормальною як ($62,1 \pm 4,9\%$). В той же час, майже у половини пацієнтів (15 пацієнтів, 51,7%) спостерігалася діастолічна дисфункція.

Таблиця 2. Оцінка розмірів та функції серця у пацієнтів з РА за даними ехокардіографії

	Min	Max	Mean ± SD
Аорта (мм)	2,0	2,7	2,31 ± 0,21
Синус Вальсальви (мм)	2,7	4,2	3,30 ± 0,38
TAPSE (см)	1,7	3,0	2,35 ± 0,33
МШП (см)	0,7	1,4	1,04 ± 0,23
ЗСЛШ (см)	0,6	1,2	0,94 ± 0,15
КДІ (мл/м ²)	37	65	50,33 ± 14,05
КСО ЛШ (мл)	18	51	34,53 ± 8,97
УО ЛШ (мл)	21	78	47,68 ± 14,23
ФВ Simpson (%)	53	70	62,05 ± 4,88
Ліве передсердя (мм)	3,1	4,8	3,78 ± 0,50
МК E/A	0,39	1,46	0,82 ± 0,30
E/e' mean	4,3	10,0	6,91 ± 1,30

Примітки: SD – стандартне відхилення; Min – мінімальний; Max – максимальний; Mean – середня; TAPSE – систолічна екскурсія тристулкової кільцевої площини; МШП – міжшлуночкова перегородка; ЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; КДІ – кінцево-діастолічний індекс; КСО ЛШ – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка; УО ЛШ – ударний об'єм лівого шлуночка; ФВ Simpson – фракція викиду за Симпсоном; МК E/A – показник діастолічної функції (співвідношення максимальної швидкості ранньодіастолічного потоку (E) до потоку, зумовленого систолою передсердь (A)); E/e' mean – рання діастолічна швидкість мітрального кільця.

Оцінка функції лівого шлуночка за допомогою спекл-трекінгу не виявила суттєвого зниження глобальної поздовжньої деформації (GLS) (-19,12 ± 11,84%) або зменшення локальної поздовжньої деформації в апікальному та проміжному сегментах (відповідно -26,95 ± 4,95% та -21,69 ± 3,05%) (табл. 3). Аналіз деформації базальних відділів також не виявив значних відмінностей (-18,37 ± 2,67%).

Таблиця 3. Деформація (сегментарна та загальна), визначена методом спекл-трекінг ехокардіографії (%)

	Min	Max	Mean ± SD
GLS	-27,9	25,1	-19,12 ± 11,84
Базальний передній	-22,0	-12,0	-17,24 ± 3,01
Базальний передньо-септальний	-30,0	-13,0	-18,35 ± 4,51
Базальний нижньо-септальний	-29,0	-9,0	-18,82 ± 5,15
Базальний нижній	-28,0	-13,0	-19,88 ± 4,74
Базальний нижньо-боковий	-27,0	-13,0	-19,76 ± 4,21
Базальний передньо-боковий	-27,0	13,0	-15,94 ± 9,37
BL Strain	-23,2	-13,5	-18,37 ± 2,67
Середній передній	-24,0	-15,0	-19,53 ± 2,53
Середній передньо-септальний	-30,0	-17,0	-22,65 ± 4,02
Середній нижньо-септальний	-28,0	-16,0	-21,88 ± 3,81
Середній нижній	-33,0	-15,0	-23,41 ± 5,41
Середній нижньо-боковий	-33,0	-12,0	-21,71 ± 5,49

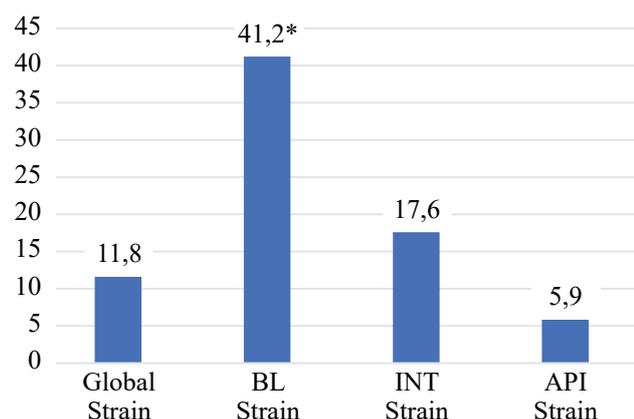
Закінчення табл. 1

	Min	Max	Mean ± SD
Середній передньо-боковий	-27,0	-7,0	-20,69 ± 5,03
INT Strain	-26,7	-15,7	-21,69 ± 3,05
Верхівковий передній	-32,0	-14,0	-25,65 ± 4,73
Верхівковий перетинковий	-36,0	-20,0	-28,29 ± 4,79
Верхівковий нижній	-35,0	-20,0	-28,25 ± 5,65
Верхівковий боковий	-32,0	-14,0	-26,75 ± 4,87
Верхівковий центральний	-35,0	-16,0	-27,06 ± 5,23
API Strain	-32,8	-16,7	-26,95 ± 4,98

Примітки: SD – стандартне відхилення; Min – мінімальний; Max – максимальний; Mean – середня; GLS – глобальна поздовжня деформація; BL Strain – базальний повздовжній стрейн; INT Strain – повздовжній стрейн середніх відділів лівого шлуночка; API Strain – повздовжній стрейн у верхівкових відділах лівого шлуночка.

Тенденція до більшого ураження базальних відділів міокарда лівого шлуночка була підтверджена при порівнянні кількості хворих на РА зі зниженням деформації міокарда у різних відділах (рис. 1). Якщо глобальний стрейн був знижений тільки у 3 хворих із 29 (11,8%), то зниження у базальних, середніх та верхівкових сегментах відзначалося відповідно у 12 (41,2%), 5 (17,6%) та 2 (5,9) % пацієнтів.

% пацієнтів зі зниженням повздовжньої деформації



Примітки: Global Strain – глобальна поздовжня деформація; BL Strain – повздовжній стрейн у базальних відділах лівого шлуночка; INT Strain – деформація середніх відділів лівого шлуночка; API Strain – повздовжній стрейн у верхівкових відділах лівого шлуночка.

* – статистична достовірність відхилень $p < 0,05$.

Рисунок 1. Порівняння % пацієнтів зі зниженням повздовжньої деформації ($< 18\%$) в різних сегментах

При аналізі кореляції між показниками активності та порушеннями деформації при спекл-трекінг ехокардіографії встановлений зворотний зв'язок між показником DAS28 та верхівковою деформацією (API Strain) – $r = -0,50$, але не статистично достовірний ($p = 0,06$) (табл. 4). Цікаво, що найбільшою була кореляція між показниками функціональної активності HAQ-DI score ($r = -0,51$, $p = 0,05$) та VAS активності ($r = -0,52$, $p = 0,05$). Максимальна кореляція була між порушеннями глобальної деформації GLS та VAS активністю ($r = -0,64$, $p = 0,01$).

Ці зв'язки було підтверджено при проведенні процедури однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Досліджено вплив клінічних показників (активність РА за DAS28, ступінь діастолічної дисфункції, тривалість хвороби, активність при оцінці пацієнтом за ВАШ, функціональний стан за показником HAQ-DI, індекс втоми FACIT, фракція викиду ЛШ ФВ за Simpson) та порушеннями ЛШ за даними спекл-трекінг ехокардіографії (GLS, середні деформації по сегментах – базальному, середньому та верхівковому). Встановлено, що за даними однофакторного ANOVA глобальна деформація ЛШ GLS найбільше пов'язана зі ступенем діастолічної дисфункції (критерій Фішера $F = 93,72$, $p < 0,01$), тривалістю РА ($F = 40,14$, $p = 0,01$), та функціональним станом (індекс втоми FACIT, $F = 45,44$, $p = 0,01$). Індекс функціональної активності HAQ-DI

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між деформацією (сегментарною та загальною), визначена методом спекл-трекінг-ехокардіографії, і характеристиками РА та показниками ехокардіографії (коефіцієнт кореляції r Спірмена)

	Global Strain	BL Strain	INT Strain	API Strain
DAS28	$r = -0,41$	$r = 0,05$	$r = -0,33$	$r = -0,50$
	$p = 0,13$	$p = 0,86$	$p = 0,24$	$p = 0,06$
HAQ-DI score	$r = -0,40$	$r = 0,12$	$r = -0,46$	$r = -0,51$
	$p = 0,14$	$p = 0,68$	$p = 0,09$	$p = 0,05^*$
VAS активності (пацієнт, мм)	$r = -0,64$	$r = 0,07$	$r = -0,44$	$r = -0,52$
	$p = 0,01^{**}$	$p = 0,82$	$p = 0,10$	$p = 0,05^*$
Тривалість РА, роки	$r = -0,05$	$r = -0,27$	$r = -0,37$	$r = -0,48$
	$p = 0,87$	$p = 0,34$	$p = 0,18$	$p = 0,07$
ФВ Simpson (%)	$r = 0,18$	$r = -0,32$	$r = -0,11$	$r = -0,09$
	$p = 0,48$	$p = 0,21$	$p = 0,67$	$p = 0,72$
E/e' mean	$r = 0,26$	$r = 0,05$	$r = -0,02$	$r = 0,00$
	$p = 0,33$	$p = 0,86$	$p = 0,94$	$p = 1,00$
Тип ДД	$r = 0,36$	$r = 0,18$	$r = 0,22$	$r = 0,04$
	$p = 0,17$	$p = 0,52$	$p = 0,42$	$p = 0,89$
SCORE (%)	$r = 0,31$	$r = 0,36$	$r = 0,32$	$r = 0,31$
	$p = 0,22$	$p = 0,16$	$p = 0,21$	$p = 0,23$

Примітки: SD – стандартне відхилення; Min – мінімальний; Max – максимальний; Mean – середня; GLS – глобальна поздовжня деформація; BL Strain – базальний поздовжній стрейн; INT Strain – поздовжній стрейн у середніх відділах лівого шлуночка; API Strain – поздовжній стрейн у верхівкових відділах лівого шлуночка; r – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – достовірність відмінностей; DAS28 – показник активності захворювання; HAQ-DI score – оцінка якості життя, пов'язана зі здоров'ям; VAS – візуальна аналогова шкала; E/e' mean – рання діастолічна швидкість мітрального кільця; тип ДД – тип діастолічної дисфункції; SCORE – оцінка ризику серцево-судинного захворювання на протязі 10 років.

був пов'язаний з показниками поздовжнього стрейну в базальних відділах (BL strain) ($F = 5,05$, $p = 0,04$). У той же час, статистично значущого зв'язку інтегрального клінічного індексу активності DAS28 на прояви ураження міокарда за даними STE не виявлено (за винятком ізольованого впливу на сегментарну деформацію міокарда в апікальному сегменті – API Strain, $F = 4,44$, $p = 0,03$).

Обстеження за допомогою стандартних ехокардіографічних і доплерографічних методів для виявлення систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка за віком, статтю, відповідали пацієнтам з РА без відомого серцево-судинного захворювання не виявило різких відхилень, підтверджуючи труднощі в ідентифікації ранніх маркерів аномалії міокарда у пацієнтів з РА, хоча у більше ніж у по-

ловини пацієнтів (51,7%, $p < 0,05$) спостерігалась діастолічна дисфункція. Крім того, жоден з аналізованих «класичних» параметрів не був специфічним для ураження міокарда при РА.

Дослідження показників спекл-трекінг ехокардіографії дозволяло краще виявляти доклінічні прояви серцевої недостатності. Тільки у 3-х пацієнтів з РА з 29 нами обстежених (10,3%) не було виявлено жодних відхилень від нормальної деформації ЛШ (ні глобальних, ні локальних сегментарних), тоді як у 26 хворих (89,7%) такі зміни були виявлені. Більшою мірою у пацієнтів уражені базальні відділи (41,2%), найменше – апікальні (5,9%). Значуще зниження глобальної поздовжньої деформації GLS серед пацієнтів з відсутністю даних на користь клінічно значущого ураження серця та ознак ішемічної хвороби сер-

ця було виявлено у 11,8%. У одного пацієнта було виявлено ознаки ішемії міокарду, виконана коронарографія, встановлено стеноз правої коронарної артерії до 60%.

Це свідчить про важливість проведення спекл-трекінг ехокардіографії (STE) всім пацієнтам РА для ранньої доклінічної діагностики ураження серця та індивідуалізації комплексу профілактичних і лікувальних заходів для зниження ризику ураження серця. Не виявлено зв'язку між доклінічними проявами ураження міокарда за спекл-трекінг ехокардіографією STE та показниками ліпідного обміну або показниками ризику смерті людини від серцево-судинних захворювань протягом найближчих 10 років – індексом SCORE ($r = 0,33$, $p = 0,22$). Встановлено, що основний показник активності DAS28 корелював з відхиленнями показника глобальної деформації, але достовірність не була статистично значущою ($p = 0,06$). При цьому, функціональна активність HAQ-DI score оцінена за допомогою VAS активність мали більш значний вплив на доклінічні прояви ураження серця за даними STE.

Дисперсійний аналіз підтвердив статистично значущий зв'язок між ураженням міокарду за STE та ступенем діастолічної дисфункції, тривалістю РА, та функціональним станом – показником втоми (індекс FACIT). Це означає, що треба продовжити пошук інших (окрім загальноприйнятих клінічних та розроблених в останні роки індексів активності) факторів, які пов'язані з активністю хвороби та функціональним станом хворих на РА, і в той же час можуть призводити до формування ураження серця.

У досліджуваній групі пацієнтів з ревматоїдним артритом середній показник функції викиду серця залишався у нормі. Проте, значна частина пацієнтів мала проблеми з діастолічною функцією серця. Спеціалізоване дослідження серцевої діяльності через спекл-трекінг показало, що загальна здатність серця скорочуватися не відрізнялася значно від норми, як і локальна діяльність у різних частинах серця. Порівняння даних вказує на те, що базальні відділи міокарда лівого шлуночка могли бути більш схильні до ураження.

Аналіз зв'язку між активністю ревматоїдного артриту та змінами в діяльності серця виявив обернену залежність між деякими показниками, хоча і не всі виявилися статистично значимими. Найсильніша кореляція спостерігалася між глобальною деформацією серця та оцінкою активності захворювання. Додатковий аналіз підтвердив зв'язок між рівнем діастолічної дисфункції, тривалістю хвороби, станом втоми пацієнтів та змінами в діяльності серця.

У підсумку, дослідження показало, що стан серця у пацієнтів з ревматоїдним артритом може бути пов'язаний з рівнем активності хвороби та її тривалістю, а також з функціональним станом пацієнтів. Це вказує на необхідність уважного моніторингу серцевої діяльності у людей з ревматоїдним артритом для своєчасного виявлення та лікування можливих порушень.

Висновки

1. Аналіз більшості загальноприйнятих «класичних» ехокардіографічних параметрів ураження міокарда у групі РА не виявила значних відхилень основних показників поза загальноприйнятими референтними діапазонами.

2. Було показано, що дослідження показників спекл-трекінг ехокардіографії дозволяє набагато краще виявляти доклінічні прояви серцевої недостатності. Оцінка функції лівого шлуночка за допомогою STE виявила суттєве зниження поздовжньої деформації в базальних передньому та передньо-септальному відділах (відповідно $-17,24 \pm 3,01\%$ та $15,94 \pm 9,37\%$) і збереження локальної поздовжньої деформації в апікальному та середньому сегментах (відповідно $-26,95 \pm 4,95\%$ та $-21,69 \pm 3,05\%$). В цілому ураження базальних відділів нами встановлено у 41,2% хворих на РА ($p < 0,05$).

3. При аналізі кореляційних зв'язків між показниками активності та порушеннями деформації при STE встановлений зворотний зв'язок між показником DAS28 та верхівковою деформацією (API Strain) – $r = -0,50$ ($p = 0,06$). Встановлено виражені кореляційні зв'язки між показниками STE та функціональної активності: індексом HAQ-DI ($r = -0,51$, $p = 0,05$) та активністю за VAS ($r = -0,64$,

$p = 0,01$). Таким чином, функціональна активність за індексом HAQ-DI та VAS мали більш значний зв'язок з доклінічними проявами ураження серця (за даними спекл-трекінг ехокардіографії), ніж стандартні фактори ризику серцево-судинних захворювань.

4. Стан серця у пацієнтів з РА може бути пов'язаний з рівнем активності хвороби та її тривалістю, а також з функціональним станом пацієнтів. Це вказує на необхідність уважного моніторингу серцевої діяльності у людей з РА для своєчасного виявлення та лікування можливих порушень.

Обмеження дослідження. Наші результати мають достатню точність, проте для отримання більш достовірних результатів необхідне обмеження на більшій вибірці пацієнтів. Важливим є проведення проспективних досліджень на великих когортах хворих на РА з метою оцінки інформативності отриманих результатів. Доцільне проведення порівняльних досліджень STE при РА та ІХС для уточнення відмінностей процесу формування ураження міокарда, впливу на нього різних факторів (пов'язаних як із хворобою, так і з її лікуванням).

Фінансування

Фінансова підтримка досліджень виконана медичним центром ТОВ «Нова діагностика» (Київ, Україна).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-6179-4324](https://orcid.org/0000-0001-6179-4324) (B,C,D,E,F) Uzun

Kateryna

[0000-0002-4793-7445](https://orcid.org/0000-0002-4793-7445) (A,C,D,E) Batushkin

Valeriy

[0000-0001-5989-5548](https://orcid.org/0000-0001-5989-5548) (A,B,C,D,F)

Gnylorybov Andriy

[0000-0002-9167-6430](https://orcid.org/0000-0002-9167-6430) (B,C,E) Uzun Dmytro

[0009-0000-0175-7767](https://orcid.org/0009-0000-0175-7767) (B) Krivosheya Alina

[0000-0003-1519-8374](https://orcid.org/0000-0003-1519-8374) (B,E) Potapov Yuriy

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

ЛІТЕРАТУРА

Myasoedova, E., Crowson, C. S., Kremers, H. M., Therneau, T. M., & Gabriel, S. E. (2010). Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis and rheumatism*, 62(6), 1576–1582. <https://doi.org/10.1002/art.27425>

Hunter, T. M., Boytsov, N. N., Zhang, X., Schroeder, K., Michaud, K., & Araujo, A. B. (2017). Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatology international*, 37(9), 1551–1557. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1>

Van Doornum, S., McColl, G., & Wicks, I. P. (2002). Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis?. *Arthritis and rheumatism*, 46(4), 862–873. <https://doi.org/10.1002/art.10089>

Узун К.С., Батушкін В.В., Гнилорібов А.М. та ін. Ішемічні та неішемічні ураження серця у хворих на ревматоїдний артрит. І. Клінічні і субклінічні зміни у міокарді, поширеність та тяжкість атеросклерозу, особливості впливу традиційних факторів ризику, роль системного запалення. Український Ревматологічний Журнал. 2021; 4 (86):46-51. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16483>

Maradit-Kremers, H., Crowson, C. S., Nicola, P. J., Ballman, K. V., Roger, V. L., Jacobsen, S. J., & Gabriel, S. E. (2005). Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis and rheumatism*, 52(2), 402–411. <https://doi.org/10.1002/art.20853>

Crowson, C. S., Nicola, P. J., Kremers, H. M., O'Fallon, W. M., Therneau, T. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., Ballman, K. V., & Gabriel, S. E. (2005). How much of the increased incidence of heart failure in rheumatoid arthritis is attributable to traditional cardiovascular risk factors and ischemic heart disease?. *Arthritis and rheumatism*, 52(10), 3039–3044. <https://doi.org/10.1002/art.21349>

Nicola, P. J., Maradit-Kremers, H., Roger, V. L., Jacobsen, S. J., Crowson, C. S., Ballman, K. V., & Gabriel, S. E. (2005). The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis and rheumatism*, 52(2), 412–420. <https://doi.org/10.1002/art.20855>

Solomon, D. H., Reed, G. W., Kremer, J. M., Curtis, J. R., Farkouh, M. E., Harrold, L. R., Hochberg, M. C., Tsao, P., & Greenberg, J. D. (2015). Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(6), 1449–1455. <https://doi.org/10.1002/art.39098>

Imbalzano, E., Zito, C., Carerj, S., Oreto, G., Mandraffino, G., Cusmà-Piccione, M., Di Bella, G., Saitta, C., & Saitta, A. (2011). Left ventricular function in hypertension: new insight by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 28(6), 649–657. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01410.x>

Freed, B. H., Daruwalla, V., Cheng, J. Y., Aguilar, F. G., Beussink, L., Choi, A., Klein, D. A., Dixon, D., Baldrige, A., Rasmussen-Torvik, L. J., Maganti, K., & Shah, S. J. (2016). Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 9(3), 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754 e003754. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003754>

Donal, E., Lund, L. H., Oger, E., Hage, C., Persson, H., Reynaud, A., Ennezat, P. V., Bauer, F., Drouet, E., Linde, C., Daubert, C., & KaRen investigators (2015). New echocardiographic predictors of clinical outcome in patients presenting with heart failure and a preserved left ventricular ejection fraction: a subanalysis of the Ka (Karolinska) Ren (Rennes) Study. *European journal of heart failure*, 17(7), 680–688. <https://doi.org/10.1002/ejhf.291>

Shah, A. M., Claggett, B., Sweitzer, N. K., Shah, S. J., Anand, I. S., Liu, L., Pitt, B., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2015). Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation*, 132(5), 402–414. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884>

Park, J. J., Park, J. B., Park, J. H., & Cho, G. Y. (2018). Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(18), 1947–1957. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.064>

Thallapally, V. K., Bansal, R., Thandra, A., Gupta, S., Aurit, S., Pajjuru, V. S., Anugula, D., Ahmed, A., & Nahas, J. (2023). Detection of myocardial dysfunction using global longitudinal strain with speckle-tracking echocardiography in patients with vs without rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of echocardiography*, 21(1), 23–32. <https://doi.org/10.1007/s12574-022-00583-8>

Redfield, M. M., Jacobsen, S. J., Burnett, J. C., Jr, Mahoney, D. W., Bailey, K. R., & Rodeheffer, R. J. (2003). Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*, 289(2), 194–202. <https://doi.org/10.1001/jama.289.2.194>

Lo Gullo, A., Rodríguez-Carrio, J., Gallizzi, R., Imbalzano, E., Squadrito, G., & Mandraffino, G. (2020). Speckle tracking echocardiography as a new diagnostic tool for an assessment of cardiovascular disease in rheumatic patients. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.005>

Myocardial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis in the speckle-tracking echocardiography and its relationship with the clinical characteristics of the disease

Uzun Kateryna¹, Batushkin Valeriy¹, Gnylorybov Andriy², Uzun Dmytro³, Krivosheya Alina³, Potapov Yuriy⁴

¹ Kyiv Medical University, Kyiv, Ukraine

² M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Regional Center of Cardio- and X-Ray Endovascular Surgery, Kramatorsk, Ukraine

⁴ National Medical University, Lyman, Ukraine

Address for correspondence:

Gnylorybov Andriy

E-mail: andriy.gnylorybov@gmail.com

Abstract: patients with RA have an approximately 50% increased risk of cardiovascular events and cardiovascular death. Cardiovascular diseases lead to a decrease in life expectancy, and the determina-

tion of the mechanisms of myocardial damage in patients with RA is of great importance for the development of methods for the early prevention of heart failure. The aim of our study was to study myocardial dysfunction using speckle tracking echocardiography (STE) in patients with RA and to find out possible correlations with the course of the disease and risk factors for cardiovascular diseases. Materials and methods. 29 RA patients were examined (5 in remission, 17.2%). Rheumatoid factor (RF), the level of antibodies to cyclic citrullinated peptides (a-CRP), quantitative C-reactive protein (CRP) was determined in the blood of all patients, and echocardiography and speckle-tracking echocardiography were performed to determine indicators of longitudinal deformation of the left ventricle. Disease activity was determined using the DAS28 index (CRP) and other functional and laboratory indicators. The results. The study of STE indicators is much better than "classical" echocardiography, revealing latent preclinical heart lesions. We established a significant decrease in Global Longitudinal Strain in the basal anterior and basal antero-septal segments ($-17.24 \pm 3.01\%$ and $15.94 \pm 9.37\%$, respectively) and preservation of local strain in the apical and middle segments (respectively $-26.95 \pm 4.95\%$ and $-21.69 \pm 3.05\%$). In general, 41.2% of patients with RA had lesions of the basal segments. When analyzing the correlation between disease activity and deformation in STE, an inverse relationship between the DAS28 index and apical deformation (API Strain) was established ($r = -0.50$, $p = 0.06$). The highest correlations were found between STE and functional status of disease: HAQ-DI score ($r = -0.51$, $p = 0.05$) and VAS activity ($r = -0.64$, $p = 0.01$). Conclusions. Functional activity according to the HAQ-DI score and VAS had a significantly greater relationship with preclinical manifestations of heart damage (detected by STE) than standard cardio-vascular risk factors. It is necessary to continue the search for other important factors that can lead to the formation of heart lesions and are related to both the activity of the disease and the functional status of patients. It is expedient to conduct comparative studies of STE in RA and coronary artery disease to clarify the differences in the processes of formation of myocardial damage.

Keywords: [Rheumatoid Arthritis](#), [Ventricular Dysfunction](#), [Echocardiography](#), [Global Longitudinal Strain](#), [Speckle Tracking Echocardiography](#), DAS28.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.379-008.64-06:616.61]:575.113

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.55-60](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.55-60)

Received: September 21, 2023

Accepted: February 05, 2024

Поліморфізм rs1799983 гена ендотеліальної синтази оксиду азоту у хворих на цукровий діабет 2 типу

Савічева Катерина, Несен Андрій, Семенових Поліна

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

Address for correspondence:

Savicheva Kateryna

E-mail: katyusha.savicheva@gmail.com

Анотація: на сьогоднішній день цукровий діабет є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань людини після серцево-судинної та онкологічної патології, яке призводить до інвалідності та летальних наслідків. Встановлення асоціації поліморфізму rs 1799983 гена eNOS з розвитком та прогресуванням цукрового діабету та подальша оцінка індивідуального генетичного ризику мають важливе значення для розробки диференційованого підходу до профілактики та лікування даної патології та її ускладнень в залежності від спадкової схильності конкретного пацієнта. Метою дослідження було визначення поширеності поліморфізму rs 1799983 гена eNOS у хворих на цукровий діабет 2 типу з нефропатією та виявлення можливого асоціативного зв'язку перебігу захворювання з генетичним профілем обстежених. Матеріали і методи: в процесі виконання дослідження обстежено 126 хворих на діабетичну нефропатію, контрольну групу склали 20 здорових осіб. Дезоксирибонуклеїнові кислоти виділяли з крові стандартним методом з використанням набору реагентів «Neo-Prep50» («Неоген», Україна). Генотипування поліморфізму rs 1799983 гена eNOS проводили за технологією TaqMan із застосуванням набору Taq-Man® Fast Universal PCR Master Mix та TaqMan® SNP Assay. Статистичний аналіз генетичних асоціацій проводився з використанням програми SNP Stats. Результати: у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією розподіл генотипів був наступним: G/G – 63,5 %, G/T – 33,3 % і T/T – 3,2 %. Розподіл алельних варіантів у даній групі становив: алель D – 80,2 %, алель T – 19,8 %. В групі контролю за результатами нашого дослідження G/G генотип поліморфізму rs1799983 гену eNOS становив 85,0 %, G/T – 10,0 % і T/T – 5,0 %. Частота зустрічальності алелі D була 90,0 %, алелі T – 10,0 %. Аналіз даних за допомогою онлайн програми SNPStats продемонстрував вірогідну різницю у частоті зустрічальності генотипів та алелей досліджуваного поліморфізму в групі хворих на діабетичну нефропатію в порівнянні з контролем, що відповідає домінантній моделі успадкування ВШ 0,31 (0,09-0,99); $p = 0,045$. Висновки: у хворих на діабетичну нефропатію розподіл генотипів поліморфізму rs 1799983 гена eNOS відповідав рівновазі Харді-Вайнберга в усіх досліджених групах та суттєво не відрізнявся від європейських популяцій. У групі хворих на цукровий діабет 2 типу з нефропатією сумарна частота зустрічальності генотипів G/T та T/T гена eNOS була у 3 рази більше, ніж у групі контролю, що доводить безперечний вплив T алелі на розвиток ураження нирок в даній когорті пацієнтів.

Ключові слова: нирки, діабетична нефропатія, цукровий діабет, синтаза оксиду азоту, гени

Вступ

Проблема боротьби з цукровим діабетом (ЦД) з кожним роком стає все більш актуальною для сучасної медицини у зв'язку зі стрімким зростанням захворюваності у всьому світі. Суттєві зміни умов та способу життя людей у XXI столітті пов'язані з гіпокінезією, споживанням продуктів із високим вмістом вуглеводів, солі та трансжирів, часті стресові ситуації, а також шкідливі звички лежать в основі підвищення маси тіла, розвитку метаболічного синдрому й ЦД 2 типу. На сьогоднішній день ЦД є одним з найпоширеніших неінфекційних захворювань людини після серцево-судинної та онкологічної патології, яке призводить до інвалідності та летальних наслідків.

Найбільша небезпека ЦД, безумовно, пов'язана з ускладненнями, що розвиваються завдяки його руйнівного впливу на дрібні судини. Важливе місце у цьому ряду займає діабетична нефропатія (ДН), за даними різних авторів, розвивається у 20-40 % пацієнтів на ЦД (Alicic R.Z. et al, 2017). ДН супроводжується специфічним ураженням як клубочків нирок, так і тубуло-інтерстиціальної тканини, і призводить до прогресивного зниження фільтраційної функції нирок та розвитку термінальної ниркової недостатності. Клінічно ДН проявляється альбумінурією, артеріальною гіпертензією і зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) (Shim K. et al, 2020; Giralt-Lopez A. et al, 2020).

Визначення генетичних маркерів, які обумовлюють генетичну схильність до розвитку ДН у хворих на ЦД 2 типу представляють великий клінічний інтерес через можливість прогнозування перебігу захворювання, а також виділення груп підвищеного ризику ще на доклінічному етапі, коли ураження нирок ще можуть бути зворотними.

Сучасні дослідження з виявлення генетичної детермінованості багатофакторних захворювань, таких як ДН, базується на визначенні поліморфних варіантів генів, білкові продукти експресії яких потенційно приймають участь у патогенезі досліджуваного захворювання.

Одним з таких продуктів є оксид азоту (NO), який відіграє важливу роль у регуляції

функціонального стану ендотелію та судинного тонусу, у тому числі і у хворих на ЦД (Monisha B., Vats P., 2014). Він утворюється в організмі шляхом трансформації амінокислоти L-аргініну під впливом ферментів сімейства цитохром-P-450-подібних гемопротейдів – NO-синтаз (NOS). Ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS) – одна з синтаз людини, що кодується геном NOS3 та відповідає за вироблення NO в ендотелії судин (Fish, J.E.; Marsden, P.A., 2006; Sumpio B.E. et al, 2002), відіграє вирішальну роль у регуляції тонусу судин, проліферації клітин, адгезії лейкоцитів й агрегації тромбоцитів (Forstermann U., Munzel T., 2006).

З моменту відкриття гена *eNOS* не припиняється активний науковий пошук асоціацій різних варіантів його поліморфізму у хворих на ЦД 2 типу з нирковою та судинною патологією. Встановлення асоціації поліморфізму гена з захворюванням та подальша оцінка індивідуального генетичного ризику мають важливе значення для розробки диференційованого підходу до профілактики та лікування даної патології та її ускладнень в залежності від спадкової схильності конкретного пацієнта. Тому в даний час одним з найбільш прогресивних підходів є розробка стратегії ранньої діагностики, прогнозування та превентивної терапії хвороби з використанням генетичних маркерів.

Мета

Визначення поширеності поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* у хворих на цукровий діабет 2 типу з нефропатією та виявлення можливого асоціативного зв'язку перебігу захворювання з генетичним профілем обстежених.

Матеріали і методи

Дослідження проводились у відділі профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Дослідження виконані згідно міжнародних стандартів щодо погодженої участі обстежених, етичної складової виконання досліджень та взяття біоматеріалу.

В процесі виконання дослідження обстежено 126 хворих на ДН. Контрольну групу

склали 20 здорових осіб. Критеріями виключення з дослідження були: вік менше 18 років, вагітність, ЦД 1 типу, уроджені аномалії сечовивідних шляхів і нирок, термінальна ниркова недостатність, серцева недостатність III-IV стадій (NYHA), гострий інфаркт міокарду, інфекційні та важкі запальні процеси, онкологічні захворювання, неконтрольовані хвороби крові, важка патологія печінки.

Дезоксирибонуклеїнові кислоти виділяли з крові стандартним методом з використанням набору реагентів «NeoPrep50» («Неоген», Україна) згідно інструкції виробника. Генотипування поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* проводили за технологією TaqMan (алель-специфічна полімеразна ланцюгова реакція з детекцією результату в реальному часі) із застосуванням набору Taq-Man® Fast Universal PCR Master Mix та TaqMan® SNP Assay. Ампліфікацію проводили за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch (BioRad, США). Для алельної дискримінації використовували програмне забезпечення CFX Manager Software (США).

Статистичну обробку проводили з використанням пакетів програм IBM®SPSS® Statistics 23.0. Статистичний аналіз генетичних асоціацій проводився з використанням програми SNP Stats. Достовірність різниці у розподілі генотипів та алелей поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* між групами хворих та контролем оцінювали за критерієм χ^2 з використанням мультиплікативної, загальної та адитивної (тест Кохрана-Армітаджа) моделей.

Результати

Розподіл генотипів та алелей поліморфізму *Alu I/D* гену *ACE* було проаналізовано у 126 обстежених хворих на ДН. Контрольну

групу склали 20 здорових осіб, у яких виявлено носійство G/G поліморфізму гена *eNOS* (n = 17); G/T поліморфізму гена *eNOS* (n = 2) та T/T поліморфізму гена *eNOS* (n = 1).

Як показали результати молекулярно-генетичного дослідження, розподіл генотипів поліморфізму rs 1799983 (G894T, Glu298Asp) гена *eNOS* знаходився у рівновазі Харді-Вайнберга в усіх досліджених групах (табл. 1).

Таблиця 1. Рівновага Харді – Вайнберга (значення p)

Поліморфізм	Хворі на ДН	Контроль	Всі дослідження
eNOS	0,78	0,15	1

Розподіл генотипів в обстежених нами групах (табл. 2), було порівняним з даними 1000 Genomes Project Phase 3 (1000 Genomes Project Phase 3, www.internationalgenome.org). У базу даних 1000 Genomes для визначення частот генотипів поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* було залучено 2504 людини. Мажорний гомозиготний генотип G/G визначався у 69,4% пацієнтів (за даними нашого дослідження – 66,4%), гетерозигота G/T – у 25,0% (у наших дослідженнях – 30,0%), мінорна гомозигота T/T – 4,6% (у наших дослідженнях – 3,5%). Таким чином, наші результати повністю відповідають частотам наведеним у генетичній базі 1000 Genomes.

Проведено порівняння розподілу алелів досліджуваного поліморфізму rs1799983 гену *eNOS* серед усіх пацієнтів (табл. 2) з даними генетичної бази даних 1000 Genomes (5008 досліджень): мажорна алель G визначалася у 82,4% пацієнтів (в нашому дослідженні – 81,5%), мутантна мінорна алель T – у 17,6% (за нашими даними – 18,5%). Таким

Таблиця 2. Частотний розподіл алелей поліморфізму гену *eNOS*

Група	Генотипи, %		Частота зустрічальності, %		
	G/G	G/T	T/T	G	T
Хворі на ДН	63,5	33,3	3,2	80,2	19,8
Контроль	85,0	10,0	5,0	90,0	10,0
Всі дослідження	66,4	30,1	3,5	81,5	18,5

чином, наші результати щодо розподілу алелів поліморфізму G894T гена *eNOS* також відповідали інформації у базі 1000 Genomes.

У хворих на ЦД 2 типу з ДН розподіл генотипів був наступним: G/G – 63,5 %, G/T – 33,3 % і T/T – 3,2 %. Розподіл алельних варіантів в даній групі становив: алель D – 80,2 %, алель T – 19,8 % (табл. 2).

В групі контролю за результатами нашого дослідження G/G генотип поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* становив 85,0 %, G/T – 10,0 % і T/T – 5,0 %. Частота зустрічальності алелі D була 90,0 %, алелі T – 10,0 % (табл. 2).

Аналіз даних за допомогою онлайн програми SNPStats продемонстрував вірогідну різницю у частоті зустрічальності генотипів та алелей досліджуваного поліморфізму в групі хворих на ДН в порівнянні з контролем, що відповідає домінантній моделі успадкування ВШ 0,31 (0,09-0,99); $p = 0,045$ (табл. 3).

Як видно з наведених в таблиці 3 даних, в групі хворих на ЦД 2 типу з ДН частота зустрічальності генотипів G/T або T/T гена *eNOS* була у 3 рази більше, ніж у групі контролю, що доводить безперечний вплив T алелі на розвиток захворювання.

Обговорення

Численні публікації вказують на важливу роль поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* на розвиток ЦД 2 типу. Tabatabaei-Malazy O. та співавтори проаналізували 4795 хворих на ЦД та 3805 контрольних випадки підсумувавши власні дослідження та чотири мета-аналізи,

що дозволило довести позитивний зв'язок поліморфізмом rs1799983 гена *eNOS* з розвитком захворювання (Tabatabaei-Malazy O. et al., 2017).

В 2009 р. Zintzaras E. et al. опублікували результати метааналізу поліморфізму G894T (Glu289Asp) у 7401 хворого на ДН порівняно з 8046 пацієнтами контрольної групи. Результати виявили значиму асоціацію поліморфізму G894T гена *eNOS* з вираженою ДН у осіб з ЦД 2 типу в Східній Азії (Zintzaras E. et al, 2009).

За результатами єгипетського дослідження El-Lebedy D. встановлено, що наявність мутантної алелі T в 3,07 рази збільшувала ризик розвитку ЦД 2 типу та в 3,08 рази ризик виникнення серцево-судинних ускладнень у цієї категорії хворих (El-Lebedy D., 2018). Також для хворих китайської популяції Хан показана значуща різниця у розподілі мутантної алелі T поліморфізму rs1799983 гена *eNOS* та встановлений зв'язок поліморфізму з ЦД 2 типу (Li J.Y. et al. 2015). Серед індійської популяції хворих Angeline T. та співавтори (Angeline T. et al., 2011) привели дані щодо асоціації поліморфізму G894T та ЦД – мутантний генотип (GT/TT) зустрічався в 7,2 рази частіше у пацієнтів з досліджуваною патологією, ніж в контрольній групі.

Висновки

У хворих на ДН розподіл генотипів поліморфізму rs 1799983 гена *eNOS* відповідав рівновазі Харді-Вайнберга в усіх досліджених

Таблиця 3. Поліморфізм гена *eNOS* у хворих на ДН та у групі контролю

Модель успадкування	Генотип	Хворі ДН (n = 126)	Контроль (n = 20)	ВШ (95% ДІ)	p	ІКА	РХВ
Кодомінантна	G/G	80 (63,5%)	17 (85,0%)	1,00	0,07	117,3	126,3
	G/T	42 (33,3%)	2 (10,0%)	0,22 (0,05-1,02)			
	T/T	4 (3,2%)	1 (5,0%)	1,18 (0,12-11,20)			
Домінантна	G/G	80 (63,5%)	17 (85,0%)	1,00	0,045	116,6	122,6
	G/T-T/T	46 (36,5%)	3 (15,0%)	0,31 (0,09-0,99)			
Рецесивна	G/G-G/T	122 (96,8%)	19 (95,0%)	1,00	0,69	120,5	126,5
	T/T	4 (3,2%)	1 (5,0%)	1,61 (0,17-15,14)			
Над-домінантна	G/G-T/T	84 (66,7%)	18 (9,0%)	1,00	0,021	115,3	121,3
	G/T	42(33,3%)	2 (10,0%)	0,22 (0,05-1,00)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,45 (0,15-1,32)	0,11	118,1	124,1

групах та суттєво не відрізнявся від європейських популяцій

У групі хворих на ЦД 2 типу з ДН сумарна частота зустрічальності генотипів G/T та T/T гена *eNOS* була у 3 рази більше, ніж у групі контролю, що доводить безперечний вплив T алелі на розвиток ураження нирок в даній когорті пацієнтів.

Фінансування

Не було отримано жодного зовнішнього фінансування для проведення дослідження.

Конфлікт інтересів

Під час проведення дослідження не виникло конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-1015-8832](https://orcid.org/0000-0003-1015-8832) (B,C,D,E) Savicheva

Kateryna

[0000-0002-0834-0216](https://orcid.org/0000-0002-0834-0216) (A,F) Nesen Andrii

[0000-0003-0475-8524](https://orcid.org/0000-0003-0475-8524) (A,C,E) Semenovykh

Polina

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

ЛІТЕРАТУРА

1000 Genomes Project Phase 3. Available at: <http://www.internationalgenome.org>.

Alicic R.Z., Rooney M.T., Katherine R. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017; 12 (12): 2032-2045. doi: 10.2215/CJN.11491116

Angeline T. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism (G894T) and diabetes mellitus (type II) among South Indians. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2011; 2011: 462607. doi: 10.1155/2011/462607

El-Lebedy D. Interaction between endothelial nitric oxide synthase rs1799983, cholesteryl ester-transfer protein rs708272 and angiopoietin-like protein rs2278426 gene variants highly elevates the risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Diabetol*. 2018; 17(1), e97. doi: 10.1186/s12933-018-0742-8.

Fish, J.E., Marsden P.A. Endothelial nitric oxide synthase: Insight into cell-specific gene regulation in the vascular endothelium. *Cell Mol. Life Sci*. 2006; 63: 144–162.

Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: From marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113: 1708–1714.

Giralt-Lopez A., Molina-Van D.B.M., Vergara A. et al. Revisiting experimental models of diabetic nephropathy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21: 3587–3609. doi: 10.3390/ijms21103587.

Li J.Y., Tao F., Wu X.X. et al. Polymorphic variations in manganese superoxide dismutase (MnSOD) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) genes contribute to the development of type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population. *Genet. Mol. Res*. 2015; 14(4): 12993-13002. doi: 10.4238/2015.October.21.20.

Monisha B., Vats P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Human Genetics*. 2014; 20(1): 10–19.

Shim K., Begum R., Yang C. et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes*. 2020; 11: 1–12. doi: 10.4239/wjd.v11.i1.1.

Sumpio B.E., Riley, J.T., Dardik, A. Cells in focus: Endothelial cell. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2002; 34: 1508–1512.

Tabatabaei-Malazy O., Khodaeian M., Bitarafan F. et al. Polymorphisms of Antioxidant Genes as a Target for Diabetes Management. *Int. J. Mol. Cell Med*. 2017; 6(3): 135-147. doi: 10.22088/acadpub.BUMS.6.3.135.

Zintzaras E., Papathanasiou A.A., Stefanidis I. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and diabetic nephropathy: a HuGE review and meta-analysis. *Genet. Med*. 2009; 11(10): 695–706. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181b2046b.

Polymorphism rs1799983 of the eNOS gene in patients with type 2 diabetes mellitus

Savicheva Kateryna, Nesen Andrii, Semenovykh Polina

GI “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kharkiv, Ukraine

Address for correspondence:

Savicheva Kateryna

E-mail: katyusha.savicheva@gmail.com

Abstract: Nowadays diabetes mellitus is one of the most common non-communicable human diseases after cardiovascular and oncological pathology, leading to disability and death. Establishing the association of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene with the development and progression of diabetes mellitus and further assessment of individual genetic risk is important for the development of a differentiated approach to the prevention and treatment of this pathology and its complications, depending on the hereditary predisposition of a particular patient. The purpose of the study was to determine the prevalence of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene in patients with type 2 diabetes mellitus with nephropathy and to identify a possible association between the course of the disease and the genetic profile of the subjects. **Materials and methods:** 126 patients with diabetic nephropathy were examined during the study, and the control group consisted of 20 healthy individuals. Deoxyribonucleic acids were isolated from blood by the standard method using the NeoPrep50 reagent kit (Neogen, Ukraine). Genotyping of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene was performed by TaqMan technology using the Taq-Man® Fast Universal PCR Master Mix and TaqMan® SNP Assay. Statistical analysis of genetic associations was performed using the SNP Stats program. **Results:** in patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy, the distribution of genotypes was as follows: G/G – 63.5 %, G/T – 33,3 % i T/T – 3,2 %. The distribution of allelic variants in this group of patients was as follows: G allele – 80.2%, T allele – 19.8%. In the control group, according to the results of our study, the G/G genotype of the rs1799983 polymorphism of the eNOS gene was 85.0%, G/T – 10.0% and T/T – 5.0%. The frequency of the D allele was 90.0%, and the T allele was 10.0%. Data analysis using the online program SNPStats demonstrated a significant difference in the frequency of genotypes and alleles of the studied polymorphism in the group of patients with diabetic nephropathy compared with controls, which corresponds to the dominant model of inheritance of the HR 0.31 (0.09-0.99); $p = 0.045$. **Conclusions:** in patients with diabetic nephropathy, the distribution of genotypes of the rs 1799983 polymorphism of the eNOS gene corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium in all studied groups and did not differ significantly from European populations. In the group of patients with type 2 diabetes with nephropathy, the total frequency of G/T and T/T genotypes of the eNOS gene was 3 times higher than in the control group, which proves the undeniable influence of the T allele on the development of kidney damage in this cohort of patients.

Keywords: [Kidney](#), [Diabetic Nephropathies](#), [Diabetes Mellitus](#), [Nitric Oxide Synthase](#), [Genes](#)



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.12-008.331.1-085.22[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.61-75](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.61-75)

Received: October 10, 2023

Accepted: March 07, 2024

Study of the effect of different drug treatment strategies in patients with hypertension

Rekovets Oksana, Sirenko Yuriy, Progonov Sergey

State Institution “National Scientific Center “Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Academician M.D. Strazhesko” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Rekovets Oksana

E-mail: rekovets@ukr.net

Abstract: fixed combinations of antihypertensive medications can improve blood pressure (BP) control, reduce complications and increase life expectancy. The objective of our study was to analyze the efficiency of fixed, free and not traditional combinations of antihypertensive medications in the management of patients with arterial hypertension. 396 patients with hypertension with various degrees of its severity were examined. The inclusion criteria were the age of patients older than 18 years and the level of office BP greater than 140/90 mm Hg. Patients were in three observational groups: traditional free combinations, traditional fixed combinations, and not traditional free combinations. 91 patients received an unfixed combination of ramipril and hydrochlorothiazide. 132 patients received an unfixed combination of metoprolol-retard and hydrochlorothiazide. 50 patients were assigned to group with studying the effect of fixed traditional double and triple combinations of antihypertensive medications. The last 123 patients with hypertension comprised the group of studying the effect of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium blockers on the degree of BP reduction and the development of adverse events. The use of metoprolol-retard 100-300 mg per day in patients with mild to moderate hypertension provided a significant decrease in office BP: SBP/DBP – 32/18 mm Hg, heart rate (HR) – 18 bpm, ABPM: 24SBP/DBP – 21/13 mm Hg and HR – 7 bpm. Achievement of the target BP 93.6% office BP and in 84,9% – ABPM. The use of ramipril 10 mg in combination with hydrochlorothiazide 25 mg in patients with mild and moderate arterial hypertension provided a reliable reduction of both office SBP/DBP – 36,6/17,2 mm Hg and ABPM 24SBP/DBP – 18,9/7,0 mm Hg. The prescribed monotherapy of lercanidipine 20 mg or a low-dose combination of lercanidipine 10 mg and diltiazem 120 mg were most effectively tolerated treatment. Combined treatment based on lercanidipine and diltiazem had similar efficiency as treatment based on monotherapy with lercanidipine, according to both office and ABPM measurements. Patients taking fixed triple combination of valsartan/hydrochlorothiazide/amlodipine had decrease 24SBP/DBP – 23.8/20.7 mmHg ($p < 0,05$). This improvement of BP on this combination was also observed during the day and night period – 27.4/22.6 mmHg and 20.5/18.2 mm Hg, respectively ($p < 0.05$). Achieved the target blood pressure during ABPM was 77.3% in the group of fixed double therapy valsartan/amlodipine and 95.2% in the triple combination valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide. The triple fixed combination of valsartan/ hydrochlorothiazide /amlodipine was the most effective in lowering blood pressure according to data of office measurement and 24 hours monitoring. It contributed to the achievement of target blood pressure levels at office measurement – 95.7% and at ABPM – 95.2%.

Keywords. [Amlodipine](#), [Blood Pressure](#), [Diltiazem](#), [Drug Combinations](#), [Hydrochlorothiazide](#), [Hypertension](#), [Metoprolol](#), [Ramipril](#), [Valsartan](#), lercanidipine.

Introduction

Treatment of arterial hypertension (AH) is one of the most important issues of modern cardiology. This is due to the high prevalence of hypertension in Ukraine, as well as a large number of its complications. Since the discovery of propranolol, beta-blockers have widely entered the practice of treating cardiovascular diseases, including hypertension (Kjekshus, 1988; Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013).

The use of beta-blockers has a beneficial effect to sinus tachycardia and supraventricular arrhythmias, coronary heart disease, heart failure (HF) etc. (Luomanmäki et al., 1992; Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013). Beta-blockers mainly suppress the effects of the sympathetic nervous system. Its activation causes peripheral vasoconstriction and reduces kidneys sodium excretion, which in turn leads to an increase in volume and pressure within heart ventricles. Today, there are enough prospective multicenter studies on the proven effectiveness of beta-blockers on hypertension. Metoprolol succinate has a long period of half-life, which allows to prescribe it once a day.

Multicenter studies CAPPP, STOP-Hypertension-2, ALLHAT showed that ACE inhibitors in patients with hypertension are as effective in reducing mortality from cardiovascular pathology as thiazide diuretics and beta-blockers (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002; Hansson, 2000; Hansson, et al., 1999). The last two named groups of antihypertensive drugs have proven ability to improve cases (Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013). Long-term therapy with ACE inhibitors reduced the incidence of new cases of diabetes mellitus (DM) (CAPPP, HOPE) (Hansson, et al., 1999; Sleight, 2000; Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013). The HOPE trial evaluated the clinical effectiveness of using ACE inhibitors in preventing vascular catastrophes in patients with cardiovascular diseases and

reducing a high risk of complications in cases of preserved left ventricle (LV) systolic function. For 4.5 years, patients received ramipril at a dose of 10 mg/day or placebo in addition to therapy by aspirin, beta-blockers and calcium channel blockers. The addition of ramipril to such therapy reduced the combined incidence of cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction (MI) and stroke compared to placebo by 19%, including cardiovascular death by 26%, MI by 20%, accompanied by a reduction in total mortality by 17% and the risk of developing HF by 22% (Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013).

According to current guidelines for the treatment of hypertension, most patients require two or more antihypertensive medications to achieve target BP levels (Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013). Such conclusions were made because of the results of large clinical studies that demonstrated the necessity for combined therapy (Matsui et al., 2009; Philipp et al., 2007; Sison, Assaad-Khalil et al., 2014; Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013). The fixed combination reduces the number of pills a patient has to take and by that improves its compliance. A meta-analysis of 9 studies that compared the use of a fixed combination with monotherapy in the treatment of patients with diabetes mellitus (DM) and AH showed improvement in 26% of compliance to treatment with fixed combination (Pogue et al., 2009; Sawada et al., 2009).

Aim

The objective of our study was to analyze the effectiveness of fixed, free and not traditional combinations of antihypertensive medications in the treatment of patients with AH.

Materials and methods

396 patients with AH with various degrees of severity were examined. The inclusion criteria were the age of patients older than 18 years and the level of office BP greater than 140/90 mm Hg. Patients were in three observation groups: traditional free combinations, traditional fixed combinations, and not traditional free combinations. 91 patients

received an unfixed on the effect on lowering blood pressure, tolerability and side effects combination of ramipril and hydrochlorothiazide. 132 patients received an unfixed on the effect on blood pressure, tolerability and development of adverse reactions combination of metoprolol-retard and hydrochlorothiazide. 50 patients were assigned to group with studying the effect of fixed traditional double and triple combinations of antihypertensive medications. The last 123 patients comprised the group of studying the effect of free not traditional combination dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCB) on the degree of BP reduction and the development of adverse reactions. Exclusion criteria were patients older than 80 years, with HF more severe than NYHA II, a permanent form of atrial fibrillation, stroke, MI, mental disorders, cases of anaphylactic reactions to therapy components in the past 6 months.

All patients underwent office BP measurement, ambulatory 24 hours blood pressure monitoring (ABPM) and a biochemical blood test.

Statistical analysis

Statistical processing of the results was made after creating databases in Microsoft Excel systems. The mean numbers of examined patients were determined using the analysis package in the Microsoft Excel system. All other statistical calculations were performed using the SPSS 21.0. The normality of the ranges was determined using the Shapiro-Wilk test. With a normal distribution the reliability of the difference in means at the stages of treatment was determined using a paired sample test. The reliability of the difference between groups was determined using an independent t-test for means after determining the nature of the distribution of measurements. The efficiency in groups and the difference in groups by distribution of presence of one or another characteristic were evaluated by a dichotomous variable with using the χ^2 criteria.

Results

396 patients with hypertension were examined. We conducted a study of the antihypertensive effectiveness of metoprolol-retard used as monotherapy or combination with hydrochlorothiazide and ramipril as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide to

identify the most effective combinations in the treatment of hypertension and its use in the further treatment of patients with hypertension. The use of the retard form of metoprolol in patients with mild and moderate hypertension once a day for 8 weeks with sufficient antihypertensive efficacy had good tolerability and safety. According to ABPM data, it allowed effective reducing level of BP during the day. With the use of the such therapy a significant decrease in both maximum of systolic blood pressure (SBP) and degree of its increase in the morning hours was observed. The use of long-acting metoprolol in a dose of 100-300 mg per day in patients with mild and moderate hypertension provided a significant decrease in office SBP – by 32 mm Hg, diastolic BP (DBP) – by 18 mm Hg, HR – by 18 bpm, as well as 24SBP/DBP – by 21/13 mm Hg and HR – at 7 bpm. (Table 1). First results were presented earlier (Sirenko & Rekovets, 2006). In patients with mild to moderate AH, long-acting metoprolol in a dose of 100-300 mg (alone or in combination with hydrochlorothiazide) contributed to the achievement of the target BP in 93.6% of patients – office measurement, and 84,9% of patients according to ABPM. There was a significant decrease in the variability of SBP and DBP according to ABPM during treatment with long-acting metoprolol, as well as percent time elevation (PTE) and hyperbaric area index (HBI), mean 24-hours period BP, mean day and night BP. (Table 2). Therapy with long-acting metoprolol (alone or in combination with hydrochlorothiazide) was safe and well tolerated by patients. The use of long-acting metoprolol once a day in patients with mild and moderate hypertension provided a reliable and equable decrease in SBP and DBP throughout the day, including the morning hours. It contributed to a reliable decrease in the maximum level of SBP by 29 mm Hg ($p < 0.001$) and the degree of its increase in the morning hours from 60.9 ± 1.9 to 50.5 ± 1.7 mm Hg ($p < 0.05$). The dynamics of the decrease in the rate of maximum SBP increase in the morning hours (11.21 ± 0.85 and 11.15 ± 1.02) was unreliable. The absence of a decrease in the speed of the morning blood pressure rise in our study can be explained by the fact that the its initial mean value was not high.

Table 1. Dynamics of mean office SBP, DBP and HR during taking metoprolol-retard both monotherapy and in combination with hydrochlorothiazide (M ± m).

	Initiation	10 days	20 days	30 days	60 days
SBP, mm Hg	161,4 ± 0,9	143,1 ± 1,2*	135,3 ± 1,0*	130,9 ± 0,9*	129,4 ± 0,7*
DBP, mm Hg	97,5 ± 0,7	86,7 ± 0,9*	83,2 ± 0,7*	81,3 ± 0,6*	79,2 ± 0,5*
HR, bpm	82 ± 1,2	70,5 ± 0,9*	67 ± 0,8*	65,1 ± 0,7*	63,8 ± 0,6*

Notes: * – reliability of difference between groups P<0,05; SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, bpm – beats per minute.

Table 2. Dynamics of numbers of ABPM BP and HR during taking metoprolol-retard (M ± m)

Indicator	Measurement units	Initially n=118	After 60 days n=118
24SBP	mm Hg	145,4 ± 1,2	124,2 ± 1,04*
24DBP	mm Hg	86,9 ± 1,1	74,1 ± 0,82*
24HR	bpm	75,7 ± 0,9	68,4 ± 0,76*
24SBP SD	mm Hg	16,3 ± 0,4	12,4 ± 0,34*
24DBP SD	mm Hg	13,3 ± 0,3	13,3 ± 1,74
24SBP DI	%	10,6 ± 0,6	10,0 ± 0,6
24DBP DI	%	15,4 ± 0,7	15,2 ± 0,77
24SBP HI _{dx}	%	66,3 ± 1,9	26,2 ± 2,11*
24DBP HI _{dx}	%	46,5 ± 2,5	18,8 ± 1,82*
24SBP HI _{pt}	mm Hg x h.	302,6 ± 17,9	79,8 ± 9,86*
24DBP HI _{pt}	mm Hg x h.	140,7 ± 11,6	39,0 ± 4,7*
Day SBP	mm Hg	149,9 ± 1,2	127,3 ± 1,12*
Day DBP	mm Hg	90,2 ± 1,1	78,1 ± 0,83*
Day HR	bpm	79,6 ± 1,0	72,2 ± 0,77*
Day SBP SD	mm Hg	16,1 ± 0,4	12,2 ± 0,24*
Day DBP SD	mm Hg	12,6 ± 0,3	10,5 ± 0,3
Day SBP HI _{dx}	%	64,5 ± 2,1	22,0 ± 2,18*
Day DBP HI _{dx}	%	49,7 ± 2,7	18,6 ± 1,79*
Day SBP HI _{pt}	mm Hg x h	277,4 ± 17,3	65,0 ± 9,21*
Day DBP HI _{pt}	mm Hg x h	151,9 ± 12,3	41,4 ± 5,62*
Night SBP	mm Hg	135,4 ± 1,5	114,6 ± 1,17*
Night DBP	mm Hg	77,4 ± 1,2	65,8 ± 0,88*
Night HR	bpm	68,4 ± 0,9	62,9 ± 0,84*
Night SBP SD	mm Hg	14,2 ± 0,4	11,1 ± 0,31*
Night DBP SD	mm Hg	11,4 ± 0,3	9,1 ± 0,3
Night SBP HI _{dx}	%	70,2 ± 2,3	32,9 ± 2,55*
Night DBP HI _{dx}	%	39,1 ± 2,8	17,3 ± 2,06*
Night SBP HI _{pt}	mm Hg x h	322,2 ± 25,1	96,0 ± 12,63*
Night DBP HI _{pt}	mm Hg x h	107,2 ± 12,2	34,2 ± 4,53*

Notes: * – reliability of difference between groups P<0,05, 24 – measured throughout full 24 hours period, Day – measured throughout day, Night – measured throughout night, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, SD – standard deviation, bpm – beats per minute, HI_{dx} – percent time BP elevation, HI_{pt} – hypertonic area index.

The use of ramipril (10 mg) in combination with hydrochlorothiazide (25 mg) in patients with mild and moderate hypertension provided a reliable reduction of both office SBP/DBP – by 36,6/17,2 mm Hg, and also 24SBP/DBP – by 18.9/7.0 mm Hg respectively ($P<0.001$) (Table 3). In patients with mild and moderate hypertension, the target BP was reached in 85.7% of cases according to office measurement data, and in 74% of cases according to ABPM data. According to the ABPM data there was a significant decrease in HIdx and HIpt for SBP and DBP, both during the 24 hours period and during the day and night periods, during treatment with ramipril in combination with hydrochlorothiazide. First results were presented earlier (Sirenko, Andriyevskaya, et al., 2007).

We used a fixed-combination study to identify the efficacy of hypertension treatment and exploration of its effect on BP. 50 patients with moderate and severe hypertension were included in the study. The mean age of the patients was 54.9 ± 1.8 (in range 25-75) years. The mean body weight was 92.4 ± 2.6 kg. The average body mass index (BMI) was 31.2 ± 0.7 kg/m². The mean numbers of office SBP and DBP at the beginning of the study were 161.7 ± 1.8 mm Hg and 98.5 ± 1.4 mm Hg respectively. The mean HR was 70.7 ± 1.4 bpm. Initially, 25 patients (50%) received a double fixed combination of valsartan/amlodipine 5/160 mg once a day and 25 patients (50%) received a triple fixed combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide at a dose of 5/160/12.5 mg once a day. First results was presented earlier (Rekovets, Sirenko, Torbas, Kushnir, & Primak, 2020).

During taking valsartan/amlodipine therapy the decrease in office SBP at the 1 month,

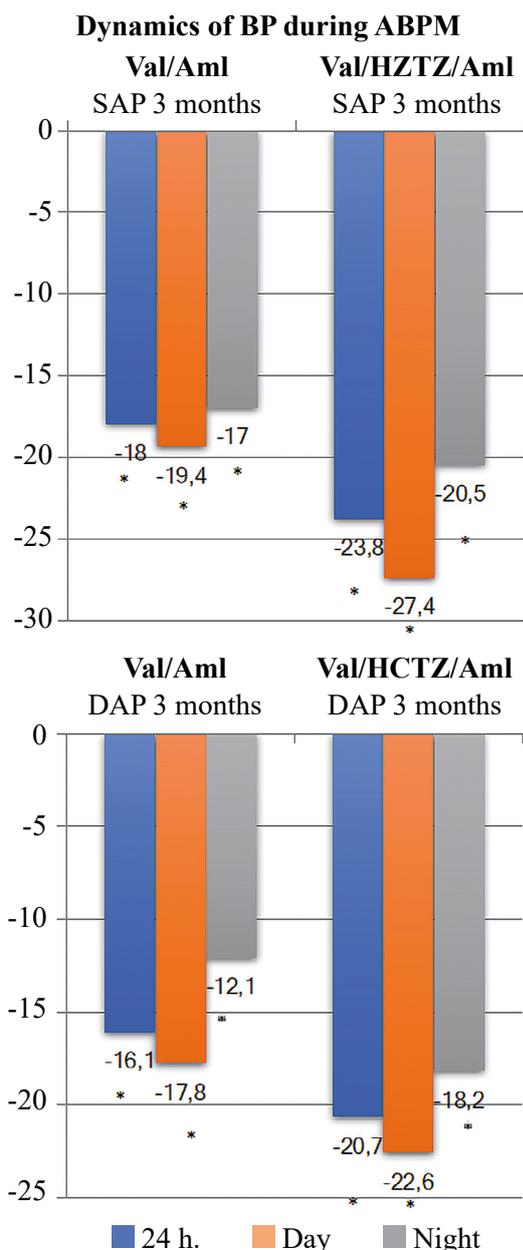
2 months, and 3 months was 19, 34 and 35 mm Hg respectively, $p<0.05$ for all values. During taking triple combined therapy of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide, the reduction of office SBP at the 1 month, 2 months, and 3 months was 15, 34, 42 mm Hg respectively, $p<0,05$ for all values. In the group of taking double therapy, the target office BP was achieved in 90.9% of patients, in the group of taking triple combination – in 95.7% of patients. While we analyzed the dynamics of BP during ABPM in patients taking the double combination of valsartan/amlodipine in comparison with the triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide, we found a reliable significant decrease in ABPM SBP/DBP during taking valsartan/amlodipine therapy – 18.0/16.1 mm Hg, ($p<0,05$) and during the day and night periods – 19.4/17.8 mm Hg and 17.0/12.1 mm Hg, respectively, $p<0,05$ for all values. More prominent findings were observed during taking triple combined therapy of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide. Thus, the reduction of ABPM SBP/DBP after 3 months of therapy was 23.8/20.7 mm Hg, and the reduction of BP during the day and night periods was 27.4/22.6 mm Hg and 20.5/18.2 mm Hg, respectively, $p<0.05$ for all values (Figure 1).

Achieving the target BP level during ABPM was 86% in the group as a whole. In the group of taking dual therapy valsartan/amlodipine, the achievement of target ABPM BP was 77.3%. In the group of taking triple combination valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide – 95.2% of patients. Therefore, the triple fixed combination was more effective in reducing BP at office measurement and at ABPM after 3 months of treatment.

Table 3. Dynamics of office BP during taking ramipril (M ± m), (n=91)

	Initiation	1 day	14 days	30 days	60 days
SBP, mm Hg	163,44 ± 0,96	165,41 ± 0,98	145,86 ± 0,97*	136,27 ± 1,05*	128,79 ± 0,82*
DBP, mm Hg	95,70 ± 1,16	96,42 ± 1,18	86,63 ± 0,75*	82,98 ± 0,73*	79,21 ± 0,58*
HR, bpm	74,28 ± 0,71	74,69 ± 0,68	71,49 ± 0,72*	70,20 ± 0,76*	71,04 ± 0,78*

Note: * – difference is reliable compared with first day of observation $P<0.001$.



* – p<0,05 compared with initiation of treatment

Figure 1. Dynamics of ABPM BP during taking fixed double or triple combination of antihypertensive medications valsartan/amlodipine (Val/Aml) and valsartan/hydrochlorothiazide/amlodipine (Val/HCTZ/Aml).

Notes: BP – blood pressure, ABPM – ambulatory 24 hours blood pressure monitoring, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure.

123 patients with mild and moderate hypertension (mean level of SBP/DBP – 149.12/91.92 ± 1.42/0.93 mm Hg) were included in group of defining influence of free not traditional combinations of dihydropyridine and

non-dihydropyridine CCB (Table 4). Patients were divided into six groups. A total number of 102 patients (59 men, 43 women) underwent complete initial and followed-up examination during taking therapy. The mean age of the patients was 52.37 ± 0.97 years, the mean duration of hypertension was 5.49 ± 0.30 years, and the treatment period was 1 month. According to office BP measurement, combined treatment based on lercanidipine and diltiazem was as effective as treatment based on monotherapy with lercanidipine or diltiazem respectively. In the group of taking diltiazem 240 mg, office SBP/DBP significantly decreased by 9.94/9.89 mm Hg. In the group of taking lercanidipine 20 mg is decreased by 12.35/8.18 mm Hg, in the group of taking combination of lercanidipine 20 mg/diltiazem 240 mg – by 12.75/8.19 mm Hg, in the group of taking combination of lercanidipine 10 mg/diltiazem 240 mg – by 11.60/8.33 mm Hg, in the group taking lercanidipine 10 mg/diltiazem 120 mg – by 11.68/9.84 mm Hg, in the group taking lercanidipine 20 mg/diltiazem 120 mg – by 13.88/9.76 mm Hg (Table 5). That means all selected treatment options were equally effective in reducing office BP. First results it was presented earlier (Sirenko, Rekovets, & Dobrokhod, 2016).

The same result was obtained according to the data of ABPM. According to it, combined treatment based on lercanidipine and diltiazem was as effective as treatment based on monotherapy with lercanidipine or diltiazem respectively. In the group of taking diltiazem 240 mg group, ABPM SBP/DBP was significantly decreased by 11.92/7.22 mmHg, in the group of taking lercanidipine 20 mg – by 8.65/9.06 mm Hg, in the group of taking combination lercanidipine 20 mg/diltiazem 240 mg – by 6.10/6.94 mm Hg, in the group of taking combination lercanidipine 10 mg/diltiazem 240 mg – by 8.96/5.54 mm Hg, in the group taking lercanidipine 10 mg/diltiazem 120 mg combination – by 7.21/5.47 mm Hg, in the group taking lercanidipine 20 mg/diltiazem 120 mg combination – by 6.81/7.89 mm Hg. That means all selected treatment options were equally effective in terms of reducing daily BP. Achieving target levels of office BP and BP measured by ABPM was similar in all treatment groups. In the group of taking diltiazem 240 mg, both office BP and BP

measured with ABPM were achieved in 72.23% of patients. In the group of taking lercanidipine, both office BP and ABPM BP were achieved in 76.47%

Table 4. Clinical and demographic characteristics of examined taking not traditional combinations patients, n=102, (M ± m, n, %)

Indicator	Value
Men, n (%)	59 (57,84%)
Women, n (%)	43 (43,16%)
Height, m	1,72 ± 0,01
Weight, kg	85,86 ± 1,20
Age, years	52,37 ± 0,97
BMI, kg/m ²	29,14 ± 0,36
Duration of hypertension, years	5,49 ± 0,30
Smoking, n (%)	22 (21,57%)
Alcohol use, n (%)	45 (44,12%)
Office SBP, mm Hg	150,37 ± 0,89
Office DBP, mm Hg	91,91 ± 0,68
Office HR, bpm	67,78 ± 1,00
ABPM SBP, mm Hg	139,08 ± 0,60
ABPM DBP, mm Hg	84,29 ± 0,85
ABPM PBP, mm Hg	54,96 ± 0,81
ABPM HR, bpm	68,76 ± 0,96
HRV (LF/HF during 24 hours)	2,74 ± 0,18
HRV (LF/HF during day)	3,19 ± 0,21
HRV (LF/HF during night)	2,37 ± 0,14
Cholesterol, mmol/l	6,22 ± 0,12
Triglycerides, mmol/l	1,77 ± 0,13
HDL cholesterol, mmol/l	1,24 ± 0,02
LDL cholesterol, mmol/l	4,14 ± 0,10
VLDL cholesterol, mmol/l	0,80 ± 0,06
AI	4,15 ± 0,15
Normal weight – n (%)	10 (9,80%)
Overweight – n (%)	57 (55,88%)
Obesity, class I – n (%)	28 (27,45%)
Obesity, class II – n (%)	7 (6,86%)

Notes: BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure, DBP – diastolic blood pressure, PBP – pulse blood pressure, HR – heart rate, bpm – beats per minute, ABPM – ambulatory 24 hours blood pressure monitoring, HRV – heart rate variability, HF – higher frequencies, LF – lower frequencies, AI – atherogenic index, HDL – high-density lipoprotein, LDL – low-density lipoprotein, VLDL – very low-density lipoprotein.

of patients. In the group of taking lercanidipine 20 mg/diltiazem 240 mg combination, the target office BP was achieved in 56.25% of patients, and the target ABPM BP – in 62.50% of patients. In the group of taking lercanidipine 10 mg/diltiazem 240 mg combination, the target office BP was achieved in 66.67% of patients, and the target ABPM BP – in 73.34% of patients. In the group of taking lercanidipine 10 mg/diltiazem 120 mg combination, the target office BP was achieved in 52.63% of patients, and the target ABPM BP – in 78.95% of patients. In the group of taking lercanidipine 20 mg/diltiazem 120 mg combination, the target office BP was achieved in 82.35% of patients, while the target ABPM BP – in 52.94% of patients. There was no negative effect of all treatment options on the levels of the blood lipid spectrum. There was no significant effect of either monotherapy with diltiazem, monotherapy with lercanidipine or their combinations on changes in HR variability. The prescribed treatment was most effectively tolerated by patients in cases of taking monotherapy with lercanidipine 20 mg or a low-dose combination of lercanidipine 10 mg and diltiazem 120 mg.

21 patients (17.07%) were excluded from the study of not traditional combinations due to the development of adverse reactions. In the group of taking diltiazem monotherapy, 2 patients (1.63%) withdrew due to the development of headache. In the group taking lercanidipine monotherapy reasons of withdrawing of 3 patients (2.44%) were the following: palpitations and facial flushing in 2 of them, and edema of the lower extremities in 1 patient. In the group of taking combination of 20 mg lercanidipine and 240 mg diltiazem, withdrawal was observed in 6 patients (4.88%): 3 of them developed headache and facial redness, 2 – swelling of the lower extremities, and 1 – skin itching. In the group of taking combination of 10 mg lercanidipine and 240 mg diltiazem, withdrawal was observed in 5 patients (4.06%): 3 of them developed headache and facial redness, 2 – edema of the lower extremities and skin itching. In the group of taking combination of 10 mg lercanidipine and 120 mg diltiazem, withdrawal due to headache was observed in 2 patients (1.63%). In the group of taking combination of 20 mg lercanidipine and 120 mg diltiazem,

Table 5. Dynamics of numbers of office BP and HR in groups of taking not traditional combinations, (M ± m)

	Initiation of treatment	End of treatment
Diltiazem 240 mg (N=18)		
Office HR, bpm	73,17 ± 2,21	68,44 ± 2,20
Office SBP, mm Hg	149,17 ± 1,73	139,22 ± 2,03**
Office DBP, mm Hg	91 ± 1,44	81,11 ± 2,27**
Lercanidipin 20 mg(N=17)		
Office HR, bpm	63 ± 2,28	65,65 ± 2,47
Office SBP, mm Hg	149,59 ± 1,94	137,24 ± 3,84**
Office DBP, mm Hg	91,76 ± 1,48	83,59 ± 2,64**
Lercanidipin 20 mg Diltiazem 240 mg (N=16)		
Office HR, bpm	67,31 ± 1,93	68,13 ± 1,758
Office SBP, mm Hg	150,81 ± 2,4	138,06 ± 3,1**
Office DBP, mm Hg	90,69 ± 0,77	82,5 ± 1,3**
Lercanidipin 10 mg Diltiazem 240 mg (N=15)		
Office HR, bpm	74,73 ± 2,81	71,13 ± 1,99
Office SBP, mm Hg	150,93 ± 1,62	139,33 ± 1,82**
Office DBP, mm Hg	92,2 ± 1,32	83,87 ± 1,53**
Lercanidipin 10 mg Diltiazem 120 mg (N=19)		
Office HR, bpm	66,26 ± 1,52	65,26 ± 1,14
Office SBP, mm Hg	151,84 ± 2,57	140,16 ± 1,82**
Office DBP, mm Hg	93,42 ± 2,03	83,58 ± 1,72**
Lercanidipin 20 mg Diltiazem 120 mg (N=17)		
Office HR, bpm	62,88 ± 2,67	64,29 ± 2,3
Office SBP, mm Hg	149,88 ± 2,62	136 ± 2,49**
Office DBP, mm Hg	92,24 ± 2,37	82,47 ± 2,36**
Total (N=102)		
Office HR, bpm	67,78 ± 1	67,04 ± 0,82
Office SBP, mm Hg	150,37 ± 0,89	138,36 ± 1,05**
Office DBP, mm Hg	91,91 ± 0,68	82,83 ± 0,82**

Notes: SAP – systolic blood pressure, DAP – diastolic blood pressure, HR – heart rate, bpm – beats per minute, * – p<0,05 reliability of findings compared with initiation of treatment, ** – p<0,01 reliability of findings compared with initiation of treatment.

withdrawal was observed in 3 patients (2.44%): they experienced headache, palpitations, and facial flushing. Our study for the first time demonstrated the possibility of a combination of dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium blockers in the treatment of hypertension.

Common side effects of diltiazem include dizziness, headache and swelling. The most common skin reactions include exanthematous

and urticarial lesions, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and acute generalized exanthematous pustulosis. Photodistributed hyperpigmentation is a rare side effect of diltiazem with fewer than twenty cases reported in the literature. It is most often associated with extended-release forms of diltiazem and can appear months or years after starting the drug. Its most common localization is face, neck, forearms and chest. The

pattern of hyperpigmentation can be one-piece or reticulated. Diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation is more common in patients with Fitzpatrick skin phototypes V and VI than in patients with lighter skin types, also more frequently in women than men. The mean age at the time of application is 65 years. Patients with post-treatment hyperpigmentation may report a history of itching, burning, redness, or other rash prior to hyperpigmentation. The pathogenesis of diltiazem-associated photodistributed hyperpigmentation is unknown, but is thought to involve the absorption of solar radiation by diltiazem, leading to the formation of free radicals, the binding of reactive intermediates to cellular proteins and DNA, and the release of erythrocytic and pigment mediators. Discontinuation of diltiazem is important in the management of diltiazem-related photodistributed hyperpigmentation. Hyperpigmentation has not been reported with other calcium channel blockers such as nifedipine and verapamil. Such a unique side effect was not detected in our study.

Discussion

Obtained results reveal effectiveness of the therapy taken by patients. It can be compared with the data of other researchers. Thus, according to a 4-week multicenter, randomized, double-blind study, ramipril at a dose of 2.5 mg once a day reduced office BP by 26.9/14.8 mm Hg, and mean ABPM SBP and DBP by 10/7 mm Hg (Dahlöf, Hansson, et al., 1993; Dahlöf, Lindholm, et al., 1991). Slightly larger numbers of BP reduction in our observation can be explained by the higher dose of used ramipril. The low incidence of adverse reactions (5.5%) in our study was comparable to other data in the literature, where it was 3.1–6.2% of cases, also in some studies it was comparable to placebo (DREAM Trial Investigators, 2006; Johannesson, et al., 1993; Mallat, Itani, & Tanios, 2013). The high efficacy and safety of prescribing low doses of ramipril (2.5–5 mg) during the treatment of hypertension was confirmed in the large-scale (n=8261) CARE study, where general practitioners prescribed this medication for 8 weeks. 86% of patients in the general group achieved a DBP of less than 90 mm Hg, and 70.4% of patients with isolated systolic hypertension had SBP reduced to less than 140 mm Hg (Kaplan, 2006). In the RACE study with using ramipril at a dose of

2.5 mg/day the same antihypertensive efficacy was noted as with using atenolol 50 mg once a day (Dahlöf, Hansson, et al., 1993; Dahlöf, Lindholm, et al., 1991). Basic studies on the antihypertensive effectiveness and safety of ramipril in patients with mild and moderate hypertension proved its feasibility as optimal medication in such patients (Burriss determined the 24-hour BP profile when ramipril was prescribed; Koenig compared the effectiveness of ramipril and lisinopril; Nami compared the effectiveness of using different doses of ramipril and lisinopril, enalapril and quinapril; in CARE research there was studied the effectiveness of using ramipril in clinical practice; in RACE, HYCAR, PART-2 researches there was studied the effect of ramipril on left ventricular hypertrophy) (Dahlöf, Hansson, et al., 1993; Kaplan, 2006; Marre et al., 2004; Pogue, et al., 2009; Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013).

Therefore, the use of ramipril at a dose of 10 mg as monotherapy or in combination with hydrochlorothiazide 25 mg/day in patients with mild and moderate hypertension during 2 months of treatment provided notable antihypertensive efficacy of the treatment, which is well tolerated and convenient for single administration. Effective control of BP and a high level of achievement of target BP numbers with using ramipril together with good tolerability of treatment and its once-a-day administration confirm the feasibility of prescribing ramipril as a drug of first choice in the treatment of patients with mild and moderate hypertension (Dahlöf, Hansson, et al., 1993; Task Force Members for 2013 ESH/ESC Guidelines, 2013).

It should be emphasized that according to both office and ABPM BP findings the effect of metoprolol-retard therapy increased throughout the study period. On the one hand, this is explained by the fact that the dose of the drug increased during titration. On the other hand, there is a slow release of the medication due to the unique structure of the tablet, which results in increase of the effectiveness during the first 4-12 weeks of treatment during long-term therapy. The addition of hydrochlorothiazide to metoprolol-retard significantly improved BP control and increased the number of patients who achieved BP targets.

It is known that BP control in the morning can provide additional benefits in the treatment of

patients with hypertension: it can reduce the risk of developing cardiovascular complications (Assaad-Khalil, & Nashaat, 2016; Genth-Zotz, et al., 2000; Johannesson, et al., 1993; Sawada et al., 2009; White, 2001). It is important to emphasize that the longer the duration of action of the antihypertensive drug, the better the level of BP will be controlled in the morning hours. One of the mechanisms responsible for the morning increase in BP is an increase in the activity of the sympathetic nervous system, so the use of long-acting beta-blockers for this objective is pathogenetically justified (Boggia et al., 2007; Kjekshus, 1988; LaPalio, Schork, Glasser, & Tiffit, 1992).

Not all antihypertensive medications planned by manufacturers for once-a-day administration provide optimal BP control in the morning hours. Received data convincingly prove that the use of the studied retard medication metoprolol 1 time per day made possible reducing the level of BP in the period from 6 to 12 hours (a day after taking the drug) to the same level as mean during the 24 hours or in the active and the passive period (Kjekshus, 1988; LaPalio, Schork, Glasser, & Tiffit, 1992). In addition, the reduction of the maximum SAP peak in the morning hours by an average of 29 mm Hg made possible reducing its mean numbers in the group to 144.8 mm Hg. That is only 5 mm Hg above the limit level of BP. Important finding, in our understanding, is decreasing in the level of SBP increase in the morning hours by more than 10 mm Hg, which also indicates the reliable influence of the studied medication on the possible pathogenetic mechanisms of this process – the activation of the sympatho-adrenal system (Khan, et al. 2014; LaPalio, Schork, Glasser, & Tiffit, 1992; Lash et al., 2006; Lins, et al., 2011; Luomanmäki, et al. 1992).

Thus, the use of the extended-release form of metoprolol in patients with mild and moderate hypertension once a day for 8 weeks with sufficient antihypertensive efficacy had good tolerability and safety. According to ABPM data it allowed to effectively reduce the level of BP throughout 24 hours, as in daytime as well as in the morning. During taking such therapy a significant decrease in the maximum level of SBP and the degree of its increase in the morning hours was observed (LaPalio, et al., 1992; Philipp, et al., 2007).

In the randomized, prospective, open-label study VALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension; n = 3260, mean follow-up 3.07 years), it was shown that in elderly patients (age 70-84 years, mean age 76.1 years) with isolated systolic hypertension valsartan in a daily dose of 40-80 mg in monotherapy or in combination with other hypotensive agents (calcium blockers, diuretics) allows to ensure effective BP control and is quite safe (Assaad-Khalil, & Nashaat, 2016; Ogihara, et al., 2010; Oparil, et al., 2011; Sawada et al., 2009). According to W.C. Cushman et al. the combination of valsartan and hydrochlorothiazide provides better BP control in elderly patients with isolated systolic hypertension than each component alone (Khan, et al., 2014; Krio, et al., 2017; Matsui, et al., 2009).

Similar results were obtained in the randomized, double-blind ValVET trial. It was established that in elderly patients with systolic arterial hypertension the combination of valsartan with hydrochlorothiazide (160/12.5 mg) more effectively reduces BP after 4 weeks of therapy than the use of each of the this components as monotherapy (Duprez, et al., 2011; Kafrawy et al., 2014; Sison, Vega, Dayi, Bader, & Brunel, 2018).

The efficacy of a fixed double valsartan/amlodipine combination has been extensively studied in many randomized trials. Therefore, 13 large studies were conducted involving more than 60,000 patients in 26 countries of the world (Alleman, et al., 2008; Baser, Andrews, Wang, & Xie, 2011; Boggia, et al., 2007; Boutouyrie, Achouba, Trunet, & Laurent, 2010; Calhoun, Crikelair, Yen, & Glazer, 2009; Calhoun, Lacourcière, Crikelair, Jia, & Glazer, 2013; Destro, Luckow, Samson, Kandra, & Brunel, 2008; Flack, et al., 2009). The effectiveness of the triple fixed combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in one tablet has been proven in 5 large randomized trials including 1500 patients with elderly age, obesity, diabetes and ethnical diversion. There were also 2 large studies (EXCITE and SIMPLIFY) of a fixed combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in one tablet in 14 countries of the world in 8000 patients (Mayer-Hamblett, et al., 2023; Schrader, et al., 2006; Sison, Assaad-Khalil, et al., 2014; Waeber, & Ruilope, 2009; Weycker, 2008; White, 2001).

In our study the achievement of the target level of BP during taking fixed triple combination was more than 95% both with its office measurement and ABPM. Thereby, our study showed the high efficiency of fixed combinations in the treatment of patients with hypertension.

Conclusions

1. The triple fixed combination of valsartan/HCTZ/amlodipine was more effective in reducing BP according to its office measurement and ABPM after 3 months of treatment, contributing to the achievement of target BP levels at office measurement – in 95.7%, at ABPM – in 95.2% of patients.

2. The best tolerability and effectiveness was in patients who received monotherapy with lercanidipine 20 mg and a low-dose combination of lercanidipine 10 mg and diltiazem 120 mg, so such therapy can be recommended for use.

3. The use of long-acting metoprolol in a dose of 100-300 mg once a day in patients with hypertension ensured a reliable and equable decrease in SBP and DBP throughout the day, including the morning hours.

Limitations of study

Study is single-centered.

Perspective

Further studies of treatment strategies for patients with hypertension with different fixed combinations and multicenter studies.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interests.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0002-4091-4910](https://orcid.org/0000-0002-4091-4910) (A, E, F) Sirenko Yuriy
[0000-0002-3925-2948](https://orcid.org/0000-0002-3925-2948) (B, C, D, E) Rekovets

Oksana

(D) Progonov Sergey

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

REFERENCES:

Allemann, Y., Fraile, B., Lambert, M., Barbier, M., Ferber, P., & Izzo, J. L., Jr (2008). Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 10(3), 185–194. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x>

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (2002). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 288(23), 2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>

Assaad-Khalil, S. H., & Nashaat, N. (2016). Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs – real world outcomes*, 3(3), 307–315. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0082-5>

Baser, O., Andrews, L. M., Wang, L., & Xie, L. (2011). Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *Journal of medical economics*, 14(5), 576–583. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.596873>

Boggia, J., Li, Y., Thijs, L., Hansen, T. W., Kikuya, M., Björklund-Bodegård, K., Richart, T., Ohkubo, T., Kuznetsova, T., Torp-Pedersen, C., Lind, L., Ibsen, H., Imai, Y., Wang, J., Sandoya, E., O'Brien, E., Staessen, J. A., & International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators (2007). Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 370(9594), 1219–1229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61538-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61538-4)

Boutouyrie, P., Achouba, A., Trunet, P., Laurent, S., & EXPLOR Trialist Group (2010). Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 55(6), 1314–1322. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999>

Calhoun, D. A., Crikelair, N. A., Yen, J., & Glazer, R. D. (2009). Amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide triple combination therapy in moderate/severe hypertension: Secondary analyses evaluating efficacy and safety. *Advances in therapy*, 26(11), 1012–1023. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0077-7>

Calhoun, D. A., Lacourcière, Y., Crikelair, N., Jia, Y., & Glazer, R. D. (2013). Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension. *Current medical research and opinion*, 29(8), 901–910. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.803057>

Dahlöf, B., Hansson, L., Lindholm, L. H., Scherstén, B., Ekblom, T., & Wester, P. O. (1993). Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992. *Clinical and experimental hypertension* (New York, N.Y. : 1993), 15(6), 925–939. <https://doi.org/10.3109/10641969309037082>

Dahlöf, B., Lindholm, L. H., Hansson, L., Scherstén, B., Ekblom, T., & Wester, P. O. (1991). Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* (London, England), 338(8778), 1281–1285. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92589-t](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92589-t)

Destro, M., Luckow, A., Samson, M., Kandra, A., & Brunel, P. (2008). Efficacy and safety of amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in patients with stage 2 hypertension: a randomized, double-blind, multicenter study: the EX-EFFeCTS Study. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*, 2(4), 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2008.01.004>

DREAM Trial Investigators, Bosch, J., Yusuf, S., Gerstein, H. C., Pogue, J., Sheridan, P., Dagenais, G., Diaz, R., Avezum, A., Lanus, F., Probstfield, J., Fodor, G., & Holman, R. R. (2006). Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *The New England journal of medicine*, 355(15), 1551–1562. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065061>

Duprez, D. A., Weintraub, H. S., Cushman, W. C., Purkayastha, D., Zappe, D., Samuel, R., & Izzo, J. L., Jr (2011). Effect of valsartan, hydrochlorothiazide, and their combination on 24-h ambulatory blood pressure response in elderly patients with systolic hypertension: a VALVET substudy. *Blood pressure monitoring*, 16(4), 186–196. <https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e32834944e9>

Flack, J. M., Calhoun, D. A., Satlin, L., Barbier, M., Hilkert, R., & Brunel, P. (2009). Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine/valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. *Journal of human hypertension*, 23(7), 479–489. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.153>

Genth-Zotz, S., Zotz, R. J., Sigmund, M., Hanrath, P., Hartmann, D., Böhm, M., Waagstein, F., Treese, N., Meyer, J., & Darius, H. (2000). MIC trial: metoprolol in patients with mild to moderate heart failure: effects on ventricular function and cardiopulmonary exercise testing. *European journal of heart failure*, 2(2), 175–181. [https://doi.org/10.1016/s1388-9842\(00\)00078-7](https://doi.org/10.1016/s1388-9842(00)00078-7)

Hansson L. (2000). Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood pressure. Supplement*, 2, 17–20.

Hansson, L., Lindholm, L. H., Niskanen, L., Lanke, J., Hedner, T., Niklason, A., Luomanmäki, K., Dahlöf, B., de Faire, U., Mörlin, C., Karlberg, B. E., Wester, P. O., & Björck, J. E. (1999). Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* (London, England), 353(9153), 611–616. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)05012-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)05012-0)

Johannesson, M., Dahlöf, B., Lindholm, L. H., Ekblom, T., Hansson, L., Odén, A., Scherstén, B., Wester, P. O., & Jönsson, B. (1993). The cost-effectiveness of treating hypertension in elderly people--an analysis of the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *Journal of internal medicine*, 234(3), 317–323. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00749.x>

Kafrawy, Nabil & Rashwan, Magdy & Lion, Khaled & Khedr, Kawkab & Nashaat, Nashwa. (2014). Effectiveness and tolerability of fixed dose combination of amlodipine/valsartan in treatment of hypertension in the real-life setting among Egyptian patients. *The Egyptian Heart Journal*, 66(1):30–35. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2013.12.033>

Kaplan N. M. (1996). The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11,100 patients. *The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators. Clinical therapeutics*, 18(4), 658–670. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(96\)80216-5](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(96)80216-5)

Kario, K., Tomitani, N., Kanegae, H., Ishii, H., Uchiyama, K., Yamagiwa, K., Shiraiwa, T., Katsuya, T., Yoshida, T., Kanda, K., Hasegawa, S., & Hoshida, S. (2017). Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring - The NOCTURNE Study. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 81(7), 948–957. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0109>

Khan, W., Moin, N., Iktidar, S., Sakrani, J., Abid, R., Afzal, J., Maheshwary, N., Kumar, K., Siddiqi, A., & Qadir, M. (2014). Real-life effectiveness, safety, and tolerability of amlodipine/valsartan or amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single-pill combination in patients with hypertension from Pakistan. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*, 8(2), 45–55. <https://doi.org/10.1177/1753944714525496>

Kjekshus J. K. (1988). According to MIAMI and ISIS-I trials, can a general recommendation be given for beta blockers in acute myocardial infarction? *Cardiovascular drugs and therapy*, 2(1), 113–119. <https://doi.org/10.1007/BF00054261>

LaPalio, L., Schork, A., Glasser, S., & Tift, C. (1992). Safety and efficacy of metoprolol in the treatment of hypertension in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(4), 354–358. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02134.x>

Lash, J. P., Wang, X., Greene, T., Gadegbeku, C. A., Hall, Y., Jones, K., Kusek, J. W., Sika, M., Unruh, M., & African American Study of Kidney Disease and Hypertension Trial Study Group (2006). Quality of life in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension: effects of blood pressure management. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 47(6), 956–964. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.02.175>

Lins, R., Aerts, A., Coen, N., Hermans, C., MacDonald, K., Brié, H., Lee, C., Shen, Y. M., Vancayzeele, S., Mecum, N., & Abraham, I. (2011). Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study). *The Annals of pharmacotherapy*, 45(6), 727–739. <https://doi.org/10.1345/aph.1P663>

Luomanmäki, K., Inkovaara, J., Hartikainen, M., Helin, M., Viikari, J., Kataja, M., Ekman, K., & Harjula, K. (1992). Efficacy and tolerability of isradipine and metoprolol in treatment of hypertension: the Finnish Isradipine Study in Hypertension (FISH). *Journal of cardiovascular pharmacology*, 20(2), 296–303. <https://doi.org/10.1097/00005344-199208000-00016>

Mallat, S. G., Itani, H. S., & Tanios, B. Y. (2013). Current perspectives on combination therapy in the management of hypertension. *Integrated blood pressure control*, 6, 69–78. <https://doi.org/10.2147/IBPC.S33985>

Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redón, J., Zanchetti, A., Böhm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., Dominiczak, A., Galderisi, M., Grobbee, D. E., Jaarsma, T., Kirchhof, P., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., Ruilope, L. M., Schmieder, R. E., ... Task Force Members (2013). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*, 31(7), 1281–1357. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc>

Marre, M., Lievre, M., Chatellier, G., Mann, J. F., Passa, P., Ménard, J., & DIABHYCAR Study Investigators (2004). Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ (Clinical research ed.)*, 328(7438), 495. <https://doi.org/10.1136/bmj.37970.629537.0D>

Matsui, Y., Eguchi, K., O'Rourke, M. F., Ishikawa, J., Miyashita, H., Shimada, K., & Kario, K. (2009). Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 54(4), 716–723. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.131466>

Mayer-Hamblett, N., Ratjen, F., Russell, R., Donaldson, S. H., Riekert, K. A., Sawicki, G. S., Odem-Davis, K., Young, J. K., Rosenbluth, D., Taylor-Cousar, J. L., Goss, C. H., Retsch-Bogart, G., Clancy, J. P., Genatossio, A., O'Sullivan, B. P., Berlinski, A., Millard, S. L., Omlor, G., Wyatt, C. A., Moffett, K., ... SIMPLIFY Study Group (2023). Discontinuation versus continuation of hypertonic saline or dornase alfa in modulator treated people with cystic fibrosis (SIMPLIFY): results from two parallel, multicentre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trials. *The Lancet. Respiratory medicine*, 11(4), 329–340. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00434-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00434-9)

Ogihara, T., Saruta, T., Rakugi, H., Matsuoka, H., Shimamoto, K., Shimada, K., Imai, Y., Kikuchi, K., Ito, S., Eto, T., Kimura, G., Imaizumi, T., Takishita, S., Ueshima, H., & Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group (2010). Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 56(2), 196–202. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146035>

Oparil, S., Giles, T., Ofili, E. O., Pitt, B., Seifu, Y., Hilkert, R., Samuel, R., & Sowers, J. R. (2011). Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *Journal of hypertension*, 29(1), 161–170. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834000a7>

Philipp, T., Smith, T. R., Glazer, R., Wernsing, M., Yen, J., Jin, J., Schneider, H., & Pospiech, R. (2007). Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clinical therapeutics*, 29(4), 563–580. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.03.018>

Pogue, V., Rahman, M., Lipkowitz, M., Toto, R., Miller, E., Faulkner, M., Rostand, S., Hiremath, L., Sika, M., Kendrick, C., Hu, B., Greene, T., Appel, L., Phillips, R. A., & African American Study of Kidney Disease and Hypertension Collaborative Research Group (2009). Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 53(1), 20–27. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.115154>

Rekovets O., Sirenko Yu., Torbas O., Kushnir S., Primak G. The use of fixed double and triple combinations in achieving the target level of blood pressure during daily monitoring in patients with arterial hypertension. *Bukovynskyi Medychnyi Visnyk*. 2020, № 2 (94), c. 102-112. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.2.94.2020.50>

Sawada, T., Yamada, H., Dahlöf, B., Matsubara, H., & KYOTO HEART Study Group (2009). Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. *European heart journal*, 30(20), 2461–2469. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp363> (Retraction published *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(14):1023)

Schrader, J., Lüders, S., Kulschewski, A., Hammersen, F., Züchner, C., Venneklaas, U., Schrandt, G., Schnieders, M., Rangoonwala, B., Berger, J., Dominiak, P., Zidek, W., & MARPLE Study Group (2006). Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study)*. *Journal of hypertension*, 24(3), 541–548. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000209991.48928.c4>

Sirenko Yu., Rekovets O., Andriyevskaya S., Babak O., Govorova O., Rudyk Yu. Antihypertensive efficacy of ramipril in patients with mild and moderate arterial hypertension (results of the multicenter study RASH – Ramipril Study in patient with arterial Hypertension). *Ukrayinsky cardiologichnyi journal*. – 2007. – №1. – С. 41-47

Sirenko Yu., Rekovets O., Dobrokhod A. Evaluation of the effect of mono- and combined antihypertensive therapy with dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium antagonists on office blood pressure and blood pressure during daily monitoring in patients with mild and moderate arterial hypertension "Arterialna hipertenzia" 1 (45) 2016, С. 45 – 66.

Sirenko Yu., Rekovets O. The influence of metoprolol-retard on the morning rise in blood pressure in patients with mild and moderate arterial hypertension according to 24-hour blood pressure monitoring. *Ukrayinsky cardiologichnyi journal*. – 2006. – № 3. – С. 73-77

Sison, J., Assaad-Khalil, S. H., Najem, R., Kitchlew, A. R., Cho, B., Ueng, K. C., Shete, A., & Knap, D. (2014). Real-world clinical experience of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in hypertension: the EXCITE study. *Current medical research and opinion*, 30(10), 1937–1945. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.942415>

Sison, J., Vega, R. M. R., Dayi, H., Bader, G., & Brunel, P. (2018). Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized controlled versus observational studies. *Current medical research and opinion*, 34(3), 501–515. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1412682>

Sleight P. (2000). The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*, 1(1), 18–20. <https://doi.org/10.3317/jraas.2000.002>

Waeber, B., & Ruilope, L. M. (2009). Amlodipine and valsartan as components of a rational and effective fixed-dose combination. *Vascular health and risk management*, 5(1), 165–174. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s3134>

Weycker, D., Keskinaslan, A., Levy, D. G., Edelsberg, J., Kartashov, A., & Oster, G. (2008). Effectiveness of add-on therapy with amlodipine in hypertensive patients receiving valsartan. *Blood pressure. Supplement*, 2, 5–12. <https://doi.org/10.1080/08038020802316536>

White W. *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics*. – New Jersey: Humana Press, 2001. – 308 p.

Вивчення впливу різних стратегій медикаментозного лікування у пацієнтів із артеріальною гіпертензією

Рековець Оксана, Сіренко Юрій, Прогонов Сергій

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України»».

Address for correspondence:

Rekovets Oksana

E-mail: rekovets@ukr.net

Анотація: використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів може покращити контроль АТ та зменшення ускладнень і збільшення тривалості життя. Метою нашого дослідження було проаналізувати ефективність фіксованих, вільних та нетрадиційних комбінацій антигіпертензивних препаратів у лікуванні пацієнтів із АГ. Обстежено 396 пацієнтів із артеріальною гіпертензією різного ступеня тяжкості. Критеріями включення були вік пацієнтів старше 18 років та рівень офісного АТ більше 140/90 мм рт ст. Пацієнти були в трьох групах спостереження: традиційні вільні комбінації, традиційні фіксовані комбінації та нетрадиційні вільні комбінації. 91 пацієнт з АГ, що отримували нефіксовану комбінацію раміприлу

та гідрохлортіазиду; 132 пацієнти з АГ, що отримували нефіксовану комбінацію метопрололу-ретард та гідрохлортіазид; 50 пацієнтів для вивчення впливу фіксованих традиційних подвійних та потрійних комбінацій антигіпертензивних препаратів; 123 пацієнти з АГ в групу вивчення впливу дигідропіридинових і недигідропіридинових антагоністів кальцію на ступінь зниження артеріального тиску та розвиток побічних реакцій. Використання метопрололу пролонгованої дії в дозі 100-300 мг на день у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію забезпечувало достовірне зниження як офісного САТ – на 32, ДАТ – на 18 мм рт.ст., ЧСС – на 18 уд.хв., так і середньодобового САТ – на 21, ДАТ – на 13 мм рт.ст. та ЧСС – на 7 уд.хв та сприяло досягненню цільового АТ 93,6% – за даними офісного вимірювання, а за даними ДМАТ – 84,9%. Використання раміприлу (10 мг) у комбінації з гідрохлортіазидом (25 мг) у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією забезпечувало достовірне зниження як офісного САТ – на 36,6 та ДАТ – на 17,2 мм рт.ст. так і САТ₂₄ – на 18,9 і ДАТ₂₄ – на 7,0 мм рт.ст. Призначене лікування найбільш ефективно переносилося хворими, що приймали монотерапію лерканідипіном 20 мг або низькодозову комбінацію лерканідипіну 10 мг та дилтіазем 120 мг. За даними офісного та добового моніторингу вимірювання АТ комбіноване лікування на основі лерканідипіну і дилтіазему було таке ж ефективне, як і лікування на основі монотерапії лерканідипіном і дилтіаземом. На фоні фіксованої потрійної комбінації валсартан/ГХТЗ/амлодипін зниження 24САТ/ДАТ складо – 23,8/20,7 мм рт.ст., а зниження АТ за денний та нічний періоди становило – 27,4/22,6 мм рт ст., та – 20,5/18,2 мм рт ст відповідно ($p < 0,05$) для усіх значень. Досягнення цільового рівня АТ при добовому моніторингу складо в групі фіксованої подвійної терапії валсартан/амлодипін – 77,3%, в групі потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлортіазид – 95,2% пацієнтів. Потрійна фіксована комбінація валсартан/ГХТЗ/амлодипін була самою ефективною в зниженні АТ при офісному вимірюванні та при добовому моніторингу, що сприяло досягненню цільових рівнів АТ при офісному вимірюванні – 95,7%, при ДМАТ – 95,2%.

Ключові слова. Амлодипін, артеріальна гіпертензія, валсартан, гідрохлортіазид, дилтіазем, комбінована терапія, лерканідипін, метопролол-ретард, раміприл.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 617.546-071.4-02:616-006.44

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.76-83](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.76-83)

Received: September 21, 2023

Accepted: February 01, 2024

Патерн болю у спині: від спондилоартриту до лімфоми

Мулик Катерина¹, Джус Марта², Карасевська Тетяна³, Любарєць Тетяна⁴

¹ Асистент кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

² д.м.н., проф. кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

³ к.мед.н., доцент кафедри Внутрішньої медицини №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴ д.мед.н., проф. кафедри Загальної практики (Сімейної медицини), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Mulyk Kateryna

E-mail: kmulyk54@gmail.com

Анотація: запальний біль у спині, з яким часто мають справу ревматологи у своїй практичній діяльності, має певні характеристики. Проте, імітувати запальний біль у спині можуть й інші не ревматологічні захворювання. Невідповідність діагностичним критеріям та наявність додаткових симптомів, особливо з групи «червоних прапорців», як от схуднення, лихоманка, нічна пітливість тощо, потребує ретельної діагностики. Метою роботи є аналіз клінічного випадку дифузної В-великоклітинної лімфоми у пацієнта молодого віку з неспецифічною симптоматикою, проведення диференційного діагнозу з серонегативним спондилоартритом асоційованим з запальним захворюванням кишечника. У статті використані дані об'єктивного, інструментального та лабораторного обстеження пацієнта. В роботі наведено клінічний випадок болю в спині у 27-річного пацієнта, в якого мультидисциплінарний підхід та проведення специфічних діагностичних процедур (біопсії лімфатичних вузлів, гістологічного та імуногістохімічного дослідження) дозволили встановити остаточний діагноз – дифузна В-великоклітинна лімфома. На основі клінічного випадку здійснено огляд літератури з акцентом на диференційну діагностику між ревматичними запальними болями в спині та іншими причинами, в тому числі паранеопластичними болями та метастатичними процесами. Найчастішими причинами хронічного болю в спині у молодих чоловіків є спондилоартрити, однак за умови наявності схуднення, лихоманки, нічної пітливості та лімфаденопатії, біль у спині потребує проведення ретельного клінічного, лабораторного та інструментального обстеження хворих. Дифузна В-великоклітинна лімфома може бути причиною болю в спині, що потребує залучення спеціалістів різного профілю з метою верифікації остаточного діагнозу.

Ключові слова: анкілозивний спондиліт, діагностика, дифузна В-великоклітинна лімфома, запальний біль у спині, біль в нижній частині спини.

Вступ

Біль – найчастіший симптом, у зв'язку з яким пацієнти звертаються до спеціалістів різного профілю: невролога, ортопеда чи ревматолога. Розповсюдженість болю серед населення складає 84 %, згідно з дослідженням Global Burden of Disease Study 2017, біль у нижній частині спини (БС) є основною причиною інвалідності в усьому світі (Wu et al., 2020).

Визначення характеру болю, ретельно зібраний анамнез та фізикальне обстеження допомагають виявити пацієнтів з так званими «червоними прапорцями», на які необхідно звертати особливу увагу. Це, в першу чергу, проблеми зі стільцем та сечовипусканням (нетримання або затримка), травма чи злоякісні новоутворення в анамнезі, незрозуміла втрата маси тіла, вік до 18 років та старше 50 років, використання антикоагулянтів, лихоманка, проблеми з сечовидільною системою такі як еректильна дисфункція або затримка сечовипускання, зловживання наркотиками (DePalma & Michael G., 2020).

Запальний БС зазвичай пов'язаний із розвитком запалення та характеризується наступними критеріями (Lassiter & Allam, 2022):

- вік початку до 40 років
- поступовий початок болю
- покращення після фізичних вправ
- відсутність покращення в спокої та в нічний час.

Однією з причин запального БС може бути анкілозивний спондиліт (АС) – це хронічне запальне захворювання, що відноситься до групи серонегативних спондилоартритів, невідомої етіології, та характеризується ураженням крижово-клубових з'єднань з розвитком однобічного чи двобічного сакроілеїту, хребта та суглобів, та наявністю позасклетних проявів, таких як ураження очей (найчастіше рецидивуючий увеїт), кишечника (хвороба Крона або виразковий коліт), шкіри (псоріаз) (Ramiro et al. 2023). Запалення при АС також виникає в ентезах – місцях прикріплень зв'язок, сухожилків та фасцій до кісток, де імунні клітини локалізуються та провокують вироблення прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-18, ІЛ-6), фактору некрозу пухлин (ФНП- α), γ -інтерфе-

ронів та інших медіаторів запалення (West, 2015). АС має сильну генетичну детермінованість та високу генетичну асоціацію з антигеном гістосумісності *HLA-B27*, що виявляється більше ніж у 80 % пацієнтів, але його патогенетична роль досі з'ясовується (West, 2015).

Клінічні прояви АС зазвичай виникають в пізньому підлітковому віці або у людей віком 20 – 40 років. Хворі на АС звертаються до лікаря зі скаргами на біль в нижній частині спині з тривалою ранковою скутістю та, часто, нічною скутістю. Скутість зменшується при рухах або виконанні вправ. Біль в сідницях може переміщуватись з однієї сторони на іншу, через деякий час стає постійним. Іноді маніфестація захворювання можлива із запалення периферичних суглобів, залучення шийного відділу хребта або з гострого увеїту, що частіше зустрічається у жінок та дітей. (Lee, Reveille & Weisman, 2008). Інші ранні симптоми можуть включати деяке зниження маси тіла, незначне підвищення температури, але лихоманка з нічною пітливістю та значне схуднення не є характерними, тому при наявності таких симптомів необхідно проводити ретельний діагностичний пошук.

За даними Європейської організації з вивчення хвороби Крона та виразкового коліту, близько 2,2 млн осіб у Європі та біля 5 млн у всьому світі страждають на запальні захворювання кишечника (ЗЗК) (Gordon et al. 2023). Хвороба Крона та виразковий коліт – це дві основні форми ЗЗК. Пацієнти з ЗЗК мають такі симптоми, як зниження маси тіла, лихоманка, слабкість, епізоди діареї, спазми та біль в животі. Приблизно в 10 % випадків початком захворювання можуть бути позакишкові прояви: ураження хребта (спондиліт), суглобів (периферична артропатія), очей (епісклерит), шкіри (вузловата еритема) тощо (Dignass et al. 2012).

Однією з причин БС також може бути метастазування при злоякісних новоутвореннях або ураження кісткової та інших тканин (зокрема, м'язової, сполучної) при системних захворювань гемопоезу (Cunha et al. 2022). Такі пацієнти зазвичай не реагують на традиційне лікування та мають досить виражені генералізовані симптоми, такі як лихоманка нез'ясо-

ваного генезу з нічною пітливістю, схуднення, виражена загальна слабкість.

Мета

Проаналізувати клінічний випадок дифузної В-великоклітинної лімфоми у пацієнта молодого віку з неспецифічною симптоматикою, провести диференційний діагноз з серонегативним спондилоартритом асоційованим з запальним захворюванням кишечника.

Матеріали і методи

Матеріалами статті слугували анамнестичні дані, результати лабораторних та інструментальних досліджень пацієнта.

Опис клінічного випадку

Пацієнт 1995 р. н. (27 років на час обстеження), звернувся у жовтні 2022 року на консультацію до сімейного лікаря зі скаргами на загальну слабкість, періодичне підвищення температури тіла вище 38° С з профузною нічною пітливістю, зменшенням маси тіла на 7 кг за останні 2-3 міс., розладами стільця: рідкі випорожнення до 5 разів на добу, підшкірними утвореннями на середній та нижній третині лівої гомілки, болем у поперековому відділі хребта та лівій нижній кінцівці, що посилювався в стані спокою та зменшувався після фізичних вправ.

З анамнезу відомо, що при обстеженні в жовтні 2020 р. за даними УЗД у пацієнта було виявлено помірну спленомегалію (розміри селезінки 121 x 57 мм, площа 57-59 см²), в динаміці в 2021-2022 рр. площа селезінки визначалась на такому ж рівні.

У зв'язку з наявністю утворень на лівій гомілці, які з'явилися влітку 2022 р., 08.06.2022 було проведено УЗД дослідження: по передній поверхні лівої гомілки у нижній третині візуалізувалось 3 гіпогенних овоїдних утворення розмірами 27 x 8, 18 x 8, 18 x 5 мм, розташованих на межі підшкірного жирового шару і глибших тканин (м'язи, фасції великогомілкової кістки), з рівними і чіткими контурами, дифузно неоднорідною дрібнозернистою структурою. За КДК визначався незначно виражений кровотік окремими локусами.

Зазначені на час звернення у жовтні 2022 р. симптоми спостерігались протягом декількох місяців, у зв'язку з чим хворий періодично приймав нестероїдні протизапальні препара-

ти. Оскільки у пацієнта були наявні скарги з боку шлунково-кишкового тракту, ознаки системної інтоксикації (схуднення та підвищення температури тіла), він був скерований на консультацію до гастроентеролога для виключення запального захворювання кишечника. В загальному аналізі крові (ЗАК) від 19.10.2022 без відхилень: еритроцити 5,53 Т/л, Нь 167 Г/л, Нт 0,486, тромбоцити 273,0 Г/л, лейкоцити 6,9 Г/л, в формулі еозинофіли 1 %, паличкоядерні нейтрофіли 1 %, сегментоядерні нейтрофіли 79 %, лімфоцити 15 %, моноцити 4 %, ШОЕ 12 мм/год. В біохімічному аналізі крові СРБ – 1,53 нг/мл. Було проведено визначення фекального кальпротектину і титру антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл, IgG до мієлопероксидази, які, як відомо, є маркерами ЗЗК. Оскільки було отримано негативний результат, для остаточного виключення діагнозу ЗЗК, в грудні 2022 проведено ілеоколоноскопію, за результатами якої патології кишечника не виявлено і попередній діагноз не підтвердився. В подальшому, для виключення ураження шлунку, 20.01.2023 було проведено ЕГДС, заключення: еритематозна гастропатія, Н. pylori не виявлено.

В подальшому, у зв'язку з болем у гомілці, пацієнт направлений до травматолога. 09.10.2022 проведено МРТ лівого колінного суглобу (рис. 1). Виявлено МР-ознаки протяжної дифузної інфільтрації кісткового мозку метадіафізу та латерального виростку великогомілкової кістки, дифузні інфільтративні зміни м'язів тканин та м'язів навколо кістки без чіткого м'якотканинного компоненту, набряк піднаколінкового жирового тіла, синовіт, супрапателлярний бурсит малого об'єму. Отримані результати потребували диференційної діагностики із запальним процесом, в тому числі – стресовими змінами при асептичному некрозі, та ураженням при системних захворювань гемопоєзу.

Через 2 місяці після первинного звернення – в грудні 2022 року, пацієнта почав турбувати біль у куприку та сідницях, переважно вночі та вранці, який зменшувався після фізичних навантажень та посилювався в стані спокою. Оскільки вік пацієнта та характер болю, відповідав запальному БС, пацієнт скерований

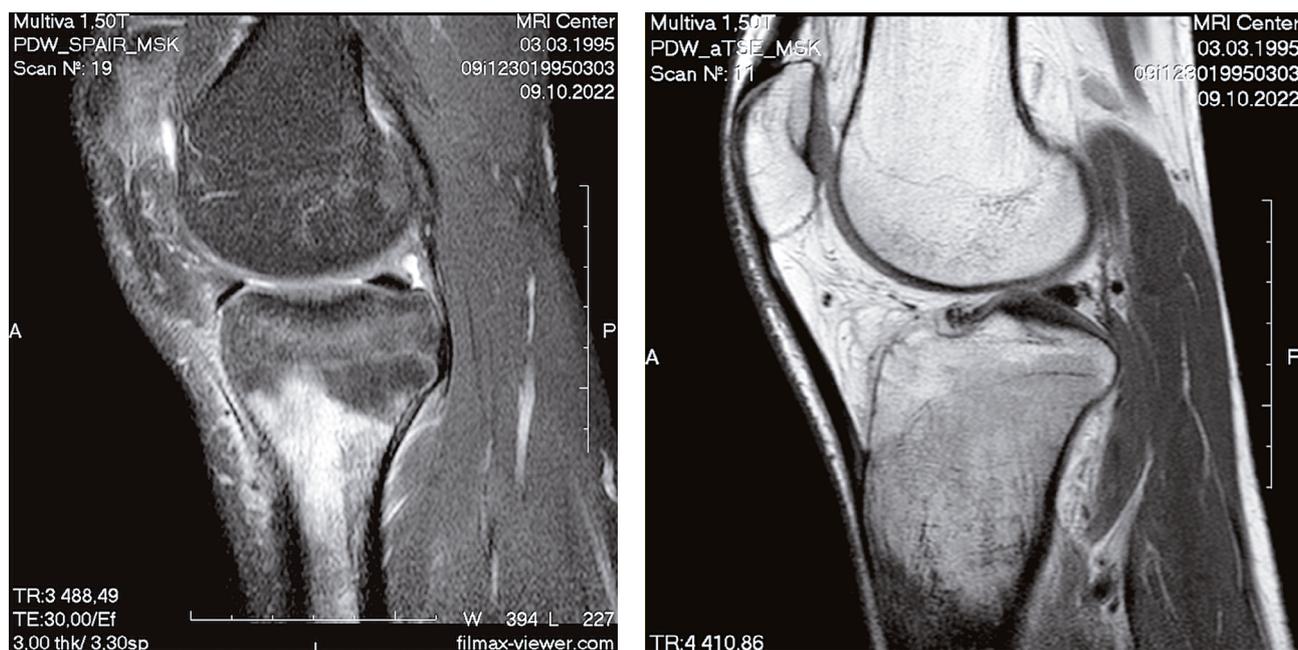


Рис. 1. Інфільтративні зміни великогомілкової кістки, м'яких тканин навколо кістки. Синовіт, супрапателлярний бурсит лівого колінного суглобу

до ревматолога. Наявні у пацієнта симптоми, могли бути позаскелетними проявами АС. Повторно було проведено лабораторно-інструментальне обстеження. В ЗАК від 05.01.2023: еритроцити 4,98 Т/л, Нв 138 Г/л, Нт 0,42, тромбоцити 432 Г/л, лейкоцити 7,3 Г/л, в формулі еозиніфілі 2 %, паличкоядерні нейтрофілі 4 %, сегментоядерні нейтрофілі 76 %, лімфоцити 11 %, моноцити 7 %, ШОЕ 19 мм/год. 05.01.2023 СРБ 205 мг/л. Порівнюючи з жовтнем 2022 року, значно зросли неспецифічні гострофазові показники, що вказувало на високу ступінь активності запалення. В біохімічному аналізі крові 05.01.2023 вперше було виявлено значне підвищення ЛДГ – 996 Од/л, інші показники функції печінки та нирок були в межах референтних значень. Проведено дослідження на антиген гістосумісності *HLA-B27*, виявлення якого в крові асоційоване з підвищеним ризиком розвитку захворювань із групи серонегативних спондилоартритів. У пацієнта даний маркер виявився негативним, проте це не виключало можливого діагнозу АС. Одним із головних критеріїв АС є наявність одностороннього сакроіліїту 3-ї або 4-ї рентгенологічної стадії або двобічного сакроіліїту 2 – 4-ї рентгенологічної стадії (Balagué et al. 2012). Для подальшої верифікації діагнозу 31.12.2022 було

проведено МРТ крижово-клубових з'єднань, де виявлено МР-ознаки патологічних змін кісткового мозку кісток таза, поперекового відділу хребта та стегнових кісток: на серії томограм крижового та куприкового відділу хребта визначали множинні зливного характеру ділянки гіперінтенсивного МР сигналу на T2fs та гіпоінтенсивного МР сигналу – на T1WI. Аналогічного характеру зміни простежували в здухвинних кістках та решті видимих кісток таза, бічних та остистих відростках видимих хребців, обох стегнових кістках на рівні сканування. На серії дифузно-зваженого зображення від змінених ділянок кісткового мозку отримано підвищений МР сигнал, що свідчить про обмеження дифузії. Оскільки було виявлено МР-ознаки патологічних змін кісткового мозку кісток таза, поперекового відділу хребта та стегнових кісток було рекомендоване подальше обстеження у гематолога.

Після огляду пацієнта та аналізу результатів попередніх досліджень, було рекомендовано проведення комп'ютерної томографії (КТ) лівої гомілки та колінного суглобу, яке було проведено 04.01.2023. При дослідженні по передній поверхні гомілки в середній третині, підшкірно, виявлено утворення, овальної форми, з достатньо чітким зовнішнім конту-

ром, розмірами 2,8 x 0,8 x 3,3 см, щільністю +40-46 HU, широкою основою, що прилягає до передньої поверхні великогомілкової кістки та переднього великогомілкового м'язу без наявності чітких жирових прошарків. Кортикальний шар великогомілкової кістки був незмінений, без ознак деструкції та періостальних реакцій. Подібні утворення також визначались підшкірно в середній третині по передній поверхні та медіальній поверхні гомілки розмірами 4,0 x 0,9 x 3,0 см та 0,8 x 0,9 см, а також в нижній третині по латеральній поверхні, широкою основою прилягали до переднього великогомілкового м'язу та довгого розгинача пальців стопи.

Виявлені зміни потребували диференційної діагностики між метастатичним ураженням кісток та мієломною хворобою. Враховуючи скарги, виражену клінічну картину, вищезазначені зміни на КТ лівої гомілки, МРТ крижово-клубових з'єднань, 10.01.2023 було проведено ексцизійну біопсію лімфатичного вузла лівої гомілки з подальшим проведенням гістологічного та імуногістохімічного дослідження. В препаратах виявлено тканини значно фрагментованого лімфатичного вузла, зі значним порушенням його будови, тобто формування лімфоїдних фолікулів не виявлялось, були присутні лише острівці лімфоїдної тканини, побудовані переважно з малих лімфоцитів, що нагадують міжфолікулярні зони. Між цими зонами виявлялись широкі пласти атипичних лімфоцитоподібних клітин великого розміру, з помірною кількістю еозинофільної цитоплазми, ядра цих клітин містили просвітлений хроматин з формуванням 1-2 базофільних ядерця, більшість ядер мали інвагінації ядерної мембрани. В клітинах пухлини присутні фігури мітозу та апоптозу, виявлялись дрібні некрози пухлинної тканини. Будова пухлини найбільше відповідала ураженню лімфатичного вузла великоклітинною лімфомою.

Для верифікації типу лімфоми виконане імуногістохімічне дослідження. За його результатами клітини пухлини виявилися позитивними на CD20, PAX-5, bcl-6, LMO2 (поліморфна експресивна ядерна експресія), поодинокі клітини пухлини позитивні на CD30 та CD23(мембранна +/- Dot-like реак-

ція), всі клітини пухлини негативні на CD3, bcl-2, CD21, CD10, c-мус, SOX-11, FoxP1, MUM1. Приблизно у 50 % клітин пухлини виявлено маркер проліферації Ki-67, що відповідає високій мітотичній та проліферативній активності. Таким чином, імунофенотип клітин пухлини відповідав високоагресивній В-великоклітинній лімфомі з походженням з клітин гермінативного центра (GCB-підтип).

В подальшому, 14.01.2023, пацієнту проведено КТ голови, шії, органів грудної клітини, черевної порожнини та малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням для оцінки розповсюдженості лімфопроліферативного процесу. Виявлено збільшення печінки (вертикальний розмір правої частки 195 мм) з чітким рівним контуром, паренхіма звичайної щільності, без вогнищевих змін, внутрішньота позапечінкові жовчні протоки не розширені. Селезінка збільшена (вертикальний розмір 134 мм), структура однорідна. Таким чином, виявлено ознаки гепатоспленомегалії без наявного збільшення лімфатичних вузлів.

Після повторного огляду гематолога на основі клінічної картини, даних гістологічного, імуногістохімічного дослідження та результатів попередніх обстежень було встановлено діагноз: дифузна В-великоклітинна неходжкінська лімфома (ДВВКЛ), GCB-підтип, IV В стадія з генералізованим ураженням кісткового мозку, гепатомегалією, спленомегалією, ураженням великогомілкової кістки.

Враховуючи встановлений діагноз, пацієнту було розпочато курс поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою «R-CHOP», який включав ритуксимаб, доксорубіцин, циклофосфамід, вінкристин, преднізолон. Комбінація цих препаратів є ефективною при лікуванні В-великоклітинних лімфом. Препарати вводяться з інтервалом 14-21 день, загалом проводяться 6-8 курсів ПХТ у поєднанні з симптоматичним лікуванням (інфузійна терапія, призначення алопуринолу для попередження гіперурикемії внаслідок лізису клітин пухлини, в період постцитостатичної мієлосупресії – за потребою призначаються антибіотики, противірусні, антимикотичні препарати, колоніє-стимулюючі фактори, трансфузії тромбоконтрату та еритроцитарної маси) (Lymphoma group, 2019).

В подальшому для оцінки ефективності терапії було проведено трепанбіопсію здухвинної кістки. Мікроскопічно: гістологічно біоптат кісткового мозку – виражений набряк, клітинність знижена, по крайовим ділянкам трепанбіоптату виявлені некротизовані клітини. Ознак наявності пігменту гемосидерину немає. При забарвленні хлорацетатестеразою невелика кількість гемопоетичних клітин розподілені рихло. Виявлена сумнівна вогнищева PAX5-позитивність в області зон некрозу. Некротичні клітини демонструють слабку позитивну реакцію на CD20, негативні до MUM1. Немає чітких доказів наявності клітин мегакаріопоезу при забарвленні CD61. Наявне негативне забарвлення CD3. Малі Т-клітини розподілені рихло. Отримані дані можуть вказувати на некроз пухлинних клітин ДВБКЛ та ефективність призначеної терапії.

На даний час пацієнт продовжує лікування у гематолога, проведено 7 курсів ПХТ (останній у липні 2023 р.), в періоді постцитостатичної мієлосупресії спостерігалась лейкопенія II – III ст. (мінімальна кількість лейкоцитів 1,8 Г/л), показники еритроїдного паростка, кількість тромбоцитів були в межах нижньої межі норми. Пацієнт завершує лікування.

Обговорення та висновки

ДВБКЛ відноситься до групи неходжкінських злоякісних лімфом (НЗЛ), які являють собою гетерогенну групу лімфопроліферативних злоякісних новоутворень і складають 30 – 35 % усіх лімфом даної групи (Armitage, 2012). НЗЛ можуть первинно локалізуватись як в лімфоїдних органах (лімфовузли, мигдалики, селезінка), так і екстранодально, з ураженням, зокрема, кісткової тканини (хребці, ребра, кістки тазу, ін.) (Ollila & Olszewski, 2018). Частіше хворіють чоловіки, віковий діапазон пацієнтів варіює від 20 до 40 років. НЗЛ поділяються на агресивні, тобто ті, які потребують негайного початку терапії, та індолентні, які прогресують повільно (Padala & Kallam, 2020).

Залежно від проявів інтоксикаційного синдрому, пацієнтів з НЗЛ розподіляють на дві категорії: А – це пацієнти, у яких мало виражена симптоматика, В – пацієнти з чіткими генералізованими симптомами, такими як схуднення більше, ніж на 10 % за останні 6 місяців, ли-

хоманка нез'ясованого генезу з температурою вище 38⁰ С, нічна профузна пітливість, що спостерігаються приблизно у 30% пацієнтів. Для визначення прогнозу захворювання оцінюють вираженість загальних симптомів, вік, розмір пухлини, рівень ЛДГ як показник активності захворювання (Mamgain et al., 2022).

Виділяють принаймні два основні підтипи ДВБКЛ за експресією генів відповідно до наявності ознак різних стадій В-клітинного диференціювання. Перший розвивається з клітин В-клітин зародкового центру – germinal center B cell-like (GCB). Це найбільш вилікований підтип з показником 5-річної загальної виживаності 75%. Другий підтип розвивається з активованих В-клітин або плазмобластів – activated B-cell-like (ABC) та є більш агресивний, може бути вилікований приблизно у 30 % пацієнтів (Mareschal et al., 2015). Ураження кісткового мозку, наявність екстранодальних уражень за ступенем важкості відповідає IV стадії захворювання, що мало місце у наведеному клінічному випадку (Lymphoma Staging Scheme, 2023).

Даний клінічний випадок демонструє важливість ретельного обстеження та проведення диференціальної діагностики запального БС. Клінічна симптоматика ДВБКЛ досить рідко включає наявність болю в спині, при цьому, як правило, БС поєднується зі змінами інших органів і систем, внаслідок нодальних і екстранодальних проявів захворювання. Лише дослідження уражених тканин шляхом проведення біопсії (ексцизійної біопсії лімфовузла чи іншої залученої тканини, трепанбіопсії здухвинної кістки) і виявлення специфічних гістологічних та імуногістохімічних змін надають можливість верифікувати діагноз та своєчасно призначити лікування даній категорії пацієнтів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ORCID ID та внесок авторів[0009-0007-1499-456X](https://orcid.org/0009-0007-1499-456X) (B, C, D) Mulyk

Kateryna

[0000-0002-7500-8520](https://orcid.org/0000-0002-7500-8520) (A, B, D, E, F) Dzhus

Marta

[0000-0003-3687-6218](https://orcid.org/0000-0003-3687-6218) (D, E, F) Karasevska

Tetyana

[0000-0002-3804-6106](https://orcid.org/0000-0002-3804-6106) (D, E, F) Liubarets

Tetyana

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

ЛІТЕРАТУРА

Armitage J. O. (2012). My treatment approach to patients with diffuse large B-cell lymphoma. Mayo Clinic proceedings, 87(2), 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.007>

Cunha, G., Alçada, M., Mestre, A., Duarte, M. B., & Roque, F. (2022). Primary Bone Lymphoma: A Rare Cause of Chronic Back Pain. Cureus, 14(1), e21147. <https://doi.org/10.7759/cureus.21147>

DePalma M. G. (2020). Red flags of low back pain. JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants, 33(8), 8–11. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000684112.91641.4c>

Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., Mantzaris, G., Reinisch, W., Colombel, J. F., Vermeire, S., Travis, S., Lindsay, J. O., & Van Assche, G. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. Journal of Crohn's & colitis, 6(10), 965–990. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.003>

Gordon, H., Biancone, L., Fiorino, G., Katsanos, K. H., Kopylov, U., Al Sulais, E., Axelrad, J. E., Balendran, K., Burisch, J., de Ridder, L., Derikx, L., Ellul, P., Greuter, T., Iacucci, M., Di Jiang, C., Kapizioni, C., Karmiris, K., Kirchgesner, J., Laharie, D., Lobatón, T., ... Raine, T. (2023). ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. Journal of Crohn's & colitis, 17(6), 827–854. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac187>

Lassiter, W., & Allam, A. E. (2022). Inflammatory Back Pain. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Lee, W., Reveille, J. D., & Weisman, M. H. (2008). Women with ankylosing spondylitis: a review. Arthritis and rheumatism, 59(3), 449–454. <https://doi.org/10.1002/art.23321>

Lymphoma group. (2019). <https://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-80-r-chop-21.pdf>

Lymphoma Staging Scheme | SEER Training. (n.d.). Training.seer.cancer.gov. Retrieved March 13, 2023, from <https://training.seer.cancer.gov/staging/systems/schemes/lymphoma.html>

Mamgain, G., Singh, P. K., Patra, P., Naithani, M., & Nath, U. K. (2022). Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. Journal of family medicine and primary care, 11(8), 4151–4158. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_2432_21

Mareschal, S., Ruminy, P., Bagacean, C., Marchand, V., Cornic, M., Jais, J. P., Figeac, M., Picquetot, J. M., Molina, T. J., Fest, T., Salles, G., Haioun, C., Leroy, K., Tilly, H., & Jardin, F. (2015). Accurate Classification of Germinal Center B-Cell-Like/Activated B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma Using a Simple and Rapid Reverse Transcriptase-Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Assay: A CALYM Study. The Journal of molecular diagnostics : JMD, S1525-1578(15)00046-X. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.01.007>

Ollila, T. A., & Olszewski, A. J. (2018). Extranodal Diffuse Large B Cell Lymphoma: Molecular Features, Prognosis, and Risk of Central Nervous System Recurrence. Current Treatment Options in Oncology, 19(8). <https://doi.org/10.1007/s11864-018-0555-8>

Padala, S. A., & Kallam, A. (2020). Cancer, Diffuse Large B Cell Lymphoma. PubMed; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557796/>

Ramiro, S., Nikiphorou, E., Sepriano, A., Ortolan, A., Webers, C., Baraliakos, X., Landewé, R. B. M., Van den Bosch, F. E., Boteva, B., Bremander, A., Carron, P., Ciurea, A., van Gaalen, F. A., Géher, P., Gensler, L., Hermann, J., de Hooge, M., Husakova, M., Kiltz, U., López-Medina, C., ... van der Heijde, D. (2023). ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Annals of the rheumatic diseases, 82(1), 19–34. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223296>

West, S. G. (2015). Rheumatology secrets. Elsevier Mosby.

Wu, A., March, L., Zheng, X., Huang, J., Wang, X., Zhao, J., Blyth, F. M., Smith, E., Buchbinder, R., & Hoy, D. (2020). Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. Annals of translational medicine, 8(6), 299. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.02.175>

The pattern of back pain: from spondyloarthritis to lymphoma

Mulyk Kateryna¹, Dzhus Marta², Karasevska Tetyana³, Liubarets Tetyana⁴

¹ Assistant of Department of Internal Medicine № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² MD, PhD, Professor of Department of Internal Medicine № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ MD, PhD, Associate Professor of Department of Internal medicine № 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ MD, PhD, Professor of Department of General Practice (Family Medicine), Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Dzhus Marta

E-mail: dzhusm@yahoo.co.uk

Abstract: *inflammatory back pain, which rheumatologists often deal with in their practice, has certain characteristics. However, other non-rheumatological diseases can mimic inflammatory back pain. Non-compliance with the diagnostic criteria and the presence of additional symptoms, especially from the group of "red flags", such as weight loss, fever, night sweats, etc., require careful diagnosis. The purpose of the work is to analyze a clinical case of diffuse large B-cell lymphoma in a young patient with non-specific symptoms, differential diagnosis with seronegative spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. The article uses the data of objective, instrumental and laboratory examination of the patient. The work presents a clinical case of back pain in a 27-year-old patient, in which a multidisciplinary approach and specific diagnostic procedures (lymph node biopsy, histological and immunohistochemical examination) made it possible to establish the final diagnosis - diffuse large B-cell lymphoma. Based on a clinical case, a review of the literature was performed with an emphasis on the differential diagnosis between rheumatic inflammatory back pain and other causes, including paraneoplastic pain and metastatic processes. The most common causes of chronic back pain in young men are spondyloarthritis, however, in the presence of weight loss, fever, night sweats and lymphadenopathy, back pain requires careful clinical, laboratory and instrumental examination of patients. Diffuse large B-cell lymphoma can be the cause of back pain, which requires the involvement of specialists of various profiles in order to verify the final diagnosis.*

Keywords: [Ankylosing Spondylitis](#), [Diagnosis](#), [Diffuse Large B-Cell Lymphoma](#), [Back Pain](#), [Low Back Pain](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.12-008.331.1-06:616.831-005.1]-036.1-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.84-91](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.84-91)

Received: October 13, 2023

Accepted: February 26, 2024

The value of diagnostic procedures for essential hypertension control after an early recovery period of hemorrhagic stroke (literature review)

Tkachyshyn Oleksandr, Bepalova Vladyslava

¹ Assistant professor, Candidate of medical sciences, Department of propedeutics of internal medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Tkachyshyn Oleksandr

E-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

Abstract: *hemorrhagic stroke is the most severe type of stroke, which is more likely to lead to death and severe disability. Although there are many causes and risk factors for hemorrhagic stroke – both congenital and acquired, and mostly their combination – essential hypertension is the most common and leading cause of intracranial hemorrhage. This study aimed to make a comprehensive overview on the value of diagnostic procedures for essential hypertension control after an early recovery period of hemorrhagic stroke. The analyzed data were observed on PubMed and Ukrainian scientific sources concerning essential hypertension course in post-hemorrhagic stroke patients in relation to further prophylaxis in stable phase. All the observed manuscripts were published within the period 2014-2024. The focus of attention was made predominantly on the essential hypertension as the key factor for hemorrhagic stroke development. From the literature review, it could be concluded that the problem of essential hypertension control after hemorrhagic stroke is relevant today and needs a thorough solution to prevent the re-occurrence of cerebrovascular events. For a rational approach to the management of hypertensive patients with hemorrhagic stroke medical history, it would be necessary to perform a set of diagnostic procedures, which would include ultrasound examination of the major cervical arteries, echocardiography, 24-hour ambulatory blood pressure and electrocardiogram monitoring, determination of plasma cholesterol panel indices and blood coagulation tests.*

Keywords: [Essential Hypertension](#); [Hemorrhagic Stroke](#); [Blood Pressure Monitoring](#); [Ambulatory](#); [Carotid Arteries](#); [Cholesterol](#); [Blood Coagulation Tests](#).

Introduction

Today, cardiovascular diseases (CVD) are the leading causes of death worldwide. High blood pressure (BP) – $\geq 140/90$ mm Hg – leads to target organs damage, particularly the brain. Globally, stroke is the second-leading cause of mortality and the third-leading reason of death and disability combined (Feigin et al., 2022). Hypertension has been reported to be the commonest risk factor for HS (Kitagawa K., 2022).

There are sparse data on how essential hypertension progresses and what changes occur in the cardiovascular system (CS) after an early recovery period from a HS – > 6 months since its onset. Simultaneously, patients who have suffered a HS as a complication of essential hypertension have an increased risk of further complications and death (Sirenko, Radchenko & Mishchenko, 2018), which necessitates an improvement of diagnostic measures for timely detection and correction of

risk factors. It is noted that most patients with previous intracerebral hemorrhage (ICH) continue to have elevated BP, and therefore need an adequate antihypertensive treatment regimen after HS – when the acute condition has been eliminated and comprehensive rescue care has been provided to the patient (Van Matre, Cook, Shah, Rydz & Smetana, 2019). Therefore, it is extremely important to adequately control BP to prevent recurrence of CVD (Gorelick et al., 2020).

There are conflicting data on the feasibility and safety of correction of lipid profile in patients who have suffered a HS, which is justified by the increased risk of re-bleeding (Gong et al., 2022) due to thrombin formation inhibition by statin (Orsi et al., 2019). Accordingly, there is a need to study the coagulogram indices in this category of patients due to the high degree of comorbidity of essential hypertension and atherosclerosis.

Aim

Aim of the study was to make a comprehensive overview on the value of diagnostic procedures for essential hypertension control after an early recovery period of HS.

Materials and methods

The data were observed on PubMed and Ukrainian scientific sources concerning essential hypertension course in patients with the complication of HS from the point of view of further prophylaxis in the stable phase. All the observed manuscripts were published within the period 2014-2024. The literature overview includes 49 scientific sources. The focus of the attention is made predominantly on the essential hypertension as the key factor for HS development.

Review and discussion

1. Etiology, pathogenesis, risk factors for HS as a complication of essential hypertension

There are evidence-based data that the increase in BP by 20/10 mm Hg doubles the risk of cardiovascular complications (Karmali & Lloyd-Jones, 2017). The most common cause of cerebral hemorrhage is chronic BP elevation (Magid-Bernstein et al., 2022), as well as hypertensive crisis (Cantone et al., 2021), the pathogenesis of which is autoregulation failure (Varounis et al., 2017). Autoregulation of the brain involves active changes in vascular resistance to maintain a constant blood flow in a relatively wide range of mean BP –

usually 50-150 mm Hg (Avolio et al., 2018). The mechanisms in which the central nervous system is involved begin to work in the first seconds after the onset of receptor excitation. They act as a buffer, functioning continuously, and are designed to minimize fluctuations in BP when one changes body position or undergoes psycho-emotional and physical stress, i.e. they adapt the CS to the constantly changing environmental conditions (Візір, Деміденко, Гончаров & Школович, 2019). Accordingly, not only the influence of BP is important, but also the initial state of autoregulation of the brain's vascular network.

As for subarachnoid hemorrhage (SAH) of aneurysmal genesis – the initiation of the formation of a cerebral artery aneurysm has congenital and acquired components. Hypertension is an important cause of aneurysms development (Kim et al., 2021). According to Jung-Laplace law, the increased area increases the tension of the aneurysmal wall, which causes its expansion. The increase in the size of the aneurysm is due to the thinning of the artery walls under the influence of many factors, including hemodynamic – increase in intravascular pressure due to systemic BP and permanent/temporary change of laminar blood flow to turbulent. The combined effect of hemodynamic factors has the most negative impact on arterial branches, which in most cases causes the formation of aneurysms at the bifurcations of cerebral vessels (Gao et al., 2022). The causes of aneurysms are high BP, atherosclerosis, acquired traumas, heredity and abnormal blood flow at the junction where the arteries meet (Wedro, 2022; Veeturi et al., 2021).

2. Diagnostic value of ultrasound examination of the major cervical arteries and heart

When essential hypertension led to damage of one of the sections of the cerebrovascular arterial network with its rupture, it would seem appropriate to check the condition of the origin of this network – the major cervical arteries, which would also be exposed to high BP. However, there is lack of data on the assessment of the diameter of the major cervical arteries in patients who have suffered HS, although the features of essential hypertension, which led to rupture of a smaller diameter artery, probably have contributed to the dilation of larger

vessels. With increasing BP there is an increasing damage to the vessel walls due to its repeated impregnation with plasma and loss of the muscular skeleton, which at some stage can not provide an autoregulatory response. The above-mentioned leads to a “shift” of autoregulation failure to distal arteries (Боев, Доценко, Герасименко, Шехунова & Яценко, 2017), which have a thinner wall and, accordingly, are more prone to rupture.

Ultrasound examination of the major cervical arteries with the assessment of the carotid intima-media thickness (IMT) is a non-invasive, safe, fast, well-reproducible method for determining subclinical atherosclerosis and evaluation of cardiovascular and cerebrovascular risk (Nakanishi et al., 2020). In essential hypertension, there is an increase in the thickness of the common carotid artery. The carotid IMT may be a potential predictor of aneurysm rupture (Lundervik et al., 2014). In patients with essential hypertension, stage II, with uncontrolled BP levels, there are increased values of the IMT of the common carotid artery (Боев et al., 2017). In the study of post-aneurysmal SAH without selection of only hypertensive subjects, the major cervical arteries IMT was found to be slightly increased in patients with ruptured and non-ruptured cerebral aneurysms – 0,79 and 0,65 mm, respectively (Lundervik et al., 2014). The increase of the IMT by every 0,1 mm significantly increased the risk of rupture of cerebral artery aneurysms (Lundervik et al., 2014).

However, it is noted that the value of ultrasound carotid IMT for risk stratification is contradictory, and the developers of new guidelines should also take into account the presence and features of atherosclerotic plaques, and hemodynamic parameters (Li et al., 2021). An association between extracranial atherosclerosis and the number of intracranial atherosclerotic plaques has been reported, leading to an increased recurrence of HS (Che et al., 2022). Atherosclerotic changes of cerebral vessels and the presence of cerebral artery aneurysms cause the risk of recurrent intracranial hemorrhage (Lu et al., 2024). Thus, the study of major cervical arteries may indirectly indicate the state of the arterial network of the brain in patients with essential hypertension, complicated by HS.

In addition, given the reported rates of left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction and

left ventricular systolic dysfunction in patients with ICH of non-traumatic origin, echocardiography (ECHO) may play an important role. Thus, further investigations might be reasonable (Palleesen et al., 2020). A number of studies have been conducted on the results of ECHO in patients with HS in the first two periods after its occurrence (acutest, acute) (Malik, Gross, Rosalind Lai, Moses & Du, 2015; Cinotti et al., 2016), but data on the corresponding examinations in later periods (> 6 months after the onset of HS, i.e. in the late recovery period and the period of residual effects), as in the case of ultrasound examination of the major cervical arteries, are also currently limited.

3. Diagnostic value of 24-h ambulatory BP monitoring (ABPM) and electrocardiogram (ECG) monitoring

Prevention of cardiovascular complications of essential hypertension once the acute state of HS is over is a significant problem in modern cardiology. It remains an indisputable fact that the most important in preventing those complications is BP control, and its assessment should not be limited to measuring office BP, but should be based on data from daily monitoring, home self-monitoring and assessment of central BP (Townsend, 2020). ABPM is a method that allows to perform the most complete chronobiological analysis of the BP profile in the normal daily activity of the patient (Huang et al., 2021), including white coat, masked and nocturnal hypertension (Dadlani et al., 2019), all of which lead to an increased risk of recurrent HS since the cerebrovascular system, still compromised by previous HS may not have time to adapt to sudden, abrupt, and short-term systolic BP changes.

To get a complete picture of the course of essential hypertension in patients after HS, it is necessary to take into account fluctuations in office BP over a period of time (during one visit, or several visits, or days) (Радченко, 2015), which is not always possible due to high level of disability of such patients with subsequent restriction of mobility and/or impaired cognitive function (Donkor, 2018). Given all the above features of this category of patients (including a low level of adherence to BP control post-stroke) (Biffi et al., 2021), there is a need to obtain as much information as possible on BP during a

single visit to the doctor, which is attainable with 24-h ABPM.

Low adherence to treatment is the most common factor leading to hypertensive crisis, and a common immediate cause is the sudden cessation of antihypertensive drugs usage (Yousuf et al., 2023). According to recent studies, 24-h ABPM procedure helps to ensure better compliance: only 37% of patients with essential hypertension controlled BP when measuring it randomly, while this figure has increased up to 54% after 24-h ABPM (O'Brien, White, Parati & Dolan, 2018).

Numerous studies have shown that 24-h ABPM is a more sensitive predictor of the risk of cerebrovascular events and death than office BP (Dadlani et al., 2019), which is also reflected in the new European guidelines for the management of arterial hypertension (Mancia et al., 2023).

Therefore, when performing 24-h ABPM, it is possible to timely select the appropriate treatment with correction of BP variability ranges and prevent further complications, including in the already compromised vascular system of the brain.

It is also noted that the percentage of “non-dippers” in patients with essential hypertension has been roughly estimated at 25%, with autonomic dysfunction being strongly associated with non-dipping BP profile and nocturnal hypertension (Huart et al., 2023). Given the signs of impaired regulation of BP, the passage of an electrical impulse through the ventricular myocardium should be considered. To assess the presence of autonomic imbalance, the 24-h ECG monitoring data are analyzed, namely: QT interval and its variance (Singh & Rabkin, 2021).

In review studies, the material was analyzed for the negative impact on the prognosis of CVD with increased QTc dispersion (Kaur & Dhoat, 2022). QTc interval studies are already available in patients with HS in the early periods (Hira et al., 2022; Guerra, Carrera & Schenone, 2021). However, there are still limited data on 24-h ABPM and ECG in patients after HS starting from the late rehabilitation period. Therefore, there is a lack of knowledge about the features of the further course of hypertension in such patients to contribute to a better treatment outcome, and the necessary data should be obtained.

4. Diagnostic value of changes in lipid metabolism and its relationship with the coagulation hemostasis

Today there are two main pathogenetic mechanisms of development and formation of atherosclerosis: the damage response and the lipid-infiltration hypothesis, which do not contradict but rather largely complement each other in developing atherosclerosis (Jebari-Benslaiman et al., 2022). Another well-known fact is the comorbidity between essential hypertension and atherosclerotic vascular lesions (Tian et al., 2024). In atherosclerosis, it has been shown that lowering of the elevated total cholesterol level and low-density lipoprotein (LDL) level reduces the risk of cardiovascular events and death from any cause (Peng et al., 2022). However, there are conflicting data on the feasibility and safety of correction of lipid profile in patients who have had HS, due to the increased risk of re-bleeding. In particular, statins inhibit thrombin production, which can be dangerous for recurrence of hemorrhage in patients after HS (Bétrisey et al., 2024). However, there is very limited information on a subgroup of patients with HS, associated primarily with essential hypertension, for whom the problem of atherosclerosis is especially relevant, given the above-mentioned comorbidity. In addition, almost all studies relate to the first 3 periods of HS, but not to the late rehabilitation period and the period of residual effects.

Several retrospective meta-analyses and database studies have shown a reduction in mortality and improved functional outcomes with statin therapy after HS (Lin et al., 2021). However, none of the analyzes clearly defined the timing of initiation of statin treatment after HS, so the window of opportunity to start statin therapy is wide, which requires a reasonable specification of the time frame in further studies.

In a recent trial sequential analysis, despite the increased risk of HS with treatment duration, statin therapy in patients with previous stroke could still be recommended, as the net composite endpoints, including ischemic stroke, HS, transient ischemic attack, and myocardial infarction are still significantly reduced (Teoh et al., 2019). Furthermore, a population-based, propensity score-matched cohort study reached the conclusion that

the risk of ICH has been similar for statin users and nonusers when evaluated among those with prior ICH, and it has been reduced by half in those with prior ischemic stroke (Ribe et al., 2020).

Summarizing the above-mentioned, the high levels of LDL lead to weakening of the compromised vascular wall with an increased risk of its rupture, but aggressive tactics to reduce LDL levels are accompanied by more pronounced pleiotropic effects of statins with slowing of coagulation processes (Siniscalchi et al., 2023). At both extremes, an increased risk of cerebrovascular hemorrhagic events appears to be present that requires to find out a “golden mean” in the category of post-HS survivals. Given the previously established evidence of a certain risk of hemorrhagic events when prescribing statins to patients after HS and data on fibrin deposition in vascular wall injury due to significant fluctuations in BP (Harvey et al., 2016), it is appropriate to check such patients for coagulation hemostasis indices.

Conclusions

From the literature review, it may be concluded that the problem of essential hypertension control after hemorrhagic stroke is relevant today and needs a thorough solution to prevent the

occurrence of subsequent cerebrovascular events. For a rational approach to the treatment of patients with hypertension complicated by hemorrhagic stroke, it is necessary to conduct a set of diagnostic procedures, which includes ultrasound investigation of the major cervical arteries, ECHO, 24-h ABPM and ECG monitoring, determination of plasma lipid panel indices and coagulation hemostasis panel parameters.

Financing

This study did not receive any funding.

Conflict of interests

The authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Consent to publication

The authors read the text of the manuscript and agreed with its publication.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-8800-6428](https://orcid.org/0000-0002-8800-6428) (A, B, C, D, E, F)

Tkachyshyn Oleksandr

[0009-0009-7394-4153](https://orcid.org/0009-0009-7394-4153) (B, C, D, E) Bespalova

Vladyslava

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

REFERENCES

- Avolio, A., Kim, M. O., Adji, A., Gangoda, S., Avadhanam, B., Tan, I., & Butlin, M. (2018). Cerebral Haemodynamics: Effects of Systemic Arterial Pulsatile Function and Hypertension. *Current hypertension reports*, 20(3), 20. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0822-x>
- Bétrisey, S., Haller, M. L., Efthimiou, O., Speierer, A., Del Giovane, C., Moutzouri, E., ... & Gencer, B. (2023). Lipid-lowering therapy and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, e030714. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.030714>
- Biffi, A., Teo, K. C., Castello, J. P., Abramson, J. R., Leung, I. Y., Leung, W. C., ... & Rosand, J. (2021). Impact of uncontrolled hypertension at 3 months after intracerebral hemorrhage. *Journal of the American Heart Association*, 10(11), e020392. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.020392>
- Cantone, M., Lanza, G., Puglisi, V., Vinciguerra, L., Mandelli, J., Fisicaro, F., Pennisi, M., Bella, R., Ciurleo, R., & Bramanti, A. (2021). Hypertensive Crisis in Acute Cerebrovascular Diseases Presenting at the Emergency Department: A Narrative Review. *Brain sciences*, 11(1), 70. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010070>
- Che, F., Mi, D., Wang, A., Ju, Y., Sui, B., Xu, G., Zhao, X., & Wang, W. (2022). Extracranial carotid plaque hemorrhage predicts ipsilateral stroke recurrence in patients with carotid atherosclerosis – a study based on high-resolution vessel wall imaging MRI. *BMC Neurology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02758-3>
- Cinotti, R., Piriou, N., Launey, Y., Le Tourneau, T., Lamer, M., Delater, A., Trochu, J. N., Brisard, L., Lakhal, K., Bourcier, R., Desal, H., Seguin, P., Mallédant, Y., Blanloeil, Y., Feuillet, F., Asehnoune, K., & Rozec, B. (2016). Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive care medicine*, 42(2), 173–182. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4106-5>
- Dadlani, A., Madan, K., & Sawhney, J. P. S. (2019). Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. *Indian heart journal*, 71(1), 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.11.015>

- Donkor E. S. (2018). Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke research and treatment*, 2018, 3238165. <https://doi.org/10.1155/2018/3238165>
- Guerra, F. E., Carrera, B., & Schenone, G. (2021). Qtc Interval Dispersion in Patients with Acute Stroke. *Ann Heart*, 5(1), 132-139. <https://doi.org/10.36959/652/404>
- Feigin, V. L., Brainin, M., Norrving, B., Martins, S., Sacco, R. L., Hacke, W., Fisher, M., Pandian, J., & Lindsay, P. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 17(1), 18–29. <https://doi.org/10.1177/17474930211065917>
- Gao, B. L., Hao, H., Hao, W., Ren, C. F., Yang, L., & Han, Y. (2022). Cerebral aneurysms at major arterial bifurcations are associated with the arterial branch forming a smaller angle with the parent artery. *Scientific reports*, 12(1), 5106. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09000-7>
- Gong, X., Chen, L., Song, B., Han, X., Xu, W., Wu, B., Sheng, F., & Lou, M. (2022). Associations of lipid profiles with the risk of ischemic and hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.893248>
- Gorelick, P. B., Whelton, P. K., Sorond, F. A., & Carey, R. M. (2020). Blood pressure management in stroke. *Hypertension*, 76(6), 1688–1695. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14653>
- Harvey, A., Montezano, A. C., Alves-Lopes, R., Ríos, F., & Touyz, R. M. (2016). Vascular Fibrosis in aging and hypertension: Molecular mechanisms and clinical implications. *Canadian Journal of Cardiology*, 32(5), 659–668. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.070>
- Hira, A., Sajjad, M., Turi, A. H., Ahmad, B., Tabassum, S., Maqsood, S., & Anwar, U. (2022). QTC prolongation in patients of haemorrhagic stroke. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*, 16(5), 923–924. <https://doi.org/10.53350/pjmhs22165923>
- Huang, Q. F., Yang, W. Y., Asayama, K., Zhang, Z. Y., Thijs, L., Li, Y., O'Brien, E., & Staessen, J. A. (2021). Ambulatory Blood Pressure Monitoring to Diagnose and Manage Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 77(2), 254–264. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14591>
- Huart, J., Persu, A., Lengelé, J. P., Krzesinski, J. M., Jouret, F., & Stergiou, G. S. (2023). Pathophysiology of the Nondipping Blood Pressure Pattern. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 80(4), 719–729. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19996>
- Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A., & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3346. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
- Karmali, K. N., & Lloyd-Jones, D. M. (2017). Global Risk Assessment to Guide Blood Pressure Management in Cardiovascular Disease Prevention. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 69(3), e2–e9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08249>
- Kaur, A., & Dhoat, P. S. (2022). Heart Rate Corrected QT Interval and QT Dispersion in Patients with Uncomplicated Essential Hypertension. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(4), 11–12.
- Kim, J., Kim, J. H., Lee, H. S., Suh, S. H., & Lee, K. Y. (2021). Association between longitudinal blood pressure and prognosis after treatment of cerebral aneurysm: A nationwide population-based cohort study. *PloS one*, 16(5), e0252042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252042>
- Kitagawa K. (2022). Blood pressure management for secondary stroke prevention. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 45(6), 936–943. <https://doi.org/10.1038/s41440-022-00908-1>
- Li, H., Xu, X., Luo, B., & Zhang, Y. (2021). The Predictive Value of Carotid Ultrasonography with Cardiovascular Risk Factors—A “SPIDER” promoting atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.706490>
- Lin, C. K., Chen, P. Y., Wu, Y. Y., Wu, C. C., Chen, H. J., Liang, C. L., Lee, Y. C., Lin, C. W., Hung, C. M., & Wang, H. K. (2021). Adjunctive Statin Therapy Reduces Mortality After Acute Hemorrhagic Stroke. *Risk management and healthcare policy*, 14, 177–183. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S290964>
- Lu, Y., Wang, C., Bao, Y., Huang, L., Lu, G., & Li, Y. (2024). Association between intracranial aneurysm wall enhancement and intracranial atherosclerotic plaque: a cross-sectional study using high-resolution vessel wall imaging. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 14(2), 1553–1563. <https://doi.org/10.21037/qims-23-1025>
- Lundervik, M., Fromm, A., Haaland, Ø. A., Waje-Andreassen, U., Svendsen, F., Thomassen, L., & Helland, C. A. (2014). Carotid intima-media thickness--a potential predictor for rupture risk of intracranial aneurysms. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, 9(7), 866–872. <https://doi.org/10.1111/ijis.12159>
- Magid-Bernstein, J., Girard, R., Polster, S., Srinath, A., Romanos, S., Awad, I. A., & Sansing, L. H. (2022). Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circulation research*, 130(8), 1204–1229. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319949>

- Malik, A. N., Gross, B. A., Rosalind Lai, P. M., Moses, Z. B., & Du, R. (2015). Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World neurosurgery*, 83(6), 880–885. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.013>
- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A., Muiesan, M. L., Tsioufis, K., Agabiti-Rosei, E., Algharably, E. A. E., Azizi, M., Benetos, A., Borghi, C., Hitij, J. B., Cifkova, R., Coca, A., Cornelissen, V., Cruickshank, J. K., Cunha, P. G., Danser, A. H. J., ... Kjeldsen, S. E. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of hypertension*, 41(12), 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>
- Nakanishi, K., Daimon, M., Yoshida, Y., Ishiwata, J., Sawada, N., Hirokawa, M., Kaneko, H., Nakao, T., Mizuno, Y., Morita, H., Di Tullio, M. R., Homma, S., & Komuro, I. (2020). Carotid intima-media thickness and subclinical left heart dysfunction in the general population. *Atherosclerosis*, 305, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.019>
- O'Brien, E., White, W. B., Parati, G., & Dolan, E. (2018). Ambulatory blood pressure monitoring in the 21st century. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 20(7), 1108–1111. <https://doi.org/10.1111/jch.13275>
- Orsi, F. A., Biedermann, J. S., Kruip, M. J. H. A., van der Meer, F. J., Rosendaal, F. R., van Hylckama Vlieg, A., Bos, M. H. A., Leebeek, F. W. G., Cannegieter, S. C., & Lijfering, W. M. (2019). Rosuvastatin use reduces thrombin generation potential in patients with venous thromboembolism: a randomized controlled trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 17(2), 319–328. <https://doi.org/10.1111/jth.14364>
- Pallesen, L., Wagner, J., Lambrou, D., Braun, S., Weise, M., Prakapenia, A., Barlinn, J., Siepmann, T., Winzer, S., Moustafa, H., Kitzler, H. H., Barlinn, K., Reichmann, H., & Puetz, V. (2020). Association of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage with Left Ventricular Hypertrophy on Transthoracic Echocardiography. *Journal of Clinical Medicine*, 9(7), 2148. <https://doi.org/10.3390/jcm9072148>
- Peng, K., Li, X., Wang, Z., Li, M., & Yang, Y. (2022). Association of low-density lipoprotein cholesterol levels with the risk of mortality and cardiovascular events: A meta-analysis of cohort studies with 1,232,694 participants. *Medicine*, 101(48), e32003. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032003>
- Ribe, A. R., Vestergaard, C. H., Vestergaard, M., Pedersen, H. S., Prior, A., Lietzen, L. W., Brynningsen, P. K., & Fenger-Grøn, M. (2020). Statins and risk of intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke*, 51(4), 1111–1119. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.027301>
- Siniscalchi, C., Basaglia, M., Riva, M., Meschi, M., Meschi, T., Castaldo, G., & Di Micco, P. (2023). Statins Effects on Blood Clotting: A Review. *Cells*, 12(23), 2719. <https://doi.org/10.3390/cells12232719>
- Singh, I., & Rabkin, S. W. (2021). Circadian variation of the QT interval and heart rate variability and their interrelationship. *Journal of electrocardiology*, 65, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2021.01.004>
- Sirenko, Y. N., Radchenko, H. D., & Mishchenko, L. A. (2018). Класифікація та стандарти надання медичної допомоги хворим на артеріальну гіпертензію Асоціації кардіологів України. *HYPERTENSION*, (4.60), 26–47.
- Teoh, R. J. J., Huang, C. J., Chan, C. P., Chien, L. Y., Chung, C. P., Sung, S. H., Chen, C. H., Chiang, C. E., & Cheng, H. M. (2019). Does statin increase the risk of intracerebral hemorrhage in stroke survivors? A meta-analysis and trial sequential analysis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12, 1756286419864830. <https://doi.org/10.1177/1756286419864830>
- Tian, Y., Li, D., Cui, H., Zhang, X., Fan, X., & Lu, F. (2024). Epidemiology of multimorbidity associated with atherosclerotic cardiovascular disease in the United States, 1999–2018. *BMC public health*, 24(1), 267. <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17619-y>
- Townsend, R. R. (2020). Out-of-Office blood pressure monitoring: A comparison of ambulatory blood pressure monitoring and home (Self) monitoring of blood pressure. *Hypertension*, 76(6), 1667–1673. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14650>
- Van Matre, E. T., Cook, A. M., Shah, S. P., Rydz, A. C., & Smetana, K. S. (2019). Management of Chronic Hypertension Following Intracerebral Hemorrhage. *Critical care nursing quarterly*, 42(2), 148–164. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000248>
- Varounis, C., Katsi, V., Nihoyannopoulos, P., Lekakis, J., & Tousoulis, D. (2017). Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 3, 51. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00051>
- Veeturi, S. S., Rajabzadeh-Oghaz, H., Pintér, N. K., Waqas, M., Hasan, D. M., Snyder, K. V., Siddiqui, A. H., & Tutino, V. M. (2021). Aneurysm risk metrics and hemodynamics are associated with greater vessel wall enhancement in intracranial aneurysms. *Royal Society open science*, 8(11), 211119. <https://doi.org/10.1098/rsos.211119>
- Wedro B. (2022). Brain Aneurysm (Cerebral Aneurysm). *MedicineNet*, online. https://www.medicinenet.com/brain_aneurysm/article.htm
- Yousuf, F. S., Khan, M. A. A., Bibi, R., Arif, A., Arshad, A., & Almas, A. (2023). Medication Adherence in Patients With Uncontrolled Hypertension & Hypertensive Crisis Presenting to a Hospital Setting in Karachi, Pakistan. *Cureus*, 15(1), e33995. <https://doi.org/10.7759/cureus.33995>

Боев, С. С., Доценко, М. Я., Герасименко, Л. В., Шехунова, І. О., & Яценко, О. В. (2017). Стан когнітивних функцій і їх зв'язок із субклінічними структурними змінами сонної артерії та частотою гіпертонічних кризів у хворих на артеріальну гіпертензію. *Артеріальна гіпертензія*, (3 (53)), 23-28.

Візір, В. А., Деміденко, О. В., Гончаров, О. В., & Школовий, В. В. (2019). Гіпертонічна хвороба. Вторинні артеріальні гіпертензії. Нейроциркуляторна дистонія. Модуль 2. Ч. 2.

Радченко, А. Д. (2015). Современные аспекты контроля артериального давления: достаточно ли рутинного измерения?(часть і). *Артеріальна гіпертензія*, (1 (39)), 7-18.

Значення діагностичних заходів для контролю гіпертонічної хвороби після раннього відновного періоду геморагічного інсульту (огляд літератури)

Ткачишин Олександр¹, Беспалова Владислава²

¹ Асистент, к. мед. н., кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

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

Address for correspondence:

Tkachyshyn Oleksandr

E-mail: tkachyshyn.a@gmail.com

Анотація: геморагічний інсульт – найважчий вид інсульту, який частіше призводить до смерті та важкої інвалідизації. Хоча існує багато причин і факторів ризику геморагічного інсульту – як вроджених, так і набутих, а здебільшого їх поєднання, – гіпертонічна хвороба є найпоширенішою та основною причиною внутрішньочерепних крововиливів. Метою дослідження було зробити комплексний огляд цінності діагностичних процедур для контролю перебігу гіпертонічної хвороби після раннього відновного періоду геморагічного інсульту. Проаналізовано дані PubMed та українських наукових джерел щодо перебігу гіпертонічної хвороби у пацієнтів з ускладненням у вигляді геморагічного інсульту з точки зору профілактики подальших ускладнень серед хворих, які перебувають у стабільній фазі. Усі досліджувані наукові праці були опубліковані між 2014 та 2024 рр. У даній роботі акцентовано увагу переважно на гіпертонічній хворобі як ключовому факторі розвитку геморагічного інсульту. З огляду літератури можна зробити висновок, що проблема контролю гіпертонічної хвороби після геморагічного інсульту є актуальною на сьогоднішній день і потребує ґрунтовного вирішення для запобігання виникненню подальших цереброваскулярних подій. Для раціонального підходу до ведення хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену геморагічним інсультом, необхідно проводити комплекс діагностичних заходів, що включає ультразвукове дослідження магістральних артерій шиї, ехокардіографію, добове моніторування артеріального тиску та електрокардіограми, визначення показників ліпідограми та коагуляційного гемостазу.

Ключові слова: есенціальна артеріальна гіпертензія, геморагічний інсульт, амбулаторне моніторування артеріального тиску, сонні артерії, холестерин, дослідження згортання крові.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DENTISTRY / СТОМАТОЛОГІЯ

UDC: 616.314-089.23-073.7

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.92-97](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.92-97)

Received: January 21, 2024

Accepted: February 18, 2024

Алгоритм об'єднання знімків конусно-променевої комп'ютерної томографії для трьох вимірної цефалометрії**Бурлаков Павло**Асистент кафедри ортодонції та пропедевтики ортопедичної стоматології,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна**Address for correspondence:**

Burlakov Pavlo

E-mail: purefeelngs1@gmail.com

Анотація: 3D цефалометрія, як метод діагностики ортодонтичних пацієнтів для планування лікування, має багато переваг перед класичною, загальноприйнятою як «золотий стандарт» 2D, але основним її недоліком є велике рентгенологічне навантаження на пацієнта при проведенні МСКТ чи КПКТ великого поля зору (FOV 25*25 см). Розробити протокол діагностики з дотриманням принципів ALARA (As Low As Reasonably Achievable) та зменшити рентгенологічне навантаження (DAP- dose-area product) на пацієнта при проведенні ортодонтичної діагностики – 3D цефалометрії шляхом об'єднання КПКТ знімків зроблених на сканері з меншим полем зору (FOV). КПКТ знімки верхньої та нижньої щелепи і скронево-нижньощелепних суглобів середнього FOV у пацієнтів, що звернулись за стоматологічною допомогою в клініку «Ехпiр». Програмне забезпечення Mimics Medical (Materialise, Belgium). На основі розробленого нами та запатентованого методу цефалометричного аналізу DVB було показано можливість проведення 3D цефалометрії та спланувати ортодонтичне лікування на об'єднаних КПКТ знімках, зменшивши зменшити DAP для пацієнта до 1532 mGr*cm². Цифровий підхід до удосконалення методів діагностики, розроблений з дотриманням принципів ALARA, дозволяє підвищити якість надання ортодонтичних послуг та зменшити рентгенологічне навантаження на пацієнтів.

Ключові слова: 3D зображення (трьох вимірне зображення), діагностика, дозування радіації (DAP), конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ), принцип ALARA, ортодонція, цефалометрія.

Вступ

Цефалометричні вимірювання на рентгенографічних зображеннях чутливі до помилок у проекції, ідентифікації орієнтирів і вимірюваннях. Цефалометричний аналіз – різновид діагностичної візуалізації, який є двовимірним (2D) і цей рендеринг є похідним від тривимірної структури. (Pittayapat, P., Limchaichana-Bolstad, N., Willems, G., & Jacobs, R., 2014)

Крім того, посилення, спотворення та накладання сусідніх структур є побічними ефектами 2D рентгенографії.

З появою конусно-променевої комп'ютерної томографії (КПКТ) в стоматології стало доступним рішення для візуалізації, що не включає прогнозовану помилку проекції, пов'язану зі збільшенням зображення, уникає проблем накладання кісткових структур

у порівнянні зі звичайним цефалометричним зображенням та аналізом. (Dakhno, L., Vyshemyska, T., Burlakov, P., Storozhenko, K., & Flis, P., 2022)

Невирішеним залишається питання доступності 3D цефалометрії, так як для проведення цього методу дослідження золотим стандартом є мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) або КПКТ черепа (FOV 25*25 см). (Kissel, P., Mah, J. K., & Bumann, A., 2021).

Метод DAP (dose area product) використовується для визначення для виміру дозиметрії при проведенні КПКТ дослідження. (Allisy-Roberts, P. J., & Williams, J. (2007); Adam, A., Dixon, A. K., Gillard, J. H., & Schaefer-Prokop, C. (2020); Walter, H. (2010).

Формула розрахунку

$$DAP = CTDI_{vol} * FOV,$$

де: DAP – Dose area product (вимірюється в грей на квадратний сантиметр, Gy·cm²); CTDI_{vol} – Об'ємний індекс дози комп'ютерної томографії (в мілігреях, mGy); FOV – Поле зору (в квадратних сантиметрах, cm²). Ця формула припускає, що вже відомі значення для об'ємного індексу дози КТ (CTDI_{vol}) та розмір поля зору (FOV) для конкретного КПКТ сканера.

Відповідно: при зменшенні FOV буде зменшено і DAP.

Мета

Запропонувати новий алгоритм діагностики, який дозволить зменшити FOV для подальшого проведення 3D цефалометричного аналізу на об'єднаних КПКТ зображеннях.

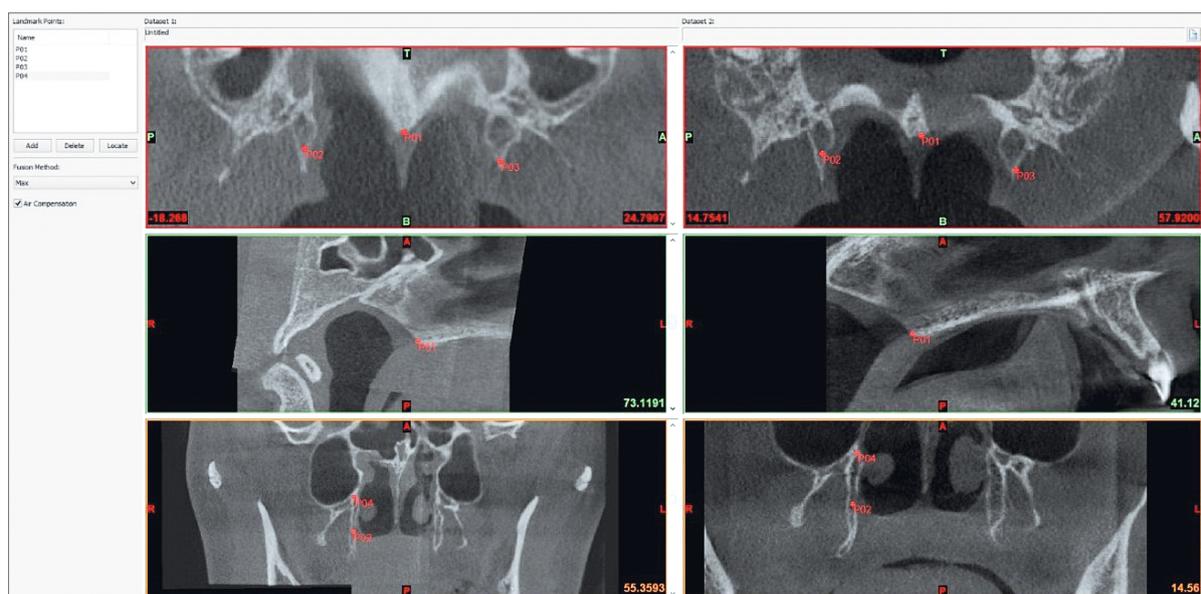
Матеріали і методи

Основою для розробки нашого алгоритму було об'єднання КПКТ знімків верхньої та нижньої щелепи і обох СНЩС, що проводились за рекомендованими параметрами налаштування сканера КПКТ (kV, mA, t, FOV) для розрахунку сумарної DAP з подальшим проведенням 3D цефалометрії за запатентованим нами методом DVБ, розробленим для КПКТ середнього FOV. (Dakhno, L. A., Vyshemyska, T., & Rashchenko, N. 2023)

Конусо-променева комп'ютерна томографія проводилась на сканері ORTHOPHOS XG 3D (Dentsply, Sirona GmbH Germany).

Для КПКТ верхньої та нижньої щелепи і СНЩС суглобів використовувались наступні параметри налаштування: верхня та нижня щелепи (FOV cm² 8x8, kV 85, mA 7, t сек 14,1, DAP мГр·см² 812), правий СНЩС (FOV cm² 5x5,5, kV 85, mA 7, t сек 14,1, DAP мГр·см² 363), лівий СНЩС (FOV cm² 5x5,5, kV 85, mA 7, t сек 14,1, DAP мГр·см² 363). Сума DAP=1538 мГр·см².

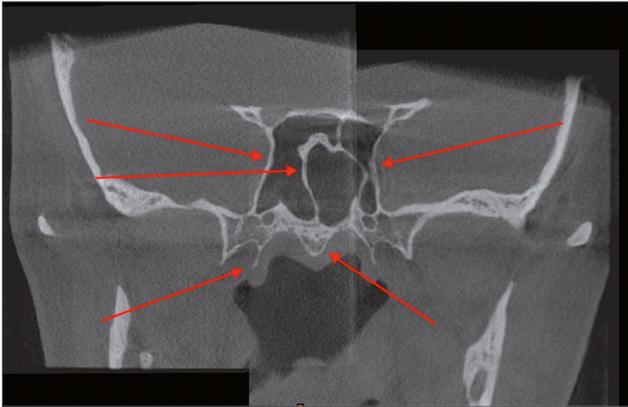
Процес об'єднання знімків відбувається за наступним запропонованим алгоритмом з використанням програмного забезпечення Mimics Medical (Materialise, Belgium) (мал.1).



Мал. 1. Виставлення точок для об'єднання КПКТ верхньої та нижньої щелепи і обох СНЩС.

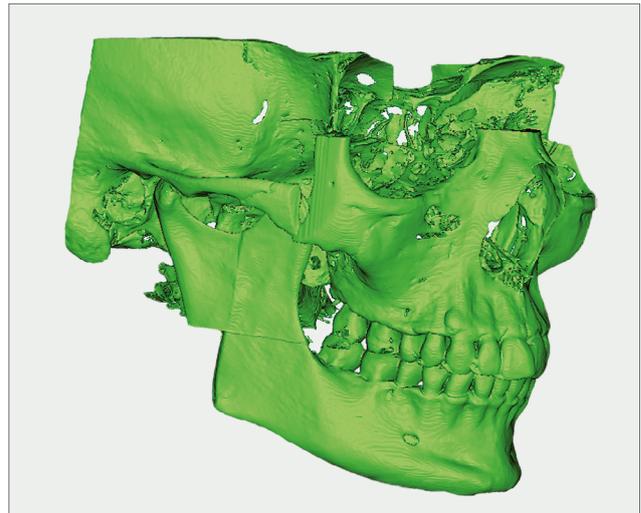
Загружаючи в програму DICOM файли та використовуючи функцію Image → Image Registration по анатомічним орієнтирам необхідно виставити мінімум 4-6 точок, а саме на: canalis palatine minor, posterior nasal spine, lamina horizontalis processus pterygoideus os sphenoidale, vomer, та пульпові камери молярів.

Перевірка надійності та точності процесу об'єднання виконувалась по анатомічним утворенням, товщина яких менше 1 мм (мал. 2).

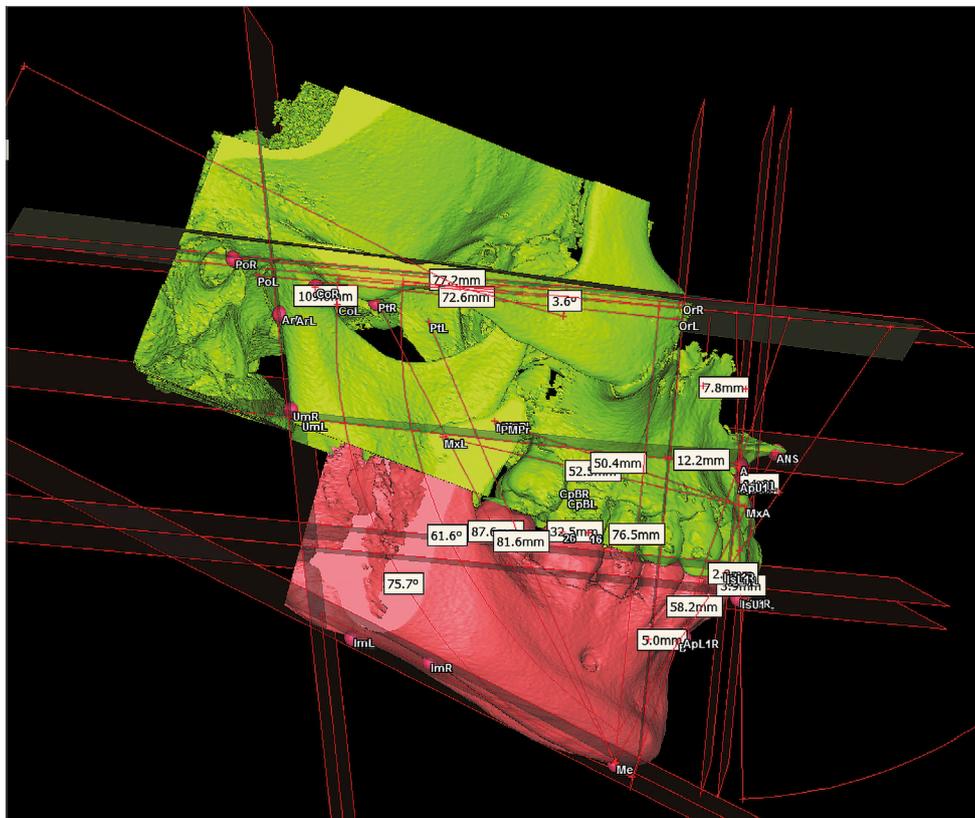


Мал. 2. Перевірка точності об'єднання КПКТ зображень по анатомічним орієнтирам.

Після цього відбувається рендерінг з Dicom файлів в STL, готовий знімок завантажується в програму ProPlan (Materialise, Belgium), в якій проводиться 3D цефалометрія (мал. 3, 4). (Dakhno, L. A., Vyshemyrska, T., Burlakov, P., Goncharuk-Khomyn, M., & Rashchenko, N., 2023., Літературний письмовий твір науково-практичного характеру 2022).



Мал. 3. Рендерінг з Dicom файлів в STL формат.



Мал. 4. 3D цефалометрія по об'єднаних КПКТ знімках.

Результати

Після проведення 3D цефалометричного аналізу пацієнта М.28 р. отримані наступні метричні та ангуляційні параметри, які наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Результати 3D цефалометричного обстеження за методом DVB

Параметр	Значення пацієнта	N	SD
Скелетні сагітальні			
A-TVP	12.2мм	11,8	± 3,1
B-TVP	5.0мм	10,0	± 3,6
Witts	7.8мм	4,7	±1.1
AB-FH	75.7°	83.0°	±3°
Скелетні вертикальні			
FH-MP	21.6°	21,5	±4,1°
FH-PP	3.6°	3,1	±2,2°
Go	124.6°	120,5	±4,3°
TFH/LFH	76%	72,8%	±3,3%
висота обличчя FH-MP	76.5мм	86,7мм	±5,4мм
нижня висота обличчя ANS-MP	58.2мм	63,2мм	±4,7мм
Дентальні параметри			
OB	3.9мм	1,1мм	±1,0мм
OJ	2.9мм	3,2мм	±1,2мм
П	34.6°	47,3°	±5,8°
U1-FH	83.6	69,1°	±5,6°
L1-FH	61.6°	62,7	±2,8°
16-26	32.5	39,9мм	±2,3мм

Діагноз: 2 клас за Енглем (співвідношення між A-TVP та B-TVP=7.2 мм при N = 1 мм) ретрогенія (B-TVP=5 мм, при N = 10,0±3,6 мм), ретрузія верхніх різців (U1-FH=83.6°, N=69,1°±5,6°), збільшення вертикального перекриття різців (OB=3.9 мм, N=1,1±1,0 мм).

Обговорення

Індивідуальний підхід при діагностиці та плануванні ортодонтичного лікування неможливо уявити без цефалометрії, але 2D методи мають ряд недоліків такі як суперімпозиція анатомічних структур, важкість ідентифікації

точок та помилки із зміною істинних розмірів структур.

З технічним прогресом на зміну 2D цефалометрії прийшла 3D, але вона також має свої недоліки, основним з яких є високе рентгенологічне навантаження на пацієнта (DAP). Золотим стандартом проведення 3D цефалометрії є МСКТ черепа (FOV 25*25 см²), яка дає змогу візуалізувати всі необхідні анатомічні орієнтири для побудови краніальної референтної площини (S-N). Ця площина лежить в основі стандартних цефалометричних методів аналізу для виміру метричних та ангуляційних параметрів кісток лицевого черепа.

Запропонований нами метод цефалометричного аналізу DVB дає змогу провести 3D цефалометрію на КПКТ знімках середнього поля зору (FOV) без S-N, але при розробці цього методу ми використовували КПКТ знімки зроблені при FOV 8 см (H) x 14 см (D), в цій статті було запропонований новий підхід до того щоб зменшити FOV до 8 см (H) x 8 см (D) – чим ще більше зменшити рентгенологічне навантаження.

Висновки

Запропонований алгоритм об'єднання знімків дозволяє зменшити FOV для проведення 3D цефалометрії, що дає змогу отримати менші показники DAP для пацієнта. Нами досягнуто сумарне зменшення DAP до 1538 мГр•см².

Запропонований нами алгоритм діагностики, що включає в себе проведення КПКТ верхньої та нижньої щелепи і обох СНЩС, з послідовним об'єднанням зображень, дозволяє відійти від золотого стандарту проведення МСКТ черепа, роблячи 3D цефалометрію більш доступною, що дає змогу підвищити ефективність діагностики пацієнтів та планування ортодонтичного лікування.

Перспективи майбутніх досліджень

З метою підвищення ефективності діагностики та зменшення рентгенологічного навантаження можна ще зменшити параметри налаштування КПКТ сканера (kV, mA, t) та розробляти нові методи цефалометричного аналізу з використанням інших референтних площин.

Фінансування

Оплата алгоритму діагностики та проведення 3D цефалометрії здійснювалось автором статті.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі автори ознайомилися з результатами і схвалили остаточний варіант рукопису.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-5481-0146](https://orcid.org/0000-0001-5481-0146) (A, B, D, E, F)
Burlakov Pavlo

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

ЛІТЕРАТУРА

Pittayapat, P., Limchaichana-Bolstad, N., Willems, G., & Jacobs, R. (2014). Three-dimensional cephalometric analysis in orthodontics: a systematic review. *Orthodontics & craniofacial research*, 17(2), 69–91. <https://doi.org/10.1111/ocr.12034>

Dakhno, L., Vyshemyrska, T., Burlakov, P., Storozhenko, K., & Flis, P. (2022). *Georgian medical news*, (323), 54–60

Kissel, P., Mah, J. K., & Bumann, A. (2021). Modern 3D cephalometry in pediatric orthodontics-downsizing the FOV and development of a new 3D cephalometric analysis within a minimized large FOV for dose reduction. *Clinical oral investigations*, 25(7), 4651–4670. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03779-x>

Allisy-Roberts, P. J., & Williams, J. (2007). *Farr's physics for medical imaging*. Elsevier Health Sciences

Adam, A., Dixon, A. K., Gillard, J. H., & Schaefer-Prokop, C. (2020). *Grainger & Allison's Diagnostic Radiology, 2 Volume Set E-Book*. Elsevier Health Sciences

Walter, H. (2010). Review of Radiologic Physics.

Dakhno, L. A., Vyshemyrska, T., Burlakov, P., Goncharuk-Khomyn, M., & Rashchenko, N. (2023). New Three-Dimensional Cephalometric Analysis Based on Medium Field of View CBCT Scans: Setting of Normality Values for the 7-12 Years Old Children. *Journal of International Dental & Medical Research*, 16(4)

Літературний письмовий твір науково-практичного характеру «Новий 3D цефалометричний аналіз DVB, створений на основі даних КПКТ середнього поля зору (FOV) для дітей 7–12 років та його нормальні значення»: а. с. 113194 Україна / Вишемирська Т. А., Дахно Л. О., Бурлаков П. О. (Україна) // Авторське право і суміжні права. – зареєстр. 06.06.2022 ; опубл. 29.07.2022, Бюл. № 71. – С. 165–166

CPCT image combination algorithm for 3D cephalometry**Burlakov Pavlo**

National Medical University of Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Burlakov Pavlo

E-mail: purefeelngs1@gmail.com

Abstract: 3D cefalometry as a method of diagnosis of orthodontic patients for treatment planning has many advantages over the classical adopted as the «gold standard» 2D, but its main disadvantage is the large retgenological load on the patient when conducting MSCT or CBCT of a large field of vision (FOV 25*25 cm). To develop an ALARA principle (As Low As Reasonably Achievable) diagnostic protocol and reduce the dose-area product (DAP) per patient during 3D orthodontic diagnostics (cephalometry) by combining CPCT images taken on a scanner with a smaller field of vision (FOV). Methods: CBCT images of the upper and lower jaw and temporo mandibular joints of the middle patients who sought dental assistance at the «Expir» clinic. Mimics Medical software

*(Materialise, Belgium) Based on our developed and patented method of cephalometric analysis DVB, it has been shown that it is possible to perform a cephalometry analysis and to plan orthodontic treatment on combined CBCT images and thus reduce the DAP for the patient to 1532 mGr*cm². The digital approach to the improvement of diagnostic methods, developed in accordance with the ALARA principles, allows to improve the quality of orthodontic services and reduce the X-ray load on patients.*

Keywords : [Cephalometry](#), [Diagnosis](#), [Orthodontics](#), [Radiation Dosage](#) (DAP), [Three-Dimensional Image](#), ALARA principle, cone beam computed tomography (CBCT).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.314-089.843-77:539.319**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.98-104](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.98-104)**

Received: October 05, 2023

Accepted: January 30, 2024

Influence of the angle of dental implant placement on the stress-strain state of the jaw

Musiienko Olha¹, Parii Vitalii², Morhun Oleksii¹, Koval Viktor¹¹ Department of the dynamics, strength of machines and strength of materials of Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine² Department of prosthetic dentistry of Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**Address for correspondence:**

Musiienko Olha

E-mail: olga.musinko@gmail.com

Abstract: prosthetics on dental implants is a complex and responsible stage of treatment of patients with dental defects. The success of dental implantation depends not only on careful planning and performed surgical intervention in compliance with the requirements of the protocol, but also on the type of load on the dental implant, the choice of orthopedic design and material. Thorough preparation for prosthetics, taking into account the initial clinical situation and individual characteristics of the patient, ensures a full restoration of the dentition defect with reproduction of the chewing function. The parameters of the stress-strain state in the bone tissue around dental implants are of the greatest importance for the effectiveness of prosthetics on implants, especially in the long term of their functioning. Significant power loads of variable amplitude in the jaw lead to resorption of bone tissue and failure of implants as artificial dental prostheses. In this regard, research on modeling the stress-strain state in bone tissue under different loading conditions of implants is relevant. This research presents the results of studying the stress-strain state of the bone-implant system under static loading. Numerical calculations were performed for four installation angles of the implant: 0°, 7°, 15°, and 22°. The solid model of the mandible and the implant model were made in Spaceclaim software, and the stresses were determined using ANSYS Workbench. The results obtained show the effect of the implant placement angle on the distribution of stress fields in the bone tissue and implant. The analysis of the calculation results will help to ensure optimal functioning and durability of dental implants.

Keywords: [Computer Simulation](#), [Dental Implants](#), [Dental Stress Analysis](#), [Finite Element Analysis](#), [Mandible](#), stress.

Introduction

The modern development of dentistry allows dental specialists to prevent the onset and progression of dental deformities by using dental implants. The last ones are increasingly used in everyday practice in comparison with bridges because they have a number of advantages (Dmytrenko I. A. & Ozhohan Z. R., 2014). However, along with the more frequent use of

dental implants, there is a high level of secondary complications associated with their functioning in the crown-implant system. Today, special attention is paid to the biomechanical aspects of treatment in order to ensure acceptable levels of load on dental implants (Sahin S & Çehreli MC, 2001).

The rapid development of digital navigation technologies makes it possible to plan the crown before placing a dental implant, which is an urgent

task. The study of the load distribution on the crown-implant-bone system is intended to use this knowledge to increase the duration of implant functioning in the patient's oral cavity.

Aim

The purpose of this study is to investigate the stress-strain states in the implant-bone area under static load at different implant angles.

The object of research

The research was conducted on a segment of the lower jaw with an implant installed in it (Fig. 1) (Baggi L. et al, 2008; Demenko et al, 2014). Using CT scanning, a cloud of points was obtained, which was used to build a surface body, and a solid body was obtained from it. The model was created in the Spaceclaim software package. For ease of fixation, the jaw section was mounted on a platform that required high stiffness compared to other components of the system, so structural steel was chosen as the platform material for calculations. The jaw was considered as a two-layer body: the outer layer is cortical bone tissue with a thickness of 2 mm, and the inner layer is trabecular. To simplify

the calculations, we assumed linear elastic isotropic behavior of bone materials (Baggi L. et al, 2008). A simplified geometric model of the implant was used in the calculations. The mechanical properties of the materials are given in Table 1 (Baggi L. et al, 2008; Mohammed Ibrahim et al, 2011), where E – is the elastic modulus, μ – is the Poisson's ratio, and σ_{crit} – is the critical stress.

According to the purpose of the research, 4 variants of implant placement in the jaw were considered: axially, at an angle of 7° , at an angle of 15° and at an angle of 22° (Fig. 2).

In this case, experimental studies to determine the stress-strain state of the system are a difficult and time-consuming task, so to study the problems of this research, finite element analysis using the ANSYS Workbench software package was used (Pham, D. Q. et al, 2023; Himmlová L. et al, 2004; Kopchak, A. V. & Kryshchuk, M. G., 2014).

To compare the stress-strain states of the bone-implant system at different angles of implant placement, we selected the points of registration (Bida V. et al, 2018) of stress values (Fig. 3). The

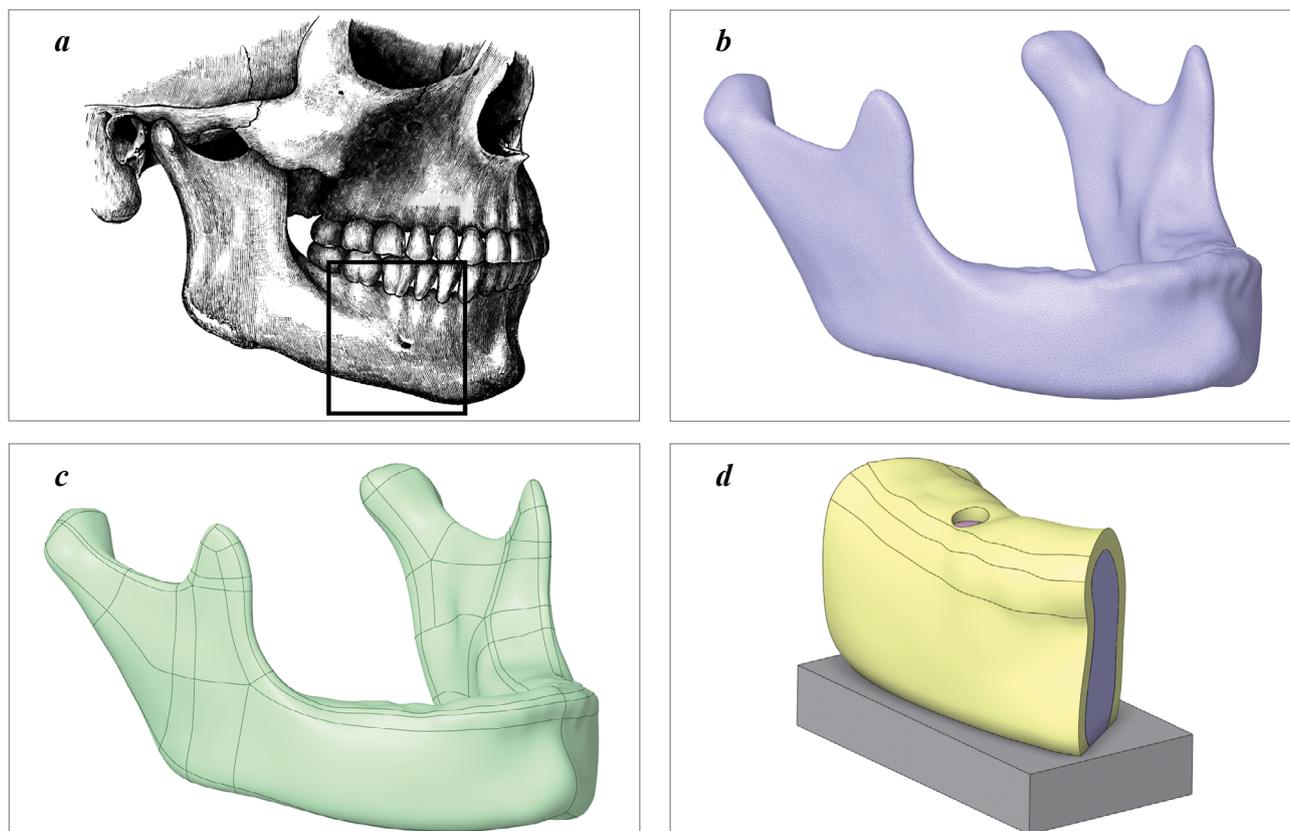


Fig. 1. (a) The area of the jaw under study; (b) Surface body; (c) Solid body; (d) Geometric model of the object of the research

Table 1. Mechanical properties of materials of the design model

Object	Material	E, GPa	μ	σ_{crit} , MPa
The outer layer of bone tissue	Cortical bone	11	0,3	170-190
The inner layer of bone tissue	Trabecular bone	0,78	0,3	5
The implant	Titan alloy Ti-6Al-4V	111,2	0,3387	918
The platform	Construction steel	200	0,3	215

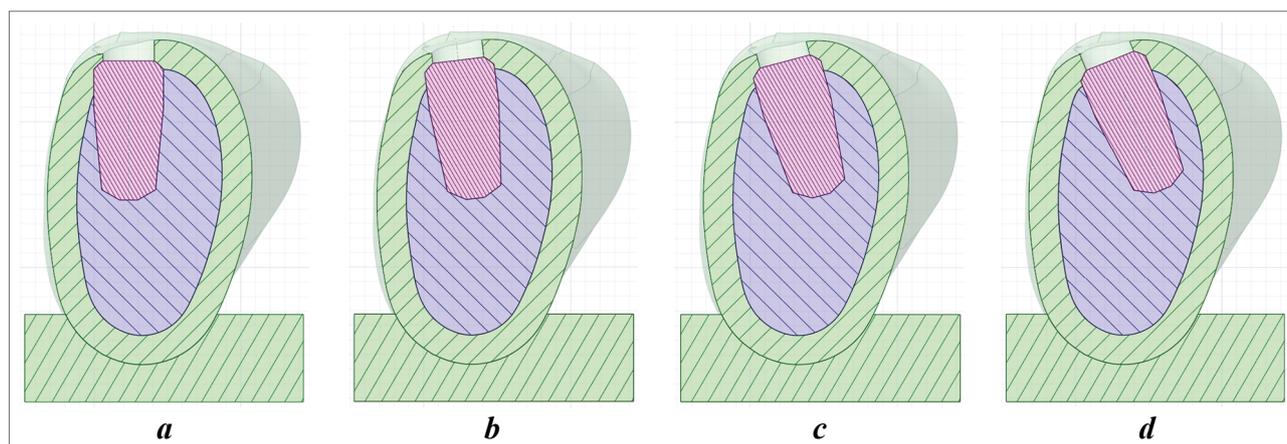


Fig. 2. (a) Implant positioned axially; (b) Implant positioned at an angle of 7°; (c) Implant positioned at an angle of 15°; (d) Implant positioned at an angle of 22°

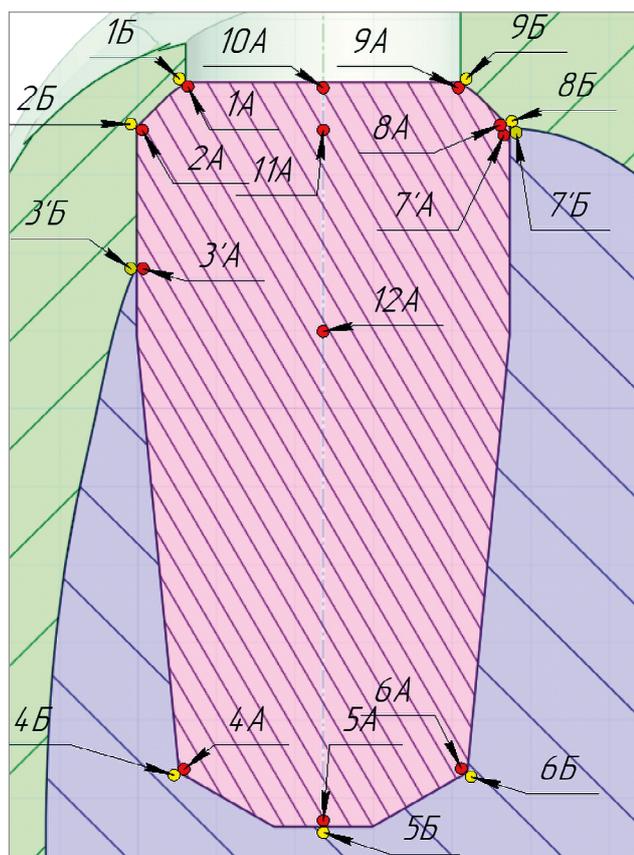


Fig. 3. Points of registration of stress values in the model

index “A” means that the point is in the implant, the index “B” means that the point is in the bone tissue, and the index “ ‘ ” means that the point is at the border of the cortical and cancellous bone.

Boundary conditions

To prevent the displacement of the bone-implant system, the lower face of the platform was fixed and a vertical force of 200 N was applied to the upper face of the implant. Taking into consideration the specifics of the interaction between the model parts, the contacts were set to be bonded.

Analysis of the results

After calculation, the stress distribution in the bone-implant system was determined (Fig. 4).

The stress values for the four variants of implant placement at the considered points (Fig.3) are presented in Table 2.

The analysis of the calculation results indicates an uneven distribution of stresses in the system. The highest stress values are observed in the implant, while the lowest are in the trabecular bone tissue. It was determined that the maximum stresses in the system increase with an increasing angle of inclination of the implant, and these values remain

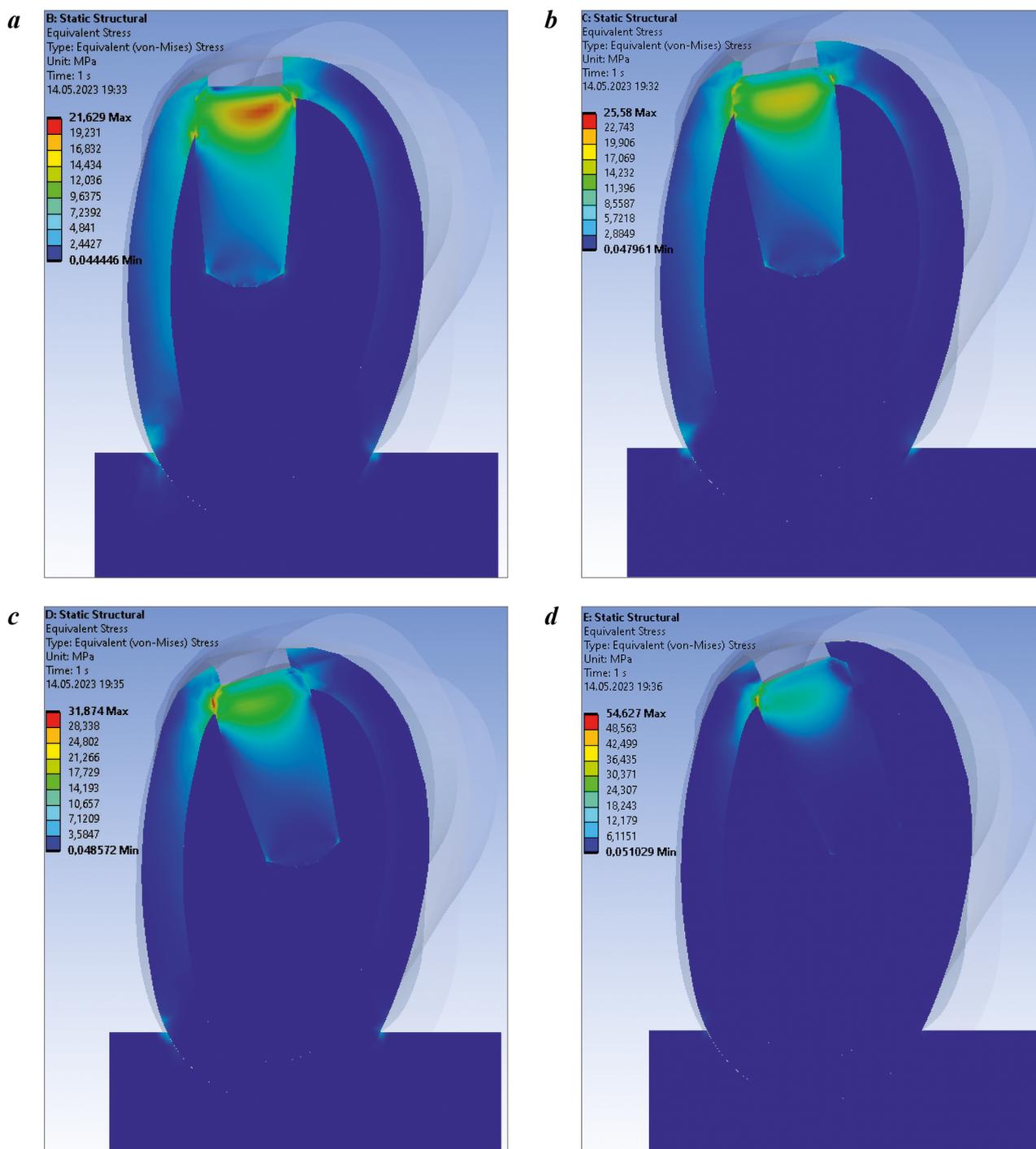


Fig. 4. Stress-strain state of the model with the implant placed: (a) axially; (b) at an angle of 7°; (c) at an angle of 15°; (d) at an angle of 22°

less than the fracture strength of the materials (for titanium $\sigma_{max} = 54.36$ MPa, for cortical bone tissue $\sigma_{max} = 30.37$ MPa and for cancellous bone tissue $\sigma_{max} = 3.5$ MPa).

In the course of the study, equations were obtained that reflect the dependence of the equivalent stress on the angle of inclination of the implant

at the characteristic points of cortical and trabecular bone tissue (Fig. 5). Each of the equations has a high level of approximation reliability ($R^2 > 0.88$). The specific equations are as follows:

For point 2B: $y = 0.019x^2 + 0.5331x + 9.1156$, where x – is the implant angle and y – is the equivalent stress, with $R^2 = 0.998$.

Table 2. Stresses at the considered points

Point №	Implant placement							
	Axially		7°		15°		22°	
	A, MPa	B, MPa	A, MPa	B, MPa	A, MPa	B, MPa	A, MPa	B, MPa
1	9,6156	6,0549	18,425	8,0188	19,721	13,996	23,732	20,589
2	14,807	8,9418	23,138	14,257	30,442	20,912	54,361	30,22
3'	20,274	17,117	21,713	18,584	24,272	21,466	40,5	30,37
4	6,5947	2,9321	8,641	2,8039	7,6119	3,2553	7,9962	3,4456
5	3,5213	0,9	3,3459	0,875	3,2371	0,8346	3,045	0,811
6	10,222	3,5012	7,4617	3,3478	7,9868	3,0143	6,5372	2,7986
7'	21,628	14,15	14,442	11,164	7,9419	7,0324	5,2006	5,6775
8	21,628	14,177	25,58	12,647	11,475	8,7521	11,179	5,0351
9	13,716	9,1337	18,142	5,9598	11,36	4,3272	13,102	1,973
10	5,4177	-	7,7565	-	11,742	-	15,278	-
11	12,622	-	12,501	-	12,879	-	13,601	-
12	8,3326	-	8,7063	-	8,516	-	8,2932	-

For point 8B: $y = -0.0104x^2 - 0.1948x + 14.269$, with $R^2 = 0.9972$.

For point 4B: $y = 0.0015x^2 - 0.0062x + 2.8896$, with $R^2 = 0.8806$.

For point 6B: $y = -0.0003x^2 - 0.0265x + 3.5137$, with $R^2 = 0.9911$.

Conclusion

As a result of the research, the stress distribution fields in the bone-implant system were determined and the maximum stress values at different angles of implant placement were determined. The dependence of the stresses on the angle of the implant was established.

An important result is that the maximum stresses that occurred in the system under a single static load do not exceed the limits, however, under cyclic loads they can be critical, which makes it important to conduct further research on this topic.

Thus, the obtained research results are important in planning an implant-supported orthopedic structure, namely in choosing the optimal installation angle, which in turn will ensure maximum duration and stability of dental implants in the oral cavity of patients. This is of great practical importance for dental practice and contributes to the improvement of orthopedic treatment of dentition

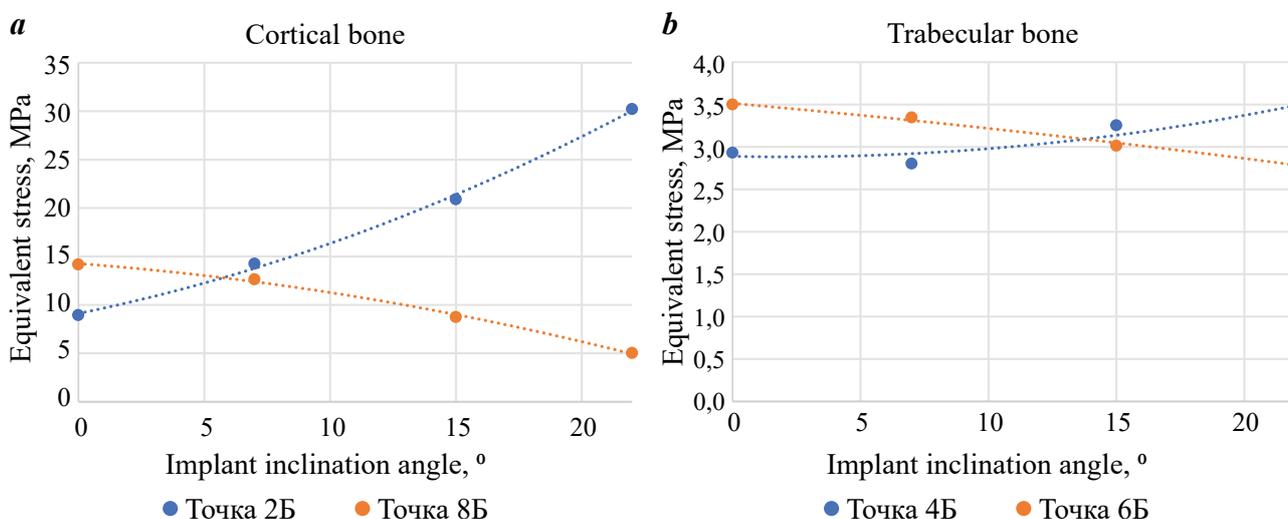


Fig. 5. Dependence of the equivalent stress at the considered points on the angle of inclination of the implant

defects replaced by fixed dentures supported by implants. The use of this data in implant planning will help optimize the prosthetic process and ensure the proper functioning of dental implants, providing patients with a healthy and comfortable bite and aesthetic appearance.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interests.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.

ORCIDID and authors' contributions

[0000-0001-8255-3909](https://orcid.org/0000-0001-8255-3909) (A, C, D, E, F)

Musiienko Olha

[0009-0005-2207-5307](https://orcid.org/0009-0005-2207-5307) (A, B, D, E, F) Parii

Vitalii

[0009-0000-9611-1829](https://orcid.org/0009-0000-9611-1829) (B, C, D, E, F) Morhun

Oleksii

[0000-0001-5605-7805](https://orcid.org/0000-0001-5605-7805) (C, E, F) Koval Viktor

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

REFERENCES

Baggi L, Cappelloni I, Di Girolamo M, Maceri F, Vairo G. The influence of implant diameter and length on stress distribution of osseointegrated implants related to crestal bone geometry: a three-dimensional finite element analysis. *J Prosthet Dent.* 2008 Dec;100(6):422-31. doi: 10.1016/S0022-3913(08)60259-0. PMID: 19033026.

Demchenko V, Linetskiy I, Nesvit K, Hubalkova H, Nesvit V, Shevchenko A. Importance of diameter-to-length ratio in selecting dental implants: a methodological finite element study. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2014;17(4):443-9. doi: 10.1080/10255842.2012.688110. Epub 2012 May 22. PMID: 22616897.

Himmlová L, Dostálová T, Káčovský A, Konvicková S. Influence of implant length and diameter on stress distribution: a finite element analysis. *J Prosthet Dent.* 2004 Jan;91(1):20-5. doi: 10.1016/j.prosdent.2003.08.008. PMID: 14739889.

Mohammed Ibrahim M, Thulasigam C, Nasser KS, Balaji V, Rajakumar M, Rupkumar P. Evaluation of design parameters of dental implant shape, diameter and length on stress distribution: a finite element analysis. *J Indian Prosthodont Soc.* 2011 Sep;11(3):165-71. doi: 10.1007/s13191-011-0095-4. Epub 2011 Aug 20. PMID: 22942576; PMCID: PMC3175233.

Pham, D. Q., Sulyma, O., Musiienko, O., Morhun, O., & Didenko, R. (2023). Development of a finite element model for optimization of the bone fixator design. *Procedia Structural Integrity*, 47, 945-951.

Sahin S, Cehreli MC. The significance of passive framework fit in implant prosthodontics: current status. *Implant Dent.* 2001;10(2):85-92. doi: 10.1097/00008505-200104000-00003. PMID: 11450418.

Біда, В., Гурич, П., & В'юн, Г. (2018). Аналіз розподілу жувального навантаження за допомогою методу скінченних елементів незашинованих зубів фронтальної ділянки нижньої щелепи та зубів, зашинованих універсальною розбірною пародонтологічною шиною. *Ортопедична стоматологія*, (2), 64–68.

Дмитренко, І. А., & Ожоган, З. Р. (2014). Особливості стану зубощелепної системи у хворих із середніми і великими дефектами зубних рядів. *Український стоматологічний альманах*, (4).

Копчак, А. В., & Крішук, М. Г. (2014). Розподіл напружень у системі фіксатор—кістка при проведенні остеосинтезу нижньої щелепи накістковими міні-пластинами. *Український журнал хірургії*, (1), 44-49.

Вплив кута встановлення дентальних імплантатів на напружено-деформований стан щелепи

Мусієнко Ольга¹, Парій Віталій², Моргун Олексій¹, Коваль Віктор¹

¹ Кафедра динаміки, міцності машин та опору матеріалів КПІ ім. Ігоря Сікорського, м. Київ, Україна

² Кафедра ортопедичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Musiienko Olha

E-mail: olga.musinko@gmail.com

Анотація: протезування на дентальних імплантатах є складним та відповідальним етапом лікування пацієнтів з дефектами зубних рядів. Успіх дентальної імплантації залежить не лише від ретельного планування та проведеного хірургічного втручання із дотриманням вимог протоколу, але й від виду навантаження на дентальний імплантат, вибору ортопедичної конструкції та матеріалу. Ґрунтовна підготовка до проведення протезування із врахуванням вихідної клінічної ситуації та індивідуальних особливостей пацієнта забезпечує повноцінне відновлення дефекту зубного ряду із відтворенням функції жування. Параметри напружено-деформованого стану в кістковій тканині навколо дентальних імплантів мають найважливіше значення для ефективності протезування на імплантах, особливо у віддалені терміни їх функціонування. Значні силові навантаження змінної амплітуди в щелепі призводять до резорбції кісткової тканини і неспроможності імплантів бути опорою для зубних протезів. У зв'язку з цим актуальні дослідження по моделюванню напружено-деформованого стану в кістковій тканині при різних умовах навантаження імплантів. В даній роботі отримані результати дослідження напружено-деформованого стану системи кістка-імплантат при статичному навантаженні. Проведено чисельні розрахунки для чотирьох кутів встановлення імплантату: 0° , 7° , 15° та 22° . Об'ємну модель частини нижньої щелепи та модель імплантату було зроблено в програмному забезпеченні Spaceclaim, а визначення напружень зроблено з використанням ANSYS Workbench. Одержані результати показують вплив кута встановлення імплантату на розподіл полів напружень в кістковій тканині та імплантаті. Аналіз результатів обчислень дозволить забезпечити оптимальне функціонування та довготривалість експлуатації дентальних імплантів.

Ключові слова: комп'ютерна симуляція; дентальні імпланти; дентальний аналіз напружень; метод скінченних елементів, щелепа, напруження.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.724-085.825

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.105-110](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.105-110)

Received: December 23, 2023

Accepted: February 25, 2024

Physical therapy for injuries of the temporomandibular joint

Kosharna Anastasiia¹, Khudetsky Igor², Mykhalchenko Serhii³

¹ Master's Degree Student of Biomedical Engineering Faculty, Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine

² Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Chair of the Department of Biosafety and Human Health, Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute, Kyiv, Ukraine

³ Candidate of Medical Sciences, National M.M. Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Kosharna Anastasiia

E-mail: stacie.ayk@gmail.com

Abstract: injuries of the temporomandibular joint (TMJ) pose significant challenges to patients' well-being and require comprehensive treatment strategies. Physical therapy has emerged as a vital component in the management of TMJ injuries, with its efficacy increasingly recognized in clinical practice. This review provides a thorough summarize of physical therapy interventions for TMJ injuries, focusing on their role in restoring joint function and improving patient outcomes. Additionally, this review explores emerging trends and future directions in TMJ physical therapy, including advancements in technology and novel treatment modalities. Through a synthesis of current research and clinical evidence, the review explores various physical therapy modalities, including exercises, manual therapy techniques, and patient education programs. Additionally, the review discusses the mechanisms of action underlying physical therapy interventions and their impact on TMJ mobility, pain reduction, and overall quality of life. The relevance of physical therapy in the multidisciplinary approach to TMJ injury management is emphasized, highlighting its potential to complement other treatment modalities such as pharmacotherapy and surgical interventions. Furthermore, the review addresses considerations for optimizing physical therapy protocols, including patient selection, treatment duration, and therapist expertise. Overall, this review underscores the importance of physical therapy in the comprehensive care of TMJ injuries and provides insights into its implementation for clinicians and researchers alike. Considerations for patient-centered care and shared decision-making are also addressed, recognizing the importance of individualized treatment plans tailored to patient preferences and goals. By providing a comprehensive overview of physical therapy for TMJ injuries, this review aims to inform clinicians, researchers, and policymakers about the evolving landscape of TMJ management and promote evidence-based practice for improved patient outcomes and quality of life.

Keywords: [Temporomandibular Joint](#), [Muscles](#), [Pathology](#), [Prevalence](#), [Physical Therapy Modalities](#), [Methods](#).

Introduction

In the modern world, where there is a high level of stress, injuries and pathologies of the musculoskeletal system, TMJ lesions are becoming more and more common. Insufficient physical activity, bite abnormalities and injuries are the main

factors that lead to dysfunctions in this joint. The urgency of the problem is reflected in the increase in the number of patients who seek medical help due to pain and limitation of movements in the work of the jaw.

Temporomandibular joint (TMJ) disorders encompass a spectrum of conditions affecting the jaw joint and surrounding structures, often leading to significant pain and functional limitations. Physiotherapy, as a noninvasive therapeutic approach, plays a crucial role in the management of TMJ diseases. It involves the application of various modalities such as exercises, manual therapy techniques, and physical procedures aimed at alleviating symptoms, improving joint function, and enhancing overall quality of life for affected individuals. By targeting musculoskeletal imbalances, reducing inflammation, and promoting tissue healing, physiotherapy contributes to the comprehensive treatment of TMJ disorders.

Epidemiology of Temporomandibular Joint Disorders:

Temporomandibular joint disorders are prevalent in the general population, with studies indicating a considerable burden of disease worldwide. Estimates suggest that approximately 5-12% of the population experiences symptoms related to TMJ disorders, making it a common condition encountered in clinical practice. These disorders affect individuals across all age groups, although they are more commonly observed in adults aged 20 to 40 years. Furthermore, TMJ disorders exhibit a higher prevalence among females compared to males, with some studies reporting a female-to-male ratio of 2:1 or higher.

The multifactorial nature of TMJ disorders, involving both biomechanical and psychosocial factors, contributes to their widespread occurrence. Risk factors such as bruxism, malocclusion, trauma, stress, and parafunctional habits exacerbate the likelihood of developing TMJ-related symptoms. Additionally, comorbid conditions such as headache disorders, fibromyalgia, and anxiety disorders often coexist with TMJ disorders, further complicating their management.

Given the prevalence and impact of TMJ disorders on individuals' daily functioning and quality of life, effective management strategies are imperative. Physiotherapy, with its focus on

noninvasive interventions and holistic patient care, plays a pivotal role in addressing the multifaceted nature of TMJ disorders, offering hope for improved outcomes and enhanced well-being for affected individuals.

Aim

Study physical therapy for lesions of the temporomandibular joint.

Materials and methods

For this review, special scientific and methodical literature, as well as information sources, were analyzed to gather comprehensive insights into the role of physical therapy in the management of temporomandibular joint (TMJ) injuries. The following approach was employed:

Literature Search: A systematic search was conducted across various databases, including PubMed/MEDLINE, Web of Science, Scopus, Cochrane Library, and Google Scholar. Keywords related to TMJ disorders, physical therapy, rehabilitation, and treatment modalities were used to identify relevant studies and review articles.

Selection Criteria: This search was limited to peer-reviewed articles published in English, focusing on the efficacy of physical therapy interventions for TMJ injuries. Studies encompassing randomized controlled trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses were considered. Additionally, textbooks, guidelines, and reputable professional organizations' websites were consulted to supplement the literature search.

Review and Discussion

The problem of physical therapy to restore the mobility of the temporomandibular joint is highlighted in many scientific studies of domestic and foreign scientists S. Armijo-Olivo, R.L. Gauer, A. Shimada. This question has long been in the field of view of such Ukrainian researchers as M.H. Aravitska, V.F. Makeev, R. Ozhogan, M. Rozhko, Z.R. Ozhohan, H. I. Tabaka. Although many aspects of this problem have already been investigated, many important questions have not been adequately resolved/

The temporomandibular joint (TMJ) is a complex joint mechanism in the human body. The instability of intra-articular interactions occurs due to the incompatibility of the joint surfaces, which is related to the relationship of the tooth rows and the state of the muscles for chewing. Dysfunction

of the masticatory muscles and disruption of its innervation play a key role in the occurrence of pathological changes in the TMJ. This leads to the discoordination of masticatory function and TMJ movements, and also contributes to the formation of traumatic occlusion.

Scientists R. Ozhogan, M. Rozhko, Z.R. Ozhohan believe that the cause of TMJ and masticatory muscle dysfunction is a violation of the functional occlusion and parafunction of the masticatory muscles. With this problem, the study of the state of the maxillofacial system in patients with dentition defects, which affect occlusion disorders and the development of pathology in the TMJ, as well as the development of effective methods of diagnosis, treatment and prevention, remains relevant (Ozhogan, 2023).

The authors M.S. Drogomyretska, R.O. Mirza recommend combining the orthopedic treatment of all forms of temporomandibular joint (TMJ) meniscus dislocation with electrical stimulation of the masticatory muscles in order to shorten the duration of treatment and ensure the stability of the achieved results. In the complex treatment of the pain syndrome of TMJ dysfunction, masticatory muscle hyper tonus, and an unmanageable disc dislocation, it is possible to use electrical stimulation of the masticatory muscles effectively. This is particularly useful in cases where there is a distal location of the articular head associated with bruxism or limited opening with a non-posterior position of the articular head without compression. After reaching the optimal therapeutic position of the articular head and the height of the gnathic part of the face, this approach can help to shorten the treatment period or eliminate complications significantly (Drogomyretska, 2018).

Electrostimulation of the masticatory muscles, in particular the chin muscles (chin-hyoid and anterior belly of the biceps muscle), using sinusoidally modulated and bipolar pulses, effectively reduces local pain syndrome, improves the locomotor function of the temporomandibular joint, restores functional activity of the muscles of the maxillofacial region and neck muscles, and in some cases acts on manifestations of bruxism (Makeev, 2020).

It has been studied that the condition of the lateral muscle can undergo changes under the influence

of stressful situations, hormonal disorders, the use of pharmacological agents, physical therapy, electrical stimulation of the masticatory muscles, as well as immediately after anesthetic blocking.

Thus, the modern method of electromyography (Titan) allows you to objectively assess the condition of the temporal and masticatory muscles. At the same time, the lateral pterygoid muscle, which is directly important for movements in the temporomandibular joint, is characterized by a certain difficulty in objectifying its functional state due to the peculiarities of its topography. Visualization of this muscle on magnetic resonance imaging in the axial projection can be caused by certain difficulties.

The authors H. I. Tabak, G. O. Stelmakh, T. G. Bakaliuk described in the study about the use of the method of volumetric pneumopressing (OPP), which involves exposure to compressed air through special cuffs, the pressure of which is regulated by a computer (BIO device -1). As part of the device, a unique pneumatic cuff «Cap» is used to perform pneumatic pressing on the head (craniopressure). This method was developed by I. V. Tarshinov and Yu. I. Ilyuk and received a patent in Ukraine (Tabaka, 2019).

Due to the gradual injection of air into the pneumatic compartments, a massage effect is provided on the muscles of the head and the muscles surrounding the temporomandibular joint. Patients received OPP head sessions lasting 12 min, performing eight such procedures every other day.

The assessment of rehabilitation effectiveness was the decrease in the degree of expression of muscle and joint dysfunction.

Thus, the use of volumetric pneumopressing in the form of a «gentle» cranial manipulation technique contributes to the establishment of the craniomandibular system and the muscles that interact when opening and closing the mouth. The proposed correction of TMJ muscle dysfunction will improve the quality of dental care for the population.

Authors M.G. Aravitska, L.M. Sheremet, S.I. Danylchenko. developed a program of physical therapy to correct the functional status of the temporomandibular joint in arthrosis. The program included therapeutic exercises, in

particular exercises with support and stretching, aimed at mimic and masticatory muscles, neck and cervical collar zone muscles, with self-monitoring of symmetry and correctness of their performance in front of a mirror (three times a week). It also included 10 sessions of paraffin therapy (local applications to the TMJ area) before therapeutic exercises at the beginning of the program, 10 massage sessions of the area of the masticatory muscles, TMJ, neck and cervical collar zone, 10 sessions of post-isometric relaxation of the masticatory muscles and neck muscles. In addition, kinesiological taping of the TMJ area, masticatory muscles, and neck was used. The patient was also taught about the correction of daily motor and functional load on the joint, including the limitation of wide opening of the mouth, prolonged chewing and other recommendations, such as the elimination of bad habits (clicking seeds, nuts, holding objects with the teeth, etc.) (Aravitska, 2021).

The goal of physical therapy in patients with arthrosis of the temporomandibular joint is to reduce the load on the joint, as well as to eliminate and reduce such manifestations as pain, synovitis, and myalgia, in order to improve the function of the joint. Also important goals are stimulation and activation of metabolic processes in cartilage and bone tissues, normalization of blood flow and improvement of quality of life.

The use of physical therapy in the main group statistically significantly improved the functional activity of the jaw area and the functioning of the temporomandibular joint. This was manifested in a decrease in the number of people who complained about pathological sounds during jaw movements and their auscultatory detection, a decrease in discomfort during chewing, and also in an increase in the size of the mouth opening.

Thus, physical therapy significantly improves the functional capacity of the temporomandibular joint in the complex recovery of patients with arthrosis, compared to monotherapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

In recent years, the utilization of laser therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders (TMD) has gained increasing attention due to its potential therapeutic benefits. Low-level laser therapy (LLLT), also known

as photobiomodulation therapy, involves the application of low-intensity lasers to target tissues, aiming to reduce pain, inflammation, and promote tissue healing. Here, we discuss the current evidence regarding the use of laser therapy in the management of TMD.

Several studies have investigated the efficacy of laser therapy as an adjunctive treatment modality for TMD, showing promising results in alleviating symptoms and improving functional outcomes. LLLT has been shown to exert anti-inflammatory effects by reducing pro-inflammatory cytokines and modulating immune responses in the temporomandibular joint. Additionally, laser therapy has been reported to enhance tissue repair mechanisms, stimulate collagen synthesis, and improve microcirculation, contributing to the resolution of TMJ dysfunction.

One of the key advantages of laser therapy is its noninvasive nature and minimal risk of adverse effects, making it a safe option for patients with TMD, including those who may not tolerate conventional treatments or medications. Moreover, laser therapy can be easily administered in outpatient settings, offering convenience and accessibility for patients seeking alternative or complementary therapies for TMD.

However, despite the growing interest in laser therapy for TMD, there is still a need for well-designed randomized controlled trials and systematic reviews to establish its efficacy and optimal treatment parameters. Variability in laser parameters, such as wavelength, power density, treatment duration, and frequency, among studies makes it challenging to draw definitive conclusions regarding its effectiveness in TMD management.

Furthermore, the mechanism of action underlying laser therapy in TMD remains to be fully elucidated, and its long-term effects and durability of treatment outcomes warrant further investigation. Additionally, the cost-effectiveness of laser therapy compared to other conventional treatments for TMD needs to be evaluated to inform clinical decision-making and healthcare resource allocation.

In conclusion, while laser therapy holds promise as a noninvasive and potentially effective treatment modality for TMD, further research is needed to establish its efficacy, safety, and optimal use in

clinical practice. Collaborative efforts between researchers, clinicians, and healthcare policymakers are essential to advance our understanding of laser therapy in TMD management and its integration into comprehensive treatment approaches for this complex condition.

Conclusions

These studies and publications have revealed the great importance of physical therapy for temporomandibular joint (TMJ) injuries. The analysis of the available data allows us to define this method as effective and justified in the context of restoring joint functions and improving the quality of life of patients.

Research indicates that physical therapy helps reduce pain, restore mobility, and promote tissue regeneration in the temporomandibular joint. Special attention should be paid to the effect of physical therapy on the masticatory muscles, since the dysfunction of this element is crucial in pathological processes in TMJ.

Therefore, taking into account the obtained results, it can be concluded that the use of physical therapy in the treatment of lesions of the temporomandibular joint is a promising

and effective direction. Additional research and development in these areas and may contribute to further optimization of physical therapy methods and improvement of treatment outcomes for patients with similar problems.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Consent to publish

Consent for publication of this work has been obtained from all patients relevant to your manuscript.

ORCID ID and authors contribution

[0009-0000-6094-5119](https://orcid.org/0009-0000-6094-5119) (B, C, D) Kosharna Anastasiia

[0000-0003-0815-6950](https://orcid.org/0000-0003-0815-6950) (A, C, D, F) Khudetsky Igor

[0009-0001-0089-1697](https://orcid.org/0009-0001-0089-1697) (C, D, E) Mykhalchenko Serhii

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

REFERENCES

- Aravitska, M. G., Sheremeta, L. M., Danylchenko, S. I., & Dovgan, O. V. (2021). EFFECTIVENESS OF PHYSICAL THERAPY IN CORRECTION OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE TEMPO-MANDIBULAR JOINT IN ARTHRITIS.
- Armijo-Olivo, S., Pitance, L., Singh, V., Neto, F., Thie, N., & Michelotti, A. (2016). Effectiveness of Manual Therapy and Therapeutic Exercise for Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *Physical therapy*, 96(1), 9–25. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140548>
- Asquini, G., Pitance, L., Michelotti, A., & Falla, D. (2022). Effectiveness of manual therapy applied to craniomandibular structures in temporomandibular disorders: A systematic review. *Journal of oral rehabilitation*, 49(4), 442–455. <https://doi.org/10.1111/joor.13299>
- Drohomyretska, M. S., & Mirza, R. O. (2018). Clinical neuromuscular diagnosis and prevention of complications in the treatment of temporomandibular joint disc dislocation that cannot be repositioned. *Modern dentistry*, (3), 78–85.
- Gauer, R. L., & Semidey, M. J. (2015). Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders. *American family physician*, 91(6), 378–386.
- Makeev, V. F., Rybert, Y. O., Shibinsky, V. Ya., Klyuchkovska, N. R., & Kirmanov, O. S. (2020). Features of occlusion therapy for functional disorders of the temporomandibular joints. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*, 20(3 (71)), 249–257.
- Ozhogan, Z. R., Krokhal, A. V., & Ozhogan, R. Z. CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH DISEASES OF THE TEMPO-MANDIBULAR JOINTS. *INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN MODERN DENTISTRY*, 118.
- Shimada, A., Ishigaki, S., Matsuka, Y., Komiyama, O., Torisu, T., Oono, Y., Sato, H., Naganawa, T., Mine, A., Yamazaki, Y., Okura, K., Sakuma, Y., & Sasaki, K. (2019). Effects of exercise therapy on painful temporomandibular disorders. *Journal of oral rehabilitation*, 46(5), 475–481. <https://doi.org/10.1111/joor.12770>
- Tabaka, K. I., Stelmakh, H. O., & Bakaluk, T. G. (2019). NEW APPROACHES TO THE APPLICATION OF PHYSICAL REHABILITATION METHODS IN YOUNG PATIENTS WITH TEMPO-MANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION. *Nursing*, (1), 37–39.

Zhang, L., Xu, L., Wu, D., Yu, C., Fan, S., & Cai, B. (2021). Effectiveness of exercise therapy versus occlusal splint therapy for the treatment of painful temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 10(6), 6122–6132. <https://doi.org/10.21037/apm-21-451>

Фізична терапія при ураженнях скронево-нижньощелепного суглобу

Кошарна Анастасія¹, Худецький Ігор², Михальченко Сергій³

¹ Студентка НТУУ «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», м.Київ, Україна

² Кафедра біобезпеки і здоров'я людини НТУУ «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», м.Київ, Україна

³ ДУ НПСХ ім. М. Амосова, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Kosharna Anastasiia

E-mail: stacie.ayk@gmail.com

Анотація: травми скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) створюють значні проблеми для благополуччя пацієнтів і вимагають комплексної стратегії лікування. Фізична терапія стала життєво важливим компонентом у лікуванні травм СНЩС, і її ефективність все більше визнається в клінічній практиці. У цьому огляді представлено ретельний аналіз фізіотерапевтичних втручань при травмах СНЩС, зосереджуючись на їх ролі у відновленні функції суглобів і покращенні результатів лікування пацієнтів. Крім того, у цьому огляді досліджуються нові тенденції та майбутні напрямки фізіотерапії СНЩС, включаючи досягнення в технології та нові методи лікування. Завдяки синтезу поточних досліджень і клінічних доказів огляд досліджує різні методи фізичної терапії, включаючи вправи, техніки мануальної терапії та програми навчання пацієнтів. Крім того, в огляді обговорюються механізми дії, що лежать в основі фізіотерапевтичних втручань, і їх вплив на рухливість СНЩС, зменшення болю та загальну якість життя. Підкреслюється актуальність фізичної терапії в мультидисциплінарному підході до лікування травми СНЩС, підкреслюючи її потенціал для доповнення до інших методів лікування, таких як фармакотерапія та хірургічні втручання. Крім того, огляд розглядає міркування щодо оптимізації протоколів фізіотерапії, включаючи відбір пацієнтів, тривалість лікування та досвід терапевта. Загалом, цей огляд підкреслює важливість фізіотерапії в комплексному лікуванні травм СНЩС і дає уявлення про її застосування для клініцистів і дослідників.

Також розглядаються міркування щодо догляду, орієнтованого на пацієнта, і спільного прийняття рішень, визнаючи важливість індивідуальних планів лікування, адаптованих до вподобань і цілей пацієнта. Надаючи вичерпний огляд фізичної терапії травм СНЩС, цей огляд має на меті поінформувати клініцистів, дослідників і політиків про зміну ландшафту лікування СНЩС і сприяти науково-обґрунтованій практиці для покращення результатів і якості життя пацієнтів.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, м'язи, патологія, поширеність, методи фізичної терапії



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: 615.825:616.127-005.8-085

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.111-117](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.111-117)

Received: November 09, 2023

Accepted: February 13, 2024

Аналіз традиційних програм фізичної терапії після інфаркту міокарда з використанням підходів доказової медицини

Хвесик Лариса¹, Антонова-Рафі Юлія²

¹ Магістр 2 курсу, кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна

² К.т.н., доцент, каф. біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Khvesyk Larisa

E-mail: hvesiklarisa@gmail.com

Анотація: у даному дослідженні вивчені групи пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, після чого проходили різні програми фізичної терапії. Для того щоб оцінити ефективність програм фізичної терапії пацієнтів після інфаркту міокарда, було проведено емпіричне дослідження, в якому взяли участь 10 пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда і перебували у фазі відновлення, та яких ми спостерігали на базі Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України». Було застосовано наступні методи фізичної терапії: терапевтичні вправи, дозовану ходьбу, дихальну гімнастику, лікувальну гімнастику, масаж. В ході вирішення завдань роботи виявлено і доведено ефективність індивідуального та комплексного підходів при побудові індивідуальних програм фізичної терапії для пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда. Акцентовано увагу на тому, що порівняно з використанням групових програм, індивідуальний підхід у програмі фізичної терапії дозволяє уникнути можливих несприятливих результатів для кожного пацієнта, що переніс інфаркт міокарда.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, інфаркт міокарда, методи фізичної терапії, доказова медицина, фізичні вправи, дихальні вправи, масаж.

Вступ

На початку XXI століття серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ) через їх широку поширеність, тяжкість наслідків для життя та здоров'я залишаються найважливішою медико-соціальною проблемою галузі охорони здоров'я всіх високорозвинених країн. В Україні смертність від ССЗ постійно зростає, на її частку припадають понад 60% від числа всіх випадків смерті. Так, в нашій державі що-

року внаслідок хвороб серця помирає близько 460 000 людей (Чеховська, М., 2016).

Найчастіше смертність пацієнтів з ССЗ пов'язана з ішемічною хворобою серця (далі – ІХС), а саме інфарктом міокарда та хронічною серцевою недостатністю (Mahlovanuu, A. et al., 2019).

Інфаркт міокарда – це некроз серцевого м'яза, пов'язаний з порушеннями коронарного кровопостачання, яке виникає в переважній

більшості випадків внаслідок атеротромбозу. Механічна реваскуляризація міокарда є ефективнішим і безпечнішим способом поліпшення стану хворих з інфарктом міокарда порівняно з тривалою медикаментозною терапією, проте ризик ранніх ускладнень кардіохірургічних втручань залишається високим. Зважаючи на це, цінну роль відіграють немедикаментозні методи лікування інфаркту міокарда (Дац Д. та ін. 2023).

Численні публікації свідчать про те, що у повсякденній лікарській практиці приділяється недостатня увага питанням відновного лікування хворих на інфаркт міокарда після виписки зі стаціонару. Недооцінюються методи фізичної терапії, дієтотерапії, психологічної адаптації. Попри це, раціональним шляхом підвищення якості медичної допомоги хворим після інфаркту міокарда, а також запобігання або мінімізації виникнення ускладнень у результаті перенесеного гострого інфаркту міокарда є вдосконалення фізичної терапії шляхом пошуку та аналізу ефективності існуючих програм фізичної терапії після інфаркту міокарда з використанням підходів доказової медицини. Важливою проблемою зарубіжної та вітчизняної медицини є факт низької прихильності пацієнтів з інфарктом міокарда до заходів фізичної терапії, які є основою вторинної профілактики (Григус, І. та ін., 2018).

У різноманітних програмах фізичної реабілітації бере участь дуже мала кількість пацієнтів з ІХС, проте ефективність лікування хворих з перенесеним інфарктом міокарда багато в чому залежить від якості проведення реабілітаційних заходів, результативність яких пов'язана з рівнем комплаєнтності.

Низький рівень комплаєнтності пацієнтів після інфаркту міокарда не дозволяє оптимізувати вплив на фактори ризику, що постійно модифікуються (куріння, зловживання алкоголем, малорухливий спосіб життя, порушення в прийомі рекомендованих препаратів, боротьба зі стресом тощо). Ризик летальності для некомплаєнтних пацієнтів протягом одного року після інфаркту міокарда за різними оцінками підвищується у 2-3 рази.

З огляду на викладене вище, реабілітація хворих після інфаркту міокарда набуває важ-

ливого соціально-економічного значення. Попри це, у повсякденній практичній діяльності констатується недостатня увага лікарів до проблем фізичної реабілітації хворих.

Однак, раціональним шляхом підвищення якості медичної допомоги хворим після інфаркту міокарда, а також запобігання або мінімізації виникнення ускладнень у результаті перенесеного гострого інфаркту міокарда є вдосконалення фізичної терапії шляхом пошуку та аналізу ефективності існуючих програм фізичної терапії після інфаркту міокарда з використанням підходів доказової медицини (Григус, І. та ін., 2018).

Попри це, досліджень, присвячених аналізу традиційних програм фізичної терапії після інфаркту міокарда з використанням підходів доказової медицини, фактично не проводилося, що визначає актуальність порушеної у даній статті проблематики.

Мета

Здійснити аналіз ефективності традиційних програм фізичної терапії після інфаркту міокарда з використанням підходів доказової медицини.

Матеріали та методи

Написання статті складалося з 2 етапів – теоретичного та експериментального. Теоретичний етап дослідження присвячений збору та аналізу літературних даних про різні методичні підходи до фізичної терапії осіб, які перенесли інфаркт міокарда, та їх вплив на якість життя.

Пошук літератури за темою статті здійснено в базах даних Medline, у повнотекстовій базі журналів видавництва Wiley на платформі Wiley Online Library та видавництва Elsevier, науковій електронній бібліотеці Elibrary.

Емпіричний етап виконано із застосуванням двох базових гносеологічних методів – наукового спостереження та експерименту. Завданням наукового спостереження стало вивчення особливостей фізичної терапії хворих, які перенесли інфаркт міокарда, за допомогою групового та індивідуального підходів та їхнього впливу на якість життя пацієнтів.

Емпіричне дослідження проводилося на базі Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України». За

інформованою згодою в дослідженні взяли участь 10 осіб, що перенесли інфаркт міокарда і перебували у фазі відновлення.

Вихідні дані класу тяжкості, фізичної активності дозволили розділити всіх пацієнтів ($n=10$, середній вік – 62 роки, 4 (40%) – чоловіки, 6 (60%) – жінки) за двома ступенями тяжкості, які визначаються на 2-3-й день хвороби. В основу поділу покладені розміри некрозу і важкість ускладнень. Враховувався також вік, наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі і цукрового діабету. В подальшому бралися до уваги також електрокардіографічні показники. Отже, групи були зіставні за віком, статтю, локалізацією первинного інфаркту міокарда, класом тяжкості, рекомендованою фізичною терапією тощо.

Основними критеріями включення до дослідження були:

- ▶ наявність документованого інфаркту міокарда давністю не менше 21 дня;
- ▶ стабілізація гемодинамічних показників;
- ▶ стабілізація стенокардії.

Критеріями виключення з дослідження вважалися:

- гострий період інфаркту міокарда;
- нестабільна (прогресуюча) стенокардія;
- часті напади стенокардії;
- рецидивуючий перебіг інфаркту міокарда;
- артеріальна гіпертонія із стабільним підвищенням артеріального тиску: діастолічного >110 мм рт. ст. та/або систолічного >180 мм рт. ст.;
- тяжкий атеросклероз периферичних артерій з клінічними проявами;
- ускладнені форми варикозного розширення вен (тромбофлебії, флеботромбози);
- захворювання опорно-рухового апарату з вираженими обмеженнями фізичних навантажень;
- тяжка супутня патологія, що вимагає медикаментозної корекції.

Перед включенням пацієнта до програми фізичної терапії дотримувалися наступних умов:

1. Підйом сходами не менше ніж на 1 поверх (2 прольоти) без нападу стенокардії та наростання ознак серцевої недостат-

ності, при адекватній реакції серцево-судинної системи.

2. Ходьба по прямій не менше 1 км (сумарно протягом дня) без нападів стенокардії та симптомів серцевої недостатності.
3. Вихідна потужність навантаження на велоергометрі не менше 25 Вт.

До протоколу проведення фізичних тренувань включали пацієнтів при стабільному клінічному стані, які не мають ЕКГ ознак, що перешкоджають проведенню фізичних тренувань. Аналізували наявність та відсутність ускладнень інфаркту міокарда, побічні та несприятливі ефекти терапії, частоту нападів стенокардії. Толерантність до фізичних навантажень оцінювали за тестом шестихвилинної ходьби та якості життя – за опитувальником Minnesota Living with HEART Failure Questionnaire (MLHFQ) при надходженні пацієнтів до Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» та при виписці через 24 дні після первинного інфаркту міокарда.

Статистичні розрахунки проводили на персональному комп'ютері з допомогою програмного пакету Medstat (Лях, Ю. та ін., 2017). Для оцінки показників застосовувалися параметричні (Стьюдента) та непараметричні критерії (Вілкоксона, Манна-Уїтні).

У ході експериментального етапу проведено порівняння ефективності різних традиційних програм фізичної терапії після інфаркту міокарда з використанням підходів доказової медицини в умовах, що вивчаються.

Планування та проведення експериментальної частини було засноване на засадах біоетики та якісної клінічної практики. Висновки зроблено виходячи з результатів, отриманих під час спостережень та експериментів, оброблених методами статистики.

Результати

Досліджуючи наукові джерела із проблеми фізичної терапії хворих на інфаркт міокарда, визначено актуальність і основні напрями порушеної проблеми. В Державній установі «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» проводили аналіз медичної документації (історії хвороби), опитування тощо.

В даний час до Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я

України» часто направляються пацієнти з постінфарктною стенокардією, серцевою недостатністю II–III функціонального класу, яким не завжди проводиться коронарографія та хірургічна ревазуляризація міокарда. Слід зазначити, що і поняття постінфарктна реабілітація інфаркту міокарда не завжди відповідає вимогам у зв'язку з вимушеними обмеженнями фізичної терапії, а відновний етап до певної міри виконує функції лікувального закладу. Ймовірно, цей факт не слід вважати негативним, оскільки в умовах спеціалізованого закладу фізичної реабілітації можливості підбору консервативної терапії та адекватних програм фізичної терапії дозволяють щодня контролювати стан пацієнта. Так, за нашими даними більше 60% хворих потребували корекції призначеної в стаціонарі терапії, і пов'язано це, перш за все, з розширенням рухової активності. Традиційна медикаментозна терапія зазвичай не ставить перед собою завдання безпосереднього втручання в енергетичні процеси в серцевому м'язі, незважаючи на той факт, що порушення енергетичного метаболізму є основою ішемічного пошкодження міокарда.

Збір анамнезу полягав у зборі скарг пацієнтів щодо самопочуття, серцево-судинної системи, перенесених захворювань. В процесі опитування установлювали наявність скарг, які мають місце під час захворювань серця. Детально з'ясовували локалізацію болю, специфіку, часовий період виникнення, інтенсивність, іррадіацію, зв'язок із фізичним навантаженням.

Під час фізичної терапії хворих, що перенесли інфаркт міокарда, в Державній установі «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України» ми застосували наступні методи: лікувальна фізкультура, дозовану ходьбу, дихальну гімнастику, лікувальну гімнастику, масаж.

Протягом усього періоду фізичної терапії фізичне навантаження змінюється за рахунок зміни висхідного положення (лежачи, сидячи,

стоячи) залежно від клінічних даних стану хворого (Бучковська, А. та ін., 2017).

Враховувалося також і те, що пацієнти після інфаркту міокарда більш чутливі до фізичного навантаження на відміну від практично здорових людей, адже в них суттєво знижена толерантність до навантажень (Дац, І. та ін., 2023).

Перед тим, як приступити безпосередньо до апробації програм фізичної терапії пацієнтів із цією патологією, нами було детально проаналізовано стан їхньої серцево-судинної системи. Всі хворі були поділені на 2 ступені важкості, які визначаються на 2-3-й день хвороби. В основу класифікації покладені розміри некрозу і важкість ускладнень. Враховувався також вік, наявність артеріальної гіпертензії в анамнезі і цукрового діабету. В подальшому бралися до уваги також електрокардіографічні показники (Підкопай, Д. та ін., 2018).

З наведених у таб. 1 даних видається можливим зробити висновок про те, що 5 хворим (100%) на інфаркт міокарда із зубцем Q на стаціонарному етапі лікування ми застосовували такі засоби фізичної терапії, як: дозована ходьба, дихальна і лікувальна гімнастика. Всі 5 пацієнтів займалися лікувальною фізкультурою, 3 пацієнтам (60%) було проведено лікувальний масаж.

Як свідчать дані, наведені в таб. 2, по відношенню до 4 хворих (100%) на інфаркт міокарда без зубця Q було застосовано наступні засоби фізичної терапії: лікувальна та дихальна гімнастика, лікувальна фізкультура, дозована ходьба. 3 пацієнтам, що становить 75% від загального числа хворих, ми проводили масаж, у решти були протипоказання для масажу.

Зафіксувавши дані, які викладені в таб. 3, можна побачити, що 1 пацієнт (100%) займався дихальною і лікувальною гімнастикою, дозованою ходьбою. Комплекс інших засобів фізичної терапії, враховуючи важкість стану, не реалізовувався.

Таблиця 1. Використання засобів фізичної терапії (ІМ великовогнещевий із зубцем Q; n = 5) (%)

Тип інфаркту	Дихальна гімнастика		Лікувальна гімнастика		Масаж		Лікувальна фізкультура		Дозована ходьба	
	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%
ІМ із зубцем Q	5	100	5	100	3	60	5	100	5	100

Таблиця 2. Використання засобів фізичної терапії (ІМ дрібновогнищевий без зубця Q; n=4) (%)

Тип інфаркту	Дихальна гімнастика		Лікувальна гімнастика		Масаж		Лікувальна фізкультура		Дозована ходьба	
	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%
ІМ без зубця Q	4	100	4	100	3	75	4	100	4	100

Таблиця 3. Використання засобів фізичної терапії (повторний ІМ; n=1) (%)

Тип інфаркту	Дихальна гімнастика		Лікувальна гімнастика		Масаж		Лікувальна фізкультура		Дозована ходьба	
	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%	абс ч.	%
Повторний ІМ	1	100	1	100	-	-	-	-	1	100

Після впроваджених заходів фізичної терапії можна побачити те, що покращення самопочуття пацієнтів найяскравіше виражено в групі хворих на дрібновогнищевий інфаркт міокарда: у пацієнтів зникли болі в ділянці серця, не виражалась абдомінальна форма інфаркту міокарда. Також зменшилося число пацієнтів з болями за грудиною, загальною слабкістю. З-поміж пацієнтів із дрібновогнищевим інфарктом міокарда до впровадження заходів фізичної терапії болі за грудиною виявлялись у більш ніж половини пацієнтів, а після фізичної реабілітації – у жодного. У пацієнтів із дрібновогнищевим інфарктом міокарда (4 осіб) до проведення фізичної реабілітації всі хворі (100%) мали різного роду скарги, а після фізичної терапії їх мав лише один хворий.

Після цього нами було проведено статистичні обчислення достовірності даних показників за величиною M (середня величина) та похибки середньої величини (m) за формулою коефіцієнту Ст'юдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 - m_2^2}}$$

В результаті цього, проведеними статистичними розрахунками було доведено статистичну достовірність отриманих показників. Серед числа пацієнтів із дрібновогнищевим інфарктом міокарда одужання відбулося у більшій кількості хворих ($p < 0,01$).

Отже, в ході проведеного дослідження було проаналізовано і доведено ефективність комплексного використання засобів фізичної терапії та індивідуальних занять. Суттєво

зменшилось число хворих із болями в ділянці серця та симптомами загальної слабкості, як серед пацієнтів з дрібновогнищевим, так і з-поміж пацієнтів із великовогнищевим інфарктом міокарда. Проте побутує думка про те, що фізична активність є одним із факторів появи ІХС, тому лікування фізичними вправами завжди потрібно проводити суворо індивідуально, попередньо визначивши оптимальні дози фізичного навантаження, що є основою ефективної реабілітації для хворих на інфаркт міокарда (Індика, С. та ін., 2014).

Окрім того, хворих варто навчити елементарних способів самоконтролю, вони повинні знати особливості адекватної реакції на фізичне навантаження (Чеховська, М., 2015).

Важливо також зазначити, що дослідження Hansen D, et al. (2010) та Sakalaki M, et al. (2019) показали, що довгострокові програми фізичної терапії (понад 2 роки) після інфаркту міокарда дають менш оптимістичні результати, ніж програми перших 12 місяців, за рахунок зниження комплаєнтності пацієнтів, що асоціюється з підвищенням ризику смерті та повторних госпіталізацій. У зв'язку з цим, плануючи тривалі програми фізичної терапії, варто враховувати готовність пацієнтів довгостроково дотримуватися рекомендацій реабілітаційної команди.

Висновки

Результати проведеного дослідження дають підстави об'єктивно вважати, що застосування медикаментозної терапії у поєднанні з різними програмами фізичної терапії є одним із найефективніших та найпотужніших засобів

відновного лікування хворих після інфаркту міокарда, а також слугує досягненню суттєвого покращення загального самопочуття пацієнта.

У процесі дослідження ідентифіковано типи інфаркту міокарда за ступенем важкості перебігу: дрібновогнищевий інфаркт міокарда виявлено у 40% пацієнтів, великовогнищевий – у 50% хворих, у 10% виявлено повторний інфаркт міокарда. За наслідками проведеного в межах даної статті дослідження доведено ефективність індивідуальних занять та комплексного використання програм фізичної терапії. Суттєво зменшилася кількість хворих із болями в ділянці серця та симптомами загальної слабкості як серед пацієнтів з дрібновогнищевим, так і з-поміж пацієнтів із великовогнищевим інфарктом міокарда. Отримано статистично достовірну різницю показників у двох групах хворих ($p < 0,01$). Відповідно до критеріїв доказової медицини показано, що програми фізичної терапії, засновані на застосуванні індивідуального підходу до пацієнтів, ефективніші за аналогічні програми з груповим методом фізіотерапії. Порівняно з використанням групових програм, індивідуальний підхід у програмі

фізичної терапії дозволяє уникнути можливих несприятливих результатів для кожного пацієнта, що переніс інфаркт міокарда.

Таким чином, реалізовані традиційні програми фізичної терапії після інфаркту міокарда виявилися доволі ефективними, що дає усі підстави їх рекомендувати.

Фінансування

Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0009-5915-9474](https://orcid.org/0009-0009-5915-9474) (A, B, D) Khvesyuk Larysa

[0000-0002-9518-4492](https://orcid.org/0000-0002-9518-4492) (C, E, F) Antonova-Rafi Yuliya

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

ЛІТЕРАТУРА

Бучковська А., Свистун Ю. Фізичне виховання молоді як запорука здоров'я нації. *Проблеми здоров'я в Україні та Польщі*. Львів, 2017. С. 68-74.

Григус І., Брега Л. Фізична терапія в кардіології: навч. посіб. нац. ун-т вод. госп-ва та природокористування. Рівне, 2018. 268 с.

Індика С, Белікова Н. Особливості показників якості життя у хворих після інфаркту міокарда під впливом програми фізичної реабілітації в домашніх умовах. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. 2014. № 3 (27). С. 83-87.

Лях Ю., Гур'янов В., Грицай О. Комп'ютерна техніка та методи математичної статистики. Науково-доказова практична діяльність у фізичній терапії: метод. рек. для самостійної підготовки до практ. занять. Луцьк, 2017. 97 с.

Підкопай Д., Короваєв О. Методичні особливості фізичної реабілітації після великовогнищевого інфаркту міокарда на стаціонарному. *Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології*. 2018. № 2. С. 34-42.

Фізична терапія при захворюваннях внутрішніх органів: навч. посіб. для студ. 4 курсу мед. ф-ту з навч. дисципліни «Основи фізичної терапії та ерготерапії», спец. 227 Фізична терапія, ерготерапія / уклад.: Д. Дац, С. Канигіна, О. Черепок, Н. Волох. Запоріжжя: ЗДМУ, 2023. 196 с.

Чеховська М. Комплаєнс як запорука позитивного ефекту у процесі фізичної реабілітації. *Сучасні тенденції у практиці й освіті з фізичної терапії*: тези доп. Міжнар. наук. семінару. Львів, 2016. С. 71-73.

Чеховська М. Серцева недостатність у дітей як актуальна проблема фізичної реабілітації. *Фізична активність, здоров'я і спорт*. 2015. № 4(22). С. 49-58.

Elibrary. URL: <https://elibrary.com.ua>

Elsevier. URL: <https://www.sciencedirect.com>

Hansen D, Dendale P, Raskin A, et al. Long-term effect of rehabilitation in coronary artery disease patients: randomized clinical trial of the impact of exercise volume. *Clin Rehabil*. 2010; 24:319-27. doi:10.1177/0269215509353262.

Mahlovanuy A., Hrynovets V. Principles of physical rehabilitation in medicine. Lviv, 2019. P. 70-85.

Medline. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Sakalaki M, Barywani S, Rosengren A, et al. Determinants of suboptimal long-term secondary prevention of acute myocardial infarction: the structural interview method and physical examinations. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):243. doi:10.1186/s12872-019-1238-5.

Wiley Online Library. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/>

Analysis of traditional physical therapy programs after myocardial infarction using evidence-based medicine approaches

Khvesyuk Larysa¹, Antonova-Rafi Yuliia²

¹ Student, Department of biosecurity and human health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

² Candidate of technical sciences, associate professor, docent Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

Address for correspondence:

Khvesyuk Larysa

E-mail: hvesiklarisa@gmail.com

Abstract: *myocardial infarction is heart muscle necrosis associated with coronary blood supply disorders, which occurs in the vast majority of cases as a result of atherothrombosis. Mechanical revascularization of the myocardium is a more effective and safer way to improve the condition of patients with myocardial infarction compared to long-term drug therapy, but the risk of early complications of cardiac surgery remains high. Considering this, non-pharmacological methods of treatment of myocardial infarction play a valuable role. Numerous publications testify to the fact that in everyday medical practice insufficient attention is paid to the issues of recovery treatment of patients with myocardial infarction after discharge from the hospital. The methods of physical therapy, diet therapy, and psychological adaptation are underestimated. Despite this, a rational way to improve the quality of medical care for patients after a myocardial infarction, as well as to prevent or minimize the occurrence of complications as a result of an acute myocardial infarction, is to improve physical therapy by finding and analyzing the effectiveness of existing physical therapy programs after a myocardial infarction using evidence-based medicine approaches. In this study, groups of patients who suffered a myocardial infarction and underwent various physical therapy programs were studied. In order to evaluate the effectiveness of physical therapy programs for patients after a myocardial infarction, an empirical study was conducted, in which 10 patients who suffered a myocardial infarction and were in the recovery phase, and who were observed at the State Institution «Heart Institute of the Ministry of Health». The following methods of physical therapy were used: therapeutic exercises, dosed walking, respiratory gymnastics, therapeutic gymnastics, massage. In the course of solving the tasks of the work, the effectiveness of individual and complex approaches in building individual programs of physical therapy for patients who suffered a myocardial infarction was revealed and proven. Attention is focused on the fact that compared to the use of group programs, an individual approach in the physical therapy program allows avoiding possible adverse results for each patient who has suffered a myocardial infarction.*

Keywords: [Cardiovascular Diseases](#), [Myocardial Infarction](#), [Physical Therapy Modalities](#), [Evidence-Based Medicine](#), [Exercise](#), [Breathing Exercises](#), [Massage](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-092.19:557.112.82:613.24](477)»364»
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.118-124](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.118-124)

Received: January 21, 2024

Accepted: February 28, 2024

Оцінка якості життя хворих на целиакію та непереносимість глютену без целиакії на безглютеновій дієті до та під час війни в Україні

Денесюк Олег, Губська Олена

Кафедра терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології інституту післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Denesyuk Oleg

E-mail: oleg.denesiuk@gmail.com

Анотація: необхідність дотримуватися безглютенової дієти людям із целиакією та непереносимістю глютену без целиакії – є серйозним фактором впливу на самопочуття людей. Вони відчувають соціальний, економічний, медичний (відсутність альтернативного методу лікування) тиск. Метою дослідження було дослідити та порівняти якість життя та прихильність до безглютенової дієти хворих на целиакію та непереносимість глютену в Україні до повномасштабного вторгнення та під час. В дослідження увійшло 24 дорослі особи, з яких 15 хворі на целиакію та 9 – на непереносимість глютену без целиакії. На момент зарахування до дослідження були зібрані демографічні дані (вік та стать) та клінічні характеристики пацієнтів, симптоми, проведений контроль антитіл IgA (tTG-IgA) для визначення активності захворювання. Усім учасникам було запропоновано заповнити анкету якості життя специфічну для целиакії Celiac Disease Quality of Life Measure (CD-QoL) – опитувальник, який допомагає оцінити вплив целиакії та дотримання безглютенової дієти на якість життя людини. Крім того, якість дотримання безглютенової дієти оцінювалася за допомогою опитувальника Biagi. Це дослідження показало, що пацієнти з целиакією та непереносимістю глютену без целиакії в Україні мають низьку якість життя на безглютеновій дієті за результатами опитувальника CD-QoL. Середній загальний бал CD-QoL становив $68,54 \pm 2,5$. У деталях оцінка підшкали дисфорії становила $15,7 \pm 0,5$, оцінка підшкали харчових обмежень – $30,3 \pm 1,3$, оцінка підшкали занепокоєння власним здоров'ям – $17,3 \pm 0,8$, а оцінка підшкали відчуття неадекватності лікування – $5,3 \pm 0,4$. При порівнянні між собою чоловіків та жінок, хворих на целиакію та НГБЦ, пацієнтів старіше 35 років та молодшими за 35 років, пацієнтів з позитивними антитілами до tTG-IgA та негативними, переїжджаючими, непереїжджаючими особами та за терміном перебування на БГД, не спостерігалось статистично значущої різниці залежності ($p > 0,05$). Але ми хотіли б відмітити, що у пацієнтів чоловічої статі, спостерігається тенденція до кращої ЯЖ в порівнянні з суб'єктами жіночої статі ($p = 0,07$, таблиця 2). Також тенденція до вищих балів за опитувальником CD-QoL була у пацієнтів молодших за 35 років, порівняно з тими, хто були старшими 35 років ($p = 0,06$) та пацієнтами з позитивними антитілами tTG-IgA та негативними tTG-IgA ($p = 0,07$). На нашу думку, різниця могла б вийти достовірною за умов залучення більшої кількості досліджуваних осіб. При порівнянні результатів опитувальника CD-QoL до повномасштабного вторгнення в Україні та під час війни виявлено достовірне зниження якості життя за шкалою CD-QoL порівняно з періодом до повномасштабного вторгнення ($p = 0,000001$). Беручи до уваги ці результати, ми вважаємо, що опитувальник

CD-QoL слід використовувати в клінічній практиці для оцінки якості життя пацієнтів з целиакією та непереносимістю глютену без целиакії. Це дає можливість виявити фактори, на які варто вплинути, щоб покращити прихильність до безглютенової дієти і виявити аспекти, які потребують психологічної підтримки, якщо це необхідно. Повномасштабна війна, яка розпочалася в Україні в лютому 2022 року, негативно вплинула на якість життя пацієнтів з глютенчутливими захворюваннями. Зокрема, ми вважаємо, що пацієнти, що є старшими 35 років та пацієнти, які неякісно дотримуються безглютенової дієти, потребують додаткової уваги.

Ключові слова: безглютенова дієта, глютен, дієтотерапія, целиакія, якість життя

Вступ

Целиакія – це аутоімунне захворювання, що виникає у генетично схильних осіб та характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітиннопосередкована ентеропатія) на тлі впливу глютену і лікується за допомогою пожиттєвої безглютенової дієти (БГД). Таким чином, споживання цього білка викликає імунологічну реакцію у осіб із генетичною схильністю, що призводить до запалення кишечника, а потім до атрофії ворсин, гіперплазії крипт (Catassi et al., 2022). Поширеність целиакії значно зросла за останні 10–25 років і становить приблизно 1% серед населення всього світу. Лікування целиакії включає передусім БГД, яка призводить до припинення аутоімунної реакції і сприяє відновленню слизової оболонки тонкого кишечника (Al-Toma, A et al., 2019). Низька прихильність до БГД піддає пацієнта ризику ускладнень і важчого перебігу захворювання. На жаль, жорстка прихильність до дієти передбачає серйозні обмеження та зміни у способі життя, які безпосередньо впливають на якість життя (ЯЖ) (Pinto-Sanchez, M. I., & Bai, J. C., 2019).

Непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) – це стан, що характеризується кишковими та позакишковими симптомами, пов'язаними з вживанням продуктів, що містять глютен, за відсутності целиакії та алергії на пшеницю. Це діагноз виключення і встановлюється лише при позитивній реакції на відміну глютену. Тому пацієнти хворі на НГБЦ також мають дотримуватися БГД для підтримки нормального стану здоров'я. (Barbaro et al., 2018). Люди хворі на целиакією та НГБЦ постійно зосереджені на необхідності дотримуватися дієти і можуть відчувати негативні емоції, такі як тривога, страх та

розчарування, уникають соціальних контактів або заходів, тому що вони можуть випадково вжити глютен. Крім дієти, інші фактори також пов'язані із гіршою ЯЖ у хворих на целиакію та НГБЦ, такі як вираженість клінічних проявів, стать, вік, коли встановили діагноз, у випадку України – повномасштабна війна, яка розпочалася в Україні в лютому 2022 року (Fuchs et al., 2018).

Мета

Дослідити та оцінити ЯЖ та прихильність до БГД у хворих на целиакію та НГБЦ в Україні до повномасштабного вторгнення та під час за допомогою опитувальників Celiac Disease Quality of Life Measure (CD-QoL) та опитувальника Viagi.

Матеріали та методи

В дослідження включені 24 дорослих особи, з яких 18 (75 %) мали целиакію та 6 (25 %) – НГБЦ, які є членами ВГО «Українська спілка целиакії». Збір крові для визначення антитіл IgA до тканинної трансглютамінази проходив протягом 2 тижнів, опитування за допомогою опитувальника CD-QoL та за опитувальником Viagi проводилося в червень-серпень 2022 року. Критерії включення: вік ≥ 18 років та діагноз целиакії, НГБЦ протягом принаймні 1 року на основі серологічного та гістологічного обстеження. Критерії виключення: неможливість заповнення анкет, значущі психіатричні діагнози (включаючи деменцію) та відмова від підписання форми інформованої згоди. Усі учасники були інформовані про характер, тривалість та мету дослідження. Дослідження було схвалено біоетичним комітетом досліджень Національного медичного університету імені О.О Богомольця. На момент зарахування були зібрані демографічні дані (вік та стать) та клінічні характеристики пацієнтів, такі як вік

встановлення діагнозу целиакія/НГБЦ, симптоми, контроль антитіл IgA (tTG-IgA). Усім учасникам було запропоновано заповнити шкалу якості життя, специфічну для целиакії (CD-QoL). Опитувальник CD-QoL – це перевірений інструмент для оцінки якості життя, пов'язаної із здоров'ям, який складається з 20 питань у 4 клінічно значущих вимірах (підшкала занепокоєння власним здоров'ям, підшкала дисфорії, підшкала харчових обмежень, підшкала відчуття неадекватності лікування целиакії). Кожен елемент був оцінений по 5-бальній шкалі Лікєрта, а загальні бали коливалися від 20 до 100, при цьому вищі бали відповідали кращій якості життя (Dorn et al., 2010). Крім того, рівень дотримання БГД оцінювався за допомогою опитувальника Віагі. Питання складені у вигляді алгоритму, і кінцевий бал складається з п'яти рівнів (0–4), які, з клінічної точки зору, можна об'єднати в три рівні. Пацієнти з балом 0 або 1 не дотримуються строгої БГД, тоді як пацієнти з балом 2 дотримуються БГД, але з помилками, які вимагають виправлення. Пацієнти з балом 3 або 4 дотримуються БГД. (Viagi et al., 2012).

Для обробки отриманих даних використовувався пакет прикладних програм “Statistica 10.0”. У роботі, при пошуку достовірності відмінності між групами використовувалася параметричний метод – t-критерій Ст'юдента для незалежних (незв'язаних) і залежних (зв'язаних) груп. При застосуванні даного критерію перевірялася нульова статистична гіпотеза Н0 про відсутність відмінностей груп. Після обчислення значення t за відповідними таблицями знаходили відповідну йому ймовірність p. Якщо в результаті розрахунків було отримане $p > 0,05$, то нульова гіпотеза про відсутність відмінностей груп за ознакою, що вивчається, не відхилялася. Якщо в результаті розрахунків було отримане $p < 0,05$, то нульова гіпотеза відхилялася, і приймалася альтернативна гіпотеза про існування відмінностей груп за ознакою, що вивчається.

Результати та обговорення

Середній термін перебування на БГД становив $5,5 \pm 1,6$ років. Під час включення в дослідження у 6 пацієнтів з целиакією спостерігалася незначне підвищення рівня антитіл tTG-IgA із середнім значенням $15,2 \pm 3,45$ Од/мл (нор-

мальна межа < 10). Згідно з опитувальником Віагі всі повідомили про суворе дотримання БГД – середній бал $3,3 \pm 0,3$, що свідчить про гарну прихильність до БГД. Частина учасників дослідження змінювали місце проживання після початку війни – 9 (змінювало), 15 (не змінювало).

Середній загальний бал CD-QoL становив $68,54 \pm 2,5$. У деталях оцінка підшкали дисфорії становила $15,7 \pm 0,5$, оцінка підшкали харчових обмежень – $30,3 \pm 1,3$, оцінка підшкали занепокоєння власним здоров'ям – $17,3 \pm 0,8$, а оцінка підшкали відчуття неадекватності лікування – $5,3 \pm 0,4$ (таблиця 1). Ми розділили загальну оцінку CD-QoL і кожен субпоказник на три тертили, щоб краще візуалізувати та представити результати опитувальника. 20 мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі (діапазон 44–77), що відповідає низькій якості життя, два – у другому тертилі (діапазон 78–88) і два – у третьому тертилі (діапазон 89–99). Нагадуємо, що чим вищий бал, тим краща якість життя.

Таблиця 1. Оцінка за опитувальником якості життя CD-QoL під час повномасштабної війни в Україні

CD-QoL (n=24)	M ± m
Загальний бал	68,4 ± 2,5
Підшкала дисфорії	15,7 ± 0,5
Підшкала харчових обмежень	30,3 ± 1,3
Підшкала занепокоєння власним здоров'ям	17,3 ± 0,8
Підшкала відчуття неадекватності лікування	5,3 ± 0,4

При порівнянні між собою чоловіків та жінок, хворих на целиакію та НГБЦ, пацієнтів старше 35 років та молодшими за 35 років, пацієнтів з позитивними антитілами до tTG-IgA та негативними, переїжджаючими, непереїжджаючими особами та за терміном перебування на БГД, не спостерігалася статистично значущої різниці залежності ($p > 0,05$). Але ми хотіли б відмітити, що у пацієнтів чоловічої статі, спостерігається тенденція до кращої ЯЖ в порівнянні з суб'єктами жіночої статі ($p = 0,07$, таблиця 2). Також тенденція до ви-

щих балів за опитувальником CD-QoL була у пацієнтів молодших за 35 років, порівняно з тими, хто були старшими 35 років ($p = 0,06$, таблиця 3) та пацієнтами з позитивними антитілами tTG-IgA та негативними tTG-IgA ($p = 0,07$, таблиця 2). На нашу думку, різниця могла б вийти достовірною за умов залучення більшої кількості досліджуваних осіб.

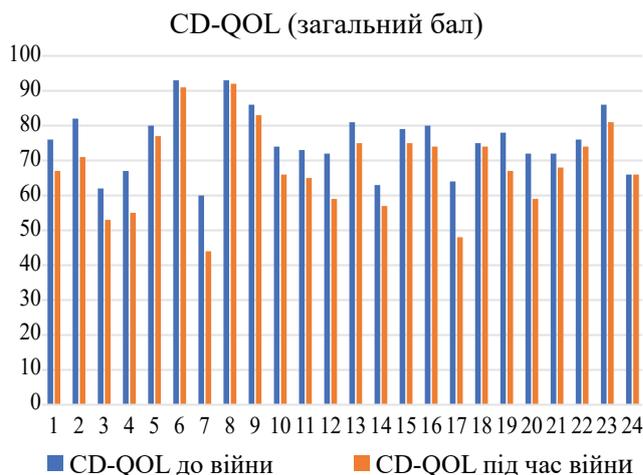
Таблиця 2. Порівняння між групами результатів опитувальник CD-QoL під час повномасштабної війни в Україні

Групи порівняння	M ± m	p
Чоловіки (n-6)	75,8 ± 4,91	0,07
Жінки(n-18)	66,05 ± 2,78	
Целиакія (n15)	66,06 ± 3,84	0,2
НГБЦ(n-9)	72,5 ± 1,64	
Не змінювали місце проживання (n-9)	70 ± 5,17	0,74
Зміна місця проживання (n-15)	68,3 ± 2,48	
tTG-IgA + (n-6)	60,8 ± 3,7	0,07
tTG-IgA – (n-18)	71,05 ± 2,94	
Безглютенова дієта > 5 років (n-12)	64,1 ± 3,94	0,086
Безглютенова дієта < 5 років (n-12)	72,8 ± 2,78	
35 > років (n-9)	62,44 ± 3,59	0,06
35 < років (n-15)	72,1 ± 3,14	

Порівняння оцінки якості життя пацієнтів з целиакією та НГБЦ в Україні до повномасштабного вторгнення та під час

Враховуючи важливість оцінки фактору впливу повномасштабної війни на ЯЖ пацієнтів з целиакією та НГБЦ ми провели порівняння результатів опитувальника CD-QoL до повномасштабної. війни та під час повномасштабної війни в Україні у пацієнтів з целиакією та НГБЦ, повторно опитавши учасників нашого дослідження. Результати опитування ви можете побачити на діаграмі 1.

На ній видно, що загальний бал якості життя був достовірно вищий ($p = 0,000001$). Якщо врахувати невтішні результати оцінки під час війни, де більшість пацієнтів (20 з 24) мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі



Діаграма 1. Порівняння результатів опитувальника CD-QoL до повномасштабної війни та під час повномасштабної війни в Україні у пацієнтів з целиакією та НГБЦ

(діапазон 44–77), що відповідає низькій ЯЖ, то до війни результати були, дещо кращими: 12 пацієнтів мали загальний бал CD-QoL у першому тертилі (діапазон 44–77), 10 – у другому тертилі (діапазон 78–88) і 2 – у третьому тертилі (діапазон 89–99). Ми виявили, що усі показники підшкал опитувальника CD-QoL були нижчими у пацієнтів до повномасштабної війни, ніж під час війни, що доводить її негативний вплив на якість життя пацієнтів.

Це дослідження показало, хворі на целиакією та НГБЦ мають низьку якість життя на БГД за результатами опитувальника CD-QoL, як до початку повномасштабної війни, так і під час. Значний вплив на погіршення ситуації мала повномасштабна війна, яка розпочалася в Україні в лютому 2022 року.

CD-QoL є простим інструментом для розуміння сприйняття обмежень і труднощів у повсякденному житті пацієнтів, що постійно притримуються безглютенової дієти. Перевага використання опитувальника CD-QoL у порівнянні з іншими опитувальниками, які оцінюють ЯЖ, полягають в тому, що включені запитання є специфічними для хворого на целиакією та НГБЦ. Більше того, порівняно з іншими опитувальниками, що стосуються целиакії, наприклад загальної анкетою щодо целиакії (CDQ- Celiac Disease Questionnaire), CD-QoL є коротшим і займає менше часу для пацієнтів (Häuser et al., 2007).

Крім того, у цьому дослідженні ми визначили ще деякі важливі тенденції, які ми б хотіли відмітити, незважаючи на відсутність статистично значущої різниці.

У пацієнтів чоловічої статі, спостерігається тенденція до кращої ЯЖ в порівнянні з суб'єктами жіночої статі ($p = 0,07$). Основні причини, скоріше за все, ховаються за меншою емоційністю чоловіків, бо менший загальний бал в вони отримали в основному за рахунок меншої кількості балів по підшкалі дисфорії та занепокоєнню власним здоров'ям (Jacobsson et al., 2011).

Тенденція до вищих балів та кращої ЯЖ за опитувальником CD-QoL була у пацієнтів з позитивними антитілами tTG-IgA в порівнянні з особами з негативними tTG-IgA ($p = 0,07$). Вірогідно, це пов'язано з тим, що вони мають більше симптомів, що безпосередньо впливає на їх ЯЖ (Ukkola et al., 2011). Що цікаво, в попередніх дослідженнях, аналізуючи пацієнтів з целиакією, які тривалий час перебували на БГД, визначено, що ЯЖ не була порушена у пацієнтів з целиакією, у яких виявлено підвищений титр антитіл tTG-IgA до целиакії (Raavola et al., 2012).

Пацієнти, які були менше 35 років мали тенденцію до кращої ЯЖ за опитувальником CD-QoL, ніж пацієнти старше 35 років ($p = 0,06$). Ймовірно, це може бути пов'язано з тим, що більшість пацієнтів проінформовані про те, що з віком підвищується розвиток ускладнень, що пов'язані з глютенчутливими захворюванням (Viagi et al., 2014). Попередні дослідження також повідомляли про негативну кореляцію між ЯЖ та віком, оскільки літні пацієнти часто повідомляють про супутні захворювання, що впливають здоров'я і, відповідно, на ЯЖ (Deerak et al., 2018).

Загалом, той факт, що ми не виявили статистично значної відмінності ЯЖ при порівнянні між собою чоловіків та жінок, хворих на целиакію та НГБЦ, пацієнтів старше 35 років та молодшими за 35 років, пацієнтів з позитивними антитілами до tTG-IgA та негативними, переїжджаючими, непереїжджаючими особами та за терміном перебування на БГД, можливо, пов'язаний не тільки з тим, що була невелика вибірка, але й з тим, що у нашій

досліджуваній групі всі пацієнти мали гарну прихильність до БГД. Середній бал за шкалою Biagi – $3,3 \pm 0,3$.

Наше дослідження показало загальну невисоку якість життя у пацієнтів з целиакією та НГБЦ в Україні. Загальний середній бал CD-QoL, який отримали пацієнти в 2020 в італійському дослідженні склав – 80,54, тоді як в нашому дослідженні він досяг всього 68,54 (Marsilio et al., 2020). Ймовірно, це пов'язане з багатьма факторами: гірша обізнаність пацієнтів про своє захворювання, відсутність спеціалізованих медичних центрів для роботи з глютенчутливими патологіями та загальне соціально-економічне становище в Україні.

Висновки

Нами було проведена перша в Україні оцінка ЯЖ хворих на целиакію та НГБЦ за допомогою опитувальника CD-QoL. За результатами опитування була виявлена низька ЯЖ у хворих на целиакію та НГБЦ в Україні, як до повномасштабного вторгнення та і під час. Суттєвим фактором стало розширення бойових дій в Україні – до початку повномасштабного вторгнення ЯЖ була достовірно вищою ($p = 0,000001$). Опитувальник CD-QoL слід використовувати в клінічній практиці для оцінки ЯЖ хворих на целиакію та НГБЦ. Це дає можливість виявити фактори, на які варто вплинути, щоб покращити прихильність до БГД і виявити аспекти, які потребують корекції.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0003-1193-8531](https://orcid.org/0000-0003-1193-8531) (B, C, D) Denesyuk Oleg

[0000-0003-1083-2903](https://orcid.org/0000-0003-1083-2903) (A, E, F) Gubska Olena

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

ЖИТЕПАТЯ

Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D. S., Cellier, C., Mulder, C. J., & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*, 7(5), 583–613. <https://doi.org/10.1177/2050640619844125>

Barbaro, M. R., Cremon, C., Stanghellini, V., & Barbara, G. (2018). Recent advances in understanding non-coeliac gluten sensitivity. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1631. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15849.1>

Biagi, F., Bianchi, P. I., Marchese, A., Trotta, L., Vattiato, C., Balduzzi, D., Brusco, G., Andrealli, A., Cisarò, F., Astegiano, M., Pellegrino, S., Magazzù, G., Klersy, C., & Corazza, G. R. (2012). A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *The British journal of nutrition*, 108(10), 1884–1888. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007367>

Biagi, F., Schieppatti, A., Malamut, G., Marchese, A., Cellier, C., Bakker, S. F., Mulder, C. J., Volta, U., Zingone, F., Ciacci, C., D'Odorico, A., Andrealli, A., Astegiano, M., Klersy, C., & Corazza, G. R. (2014). PROgnosticating COeliac patieNts SURvival: the PROCONSUL score. *PLoS one*, 9(1), e84163. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084163>

Catassi, C., Verdu, E. F., Bai, J. C., & Lionetti, E. (2022). Coeliac disease. *Lancet* (London, England), 399(10344), 2413–2426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2)

C, D., Berry, N., Vaiphei, K., Dhaka, N., Sinha, S. K., & Kochhar, R. (2018). Quality of life in celiac disease and the effect of gluten-free diet. *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 2(4), 124–128. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12056>

Dorn, S. D., Hernandez, L., Minaya, M. T., Morris, C. B., Hu, Y., Leserman, J., Lewis, S., Lee, A., Bangdiwala, S. I., Green, P. H., & Drossman, D. A. (2010). The development and validation of a new coeliac disease quality of life survey (CD-QOL). *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 31(6), 666–675. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04220.x>

Fuchs, V., Kurppa, K., Huhtala, H., Mäki, M., Kekkonen, L., & Kaukinen, K. (2018). Delayed celiac disease diagnosis predisposes to reduced quality of life and incremental use of health care services and medicines: A prospective nationwide study. *United European gastroenterology journal*, 6(4), 567–575. <https://doi.org/10.1177/2050640617751253>

Häuser, W., Gold, J., Stallmach, A., Caspary, W. F., & Stein, J. (2007). Development and validation of the Celiac Disease Questionnaire (CDQ), a disease-specific health-related quality of life measure for adult patients with celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 41(2), 157–166. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225516.05666.4e>

Jacobsson, L. R., Hallert, C., Milberg, A., & Friedrichsen, M. (2012). Coeliac disease--women's experiences in everyday life. *Journal of clinical nursing*, 21(23-24), 3442–3450. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04279.x>

Marsilio, I., Canova, C., D'Odorico, A., Ghisa, M., Zingone, L., Lorenzon, G., Savarino, E. V., & Zingone, F. (2020). Quality-of-Life Evaluation in Coeliac Patients on a Gluten-Free Diet. *Nutrients*, 12(10), 2981. <https://doi.org/10.3390/nu12102981>

Paavola, A., Kurppa, K., Ukkola, A., Collin, P., Lähdeaho, M. L., Huhtala, H., Mäki, M., & Kaukinen, K. (2012). Gastrointestinal symptoms and quality of life in screen-detected celiac disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(10), 814–818. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.04.019>

Pinto-Sanchez, M. I., & Bai, J. C. (2019). Toward New Paradigms in the Follow Up of Adult Patients With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Frontiers in nutrition*, 6, 153. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00153>

Ukkola, A., Mäki, M., Kurppa, K., Collin, P., Huhtala, H., Kekkonen, L., & Kaukinen, K. (2011). Diet improves perception of health and well-being in symptomatic, but not asymptomatic, patients with celiac disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 9(2), 118–123. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.10.011>

Assessment of quality of life in patients with celiac disease and non-coeliac gluten sensitivity on a gluten-free diet before and during the war in Ukraine

Denesyuk Oleg, Gubska Olena

Department of therapy, infectious diseases, and dermatovenereology, institute of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Denesyuk Oleg

E-mail: oleg.denesiuk@gmail.com

Abstract: *the necessity of adhering to a gluten-free diet for individuals with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity is a significant factor affecting their well-being. They experience social, economic, and medical (due to the absence of alternative treatment methods) pressures. The aim of the study was to investigate and compare the quality of life and adherence to a gluten-free diet among patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity in Ukraine before and during full-scale invasion. The study included 24 adult participants, 15 with celiac disease and 9 with non-celiac gluten sensitivity. Demographic data (age and gender) and clinical characteristics of patients, symptoms, and monitoring of IgA antibodies (tTG-IgA) to determine disease activity were collected at the time of enrollment in the study. All participants were asked to complete the Celiac Disease Quality of Life Measure (CD-QoL) questionnaire, which helps assess the impact of celiac disease and adherence to a gluten-free diet on a person's quality of life. Additionally, the quality of adherence to a gluten-free diet was assessed using the Biagi questionnaire. This study showed that patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity in Ukraine have a low quality of life on a gluten-free diet according to the CD-QoL questionnaire. The average total CD-QoL score was 68.54 ± 2.5 . In detail, the score for dysphoria subscale was 15.7 ± 0.5 , the score for food restrictions subscale was 30.3 ± 1.3 , the score for health concern subscale was 17.3 ± 0.8 , and the score for treatment ineffectiveness subscale was 5.3 ± 0.4 . There was no statistically significant difference observed in dependence between men and women, patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity, patients older and younger than 35 years, patients with positive and negative tTG-IgA antibodies, migrants and non-migrants, and based on the duration of following a gluten-free diet ($p > 0.05$). However, it is worth noting that there is a trend towards better quality of life in male patients compared to female subjects ($p = 0.07$, Table 2). Also, a trend towards higher CD-QoL scores was observed in patients younger than 35 years compared to those older than 35 years ($p = 0.06$) and in patients with positive tTG-IgA antibodies compared to those with negative tTG-IgA antibodies ($p = 0.07$). In our opinion, this difference could become significant with the involvement of a larger number of study subjects. When comparing the CD-QoL questionnaire results before the full-scale invasion in Ukraine and during the war, a significant decrease in the quality of life according to the CD-QoL scale during the conflict period was found ($p = 0.000001$). Considering these results, we believe that the CD-QoL questionnaire should be used in clinical practice to assess the quality of life of patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. This allows identifying factors that need to be addressed to improve adherence to a gluten-free diet and identifying aspects that require psychological support if necessary. The war has negatively affected the quality of life of patients with gluten-related disorders. In particular, we believe that patients over 35 years of age and patients who do not adhere well to a gluten-free diet require additional attention..*

Keywords: [Celiac Disease](#), [Diet](#), [Glutens](#), [Diet Therapy](#), [Quality Of Life](#), gluten-free



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.718.5/.6-018-002.3-089.84

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.125-127](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.125-127)

Received: November 21, 2023

Accepted: February 14, 2024

Clinical case of treatment of septic defect of bone and soft tissues of the lower leg

Baida Maxim, Rushay Anatoliy, Martynchuk Oleksandr

O.O.Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Rushai Anatoly

E-mail: Anatoliyrushay@gmail.com

Abstract: the clinical case is an example of complex reconstruction of septic defect of the tibia tissues, the main principles of which were the reduction of traumatic interventions, the choice of optimal multistage tactics; adequate medication. The soft tissue defect was closed with a rotational sural flap, and the bone defect was replaced with a distraction regenerate with the subsequent use of a semi-rigid system of fixation Softcast-Skotchkast; the data of the EFI and Karlstrom-Olerud external fixation index scales with regard to the complexity of the case according to NUSS objectively confirm this.

Keywords: [Therapeutics](#), [Patients](#), [Index](#), [Bone and Bones](#), [Bony Apophysis](#), lower limb defects, external fixation

Introduction

The complexity of reconstructions of lower leg tissue defects is due to the presence of many unfavorable aspects. Initially, pathological changes are restorative in nature, but then they become persistent or even irreversible. Attempts to achieve a radical and simultaneous restoration of all structures of the segment can be quite traumatic; lead to decompensation of recovery capabilities. Therefore, it is fundamentally important to reduce the trauma of tibia reconstruction, to choose the most optimal tactics for the implementation of these principles; adequate medication support. The report is devoted to the consideration of a clinical case with the use of our proposed pledges.

Aim

To demonstrate the effectiveness of the proposed phased tactics of reconstruction of septic defect of the tibia tissues.

Description of the clinical case

Patient L., 18 years old, presented with a diagnosis: Septic nonunion of bones n/3 of the left

tibia with tissue defect, peroneal nerve neuropathy. He had been injured for 3 months. The patient was examined.

The first stage was white: Treatment of the bone lesion by the type of segmental resection with extrafocal fixation with a spoke and rod apparatus with the possibility of distraction replacement of the defect. The fragments were isolated atraumatically, and no layer-by-layer tissue separation was performed. Segmental resection was performed within healthy tissues using an oscillating saw or a Gigli saw.

The soft tissue defect was closed with a rotational sural flap. The so-called blood-saving tactics were used. A compression and hemostatic tourniquet, tranexamic acid, and a topical hemostatic sponge were used.

In 3 days, a minimally traumatic osteotomy of the tibia with reassembly of the apparatus was performed and the bone defect was replaced with a distraction regenerate in the mode of 1 mm per day.

After replacement of the defect and alignment of the ends of the fragment and the «transport», the soft-tissue «meniscus» was isolated from the lumbar incision using a rasp, bit, and Folkman spoon. The parts of the bones that were to be fused were overdrilled with an Ilizarov needle.

Reconstruction of the nonunions of the tibia bones required active medical therapy. In all cases, there was primary massive tissue destruction with impaired nutrition. The interventions were quite traumatic, despite the staged nature of their implementation. Targeted antibiotic therapy was performed after obtaining a bacterial culture and antibiogram with sulperazone 2.0 g intramuscularly for 7 days. The intervention was performed under multimodal anesthesia. Peridural anesthesia with Marcaine solution was supplemented by intramuscular double injection of dexketaprofen (Dexalgin) and intravenous paracetamol solution (Infulgan); subsequently, Dexalgin was administered intramuscularly for 3 days. Normalization of metabolic disorders was carried out by prescribing complexes of vitamins of group B and C, the complex included nucleotides (keltikan), antioxidants (berlition), endothelioprotectors (pentoxifylline).

The bone defect amounted to 7 cm. Fixation in the apparatus was carried out for 196 days, after which the apparatus was dismantled and fixed with a semi-rigid Scotchcast-Softcast dressing. This made it possible to begin full load on the limb, phonophoresis of the ankle-foot joint with Fistum gel (10 procedures).

Discussion of the results

The treatment results were assessed as good. The assessment took into account both the structure of nonunions according to the Non Union Scoring System (NUSS) and the data of the Karlstrom-Olerud anatomical and functional assessment scale (Clausen J. D., 2022).

The external fixation index (EFI) was also used as criteria for evaluating the results (Matsubara H., 2006, Catagni M. A., 2016). In our patient, it was 1.5, which is a good result. Radiological and functional results are shown in Figure 1.

In the patient, narcotic painkillers were used only on the first day after the first intervention; in all other cases, pain relief with Dexalgin and Infulgan solution was quite effective.

Conclusions

1. The proposed phased tactics for the treatment of septic defect of the tissues of the lower leg in the patient was effective.
2. The data of the EFI, Karlstrom-Olerud scores, taking into account the complexity of the case according to NUSS, confirm this.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

There are no conflicts of interests.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.



Figure 1. Radiological (a, b) and functional (c, d) results.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-9530-2321](https://orcid.org/0000-0002-9530-2321) (B, E, F) Anatoliy Ruschay
(A, E) Maksim Bayda
[0000-0002-5161-7954](https://orcid.org/0000-0002-5161-7954) (C, D) Vartinchuk Oleksandr

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

REFERENCES

Clausen J. D., Mommsen P., Omar Pacha T., Winkelmann M., Krettek C., & Omar, M. (2022). Management von frakturassozierten Infektionen [Management of fracture-related infections]. *Der Unfallchirurg*, 125(1), 41–49. <https://doi.org/10.1007/s00113-021-01116-1>

Matsubara H., Tsuchiya H., Sakurakichi K., Watanabe K., & Tomita, K. (2006). Deformity correction and lengthening of lower legs with an external fixator. [International orthopaedics, 30(6), 550–554. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0133-8>.

Catagni M. A., Azzam W., Guerreschi F., Lovisetti L., Poli P., Khan M. S., Di Giacomo L. M. (2019). Trifocal versus bifocal bone transport in treatment of long segmental tibial bone defects. *Bone & Joint Surgery*, 101-B(2), 162–169. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-0340.R2>

Клінічний випадок лікування септичного дефекту кісткових та м'яких тканин гомілки**Байда Максим, Рушай Анатолій, Мартинчук Олександр**

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

Address for correspondence:

Rushai Anatoly

E-mail: Anatoliyrushay@gmail.com

Анотація: клінічний випадок є прикладом складної реконструкції септичного дефекту тканин гомілки, основними принципами проведення якої було зниження травматичності втручань, вибір оптимальної багатоетапної тактики; адекватне медикаментозне забезпечення. М'якотканинний дефект був закритий ротаційним суральним клаптом, а кістковий дефект було замінено дистракційним регенератом з подальшим використанням напівжорсткої системи фіксації Софткаст-Скотчкаст; дані оціночних шкал індексу зовнішньої фіксації EFI, Karlstrom-Olerud з урахуванням складності випадку за NUSS об'єктивно це підтверджують.

Ключові слова: дефекти нижньої кінцівки, зовнішня фіксація, кістка.

Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.233-072.1:615.214.24

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.128-133](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.128-133)

Received: January 21, 2023

Accepted: March 05, 2024

Вибір методу седації при проведенні діагностичної бронхоскопії

Садовий Валентин, Кучин Юрій

Кафедра хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії IPO НМУ імені О.О. Богомольця,
м.Київ, Україна

Address for correspondence:

Sadovy Valentyn

E-mail: sadovyiv@gmail.com

Анотація: бронхоскопія є важливим діагностичною та лікувальною процедурою. Не зважаючи на те, що сама по собі ця маніпуляція є малоінвазивною, вона може опинитися важким випробуванням як для пацієнта так і для лікаря. Тому безумовно проведення данної маніпуляції потребує анестезіологічного забезпечення та седації. У цьому дослідженні порівнюються методи седації дексметомідіном і пропофолом при проведенні діагностичної бронхоскопії з метою оцінки їх безпеки, ефективності, і задоволеності пацієнтів. Результати вказують на високий рівень безпеки обох методів, хоча виявлено деякі значущі відмінності, що впливають на вибір методу седації. У дослідженні брали участь 32 пацієнти, розділені на дві групи в залежності від використаного методу седації: пропофол або дексметомідин. Вимірювалися показники пульсоксиметрії, ЧСС, капнографії, оцінювалася кількість і важкість ятрогенних ушкоджень трахеї, а також задоволеність пацієнтів і лікарів. В обох групах було виявлено високий рівень безпеки седації. Седация дексметомідіном асоціювалася з меншою кількістю епізодів кашлю та більшою задоволеністю пацієнтів, але мала триваліший час індукції порівняно з пропофолом. В обох групах спостерігалася низька частота серйозних ускладнень. Дексметомідин можна вважати безпечним та ефективним варіантом для седації при діагностичній бронхоскопії, пропонуючи додаткові переваги, такі як зниження кількості епізодів кашлю та підвищення задоволеності пацієнтів. Вибір методу седації має базуватися на індивідуальних особливостях пацієнта та наявних ресурсах лікарні.

Ключові слова: безпека процедури, бронхоскопія, дексметомідин, пропофол, седация.

Вступ

Вже понад півтора століття бронхоскопія, а зокрема її гнучка форма, є критично важливим інструментом у медичній практиці для дослідження дихальних шляхів. Цей метод використовується не лише для візуального огляду дихальної системи, але й для діагностики патологій, аспірації секретів та виконання трансbronхіальних біопсій, що дозволяє ідентифікувати захворювання легеневої тканини. Однак, попри ці важливі функції, за-

стосування гнучкої бронхоскопії мало певні обмеження, особливо щодо діагностики периферичних новоутворень у легенях та виконання певних терапевтичних процедур, не пов'язаних із аспірацією (Criner et al., 2020; Shen et al., 2021). Альтернативами є трансторакальна біопсія або оперативна біопсія, які є більш інвазивними та мають вищу кількість ускладнень, ніж бронхоскопія (Jiang et al., 2020). Саме тому медична спільнота намагається розвиватись саме в напрямку не-

інвазивних або малоінвазивних маніпуляцій. З'являються різні методи проведення бронхоскопії, які удосконалюють процес, підвищують її діагностичну та лікувальну цінність. Ці методи включають тонкі/ультратонкі бронхоскопи, ендобронхіальне ультразвукове дослідження з радіальним зондом (RP-EBUS), флюороскопію та навігаційну бронхоскопію, включаючи віртуальну навігаційну бронхоскопію (VNB) та електромагнітну навігаційну бронхоскопію (ENB) (Shen et al., 2021). Але не дивлячись на активний розвиток цього напрямку, сама процедура залишається доволі неприємною для багатьох пацієнтів. Для кращої переносимості пацієнтом бронхоскопії можуть вибрати проведення процедури під седациєю. Проте бронхоскопію під седациєю не просто виконати в багатьох лікарнях через ризик ускладнень, навіть незважаючи на те, що сама бронхоскопія загалом вважається безпечною процедурою. Гіперкапнія, десатурація та апное доволі часті явища при проведенні бронхоскопії зі спонтаним диханням. В свою чергу недостатня седация веде до погіршення діагностичної цінності маніпуляції, а також може приводити до ятрогених ушкоджень трахеї під час процедури ('Diagnostic and Therapeutic Approach to Post-Traumatic Tracheobronchial Injuries', 2021; Strohleit et al., 2021). Саме тому вибір адекватного методу анестезіологічного забезпечення є важливим як для ефективності бронхоскопії, так і безпеки пацієнта під час неї.

Мета

Метою роботи є порівняння різних методів седации пацієнтів при проведенні діагностичної бронхоскопії. Другорядною метою є їх оцінка з точки зору розвитку ускладнень також якості проведення діагностичних процедур.

Матеріали і методи

Дослідження проводилось на базі Університетської клініки НМУ імені О.О. Богомольця, м. Київ. Загалом було залучено 32 пацієнта, які були розділені на дві групи в залежності від методу проводимої седации під час діагностичної бронхоскопії. У першій групі (n = 14) седация проводилась за допомогою пропофолу, у другій групі (n = 18) вико-

ристовувався дексмететомідин. Пульсоксиметрія, ЧСС, та капнографія проводилась всім досліджувальним під час процедури. Також оцінювалась кількість та важкість ятрогених ушкоджень трахеї внаслідок мимовільних рухів або кашлю. Порівнювався час затрачений на підготовку, та проведення самої анестезії. Також наприкінці дослідження лікарем-ендоскопістом виставлялась суб'єктивна оцінка діагностичної якості проведеної процедури. Враховувалась також суб'єктивна оцінка пацієнта проведеною маніпуляцією. У двох групах порівнювався рівень гіперкапнії наприкінці втручання.

Письмова інформована згода була отримана від усіх пацієнтів. Дослідження відповідає всім вимогам Гельсінкської декларації.

Категоріальні змінні представлені як середнє і стандартне відхилення, тоді як безперервні змінні представлені як медіана з мінімально-максимальним рівнями. Категоріальні дані аналізуються за допомогою точного критерію Фішера. Обидві групи були розділені на «задовільний» або «недостатній» рівні седации, у яких розраховувалось відношення шансів (OR), стандартна помилка та 95% довірчий інтервал (CI). $P < 0,05$ вважали статистично значущим.

Результати

Результати дослідження вказують, що середні значення кількості випадків апное та зниження сатурації менше 90% є вищими у групі з анестезією пропофолом, порівняно з дексмететомідином. Апное виникало у групі дексмететомідину у 27.78% випадків, пропофол – 42.86% ($t = -0.874$; $p = 0.389$). Зниження сатурації $< 90\%$: дексмететомідин – 38.89%, пропофол – 50.00% ($t = -0.612$; $p = 0.545$). Однак, медіанні значення для апное в обох групах є однаковими (0.0), що свідчить про відсутність апное в більшості випадків. Для зниження сатурації менше 90%, медіанне значення у групі з пропофолом трохи вище (0.5), вказуючи на більшу частоту цього ускладнення у цій групі.

У процесі дослідження було встановлено, що частота випадків кашлю та мимовільних рухів варіюється залежно від типу анестезії, що використовувалась під час бронхоскопії.

Порівняння випадків апное та зниження сатурації за типом анестезії

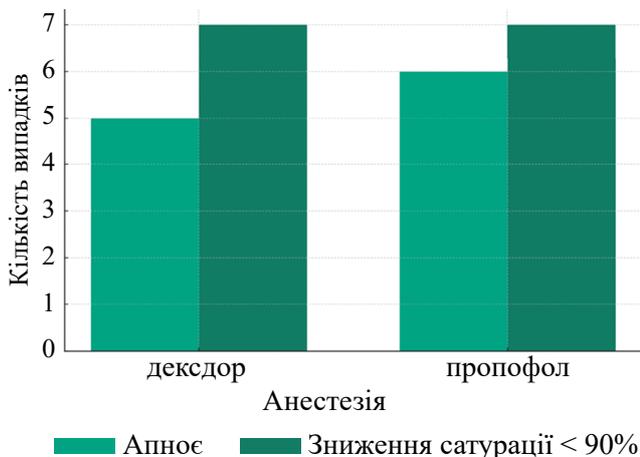


Рис. 1. Випадки зниження сатурації та повного апное в обох групах

Порівняння випадків кашлю та мимовільних рухів за типом анестезії

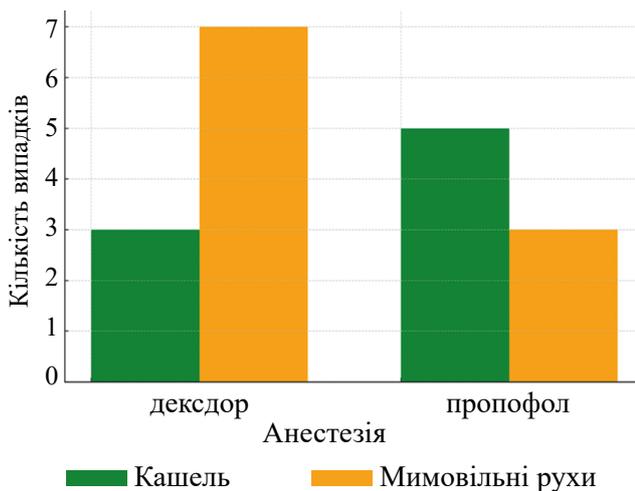


Рис. 2. Порівняння кількості кашлю та мимовільних рухів

Специфічно, при застосуванні анестезії пропофолом частота випадків кашлю становила 35.71%, що є вищим показником порівняно з анестезією дексмететомідин, де частота кашлю була лише 16.67% ($p < 0,005$). Водночас, мимовільні рухи спостерігалися частіше при використанні дексмететомідину, досягаючи 38.89%, у той час як при використанні пропофолу цей показник становив 21.43% ($p < 0,005$). Але медіанні значення обох показників в обох групах дорівнюють нулю, що свідчить про відсутність цих ускладнень у більшості випадків.

Аналіз кількості ятрогенних ушкоджень трахеї та епізодів брадикардії (частота серцевих скорочень менше 50 ударів на хвилину) показав, що в обох групах анестезії – дексмететомідину та пропофолу – ці ускладнення зустрічаються рідко. У групі пацієнтів, анестезованих пропофолом, відсоток епізодів брадикардії становив приблизно 12.22%, тоді як у групі з анестезією дексмететомідин – цей показник був вищим і склав 24.57% ($p = 0.009$). Щодо ятрогенних ушкоджень трахеї, то у групі пропофолу частка таких ушкоджень склала 18.57%, а у групі дексмететомідину вона становила 16.67%. Відсоток випадків ятрогенних ушкоджень трахеї та епізодів брадикардії в обох групах є невеликим, що свідчить про високий рівень безпеки обох методів анестезії у контексті цих конкретних ускладнень.

Середній час проведення процедури в групі з анестезією пропофолом становить 27.29 ± 7.42 хвилин. У групі з анестезією дексмететомідином цей показник становить приблизно 52.17 ± 12.43 хвилин. Це може бути пов'язано не в останню чергу з подовженою індукцією при використанні дексмететомідину, середній час на яку становив 16.78 ± 2.72 хвилин.

Порівняння середнього рСО2 за типом анестезії

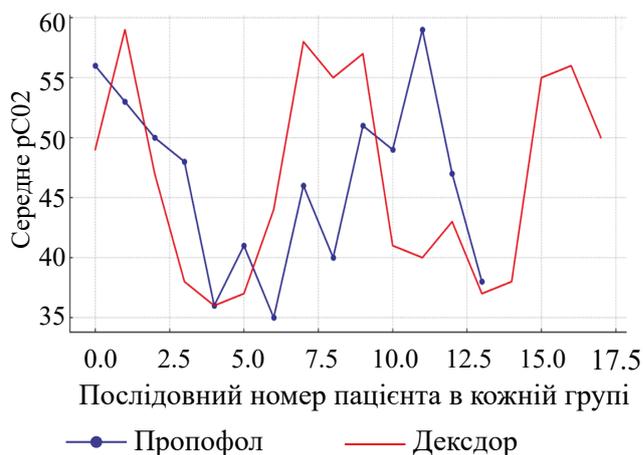


Рис. 3. Порівняння середнього рСО2 в залежності від типу анестезії

Середні значення та стандартні відхилення рСО2 для груп анестезії пропофолом та дексмететомідином свідчать про відсутність значущої різниці між ними. Для групи, анесте-

зованої пропофолом, середнє значення pCO_2 складає 46.36 ± 7.43 , тоді як для групи, анестезованої дексмететомідіном, середнє значення pCO_2 становить 46.67 ± 8.32 . Це підтверджується результатами аналізу за критерієм Манна-Уїтні, згідно з якими статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p = 0.924$), що вказує на однорідність рівнів pCO_2 незалежно від типу використаної анестезії.

Задоволеність рівнем проведеної процедури в обох групах також була доволі однорідна для обох методів. 71.4% лікарів оцінили діагностичний рівень бронхоскопії як «задовільний» у групі пропофолу (проти 77.8% у групі дексмететомідину), а пацієнти відмітили комфортний рівень седатії у 76.4% випадків використання пропофолу (проти 88.9% у групі дексмететомідину).

Обговорення

Не дивлячись на безперечні переваги бронхоскопія залишається доволі ризикованою процедурою як в сенсі пригнічення дихання, так і ятрогенних ушкоджень трахеї (Motono et al., 2023).

Спостережувана частота таких ускладнень не дає підстав вважати їх статистично значимими, оскільки кількість випадків є занадто малою для проведення вагомого статистичного аналізу. Це означає, що на основі наявних даних не можна робити висновок про перевагу одного методу анестезії над іншим з точки зору ризику ятрогенних ушкоджень трахеї або епізодів брадикардії (Paul et al., 2021; Pertzov et al., 2022).

Також не було виявлено суттєвої різниці щодо задоволеності пацієнтів та лікарів якістю проведеної процедури. В обох випадках ці показники наближувались до 80%, та різниця між ними не є статистично значущою. Це також підтверджується низкою інших досліджень, які описані в мета-аналізі Guo, Q. (2023). В п'яти подібних дослідженнях, де дексмететомідин порівнювався з іншими препаратами для седатії, зокрема мідазоламом, пропофолом та інш., також не було відмічено статистично значущої різниці у рівнях діагностичної цінності та задоволеності як лікарів, так і пацієнтів (Guo et al., 2023; Magazine et al., 2020).

Один з ключових показників безпеки проводимої седатії під час малоінвазивних процедур є капнографія. Наразі цей елемент моніторингу є невідемним стандартом анестезіологічного забезпечення. Як і в інших дослідженнях (Huang et al., 2022), в цій роботі неможливо стверджувати про суттєву різницю в показниках pCO_2 наприкінці маніпуляції.

Але досліджувані ідентичними в усіх своїх проявах. Деякі показники, такі як брадикардія, кашель та час проведення седатії суттєво відрізнявся. Так наприклад час проведення процедури значно збільшувався, через подовжену індукцію при використанні дексмететомідину. Також в тій ж групі спостерігалось підвищення епізодів брадикардії, хоча сама кількість епізодів всередині групи не була безперечно високою. А кількість активацій кашльового рефлексу в групі з використанням дексмететомідину була навпаки меншою. Схожі висновки підтверджуються й іншими дослідженнями, які порівнюють дексмететомідин з іншими препаратами для седатії (Pertzov et al., 2022).

Така інформація може бути корисною при виборі методу анестезії, але слід враховувати, що оцінка ризику ускладнень вимагає комплексного підходу, з урахуванням всього спектру потенційних ризиків та індивідуальних особливостей пацієнта.

Висновки

Використання дексмететомідину під час седатії при проведенні діагностичної бронхоскопії є цілком безпечним та надійним методом. Статистично значущих відмінностей у профілях безпеки в порівнянні з пропофолом не було помічено. До переваг можна віднести знижену кількість епізодів кашлю, дещо вищу задоволеність пацієнтів від проведеної процедури та меншу кількість епізодів десатурації. Суттєвою відмінністю, яка може вставати на перешкоді до рутинного впровадження дексмететомідину може бути подовжений час індукції в анестезію, а також економічні аспекти використання препаратів. В будь якому випадку обидва препарати повинні використовуватись залежно від клінічної ситуації, враховуючі індивідуальні

особливості пацієнта та можливості лікувального закладу.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

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

ORCIDID та внесок авторів

[0009-0003-1993-0291](https://orcid.org/0009-0003-1993-0291) (A, B, C, D, E)

Sadovyi Valentyn

[0000-0002-9667-1911](https://orcid.org/0000-0002-9667-1911) (A, B, E, F) Kuchyn Iurii

ЛІТЕРАТУРА

Criner, G. J., Eberhardt, R., Fernandez-Bussy, S., Gompelmann, D., Maldonado, F., Patel, N., Shah, P. L., Slebos, D.-J., Valipour, A., Wahidi, M. M., Weir, M., & Herth, F. J. (2020). Interventional Bronchoscopy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(1), 29–50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1292SO>

Diagnostic and therapeutic approach to post-traumatic tracheobronchial injuries. (2021). *Signa Vitae*. <https://doi.org/10.22514/sv.2021.015>

Guo, Q., An, Q., Zhao, L., Wu, M., Wang, Y., & Guo, Z. (2023). Safety and Efficacy of Dexmedetomidine for Bronchoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1607. <https://doi.org/10.3390/jcm12041607>

Huang, X., Ai, P., Wei, C., Sun, Y., & Wu, A. (2022). Comparison of the Effects of Esketamine/Propofol and Sufentanil/Propofol on the Incidence of Intraoperative Hypoxemia during Bronchoscopy: Protocol for a Randomized, Prospective, Parallel-Group Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), 4587. <https://doi.org/10.3390/jcm11154587>

Jiang, J., Chang, S. H., Kent, A. J., Geraci, T. C., & Cerfolio, R. J. (2020). Current Novel Advances in Bronchoscopy. *Frontiers in Surgery*, 7, 596925. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2020.596925>

Magazine, R., Venkatachala, S., Goneppanavar, U., Surendra, V., Guddattu, V., & Chogtu, B. (2020). Comparison of midazolam and low-dose dexmedetomidine in flexible bronchoscopy: A prospective, randomized, double-blinded study. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 23. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_287_19

Motono, N., Mizoguchi, T., Ishikawa, M., Iwai, S., Iijima, Y., & Uramoto, H. (2023). Iatrogenic tracheal laceration due to rigid bronchoscopy treated by endoscopic stent placement: A case report. *Journal of Surgical Case Reports*, 2023(10), rjad356. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjad356>

Paul, M., Rastogi, A., Chatterje, A., Agarwal, A., Mishra, P., & Khan, A. (2021). Comparative evaluation of propofol and combination of propofol-dexmedetomidine in adjunct with topical airway anesthesia for rigid bronchoscopy: A randomized double-blinded prospective study. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 24(1), 49. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_45_19

Pertzov, B., Krasulya, B., Azem, K., Shostak, Y., Izhakian, S., Rosengarten, D., Kharchenko, S., & Kramer, M. R. (2022). Dexmedetomidine versus propofol sedation in flexible bronchoscopy: A randomized controlled trial. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 87. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01880-9>

Shen, Y.-C., Chen, C.-H., & Tu, C.-Y. (2021). Advances in Diagnostic Bronchoscopy. *Diagnostics*, 11(11), 1984. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111984>

Strohleit, D., Galetin, T., Kosse, N., Lopez-Pastorini, A., & Stoelben, E. (2021). Guidelines on analgosedation, monitoring, and recovery time for flexible bronchoscopy: A systematic review. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1), 198. <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01532-4>

Comparison of methods of non-mechanical pressure measurement in the cuff of an endotracheal tube

Sadovyi Valentyn, Kuchyn Iurii

Department of Surgery, Anesthesiology and Intensive Care, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Sadovyi Valentyn

E-mail: sadovyiv@gmail.com

Abstract: *Bronchoscopy is a diagnostic and follow-up procedure. Despite the fact that this manipulation itself is minimally invasive, it can be a difficult test for both the patient and the doctor. Therefore, this manipulation definitely requires anesthesia and sedation. This study compared dexmedetomidine and propofol sedation methods during diagnostic bronchoscopy to assess their safety, effectiveness, and satisfaction. The results show a high level of safety of both methods, although some significant differences affecting the choice of sedation method were found. 32 patients participated in the study, divided into two groups depending on the used method of sedation: propofol or dexmedetomidine. Pulse oximetry, heart rate, capnography parameters were measured, the number and severity of iatrogenic lesions of the trachea, as well as the satisfaction of care and doctors were assessed. In some groups, there was a high level of safety of sedation. Dexmedetomidine sedation was associated with fewer cough episodes and greater satisfaction, but had a longer induction time with propofol. A low incidence of serious complications was observed in both groups. Dexmedetomidine can be considered a safe and effective sedation option for diagnostic bronchoscopy, offering additional benefits such as reduced cough episodes and increased patient satisfaction. The choice of the sedation method is based on the individual characteristics of the patient and the available resources of the hospital.*

Keywords: [Bronchoscopy](#), [Dexmedetomidine](#), [Propofol](#), [Patients](#), [Safety](#), sedation.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 615.825:616.723-085

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.134-142](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.134-142)

Received: December 18, 2023

Accepted: February 01, 2024

Особливості побудови програм фізичної терапії для покращення мобільності в шийно-грудному відділі хребта

Кравченко Тамара¹, Антонова-Рафі Юлія²

¹ Магістр 2 курсу, кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

² К.т.н., доцент, каф. біобезпеки і здоров'я людини Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» м.Київ, Україна

Address for correspondence:

Kravchenko Tamara

E-mail: k.t.o150196@gmail.com

Анотація: ця стаття буде корисною для фахівців у галузі фізичної терапії, медичних представників та тренерів, що зацікавлені в розробці ефективних програм фізичної терапії для покращення мобільності в шийно-грудному відділі хребта. Автори розглядають та досліджують зв'язок між болем у шиї та станом грудного відділу хребта. За результатами досліджень, вони обґрунтовують вибір підходів до ефективного зниження болю та підвищення рухливості. У статті розкриваються специфічні методи та засоби, які сприяють не лише зниженню болю, але й активному відновленню рухливості в обох відділах хребта. Автори враховують індивідуальні особливості пацієнтів, пропонуючи персоналізовані підходи до програми фізичної терапії. Запропонована методика сприяє покращенню загального стану організму, покращенню психоемоційного стану, збільшенню мобільності та зменшенню больових відчуттів в шиї, плечовому поясі та грудному відділі. Для того, щоб оцінити ефективність розробленої програми фізичної терапії для пацієнтів з болями в шиї та порушеною мобільністю грудного відділу хребта (кіфотична постава), було проведено дослідження 15 пацієнтів, яких спостерігали на базі клініки «Інститут вертебрології і реабілітації» м. Києва.

Ключові слова: біль, грудний відділ хребта, індивідуалізований підхід, кіфоз, мобільність, рухливість, реабілітація, фасції, фізична терапія, цервікалгія.

Вступ

У сучасних наукових дослідженнях з фізичної терапії велика увага приділяється питанням покращення мобільності пацієнтів з проблемами у шийно-грудному відділі хребта. Автори аналізують особливості побудови програм фізичної терапії, спрямованих на ефективно подолання болю в шиї, зосереджуючись на тісному взаємозв'язку цих проблем із станом грудного відділу хребта.

Розглядаючи важливі аспекти фізіології та патології цих областей, ми намагаємося визначити оптимальні стратегії та персоналізовані підходи, спрямовані на забезпечення не тільки поліпшення функціональності, але і підвищення якості життя пацієнтів.

По-перше, проблеми, пов'язані з хребтом, особливо в шийно-грудному відділі, становлять значну частку випадків, з якими звертаються до фахівців з фізичної терапії.

Малорухливий спосіб життя, погана осанка, неправильне навантаження і травми можуть призвести до обмеженої мобільності, болю та функціональних обмежень у цій області. Тому розробка ефективних програм фізичної терапії стає важливим завданням для поліпшення якості життя пацієнтів.

По-друге, наукові дослідження та клінічні спостереження підтверджують, що правильно спроектована програма фізичної терапії може бути ефективним засобом для поліпшення мобільності в шийно-грудному відділі хребта. Вона може включати різноманітні техніки, такі як розтяжки, м'язове зміцнення, вправи на розширення рухового діапазону, координаційні та стабілізаційні вправи. Дослідження таких програм може допомогти вдосконалити методи та підходи до фізичної терапії для даного конкретного регіону хребта.

В Україні існує попит на якісну медичну допомогу, включаючи фізичну терапію. Збільшення усвідомленості про важливість здорового способу життя і зростання інтересу до фізичної активності створюють потребу в розвитку ефективних програм фізичної терапії. Дослідження, спрямовані на розуміння потреб і пріоритетів пацієнтів щодо покращення мобільності в шийно-грудному відділі хребта, можуть відповісти на цей попит і сприяти поліпшенню якості медичних послуг у цій області. Особливості побудови програми фізичної терапії для покращення мобільності в шийно-грудному відділі хребта є актуальною з огляду на потреби та виклики, з якими стикаються пацієнти, і може сприяти поліпшенню якості фізичної терапії, задоволенню потреб пацієнтів і вдосконаленню медичної практики в Україні.

Мета

Встановлення ефективності індивідуальних програм фізичної терапії у покращенні мобільності в шийно-грудному відділі хребта. Задачі дослідження полягали у визначенні рівня мобільності хребта, встановленні ефективності фізичної терапії, аналізі впливу різних методів фізичної терапії на мобільність хребта.

Матеріали і методи

Дослідження проводилося у червні-серпні 2023 року на базі клініки «Інститут вертебрології та реабілітації» м. Києва. За інфор-

мованою згодою в дослідженні брали участь 15 пацієнтів з кіфотичною поставою, болем в шії, плечі та між лопатками і низом грудного відділу хребта. Також у пацієнтів були скарги на поганий сон, або взагалі безсоння та вплив болю на якість їхньої повсякденної праці. Серед досліджуваних були пацієнти, як чоловічої так і жіночої статі.

За результатами огляду пацієнтів та під час збирання анамнезу виявили, що на момент звернення в клініку кожен з пацієнтів скаржився на біль у грудному відділі хребта (ГВХ) одразу після пробудження, а також під час виконання деякого побутового навантаження, скутість у ГВХ, верхньому плечовому поясі, скутість в м'язах шії зменшення рухливості та гнучкості, а також відчуття напруженості м'язів у шийному та грудному відділі іноді з іррадіацією болю в плече та оніміння пальців рук. Також, біль міг з'являтися через 30 хвилин сидіння за комп'ютером.

Ураження хребта визначали за допомогою заключень з результатів рентгенограми та магніто-резонансної томографії (МРТ) шийного та грудного відділів хребта пацієнтів. При аналізі знімків рентгену та МРТ, заключенням лікарів ортопеда-травматолога та невропатолога було визначено такі діагнози як: цервікалія, протрузії 2-3мм, у одного пацієнта бмм, міофасціальний больовий синдром паравертебральних м'язів грудного відділу хребта, кіфотична постава та сколіоз I ступеня.

Для оцінки вираженості болю при рухах шії та тулуба використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) та проводилися тести для об'єктивної оцінки стану. Це шкала у вигляді горизонтальної прямої лінії довжина якої – 10 см. На цій лінії протягом опитування пацієнта відмічали інтенсивність того чи іншого симптому (Рис. 1). За загальноприйнятою методикою, 0 – відсутність симптомів, 10 – максимальне їх вираження. (Скотт, Дж. та ін. 1976).



Рис. 1. Візуально аналогова шкала болю

Тест Сперлінга (Рис. 2.) (також відомий як тест на максимальну компресію шийного відділу хребта та тест на форамінальну компресію) використовується під час м'язово-скелетної оцінки шийного відділу хребта для виявлення компресії шийного нервового корінця, що спричиняє шийну радикулопатію.



Рис. 2. Тест Сперлінга

Upper Limb Tension Tests (ULTTs)

Тест на розтягнення плечового сплетіння або тест Елві (Рис. 3.), також відомий як тест на розтягнення верхньої кінцівки, призначений для навантаження на неврологічні структури верхньої кінцівки шляхом їх розтягнення. Ці тести були вперше описані Елві і тому також відомі як тест Елві, але найчастіше їх називають ULTT. ULTT еквівалентний підняттю прямої ноги, призначеному для поперекового відділу хребта. (Shacklock M. 2005). (De Hertogh WJ, Vaes PH. 2007).

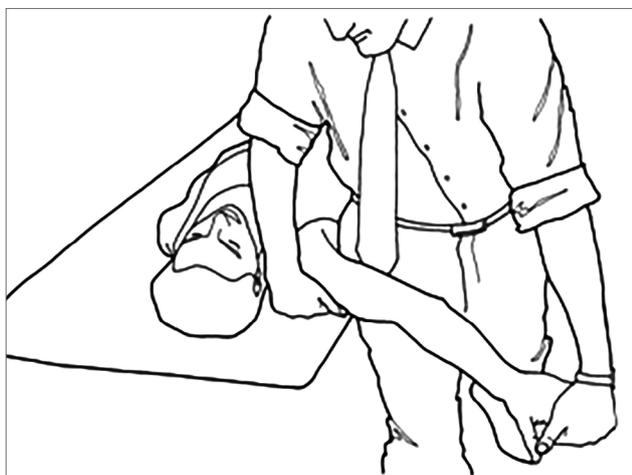


Рис. 3. Upper Limb Tension Tests (ULTTs)

Алгометрія тиску – це описаний метод визначення больового порогу тиску (ПБТ) шляхом застосування контрольованого тиску до певної точки тіла. Вимірюються три порогові значення:

- поріг чутливості,
- поріг відносної больової чутливості,
- поріг толерантності до болю (Л.С. Честертон, Дж. Сім. 2007).

Neck flexor endurance test – тест на витривалість глибоких згиначів шиї може бути корисним для оцінки болю в шиї або головного болю при гіпотетичному порушенні ізольованої м'язової витривалості глибоких згиначів шиї.

Є цікаве дослідження яке проводилося Jai Prakash Painkra, Suraj Kumar, Shahnawaz Anwer, Ratnesh Kumar, Mohammad Nezamuddin, Ameer Equebal і публікувалося 9 травня 2014 в журналі: «MAG Online Library» в ньому йдеться про: Основною метою цього дослідження було визначення міжрейтингової та внутрішньорейтингової надійності вимірювань, отриманих за допомогою простого клінічного тесту на витривалість м'язів-згиначів шиї у здорової індійської популяції. Друга мета полягала у визначенні та порівнянні середнього часу утримання м'язів-згиначів шиї у здорових учасників чоловічої та жіночої статі, щоб доповнити знання про тестування на витривалість м'язів-згиначів шиї.

У цьому перехресному дослідженні 60 учасників (30 чоловіків і 30 жінок) оцінювали за допомогою тесту на витривалість м'язів-згиначів шиї, який передбачав підняття голови з одночасним утриманням краніо-цервікального відділу у зігнутому положенні. Витривалість глибокого згинача шиї вимірювали два фізіотерапевти. Кожен тестувальник вимірював час утримання DNF кожного учасника двічі, а між випробуваннями був 5-хвилинний відпочинок.

Результати: міжрейтингова надійність була від помірної до доброї (ICC = 0,69-0,88), а внутрішньорейтингова надійність була від доброї до відмінної (ICC = 0,82-0,93). Час витривалості згиначів шиї був значно більшим у чоловіків (середнє значення = 63,73 секунди; SD = 20,27 секунди), ніж у жінок (середнє

значення = 38,43 секунди, SD = 11,71 секунди, (F = 72,89, P<0,001).

Висновок: результати показують, що здорові чоловіки мають більшу витривалість глибокого згинача ший, ніж жінки. Це перші доступні нормативні дані, які повідомляють про витривалість глибоких згиначів ший у здорових дорослих людей. (Джай П. П. Сурадж К. та ін. 2014).

На власному досвіді мала можливість це перевірити. Цілий місяць я тестувала як чоловіків так і жінок (взяла однакову кількість – 10 чоловіків та 10 жінок). Тест проводився на першому та 13 занятті. Не дивлячись на те що на 13 занятті показники були кращими, на першому занятті 10 чоловіків протримали підняту голову з одночасним утриманням краніо-цервікального відділу у зігнутому положенні – від 19 – 32 секунд, а жінки від 8 – 20. Нагадаю що цей тест проводився на не здорових пацієнтах з проблемами ОРА не в фазі загострення і не з вираженим больовим синдромом.

Для визначення амплітуди руху в шийному відділі хребта застосовували гоніометрію. Вимірювання проводили за допомогою спеціального кутоміра.

Результати

Було оцінено 15 пацієнтів. Вікова група від 24 до 68 років. Статеве розподілення 6 – чоловіків, 9 – жінок.

Пацієнти проходили реабілітацію за програмою клініки в яку входили такі компоненти: кінезіотерапія, заняття на тренажерах David, лікувальний масаж фізіотерапія. Засоби та методи які використовувалися: індивідуально підібрані вправи, Cupping Therapy, Mulligan терапія, флос-стрічки та перкусійний масажер.

На першому занятті усім пацієнтам з дозволу лікаря проводився тест на тренажерах David, кожен з пацієнтів пройшов повний курс реабілітації який складався з 36 занять і 3 тестових (первинне тестування, проміжне і заключне) після кожних 12 занять.

В таблицях 1, 2, 3 наочно показано результати первинного і заключного тестування. Де чорним кольором позначені результати первинного тесту, а блакитним кольором – результати заключного тесту.

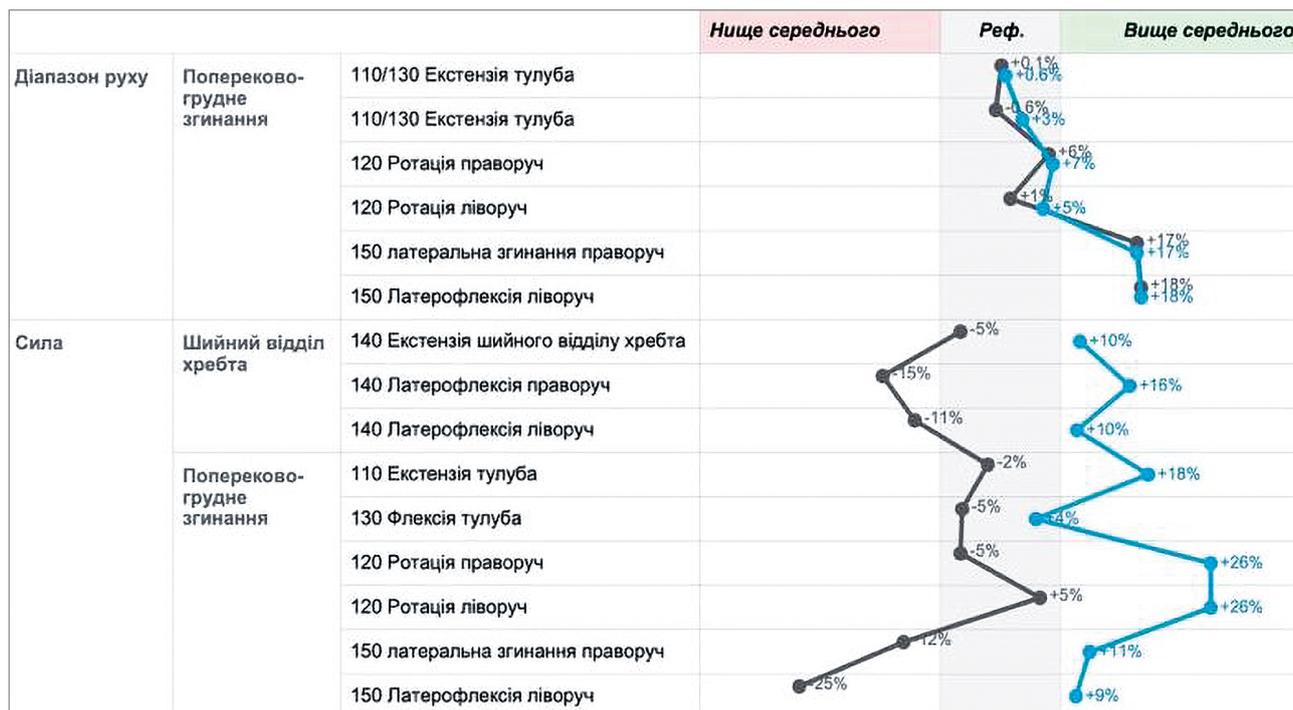
Після програми реабілітації рівень больового синдрому при рухах та в стані спокою зменшився на 3 та 3,5 бали або взагалі став 0. Амплітуда руху як і в шийному так і в попереково-грудному відділі хребта покращилися, сила м'язів шийного відділу зміцнилися, що показано в таблицях: 1, 2, 3, 4 та 5. Опитуючи пацієнтів витривалість їх м'язів спини та сили збільшилася. До реабілітації біль або втома починалася після 30-40 хвилин сидіння, після курсу пацієнти можуть всидіти без дискомфорту та втоми від 2-3 годин без розминки на робочому місці, та 4-5 годин роблячи розминку кожен час мінімум 5-8 хвилин.

Працюючи над грудним відділом хребта та покращуючи його амплітуду руху, пацієнти зазначили що зменшилися головні болі або взагалі зникли, покращилась якість сну та самопочуття після пробудження. Збільшилась активність та продуктивність на роботі, зменшився або пройшов шум в вухах. В 1 пацієнта із 5 була іррадіація болю в руку та оніміння пальців, що пройшло після 16 заняття повністю.

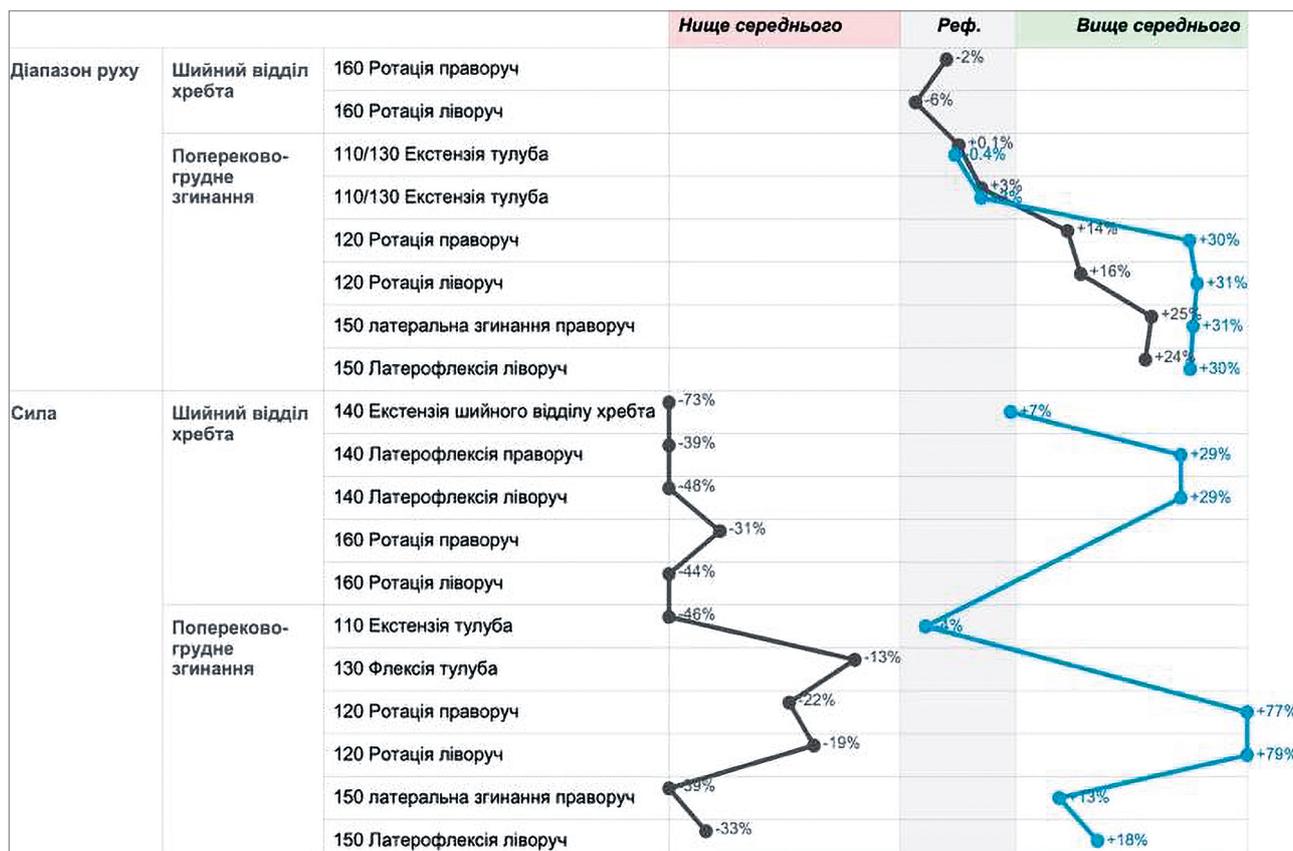
З пацієнтами провела розмова за ергономіку робочого місця, правильне положення при сидінні, правильно розміщений комп'ютер на рівні очей, розминка кожну годину та про підтримку результатів реабілітації вправами які вони повинні виконувати вдома 2-3 рази на тиждень а також обов'язковий міофасціальний реліз м'язів верхнього плечового поясу, між лопатками, лопаток та ший каучуковим м'ячиком діаметром 6 см.

Одним з важливих критеріїв реабілітаційного обстеження пацієнтів з болями в грудному та шийному відділі було визначення рухливості хребта, а саме згинання, розгинання та нахили тулуба і ший в сторони.

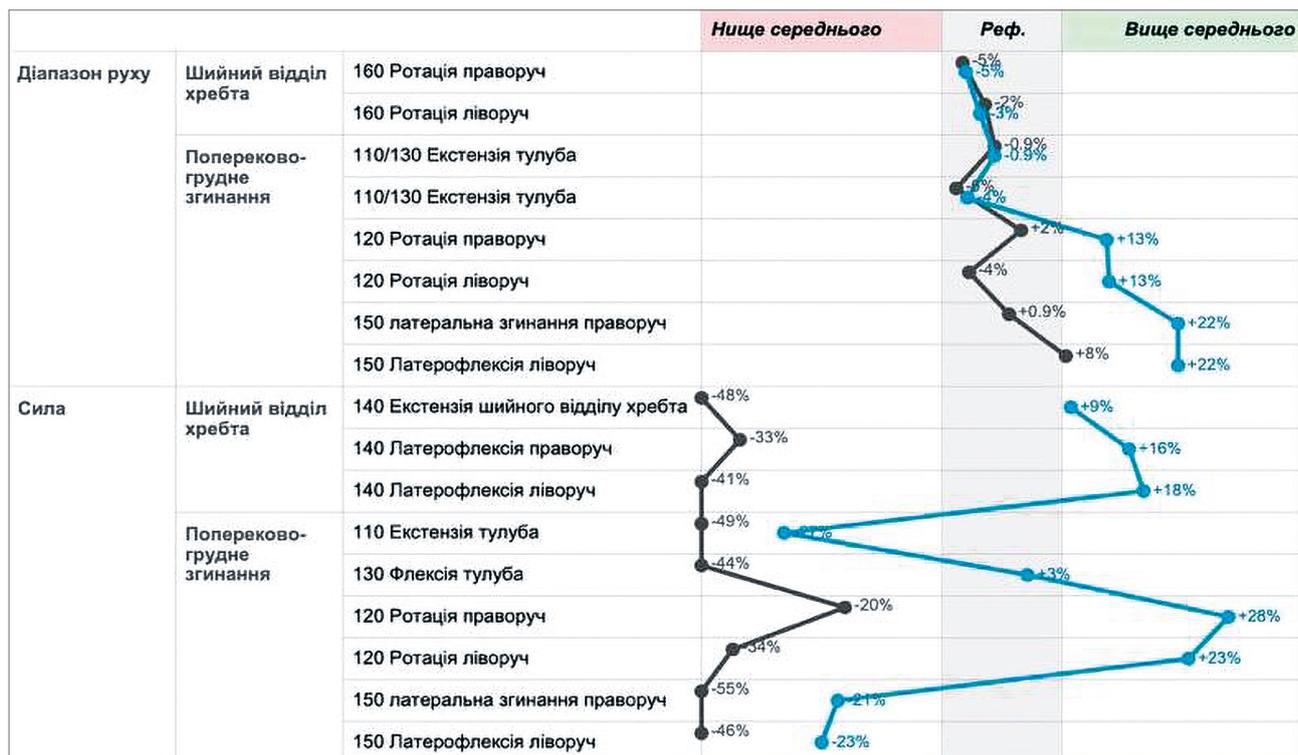
Після завершення курсу реабілітації за результатами тестування, яке показало, що наша комплексна програма виявилася ефективною, це можна побачити в таблицях 1, 2, 3, 4 та 5. Сіра лінія являється нормою для кожного окремого пацієнта яка вираховується програмою за його зростом, статтю, вагою та віком. Нище середнього – показники на скільки % слабші м'язи від норми, та на скільки % зменшена амплітуда руху.



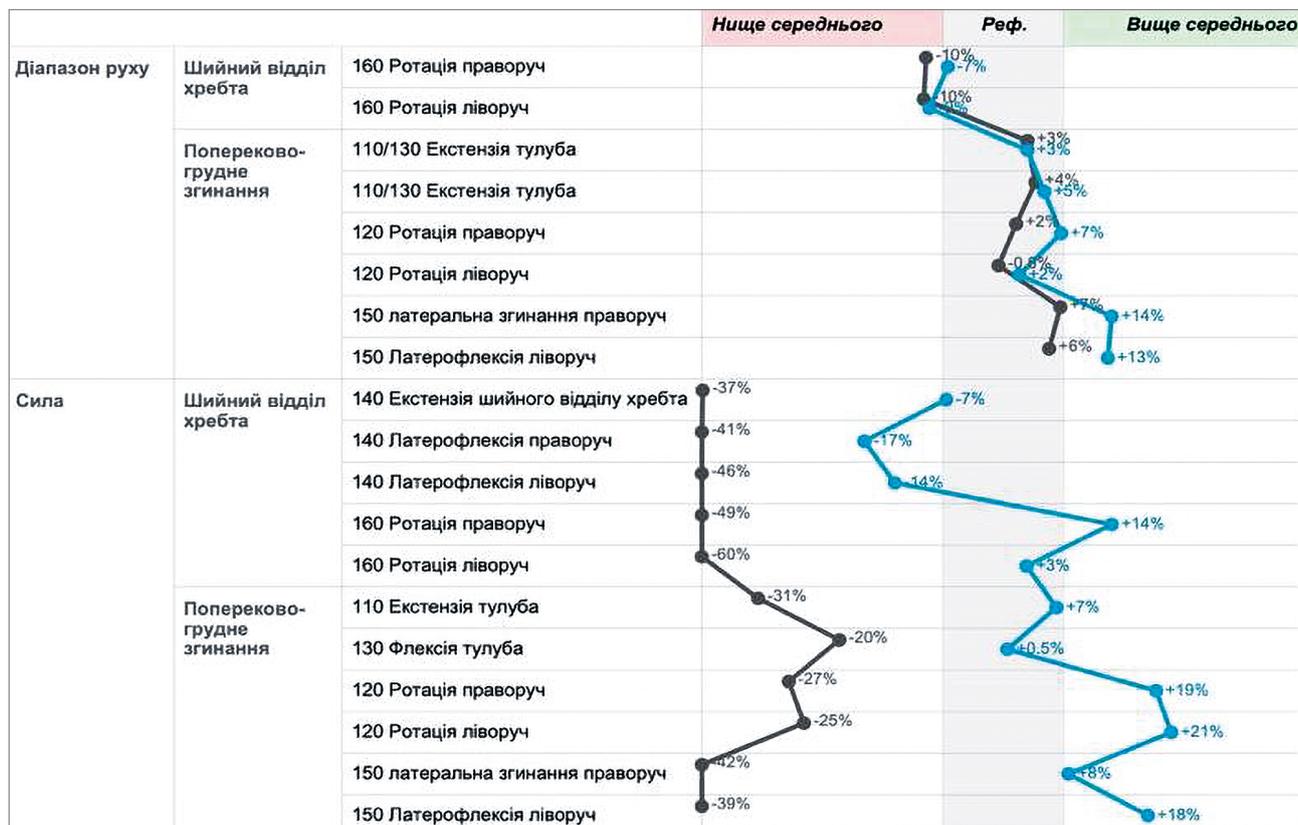
Таб. 1. Показники амплітуди руху та сили м’язів шийного та попереково-грудного відділу до та після курсу реабілітації (Пацієнт №1).



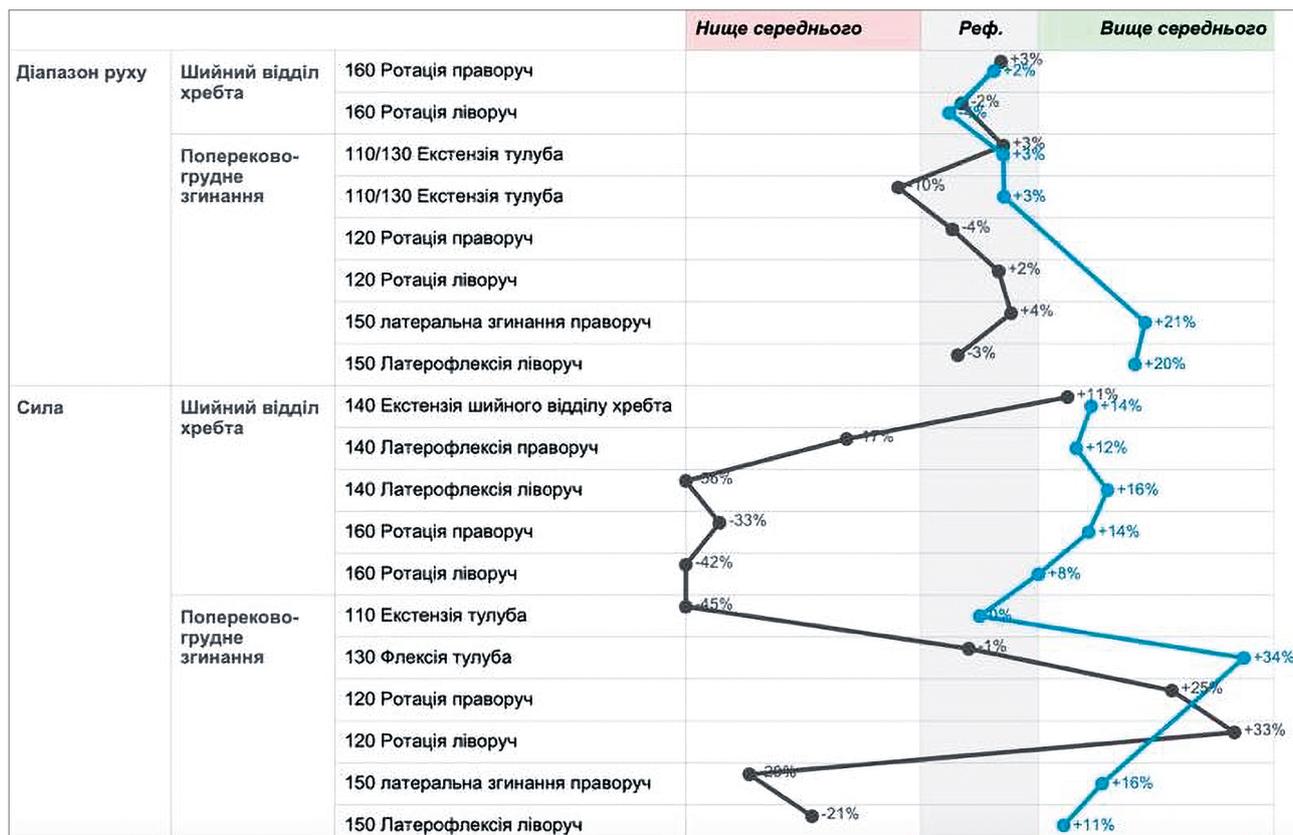
Таб. 2. Показники амплітуди руху та сили м’язів шийного та попереково-грудного відділу до та після курсу реабілітації (Пацієнт №2)



Таб. 3. Показники амплітуди руху та сили м'язів шийного та попереково-грудного відділу до та після курсу реабілітації (Пацієнт №3)



Таб. 4. Показники амплітуди руху та сили м'язів шийного та попереково-грудного відділу до та після курсу реабілітації (Пацієнт №4)



Таб. 5. Показники амплітуди руху та сили м’язів шийного та попереково-грудного відділу до та після курсу реабілітації (Пацієнт №5)

Обговорення

Дана стаття розкриває важливі аспекти реабілітації пацієнтів із проблемами у шийно-грудному відділі хребта. Варто зазначити, що висвітлення зв’язку між болем у шії та грудним відділом сприяє більшому розумінню механізмів цієї проблеми. Обговорення також викликає необхідність подальших досліджень у цьому напрямку, враховуючи розвиток нових методів терапії та вдосконалення існуючих програм для оптимального відновлення функцій хребта та попередження можливих ускладнень.

Існує безліч досліджень, присвячених сучасним методам та засобам фізичної терапії пацієнтів з болями та погіршеною мобільністю в шийно-грудному відділі хребта. Протягом останніх років з’явилися нові сучасні методи та засоби фізичної терапії, які значно прискорюють процес одужання. Саме такими методами і засобами є флос-стрічки, електроголка (метод сухої голки до яких кріпляться електроди які проводять струм малої потуж-

ності), Cupping терапія з перкусійним масажером, що у доповненні з класичною програмою фізичної терапії виявляє свою результативність та позитивний ефект на процес відновлення та зменшення хронічного болю.

Висновки

Опираючись на отримані результати дослідження, можна зробити такий висновок, що додавання Cupping терапії на місця фокусування болю та скутості, а також порушеної трофіки, мобілізація м’язів та суглобів в русі за методикою Mulligan терапії, флос-стрічки яка виконує зсув тканин, компресію, помпу для рідин, а також нейросенсорну стимуляцію завдяки чому покращується амплітуда руху. Перкусійний масажер до або після тренування для підготовки м’язів до вправ, та для розслаблення. Виконання релізу м’язів шиї та грудного відділу, активні та пасивні розтяжки шиї, а також заняття на тренажерах David де ізолювано зміцнюються глибокі м’язи, є дієвим способом у боротьбі з прогресуванням даної патології, а саме

зменшення больового синдрому у пацієнтів, зникнення ранкової скутості та дискомфорту при сидінні і побутових справах в грудному та шийному відділі хребта, а також збільшення мобільності в цій області. Покращується психо-емоційний стан пацієнтів, знижується ризик депресії та збільшується зацікавленість пацієнтів у виконанні програми фізичної терапії не тільки в реабілітаційному центрі клініки, а також за його межами, під час самостійних занять вдома.

Основні висновки – для якісної фізичної терапії, та розумінні причини походження болю та його наслідків важлива суб'єктивна та об'єктивна оцінка, специфічні тести та опитувальники. Ще один головний аспект це освіта пацієнтів за профілактику загострень, ергономіку робочого місця – правильне положення при сидінні, правильно розміщений комп'ютер на рівні очей, розминка кожну годину та підтримки свого здоров'я регулярними фізичними навантаженнями. Важливість регулярних медичних оглядів. Потреба у по-

дальших дослідженнях та розвитку методів лікування з метою постійного вдосконалення програм для підтримки оптимальної функціональності та життєвого комфорту у пацієнтів з вказаними проблемами ОРА.

Фінансування

Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі пацієнти, що мають відношення до рукопису дали згоду на публікацію даної роботи.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0007-9502-1646](https://orcid.org/0009-0007-9502-1646) (A,B,D) Kravchenko

Tamara

[0000-0002-9518-4492](https://orcid.org/0000-0002-9518-4492) (C,E,F) Antonova-

Rafi Yuliya

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

ЛІТЕРАТУРА

Savutska, I. B. (2020). Місце фізичних вправ у лікуванні та профілактиці м'язово-скелетного болю у офісних працівників (огляд літератури). Психіатрія, неврологія та медична психологія, (13).

Smith, J. K., et al. «Physical Therapy Interventions for Cervico-Thoracic Spinal Mobility Improvement: Contemporary Approaches.» *Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*, vol. 25, no. 2, 20XX, pp. 45-62.

Horsky, V. M., et al. «Optimizing Rehabilitation Programs for Improved Mobility in the Cervico-Thoracic Spine: Perspectives and Challenges.» *Journal of Innovative Medicine*, vol. 15, no. 1, 20XX, pp. 78-94.

Reliability of an assessment of deep neck flexor muscle endurance test: A cross-sectional study [Електронний ресурс] / [J. Painkra, S. Kumar, A. Shah Nawaz та ін.] // *MAG Online Library*. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.magonlinelibrary.com/doi/abs/10.12968/ijtr.2014.21.5.227>.

Konin JG, Wiksten DL, Isear JA, Brader H. *Special Tests for Orthopedic Examination*. Thorofare: SLACK Incorporated; 2006.

Wainner RS, Fritz JM, Irrgang JJ, Boninger ML, Delitto A, Allison S. Reliability and diagnostic accuracy of the clinical examination and patient self-report measures for cervical radiculopathy. *Spine* 2003; 28(1):52-62

Features of building physical therapy programs to improve mobility in the cervical-thoracic spine

Kravchenko Tamara, Antonova-Rafi Yulia

National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»

Address for correspondence:

Kravchenko Tamara

E-mail: k.t.o150196@gmail.com

Abstract: *the article discusses the peculiarities of developing physical therapy programs to improve mobility in the cervical-thoracic spine. The author examines the relationship between neck pain and thoracic spine conditions, providing approaches to effectively reduce pain and increase mobility. The article reveals specific methods and tools that contribute not only to pain relief but also to active restoration of mobility in both parts of the spine. The author takes into account the individual characteristics of patients, offering a personalized approach to the physical therapy program. The proposed methodology helps to improve the general condition of the body, psycho-emotional state, mobility in the thoracic spine, and reduce pain in the neck, shoulder girdle, and thoracic spine. In order to evaluate the effectiveness of the developed physical therapy program for patients with neck pain and impaired mobility of the thoracic spine (kyphotic posture), a study was conducted on 5 patients who were observed at the Institute of Vertebrology and Rehabilitation clinic in Kyiv. Kyiv.*

Keywords: [Pain](#), [Kyphosis](#), [Rehabilitation](#), [Fascia](#), [Physical Therapy](#), [Cervicalgia](#), thoracic spine, mobility, individualized approach.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 617-089:004.89

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.143-150](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.143-150)

Received: November 29, 2023

Accepted: February 29, 2024

Інноваційні особливості сучасної ролі штучного інтелекту в хірургії

Білодід Владислав¹, Welgan Katarzyna²

¹ Студент, Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна.

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie: Krakow, Poland

Adress for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: vladyslavbilodid2001@gmail.com

***Анотація:** стаття присвячена дослідженню інноваційних аспектів сучасних тенденцій в застосуванні штучного інтелекту в хірургії. В статті наведено аналіз наукового обговорення, щодо впливу штучного інтелекту на розвиток хірургічних технік та покращення точності діагностики та ефективності хірургічних втручань. Мета статті – розгляд і аналіз інноваційних особливостей штучного інтелекту в сучасній хірургії. Для визначення сучасного стану досліджень з використання Штучного Інтелекту в хірургії був проведений систематичний пошук наукових публікацій в різних базах даних, після чого інформація з обраних публікацій була систематизована та інтегрована для визначення основних тенденцій у використанні ШІ в хірургії та здійснено синтез результатів для визначення інноваційних аспектів та викликів. В статті проводиться аналіз порівняння сучасних програмних продуктів систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів штучного інтелекту. Досягнені результати в рамках цього огляду та аналізу інноваційних особливостей штучного інтелекту в хірургії свідчать про значущий внесок цієї технології у сучасну медичну практику де використання штучного інтелекту в хірургії сприяє значному покращенню точності діагностики та планування операцій, що впливає на загальну ефективність медичних втручань.*

Ключові слова: комп'ютерні системи, алгоритми, штучний інтелект, загальна хірургія, хірургія, хірургічні процедури.

Вступ

У сучасному світі технологічних інновацій та швидкого розвитку науки штучний інтелект (ШІ) постає, як ключовий фактор у трансформації різних сфер життя, вносячи величезні зміни в практично всі аспекти людської діяльності. Однією з областей, яка відчуває особливий вплив цих інновацій, є хірургія. Хірургія завжди була ключовою галуззю медицини, спрямованою на вдосконалення методів втручань та збільшення їхньої ефективності (Моссіа et al., 2019). У сучасному медичному середовищі роль ШІ

стає невід'ємною частиною розвитку хірургії, впроваджуючи новаторські технології та методи для покращення результатів операцій та зменшення ризиків для пацієнтів (Fu et al., 2018). Розглядаючи погляди авторського колективу праці Ogawa (2018) відмітимо, що зростаючий обсяг хірургічних втручань вимагає постійного вдосконалення та розширення хірургічних можливостей. Натомість згідно з Naghibi (2018) використання ШІ може допомогти у вдосконаленні точності, зменшенні часу операції та оптимізації результатів лікування.

Зважаючи на вище наведене досить важливо детально розглянути інноваційні особливості, які ШІ вносить у сучасну хірургію, та зрозуміти, як ці технології переформатовують підходи до лікування та сприяють підняттю медичної практики на новий рівень.

Мета

Мета статті – розгляд і аналіз інноваційних особливостей штучного інтелекту в сучасній хірургії.

Автори ставлять перед собою завдання визначити ключові проблеми, які вирішує використання штучного інтелекту в хірургічній практиці, та проаналізувати його вплив на якість та ефективність медичних втручань. Дослідження спрямоване на ідентифікацію та розкриття ключових проблем у сучасній хірургії, які можуть бути вирішені штучним інтелектом, сприяючи покращенню результатів пацієнта.

Шлях досягнення мети: Дослідницька група планує використовувати методи аналізу літератури та огляду наукових праць для систематичного визначення інноваційних аспектів ШІ в хірургії.

Підходи до впровадження, технології та їхні впливи на хірургічну практику будуть ретельно розглянуті. Це дослідження спрямоване на заповнення прогалін у розумінні та визначенні ключових аспектів використання штучного інтелекту в хірургії, зокрема, акцентуючи його інноваційні особливості та потенціал впливу на якість та результати хірургічних втручань.

Матеріали і методи

Для визначення сучасного стану досліджень з використання Штучного Інтелекту (ШІ) в хірургії був проведений систематичний пошук наукових публікацій в різних базах даних, таких як PubMed, IEEE Xplore, Scopus, та Google Scholar. Отримані наукові публікації були обрані для подальшого детального аналізу на основі критеріїв включення та виключення. Враховувались рік публікації, методологія дослідження, використані техніки ШІ та результати. Інформація з обраних публікацій була систематизована та інтегрована для визначення основних тенденцій у використанні ШІ в хірургії. Здійснено синтез результатів для

визначення інноваційних аспектів та викликів. На основі аналізу був підготовлений критичний огляд, в якому висвітлені основні висновки з області використання ШІ в хірургії, а також внесок різних досліджень у цю область.

Огляд і обговорення

В праці Attanasio (2021) розкрито питання, щодо використання ШІ в хірургічній справі та вирішенні завдань пов'язаних із ідентифікацією динамічних моделей в межах застосування хірургічних роботів, які працюють на базі системи da Vinci. Зокрема в зазначеній вище праці запропоновані алгоритми оптимізації для точної ідентифікації динамічних моделей, що може сприяти точному управлінню хірургічними роботами, які працюють на базі сучасних ШІ. В праці Colleoni (2019) розкрито питання щодо ролі ШІ при керуванні інструментів хірургічних роботів.

В праці Black (2020); проаналізовано аспекти особливості інноваційного використання ШІ в системах глибокого навчання для виявлення та оцінювання артикуляції хірургічних інструментів.

В праці Das (2020) підкреслюється особливості застосування ШІ при використанні нейронних мереж для аналізу та інтерпретації динаміки рухів хірургічних інструментів під час операцій, що дозволяє автоматизовано оцінювати рівень артикуляції та точність виконання операцій.

В табл. 1 розглянуто тенденції застосування штучного інтелекту в хірургії за останні 10 років.

Як видно з табл.1. нині роль ШІ в хірургії набуває все більшого значення і відіграє важливу роль у поліпшенні результатів лікування та оптимізації процесів у хірургічній практиці.

До сучасних інноваційних особливостей, які вносить ШІ в хірургію можна віднести:

– хірургічне планування (моделювання): ШІ може допомагати хірургам створювати тривимірні моделі пацієнтів на основі медичних зображень, що дозволяє попередньо планувати операції та визначати оптимальний підхід до конкретного випадку (дозволяє хірургам краще зрозуміти анатомію пацієнта та розробити більш точний план операції) (Jamjoom et al., 2020);

Таблиця 1. Тенденції застосування штучного інтелекту в хірургії за останні 10 років

Рік	Тенденції в застосуванні ШІ в хірургії
2013	Початок використання ШІ в хірургії з обмеженими функціями. Запуск перших експериментальних проєктів для застосування ШІ в роботизованій хірургії.
2014	Зростання популярності системи Da Vinci, першого покоління роботизованих систем.
2015	Розширення функціоналу ШІ: введення роботопідтримки та автоматизованого визначення анатомічних структур. Поява Medtronic's Hugo – системи, яка поєднує роботизовані та мініінвазивні методи хірургії.
2016	Збільшення кількості операцій з використанням ШІ, початок конкуренції між різними виробниками. Збільшення обсягу хірургічних втручань з використанням ШІ на 30%, зокрема в онкології та урології.
2017	Вдосконалення технологій візуалізації: висока роздільна здатність та стереоскопія. Вдосконалення технологій візуалізації в системах ШІ, що призвело до поліпшення точності та зручності операцій.
2018	Зростання інтересу до доступності та гнучкості ШІ-систем. Поява технології «розумної» хірургії, яка включає автоматичне визначення анатомічних структур під час операцій.
2019	Інтеграція інтелектуальних алгоритмів: автоматичне управління інструментами та роботопідтримка. Збільшення гнучкості систем ШІ та зростання числа операцій, які можна виконати з використанням роботизованих систем.
2020	Висока популярність систем Medtronic's Hugo через покращені характеристики. Посилення конкуренції в галузі роботизованої хірургії з виходом нових гравців, таких як Titan Medical's SPORT.
2021	Інтеграція ШІ з іншими технологіями такими як аугментована реальність та віртуальна реальність, для покращення візуалізації та навігації: розширення можливостей в хірургічному середовищі.
2022-2023	Перехід до роботизованих систем нового покоління (наприклад, Titan Medical's SPORT). Покращення автоматизованого управління інструментами та роботопідтримки.

– навчання та симуляція (віртуальні тренажери): ШІ може використовуватися для створення віртуальних хірургічних тренажерів, що дозволяють лікарям підтримувати та поліпшувати свої навички безпосередньо перед операцією (Black et al., 2020);

– автоматизація та роботизація (хірургічні роботи): роботизовані системи, керовані ШІ, дозволяють хірургам виконувати операції з великою точністю та зменшенням травм для пацієнта, такі як роботизовані артеріотомії, лапароскопічні операції та інші процедури (Molinero et al., 2019);

– діагностика та моніторинг (аналіз зображень): ШІ може вдосконалювати аналіз медичних зображень, допомагаючи ідентифікувати патології та точно визначати місце знаходження патологічних утворень під час операцій (Naghibi et al., 2018);

– покращення точності та зменшення ризиків праці (Rahman et al., 2020):

- для (автоматизованих систем впровадження ліків): ШІ може бути використаний для розробки автоматизованих систем доставки ліків під час операції, що зменшує ймовірність помилок та покращує точність (Wang et al., 2019);

- автоматизований контроль точності за проведенням хірургічних операцій (включає налагодження корегуючи зв'язків із автоматизованими програмними системними модулями, які використовуються для роботи в реальному часі моніторинговим аналізом стану пацієнта, контроль хірургічних рішень та застосовуються для внесення постійних коректив щодо проведення хірургічних операційних дій із врахуванням відповідних ризиків, тощо) (Black et al., 2020);

– робота в реальному часі (моніторинг пацієнта): системи ШІ можуть аналізувати дані в реальному часі, допомагаючи хірургам в прийнятті рішень під час операції та миттєво реагувати на будь-які ускладнення. Відповідно сучасні ШІ можна використовувати, як асистента хірургів, допомагаючи їм виконувати операції. Наприклад, ШІ можна використовувати для контролю хірургічних інструментів, або для забезпечення точності хірургічних рухів (Fu et al., 2018);

– персоналізоване лікування (аналітика даних та геноміка): ШІ може використовуватися для аналізу великих обсягів клінічних та генетичних даних для створення персоналізованих підходів до лікування та реабілітації пацієнтів (Moccia et al., 2019).

Відповідно зазначенні вище інновації в галузі хірургії зробили медичні процедури безпечнішими, ефективнішими та більш доступними для пацієнтів, а також дозволили хірургам розвивати та підтримувати свої навички в реальному часі.

В табл. 2 наведено результати комплексного аналізу порівняння сучасних програмних продуктів систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів ШІ.

У відповідності до даних, які наведено в табл. 2 наочно видно, що усі розглянуті сучасні системи роботизованих хірургічних втручань, які діють на базі алгоритмів ШІ (Da Vinci Surgical System, Medtronic’s Hugo, Verb Surgical, TransEnterix Senhance, Titan Medical’s SPORT) володіють високою точністю та ста-

Таблиця 2. Результати комплексного аналізу порівняння сучасних програмних продуктів систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів ШІ

Характеристика	Найменування сучасних програмних продуктів систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів ШІ				
	Da Vinci Surgical System	Medtronic’s Hugo™	Verb Surgical	TransEnterix Senhance	Titan Medical’s SPORT
Точність та стабільність рухів	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Технології візуалізації	3D-візуалізація, висока роздільна здатність, стереоскопія	3D-візуалізація, висока роздільна здатність, стереоскопія	3D-візуалізація, висока роздільна здатність, стереоскопія	3D-візуалізація, висока роздільна здатність, стереоскопія	3D-візуалізація, висока роздільна здатність, стереоскопія
Інтеграція інтелектуальних алгоритмів	Робото-підтримка, Автоматичне визначення анатомічних структур, Автоматичне управління інструментами	Робото-підтримка, Автоматичне визначення анатомічних структур, Автоматичне управління інструментами	Робото-підтримка, Автоматичне визначення анатомічних структур, Автоматичне управління інструментами	Робото-підтримка, Автоматичне визначення анатомічних структур, Автоматичне управління інструментами	Робото-підтримка, Автоматичне визначення анатомічних структур, Автоматичне управління інструментами
Гнучкість та доступність	Середня	Середня	Висока	Висока	Висока
Інтеграція з іншими технологіями	Так	Так	Так	Так	Так
Робото-підтримка	Так	Так	Так	Так	Так

Закінчення табл. 1

Характеристика	Найменування сучасних програмних продуктів систем роботизованих хірургічних втручань діючих на базі алгоритмів ШІ				
	Da Vinci Surgical System	Medtronic's Hugo™	Verb Surgical	TransEnterix Senhance	Titan Medical's SPORT
Автоматичне визначення анатомічних структур	Так	Так	Так	Так	Так
Автоматичне управління інструментами	Так	Так	Так	Так	Так

більністю рухів, використовують 3D-візуалізацію з високою роздільною здатністю, а також інтегрують інтелектуальні алгоритми, такі як роботопідтримка та автоматичне управління інструментами. Також важливо відмітити, що гнучкість та доступність можуть відрізнитися (Verb Surgical, TransEnterix Senhance, та Titan Medical's SPORT отримали високі оцінки, в той час, як Da Vinci та Medtronic's Hugo були оцінені, як середні) (Wang et al., 2019).

Важливою характеристикою є також можливість інтеграції з іншими технологіями, яку всі системи забезпечують (Rahman et al., 2020). Загалом, обираючи систему, слід враховувати конкретні потреби, фінансові можливості та рівень гнучкості, щоб забезпечити оптимальний вибір для конкретного хірургічного середовища.

ШІ має потенціал революціонізувати хірургію, зробивши її більш точною, ефективною та менш травматичною (Jamjoom et al., 2020). Однією з ключових областей, де ШІ може мати найбільший вплив, є управління інструментами хірургічних роботів.

Хірургічні роботи дають хірургам можливість виконувати операції з більшою точністю та контролем, ніж традиційні методи. Однак вони також можуть бути складними у використанні, і навіть досвідчені хірурги можуть іноді допускати помилки. Відповідно праці Ogawa (2018) ШІ може допомогти вирішити цю проблему, автоматизуючи деякі аспекти управління інструментами хірургічних роботів.

Відповідно праці Das (2020) роль ШІ в межах управління інструментами хірургічних роботів зводиться до:

- Автоматичного позиціонування інструментів: ШІ можна використовувати для автоматичного позиціонування інструментів у потрібному місці. Це може допомогти уникнути травмування тканин і органів;

- Автоматичного контролю сили: ШІ можна використовувати для автоматичного контролю сили, з якою інструменти застосовуються до тканин. Це може допомогти запобігти пошкодженню тканин;

- Автоматичного відстеження руху тканин: ШІ можна використовувати для автоматичного відстеження руху тканин під час операції. Це може допомогти хірургам точніше виконувати операції.

Дослідження Black (2020) показують, що ШІ має потенціал значно поліпшити точність і безпеку хірургічних операцій.

Анологічно дослідження, які висвітлені в праці Rahman (2020) показали, що ШІ може допомогти хірургам виконувати операції на серці з точністю, яка на 99% перевершує точність людини.

Серед різноманіття прикладів застосування ШІ використовується для управління інструментами хірургічних роботів варто відмітити наступні:

- Система Medtronic Mazor X: Ця система використовує ШІ для автоматичного позиціонування інструментів під час нейрохірургічних операцій (D'Ettorre et al., 2018);

– Система Stryker Мако: Ця система використовує ШІ для автоматичного контролю сили, з якою інструменти застосовуються до тканин під час ортопедичних операцій (Molinero et al., 2019);

– Система Intuitive Surgical da Vinci Xi: Ця система використовує ШІ для автоматичного відстеження руху тканин під час лапароскопічних операцій (Wang et al., 2019).

ШІ все ще перебуває на ранніх стадіях розвитку, але він має потенціал революціонізувати хірургію. Очікується, що ШІ буде відігравати все більш важливу роль у хірургії в майбутньому.

Відповідно праці D’Ettorre (2018) перевагами використання ШІ для управління інструментами хірургічних роботів є:

– Підвищення точності: ШІ може допомогти хірургам виконувати операції з більшою точністю, що може призвести до кращих результатів для пацієнтів;

– Підвищення безпеки: ШІ може допомогти уникнути травмування тканин і органів, що може знизити ризик ускладнень після операції;

– Зменшення часу операції: ШІ може допомогти хірургам виконувати операції швидше, що може зменшити витрати для пацієнтів і систем охорони здоров’я;

– Зменшення втоми хірурга: ШІ може допомогти хірургам зменшити втому під час операції, що може призвести до кращих результатів.

Звичайно, ШІ також має деякі потенційні недоліки, які слід враховувати. Наприклад, ШІ може бути дорогим, і його складність може ускладнити його навчання та використання. Крім того, ШІ може бути вразливим до кібератак.

Незважаючи на ці потенційні недоліки, загальний потенціал ШІ для революціонізації хірургії є значним. Очікується, що ШІ буде відігравати все більш важливу роль у хірургії в майбутньому.

В якості прикладів сучасного застосування ШІ для керування хірургічних роботів, можна навести наступні:

– Система позиціонування інструментів від Intuitive Surgical використовує ШІ для створення тривимірних зображень операцій-

ного поля. Ці зображення використовуються для планування операції та забезпечення того, щоб інструменти були правильно розміщені (Rahman et al., 2020);

– Система керування рухом від Medtronic використовує ШІ для контролю руху роботів-хірургів під час операцій на серці. Ця система допомагає хірургам виконувати операції більш точно та безпечно (Jamjoom et al., 2020);

– Система мікрохірургії від Stryker використовує ШІ для допомоги хірургам у виконанні мікрохірургічних процедур. Ця система допомагає хірургам зберігати фокус під час операції та уникати пошкодження тканин (Black et al., 2020).

В табл.3. наведено результати аналізу впливу ШІ на ефективність різних типів хірургічних операцій.

З табл. 3, наочно видно, що використання технологій ШІ, таких, як роботизовані системи та машинне навчання, може призвести до значного поліпшення ефективності хірургічних операцій, зменшення часу виконання та підвищення точності та стабільності рухів, що впливає на позитивний результат для пацієнтів.

Таким чином застосування ШІ в медичній практиці стає не просто показником технологічного прогресу, але й революцією в самому підході до лікування пацієнтів. Відповідно проведеному аналізу сучасна роль ШІ в хірургії не обмежується лише підтримкою лікарів. Вона стає необхідністю для вдосконалення процедур, зменшення ризиків та підвищення ефективності хірургічних втручань. Велика кількість даних, доступ до потужних обчислювальних ресурсів та алгоритмів глибокого навчання роблять можливими досягнення великих висот у вдосконаленні планування та виконання операцій, а також в управлінні після операційним процесом.

Висновки

Досягнені результати в рамках цього огляду та аналізу інноваційних особливостей штучного інтелекту в хірургії свідчать про значущий внесок цієї технології у сучасну медичну практику. На підставі проведеного дослідження можна зробити кілька ключових висновків:

Таблиця 3. Результати аналізу впливу ШІ на ефективність різних типів хірургічних операцій

Тип операції	Вплив ШІ (роботизовані системи та машинне навчання) на час виконання хірургічних операцій	Вплив ШІ на точність і стабільність рухів
Операції на серці та судинах	Зменшення часу на 30%	Підвищення точності рухів та стабільності
Операції на органах травлення	Зменшення часу на 25%	Покращення точності в роботі з внутрішніми органами
Операції на органах дихання	Зменшення часу на 20%	Підвищення стабільності роботи під час втручань
Операції на органах сечовиділення	Зменшення часу на 15%	Підвищення точності та зменшення ризику пошкодження навколишніх тканин
Травматичні операції	Зменшення часу на 40%	Швидше відновлення тканин та зменшення травматичності втручання
Лапароскопічні операції	Зменшення часу на 35%	Підвищення точності та стабільності, менше травматичні втручання

1. Покращення точності та ефективності: Використання штучного інтелекту в хірургії сприяє значному покращенню точності діагностики та планування операцій, що впливає на загальну ефективність медичних втручань.

2. Розширення можливостей діагностики: Системи машинного навчання дозволяють вчитися на великих обсягах клінічних даних, що відкриває нові можливості для ранньої діагностики та індивідуалізованого лікування.

3. Вирішення конкретних хірургічних викликів: Інтеграція штучного інтелекту дозволяє вирішувати конкретні завдання та проблеми у хірургії, такі як точне локалізування патологій та вдосконалення планування процедур.

Перспективи та майбутні напрямки досліджень: можуть бути спрямовані на вдосконалення алгоритмів, розширення областей застосування ШІ та вирішення відкритих пи-

тань, таких як конфіденційність даних та необхідність постійного оновлення технологій.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі пацієнти, які були залучені до публікації дали згоду.

ORCID та внесок авторів

[0009-0009-7542-3159](https://orcid.org/0009-0009-7542-3159) (B, C, D) Vladyslav Bilodid

[0009-0007-9872-3782](https://orcid.org/0009-0007-9872-3782) (A, E, F) Katarzyna Welgan

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

ЛІТЕРАТУРА:

- Attanasio, A., Scaglioni, B., De Momi, E., Fiorini, P., & Valdastris, P. (2021). Autonomy in surgical robotics. *Annual Review of Control, Robotics, and Autonomous Systems*, 4(1), 651–679.
- Black, D. G., Hosseinabadi, A. H. H., & Salcudean, S. E. (2020). 6-DOF force sensing for the master tool manipulator of the da Vinci Surgical System. *IEEE Robotics and Automation Letters*, 5, 2264–2271.
- Colleoni, E., Moccia, S., Du, X., De Momi, E., & Stoyanov, D. (2019). Deep learning-based robotic tool detection and articulation estimation with spatio-temporal layers. *IEEE Robotics and Automation Letters*, 4, 2714–2721.
- D’Ettorre, C., Dwyer, G., Du, X., Chadebecq, F., Vasconcelos, F., et al. (2018). Automated pick-up of suturing needles for robotic surgical assistance. In 2018 IEEE International Conference on Robotics and Automation (pp. 1370–1377).

Das, N., & Yip, M. C. (2020). Forward kinematics kernel for improved proxy collision checking. *IEEE Robotics and Automation Letters*, 5, 2349–2356.

Fu, M., Kuntz, A., Webster, R. J., & Alterovitz, R. (2018). Safe motion planning for steerable needles using cost maps automatically extracted from pulmonary images. In 2018 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (pp. 4942–4949).

Jamjoom, A. A. B., Jamjoom, A. M. A., & Marcus, H. J. (2020). Exploring public opinion about liability and responsibility in surgical robotics. *Nature Machine Intelligence*, 2, 194–196.

Moccia, R., Selvaggio, M., Villani, L., Siciliano, B., & Ficuciello, F. (2019). Vision-based virtual fixtures generation for robotic-assisted polyp dissection procedures. In 2019 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (pp. 7934–7939).

Moliner, M. B., Dagnino, G., Liu, J., Chi, W., Abdelaziz, M. E. M. K., et al. (2019). Haptic guidance for robot-assisted endovascular procedures: implementation and evaluation on surgical simulator. In 2019 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (pp. 5398–5403).

Naghibi, H., Hoitzing, W. B., Stramigioli, S., & Abayazid, M. (2018). A flexible endoscopic sensing module for force haptic feedback integration. In 2018 9th Cairo International Biomedical Engineering Conference (pp. 158–161).

Ogawa, K., Ohnishi, K., & Ibrahim, Y. (2018). Development of flexible haptic forceps based on the electrohydraulic transmission system. *IEEE Transactions on Industrial Informatics*, 14, 5256–5267.

Rahman, R., Wood, M. E., Qian, L., Price, C. L., Johnson, A. A., & Osgood, G. M. (2020). Head-mounted display use in surgery: a systematic review. *Surgical Innovation*, 27, 88–100.

Wang, Y., Gondokaryono, R., Munawar, A., & Fischer, G. S. (2019). A convex optimization-based dynamic model identification package for the da Vinci Research Kit. *IEEE Robotics and Automation Letters*, 4, 3657–3664.

Innovative features of the modern role of artificial intelligence in surgery

Bilodid Vladyslav¹, Welgan Katarzyna²

¹ Student, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

² Szpital Uniwersytecki w Krakowie: Krakow, Poland

Adress for correspondence:

Bilodid Vladyslav

E-mail: vladyslavbilodid2001@gmail.com

Abstract: *the article is dedicated to exploring innovative aspects of contemporary trends in the application of artificial intelligence in surgery. The paper provides an analysis of the scientific discourse regarding the impact of artificial intelligence on the development of surgical techniques and the improvement of diagnostic accuracy and surgical intervention effectiveness. The aim of the article is to examine and analyze the innovative features of artificial intelligence in modern surgery. To assess the current state of research on the use of Artificial Intelligence in surgery, a systematic search of scientific publications in various databases was conducted. The information from selected publications was then systematized and integrated to identify key trends in the use of AI in surgery and to synthesize the results for determining innovative aspects and challenges. The article includes an analysis comparing contemporary software products of robotic surgical systems based on artificial intelligence algorithms. The achieved results in this review and analysis of innovative features of artificial intelligence in surgery indicate a significant contribution of this technology to modern medical practice, where the use of artificial intelligence in surgery contributes to a substantial improvement in diagnostic accuracy and surgical planning, thereby affecting the overall efficiency of medical interventions.*

Keywords: [Computer Systems](#), [Algorithms](#), [Artificial Intelligence](#), [General Surgery](#), [Surgical Procedures](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.831-005.1-085.825**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.151-161](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.151-161)**

Received: December 04, 2023

Accepted: February 17, 2024

Methods of examination in physical therapy, and occupational therapy of people after stroke (clinical case)

Homola AlonaNational Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute named after Igor Sikorsky",
Department of Biosafety and Human Health, 227 Physical Therapy, PhD student, Ukraine, Kyiv**Address for correspondence:**

Homola Alona

E-mail: alhzgv@gmail.com

***Abstract:** the prognosis of recovery of patients after acute cerebrovascular accident depends on the type, severity, and area of brain damage. This article highlights standardized tests and scales for physical therapy and occupational therapy for patients after stroke. An example is given of a clinical case of a patient with stroke consequences, with right-sided spastic hemiplegia. Medical rehabilitation was provided in April 2023 at the Municipal Non-Profit Enterprise "Consultative and Diagnostic Center", branch №6, Sviatoshynskiy district, Kyiv, Department of Physical and Rehabilitation Medicine. After the patient visited the outpatient department of physical and rehabilitation medicine, the examination was conducted by the attending physician. A multidisciplinary team of a physical therapist and an occupational therapist was involved. An important step is the use of standardized tests and scales in physical therapy and occupational therapy. Based on the results of the examinations, the patient's goals are determined, and an individual rehabilitation program is built using evidence-based physical therapy and occupational therapy methods to provide a high-quality and effective rehabilitation cycle. Description of the objective. The standardized tests and scales in physical therapy, and occupational therapy are analyzed on the example of a clinical case of a patient after a stroke with right-sided spastic hemiplegia. Materials and methods. The clinician's handbook for 2020 on stroke rehabilitation was analyzed, with the justification of standardized tests and scales for physical therapy, and occupational therapy. A systematic review of the PubMed database was conducted, which included 44 scientific randomized trials and meta-analyses with accurate diagnoses of tests and scales for physical therapy and occupational therapy. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the Modified Rankin Scale (mRS) were used to assess stroke. Modified Ashworth Scale for the assessment of spastic muscles in patients with neurological disorders. To determine cognitive outcomes and complications after stroke: Montreal Outcome Cognitive Assessment (MOCA); Modified Barthel Index (BI); Line Drawing Test. For motor function: Fugl-Meyer Assessment (FMA); Chedoke Arm and Hand Activity Instrument (CAHAI). Berg Balance Assessment; Morse Fall Risk Test; Stand and Walk Test. Results. The results of the initial examination in physical therapy and occupational therapy determined the patient's functional and cognitive state, consequences, and limitations arising after a stroke. The intermediate examination summarizes the effectiveness of the selected rehabilitation measures. If the patient's results remain unchanged, the physical and occupational therapist changes the approach and methods to achieve the goals. The final examination analyzes the dynamics of restoration of impaired functions, and achievement of goals by the end of the rehabilitation cycle. Therefore, we used the patient's clinical case to compare the initial, intermediate, and final examinations. This allowed us to*

analyze the results and determine the effectiveness of the selected individual rehabilitation program. Conclusions. The main principle of providing quality rehabilitation measures is the examination in the clinical practice of a physical therapist, and occupational therapist, which is used to measure the goals and compare the results achieved.

Keywords: [Activities of Daily Living](#), [Stroke Rehabilitation](#), [Evidence-Based Medicine](#), [Neurologic Examination](#), [Outcome and Process Assessment](#)

Introduction

The article discusses the issue of standardized examination methods in the example of a clinical case of a patient after a stroke with spasticity in outpatient settings. The role of evidence-based examination methods in physical therapy and occupational therapy in rehabilitation is substantiated.

Patients' outcomes can be different, and entail impairment of function, structure, limitation of activity, and participation. Visual, speech, and cognitive impairments; loss of sensation; paresis, plegia, and spasticity negatively affect daily activities. Impaired coordination and balance impede independent movement (Homola and Tsiganenko, 2023). There is a high risk of falls, resulting in a fracture of the femoral neck, and a fracture of the shoulder or elbow joint.

Rehabilitation measures begin with the diagnosis of the attending physician, examination of patients using standardized scales and tests by a multidisciplinary team: healthcare professionals, physical therapists and occupational therapists, other specialists may be involved as needed. Physical therapy and occupational therapy include clinical examination, diagnosis, discussion and interpretation of patient goals, individualized planning, interventions taking into account the consequences of stroke, and final evaluation of results, if necessary, counseling (World Confederation for Physical Therapy, 2010; Paci et al., 2021; Garcia et al., 2021; Tiwana and Bordoni, 2023).

A high-quality physical therapy examination, occupational therapy, is an important component of an individualized rehabilitation program for people after a stroke. The results provide an individualized approach and focus on the needs and requests of patients, and the applied methods of physical therapy, occupational therapy should be

based on evidence for the quality of rehabilitation services (Sackett et al., 1996).

Aim

To analyze and describe standardized examination methods in physical therapy, and occupational therapy, for the assessment of patients with stroke consequences.

Materials and Methods

A review of standardized examination methods in physical therapy, and occupational therapy for patients after stroke (Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation) was conducted. As an example, a clinical case of a patient after an acute cerebrovascular accident with right-sided spastic hemiparesis is considered.

The reliability and validity of stroke severity assessment is determined by the Modified Rankin Scale, which allows to assessment of the degree of disability, incapacity, and dependence on outside help in the daily life of patients. The test takes 5-10 minutes to complete. It has six degrees and is rated from 0 – 6 points. 1 point means no symptoms of the disease, and functional capacity is normal. The highest score of 5 is bedridden and requires care. The highest score of 6 assesses consequences that are incompatible with life (RANKIN, 1957; van Swieten et al., 1988; Banks and Marotta, 2007; Gaastra et al., 2022; Broderick et al., 2017).

Advantages: valid, reliable, short National Institutes of Health Stroke Severity Scale (NIHSS). The test takes about 2 minutes to complete. Most often used after the acute phase of stroke (Schlegel et al., 2004). It consists of 11 items and is an indicator of neurological outcomes and the degree of possible recovery of patients. The total number of points ranges from 0 – 42: where 0 means no symptoms, 1 – 4 mild stroke; higher scores from 5 – 15 moderate stroke; 16 – 20 moderate to severe stroke; 21 – 42 points reflect impairment affecting

activity, participation, function and structure (Heldner et al., M. 2013).

To assess the passive resistance of spastic muscles after a stroke, the Ashworth Scale (AS) or the modified Ashworth Scale (MAS) is used (Pan et al, 2022). The Ashworth scale has 15 functional movements that the patient needs to perform. The movements are divided into two sections for the affected arm and leg. Each movement is rated from 0 – 5 points: 0 points – no increase in muscle tone, 1 – barely noticeable increase in muscle tone, 2 – noticeable increase in muscle tone, 3 – significant increase in muscle tone, 4 – limb stiffness during flexion or extension (ASHWORTH, 1964; Ansari et al., 2008). The Ashworth scale is reliable in its application for patients after stroke (Chen et al, 2019; Merholz et al. 2005)

The Modified Ashworth Scale is a commonly used clinical tool for measuring muscle tone improvement in stroke patients with limb spasticity (Meseguer-Henarejos et al., 2018). It differs from the previous scale in that it involves 20 functional movements for testing. Functional movements, as in the previous one, are divided for the affected arm and leg. Each movement is tested from 0 – 4 points. It should be noted that in the Modified Ashworth Scale, +1 point was added, a slight increase in muscle tone (Bohannon and Smith, 1987; Craven and Morris, 2010).

The Morse fall risk test is used to determine the likelihood of patients falling. 6 questions need to be answered "yes" or "no". The results are scored: from 0 – 24, no risk of falling; from 25 to 50, low risk of falling; greater than or equal to 51 points, high risk of falling (Djurovic et al., 2021).

The Albert's Line Distortion Test to detect unilateral spatial neglect. It is not limited in time but is used for no more than 5 minutes. It requires a sheet of paper with 40 lines, divided in half and placed in front of the patient in the center. The examiner gives instructions and shows an example. Simple and quick to use. Once completed, the crossed-out lines on the right and left sides are counted and recorded. The result is if + 1 point, severe left-sided neglect; – 1 point, severe right-sided neglect; 0, neither left nor right side predominates (Sharp and Hepworth, 2023).

Stand and walk test with timing. To begin with, the physical therapist explains the task: the

patient stands up, walks 3 meters forward, turns around, and walks to his/her seat, the stopwatch stops as soon as the patient sits down in a chair. The result: less than 10 seconds of free movement; 10 to 20 seconds of predominant independence in movement; and more than 20 seconds of impaired ability to move (Podsyadlo and Richardson, 1991).

The 10-meter test is very reliable for patients after a stroke. It is used to assess walking speed. The patient is asked to walk in a straight line for 10 meters at maximum speed, and the time spent is recorded in meters per second (Druzicki et al., 2018).

The Berg Balance Test (BBS), is an examination designed for older adults, but acceptable for patients after a stroke (Miyata et al., 2022; Louie and Eng, 2018; Liao et al, 2021). The indicator is performance-based and consists of 14 items, with a maximum score of 56 points. The time required is 15-20 minutes. Result: no more than 20 points, the patient uses a wheelchair; more than 20 or no more than 40 points, performs with assistance; more than 40 but no more than 56 points, independent in performing tasks (Berg, Maki and Williams, Holliday, and Woody-Dauphinee 1992; Berg, Wood-Dauphinee, Williams and Maki 1992; Berg, Wood-Dauphine and Williams, 1995).

The Montreal Outcome-Cognitive Assessment (MOCA) is the most commonly used test for patients after stroke to determine cognitive dysfunction. The test takes about 10 minutes to complete. Covers: language, visual-constructive skills, concentration and attention, memory, executive functions, counting and orientation, and abstract thinking. 11 tasks, a maximum score of 30, a score of 26 or more is considered normal (Zietemann et al, 2018; Sharma et al, 2020; Zanin et al, 2023).

The modified Barthel Activities of Daily Living Scale is used to diagnose stroke. The scale has been validated and reliable in clinical trials (González et al., 2018; Park, 2018). It helps to determine the level of functional independence in patients' daily lives. Conducting the test: observation of the patient's performance for 20 minutes, report from 2 to 5 minutes. There are 10 tasks in total, including eating, body care, dressing, bladder and bowel control, and movement. The maximum score is 100 – daily activities and vital functions

of the patient without restrictions. From 0 – 20 points, the patient is completely dependent; from 21 – 60 points – pronounced dependence; from 61 – 90 points – moderate dependence; from 91 – 99 points – mild dependence in everyday life. It is important to emphasize that there is a modified Barter index scoring from 0 – 5 points, and the original Barthel index scoring from 0 – 3 points (Ohura et al., 2017; MacIsaac et al 2017).

The Fugl-Meyer test for the assessment of motor function in post-stroke hemiplegia. Due to the reliability and validity of the test, it can be used as a standardized tool for assessing patients after a stroke (Hernández et al., 2021; Roman et al., 2020). The time required to complete the entire test ranges from 30 to 35 minutes. The test consists of 155 items, which are scored from 0 – 3 points. The result is: unable to perform the task 0 points; partial ability 1 point; almost normal ability 2 points; able to perform the task 3 points. The assessment requires a mat, several small objects, and objects for assessing sensitivity, reflexes, and range of motion. The maximum score for the motor function of the affected arm is 66 points; the maximum score for the leg is 34 points; the maximum score for balance is 14 points; sensitivity is 24 points; passive joint movements and joint pain have a maximum score of 44 points. The total score is 266 points (Fugl-Meyer et al, 1975; Fugl-Meyer, 1980).

The Chedoke Arm and Hand Activity Instrument (CAHAI) is a measure that assesses the functional impairment of the arm and hand in the daily life of patients after a stroke. It is reliable in use and reflects the proper structure and diagnostic content. The patient performs 13 tasks involving both hands. At the end, scores are calculated to reflect the patient's relative ability to perform daily activities after stroke (Ward et al., 2019; Schuster-Amft et al., 2018).

Results

Clinical case: on April 1, 2023, a 63-year-old patient consulted a neurologist at the Municipal Non-Profit Enterprise "Consultative Diagnostic Center" in Sviatoshynskyi district, branch №6. The patient consulted a neurologist N67002 in the Helsi system, by electronic referral. The doctor took anamnesis and conducted a neurological examination. At the time of the visit, the patient had the following complaints: pain in the right

shoulder, unsteady gait, and balance disorder. Dependence on outside help in caring for his own body and dressing. Loss of spatial and temperature sensitivity. Walking within the apartment under supervision with four canes, outside on uneven surfaces, and with minimal assistance.

Patient's diagnosis: January 20, 2023, Acute cerebral circulatory disorder of the ischemic type in the vertebrobasilar basin. Concomitant disease according to ICD-10: G80.02 Spastic hemiplegia. Comments: right-sided spastic hemiplegia, elements of motor aphasia. Hypertension of the third degree, risk 4 (very high). Reasons for treatment: N nervous system; N01 headache; N06 sensory disturbance; N05 tingling of fingers/toes, feet; N17 loss of balance/dizziness; N19 speech disorders. The patient was referred for an A67022 consultation with a physician of physical and rehabilitation medicine by electronic referral in the Helsi system. The patient and family members read and signed a voluntary consent form. After examining the patient, the results of the examinations were reported at a meeting of the multidisciplinary team. Based on the results and discussion, A57001 Medical rehabilitation for 15 days was opened. To provide medical rehabilitation services, outpatient conditions are offered under 54 packages, which makes it possible to receive free services. Reasons for applying for ICPC2: L57 physical medicine/rehabilitation. The patient and his family reported the goals they would like to achieve at the end of the rehabilitation cycle. Based on anamnesis, examination, and testing in physical therapy, occupational therapy, interventions, and methods of intervention are proposed to build an individual rehabilitation program to achieve the patient's goals.

Electronic referrals were issued for 15 days: consultation with a physician of physical and rehabilitation medicine; A67039 consultation with a physical therapist and A67009 consultation with an occupational therapist to enter data into the electronic system of rehabilitation examinations and patient dynamics. Interventions used: therapeutic exercises for the whole body 96129-00; skill training related to body position/mobility/movement 96130-00; joint manipulation or mobilization 50110-00; assessment of self-care, self-care 96021-00; skill training related to

self-care, self-care 96140-00; A Speech Therapist was involved in the multidisciplinary team, as the patient had elements of motor aphasia, so additional electronic referrals, interventions were prescribed: 96012-00 speech assessment; 96014-00 language assessment.

According to the initial physical therapy examination in Table 1. Degree of progressive control 5 points, in the intermediate examination the score is similar. The modified Rankin Scale at the time of the examination was 3 points, the patient's dependence on daily activities. In the interim examination, we did not get the desired results. Berg's balance score was 33 points, in the intermediate examination we had a score of 38 points. According to the modified Ashworth Spasticity Scale – 2 points right arm and leg, no changes in the intermediate assessment, we conclude that two weeks are not enough to affect spastic hemiplegia. Morse fall risk assessment scale at the beginning of the examination the patient had a score of 38 points, after a week of intermediate examination the score decreased by 4 points, which reduces the risk of falling. The Fugl-Meyer test at the beginning of the examination assessed the motor function of the affected leg, balance, sensitivity, passive joint movements, and joint pain, and resulted in a score of 49 points. The intermediate examination resulted in 57 points. The "Stand and Walk" test resulted in 44 seconds,

while the norm was 10 seconds. A week later, the intermediate assessment took 14 seconds less, and the result was 30 seconds.

The final physical therapy examination was performed on the last 15 days of medical rehabilitation: The degree of progressive control was 6 points, 1 point more. The modified Rankin Scale reached 2 points, increasing activity, participation, and independence in the patient's daily life. The Berg Balance Scale improved coordination and balance by 43 points, which is 10 points more than at the initial examination. Modified Ashworth Scale spasticity of the right arm and leg muscles decreased to 1 point. The Morse fall risk assessment scale of 30 points indicates that the patient has a low risk of falling, i.e. 8 points less compared to the initial examination. The final Fugl – Meyer test to assess the motor function of the affected leg, sensitivity, balance, passive joint movements, and joint pain resulted in 73 points. This is a significant improvement of 24 points compared to the initial examination. The patient completed the "Stand and Walk" test in 12 seconds, 32 seconds less than the initial assessment.

Initial occupational therapy examination in Table 2. the patient used his left hand during the test, the Montreal Cognitive Assessment reached 19 points, in the intermediate test the patient received a score of 23 points. The Barthel Scale score was 65 points, and in a week the

Table 1. Evaluation of physical therapy tests and scales

Tests and scales	Normal	Initial examination	Interim examination	Final examination
Degree of progressive control (McMaster)	7 levels	5	5	6
Modified Rankin Scale	0 – 5 points	3	3	2
Berg Balance Scale	0 – 56 points	33	38	43
Modified Ashworth Scale	0 – 5 points	2	2	1
Morse Fall Risk Assessment Scale (Morse Fall Scale)	0 – 46 points	38	34	30
Fugl-Meyer test lower extremity	Assessment of the motor function of the affected leg 34 points; assessment of sensitivity 24 points; balance 14 points; passive joint movements 44 points; joint pain 44 points	49	57	73
"Get up and walk" test	10 seconds	44 seconds	30 seconds	12 seconds

Table 2. Evaluation of occupational therapy tests and scales

Tests and scales	Normal	Initial examination	Interim examination	Final examination
The Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	26-30 points	19	23	26
Barthel scale	0-100 points	65	77	85
Fugl-Meyer test Right upper limb	Assessment of the motor function of the affected arm 66 points; sensitivity 24 points; balance 14 points; range of motion in the joints 44 points; pain in the joints 44 points	31	41	57

result increased to 77 points, which improved the patient's independence in everyday life. The Fugl-Meyer test at the beginning had a total score of 31, summarizing: the assessment of the motor function of the affected arm, sensitivity, balance, passive joint movements, and joint pain. In the intermediate assessment, the total score was 41, which is 10 points higher than the initial examination.

According to the final examination by an occupational therapist, the patient's Montreal Cognitive Function Scale score reached 26 points, the patient used his left healthy arm. The Barthel Scale score was 85, which is 20 points higher than the initial assessment. In the final examination, the Fugl-Meyer test summarizing the assessment of motor function of the right affected arm, balance, sensitivity, passive joint movements, and joint pain, the patient received 57 points. This is an improvement of 26 points over the initial score.

Every day in outpatient physical therapy and occupational therapy sessions lasted up to 60 minutes. Speech therapy sessions lasted 30 minutes or more three times a week.

The physical therapist planned an individualized physical therapy program for the patient. The first week included therapeutic exercises to improve balance and coordination for 30 minutes, and therapeutic exercises in a rehabilitation cabin to strengthen the muscles of the back and lower extremities for 30 minutes. The second week: therapeutic endurance exercises for 30 minutes; therapeutic stretching exercises for 20 minutes; and treadmill with weights on the legs for 15-20 minutes. In the third week, the Motus Vitae exercise machine for the upper and

lower extremities was used to strengthen muscles for up to 40 minutes, walking with obstacles for 20 minutes.

The occupational therapist planned an individualized occupational therapy program for the patient. For the first week, therapeutic exercises for gross and fine motor skills were performed for up to 30 minutes. CIMT therapy was used, which limited the use of the healthy arm to 30 minutes. In the second week, attention was focused on exercises that encouraged improvement of the patient's independence and everyday activities, which were required for up to 60 minutes during the day. In the third week, therapeutic exercises were performed in the rehabilitation cabin, from the supine, sitting, and standing positions to strengthen the muscles of the upper extremities for up to 30 minutes. Also, they continued exercises to improve the patient's level of household activities and daily needs for 30 minutes.

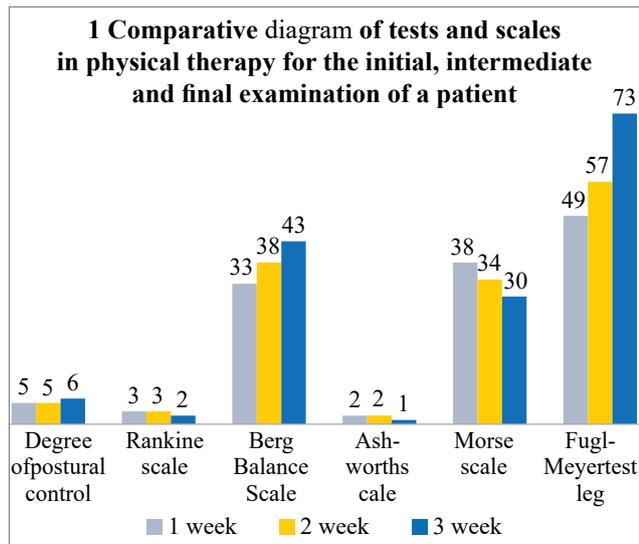
Discussion

After reviewing standardized physical therapy and occupational therapy tests and scales that are in line with the evidence-based medicine system. They help to assess the patient's condition, determine the goal, build an individualized program at the patient's request, and analyze the indicators of possible recovery after stroke.

Using Microsoft Office Excel 2007, we built two diagrams to visually display the comparative indicators of standardized examinations of physical therapy, and occupational therapy of a patient after a stroke in outpatient settings at the Municipal Non-Profit Enterprise "Consultative and Diagnostic Center", branch №6, Sviatoshynskiy district, Kyiv, Department of Physical and Rehabilitation

Medicine, after the rehabilitation cycle. The data obtained from the primary, intermediate, and final examination of the patient after the acute cerebrovascular accident of the ischemic type in the vertebrobasilar basin with right-sided spastic hemiplegia are described.

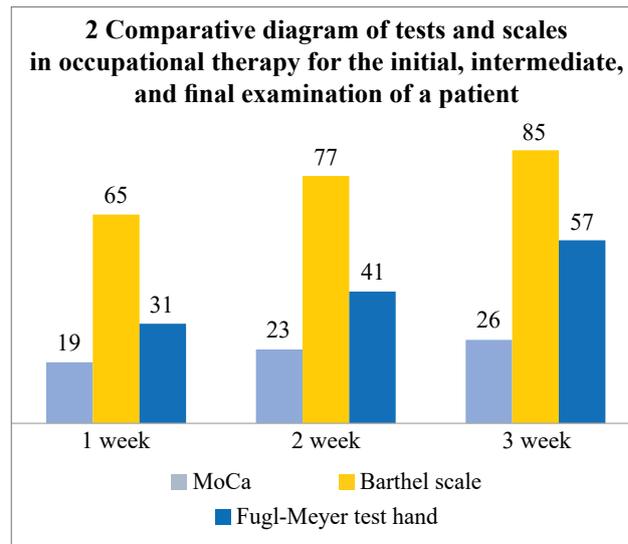
Comparative **diagram 1** physical therapy tests and scales in the initial, intermediate, and final examination of a patient after stroke.



Comparative diagram 1, shows standardized scales and tests in physical therapy, namely, a comparison of the initial, intermediate, and final examination of the patient in physical therapy. The degree of postural control at the initial examination is grade 5, the intermediate examination is unchanged, and the final examination is 1 point higher, i.e., grade 6 improves coordination of body position in space. Initial examination on the modified Rankin Scale 3 points, compared to the final score of 1 point less, which allows us to analyze 2 points as a mild functional impairment, not able to perform past activities, but preserved ability to serve their own needs. Berg's score on the initial assessment was 33 points, the intermediate score was 5 points higher, and the final score was 43 points, the patient was independent. According to the modified Ashworth scale, the initial examination is 2 points, the intermediate one is similar, and the final one is 1 point, a slight increase in muscle tone, manifested by short-term resistance. Risk of falls according to the Morse scale: initial assessment 38 points, intermediate

assessment 4 points less, final 30 points, low risk of falls. Fugl – Meyer test on admission to the patient after a stroke, the score of the right lower extremity was 49 points, the intermediate score was 8 points higher, and the final score was 73 points, which significantly improved the functional state.

Comparative **diagram 2** occupational therapy tests and scales in the initial, intermediate, and final examination of a patient after a stroke.



In the initial occupational therapy examination according to the MoCa cognitive function scale, the patient had 19 points, in the intermediate by 4 points more, the final 26 points, is considered normal. Barthel Index at the beginning of the assessment was 65 points, in the intermediate by 12 points more, in the final 85 points, the score corresponds to a minimal limitation of neurological functions. The Fugl-Meyer test: initially 31 points, intermediate by 10 points more, and final 57 points, which improves the functional index of the upper limb.

We can conclude that standardized tests and scales for physical therapy and occupational therapy are directly related to each other (Fig. 1). If the patient has a low score on the modified Rankin Scale, then functional independence according to the Barthel Index of Activities of Daily Living will have a low score. Patient complains of pain that provokes spasticity of the muscles of the affected upper or lower limb, the patient will have poor sleep, and an unstable emotional state, which directly affects the decline in cognitive function according to the MoCa assessment.

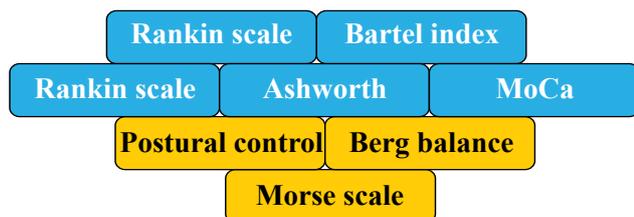


Figure 1. Direct connection between standardized assessments in physical therapy, occupational therapy

If the spasticity score is high on the Ashworth scale, we can assume that stroke survivors will have impaired sensitivity, limited range of motion, and a high degree of impairment of motor functions of the upper and lower extremities according to the Fugl-Meyer test. This affects the low level of progressive control and limitations in the Berg balance scale and the high risk of falling after stroke according to the Morse scale.

Conclusions

After analyzing the standardized methods of examination in physical therapy, and occupational therapy of persons after stroke, we can conclude that this is a significant indicator without which we cannot plan rehabilitation measures, to determine the dynamics of changes that have occurred during the rehabilitation cycle. Therefore, using the example of a clinical case of a patient after a stroke, we examined the methods of examination. Assessment by members of the multidisciplinary team took place on the first day of admission, an

intermediate examination was performed two weeks later, and a final examination was performed on the last day of outpatient rehabilitation. If the patient's dynamics remain unchanged, physical therapists and occupational therapists discuss and change the approach, an individual program that focuses on the patient's request. After all, rehabilitation does not end on an outpatient basis, recovery continues until the patient satisfies his or her needs.

Acknowledgments We are grateful to the Armed Forces of Ukraine, every defender, every volunteer, and every medical worker who is fighting for the independence of our country Ukraine. Glory to Ukraine! Glory to the heroes!

Gratitude to my mother, you are my support, my love at all times.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

There is no potential conflict of interest in any form.

Consent to publication

The author has agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0001-7431-1889](https://orcid.org/0000-0001-7431-1889) (A, B, C, D, E, F)

Homola Alona

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

REFERENCES

- Ansari, N. N., Naghdi, S., Arab, T. K., & Jalaie, S. (2008). The interrater and intrarater reliability of the Modified Ashworth Scale in the assessment of muscle spasticity: limb and muscle group effect. *NeuroRehabilitation*, 23(3), 231–237.
- ASHWORTH B. (1964). PRELIMINARY TRIAL OF CARISOPRODOL IN MULTIPLE SCLEROSIS. *The Practitioner*, 192, 540–542.
- Banks, J. L., & Marotta, C. A. (2007). Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis. *Stroke*, 38(3), 1091–1096. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6>
- Berg, K. O., Maki, B. E., Williams, J. I., Holliday, P. J., & Wood-Dauphinee, S. L. (1992). Clinical and laboratory measures of postural balance in an elderly population. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 73(11), 1073–1080.
- Berg, K. O., Wood-Dauphinee, S. L., Williams, J. I., & Maki, B. (1992). Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Canadian journal of public health = Revue canadienne de sante publique*, 83 Suppl 2, S7–S11.
- Berg, K., Wood-Dauphinee, S., & Williams, J. I. (1995). The Balance Scale: reliability assessment with elderly residents and patients with an acute stroke. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, 27(1), 27–36.
- Bohannon, R. W., & Smith, M. B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical therapy*, 67(2), 206–207. <https://doi.org/10.1093/ptj/67.2.206>
- Broderick, J. P., Adeoye, O., & Elm, J. (2017). Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*, 48(7), 2007–2012. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017866>

Chen, C. L., Chen, C. Y., Chen, H. C., Wu, C. Y., Lin, K. C., Hsieh, Y. W., & Shen, I. H. (2019). Responsiveness and minimal clinically important difference of Modified Ashworth Scale in patients with stroke. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 55(6), 754–760. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.19.05545-X>

Craven, B. C., & Morris, A. R. (2010). Modified Ashworth scale reliability for measurement of lower extremity spasticity among patients with SCI. *Spinal cord*, 48(3), 207–213. <https://doi.org/10.1038/sc.2009.107>

Djurovic, O., Mihaljevic, O., Radovanovic, S., Kostic, S., Vukicevic, M., Brkic, B. G., Stankovic, S., Radulovic, D., Vukomanovic, I. S., & Radevic, S. R. (2021). Risk Factors Related to Falling in Patients after Stroke. *Iranian journal of public health*, 50(9), 1832–1841. <https://doi.org/10.18502/ijph.v50i9.7056>

Družbicki, M., Przsada, G., Guzik, A., Brzozowska-Magoń, A., Kołodziej, K., Wolan-Nieroda, A., Majewska, J., & Kwolek, A. (2018). The Efficacy of Gait Training Using a Body Weight Support Treadmill and Visual Biofeedback in Patients with Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *BioMed research international*, 2018, 3812602. <https://doi.org/10.1155/2018/3812602>

Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation. (2020) Canadian Partnership for Stroke Recovery. Chapter 6: The elements of stroke rehabilitation http://www.ebrsr.com/sites/default/files/ch6_V19.pdf

Fugl-Meyer A. R. (1980). Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine. Supplement*, 7, 85–93.

Fugl-Meyer, A. R., Jääskö, L., Leyman, I., Olsson, S., & Steglind, S. (1975). The post-stroke hemiplegic patient. I. a method for evaluation of physical performance. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*, 7(1), 13–31.

Gaastra, B., Ren, D., Alexander, S., Awad, I. A., Blackburn, S., Doré, S., Hanley, D., Nyquist, P., Bulters, D., & Galea, I. (2022). Evidence-based interconversion of the Glasgow Outcome and modified Rankin scales: pitfalls and best practices. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 31(12), 106845. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106845>

García, J., Copley, J., Turpin, M., Bennett, S., McBryde, C., & McCosker, J. L. (2021). Evidence-based practice and clinical reasoning in occupational therapy: A cross-sectional survey in Chile. *Australian occupational therapy journal*, 68(2), 169–179. <https://doi.org/10.1111/1440-1630.12713>

González, N., Bilbao, A., Forjaz, M. J., Ayala, A., Orive, M., García-Gutierrez, S., Hayas, C. L., Quintana, J. M., & OFF (Older Falls Fracture)-IRYSS group (2018). Psychometric characteristics of the Spanish version of the Barthel Index. *Aging clinical and experimental research*, 30(5), 489–497. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0809-5>

Heldner, M. R., Zubler, C., Mattle, H. P., Schroth, G., Weck, A., Mono, M. L., Gralla, J., Jung, S., El-Koussy, M., Lüdi, R., Yan, X., Arnold, M., Ozdoba, C., Mordasini, P., & Fischer, U. (2013). National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 44(4), 1153–1157. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000604>

Hernández, E. D., Forero, S. M., Galeano, C. P., Barbosa, N. E., Sunnerhagen, K. S., & Alt Murphy, M. (2021). Intra- and inter-rater reliability of Fugl-Meyer Assessment of Lower Extremity early after stroke. *Brazilian journal of physical therapy*, 25(6), 709–718. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.12.002>

Homola A., Tsiganenko A., (2023). Application of physical therapy methods for patients after stroke with spasticity in the early period. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 1(136). P. 21-29. Journal article [https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(136\).2023.21-29](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(136).2023.21-29)

Liao, W. L., Chang, C. W., Sung, P. Y., Hsu, W. N., Lai, M. W., & Tsai, S. W. (2021). The Berg Balance Scale at Admission Can Predict Community Ambulation at Discharge in Patients with Stroke. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(6), 556. <https://doi.org/10.3390/medicina57060556>

Louie, D. R., & Eng, J. J. (2018). Berg Balance Scale score at admission can predict walking suitable for community ambulation at discharge from inpatient stroke rehabilitation. *Journal of rehabilitation medicine*, 50(1), 37–44. <https://doi.org/10.2340/16501977-2280>

MacIsaac, R. L., Ali, M., Taylor-Rowan, M., Rodgers, H., Lees, K. R., Quinn, T. J., & VISTA Collaborators (2017). Use of a 3-Item Short-Form Version of the Barthel Index for Use in Stroke: Systematic Review and External Validation. *Stroke*, 48(3), 618–623. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014789>

Mehrholz, J., Hädrich, A., Platz, T., Kugler, J., & Pohl, M. (2012). Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *The Cochrane database of systematic reviews*, (6), CD006876. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006876.pub3>

Meseguer-Henarejos, A. B., Sánchez-Meca, J., López-Pina, J. A., & Carles-Hernández, R. (2018). Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 54(4), 576–590. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.17.04796-7>

Miyata, K., Tamura, S., Kobayashi, S., Takeda, R., & Iwamoto, H. (2022). Berg Balance Scale is a Valid Measure for Plan Interventions and for Assessing Changes in Postural Balance in Patients with Stroke. *Journal of rehabilitation medicine*, 54, jrm00359. <https://doi.org/10.2340/jrm.v54.4443>

Ohura, T., Hase, K., Nakajima, Y., & Nakayama, T. (2017). Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients. *BMC medical research methodology*, 17(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0409-2>

Paci, M., Faedda, G., Ugolini, A., & Pellicciari, L. (2021). Barriers to evidence-based practice implementation in physiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*, 33(2), mزاب093. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mزاب093>

Park C. S. (2018). The test-retest reliability and minimal detectable change of the short-form Barthel Index (5 items) and its associations with chronic stroke-specific impairments. *Journal of physical therapy science*, 30(6), 835–839. <https://doi.org/10.1589/jpts.30.835>

Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x>

RANKIN J. (1957). Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scottish medical journal*, 2(5), 200–215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>

Roman, N., Miclaus, R., Repanovici, A., & Nicolau, C. (2020). Equal Opportunities for Stroke Survivors' Rehabilitation: A Study on the Validity of the Upper Extremity Fugl-Meyer Assessment Scale Translated and Adapted into Romanian. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(8), 409. <https://doi.org/10.3390/medicina56080409>

Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B., & Richardson, W. S. (1996). Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ (Clinical research ed.)*, 312(7023), 71–72. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>

Sharma, R., Mallick, D., Llinas, R. H., & Marsh, E. B. (2020). Early Post-stroke Cognition: In-hospital Predictors and the Association With Functional Outcome. *Frontiers in neurology*, 11, 613607. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.613607>

Sharp, N., & Hepworth, L. R. (2023). Treating Visual Inattention in Acute Stroke Survivors Using a Therapy Scanning Wall: A Proof-of-Concept Study. *The British and Irish orthoptic journal*, 19(1), 71–77. <https://doi.org/10.22599/bioj.311>

Schlegel, D. J., Tanne, D., Demchuk, A. M., Levine, S. R., Kasner, S. E., & Multicenter rt-PA Stroke Survey Group (2004). Prediction of hospital disposition after thrombolysis for acute ischemic stroke using the National Institutes of Health Stroke Scale. *Archives of neurology*, 61(7), 1061–1064. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.7.1061>

Schuster-Amft, C., Eng, K., Suica, Z., Thaler, I., Signer, S., Lehmann, I., Schmid, L., McCaskey, M. A., Hawkins, M., Verra, M. L., & Kiper, D. (2018). Effect of a four-week virtual reality-based training versus conventional therapy on upper limb motor function after stroke: A multicenter parallel group randomized trial. *PloS one*, 13(10), e0204455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204455>

Tiwana, M. S., & Bordon, B. (2023). Occupational Therapy Assessment In Long Term Care. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565869/>

van Swieten, J. C., Koudstaal, P. J., Visser, M. C., Schouten, H. J., & van Gijn, J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), 604–607. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>

Ward, N. S., Brander, F., & Kelly, K. (2019). Intensive upper limb neurorehabilitation in chronic stroke: outcomes from the Queen Square programme. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 90(5), 498–506. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319954>

World Confederation for Physical Therapy. (2010) Description of Physical Therapy what is Physical Therapy? *London, UK*. <http://www.wcpt.org/node/29599>

Zanin, A., Reinholdsson, M., & Abzhandadze, T. (2023). Association of cognitive function very early after stroke with subjective cognitive complaints after 3 months, a register-based study. *PloS one*, 18(3), e0283667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283667>

Zietemann, V., Georgakis, M. K., Dondaine, T., Müller, C., Mendyk, A. M., Kopczak, A., Hénon, H., Bombois, S., Wollenweber, F. A., Bordet, R., & Dichgans, M. (2018). Early MoCA predicts long-term cognitive and functional outcome and mortality after stroke. *Neurology*, 91(20), e1838–e1850. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006506>

Методи обстеження у фізичній терапії, ерготерапії осіб після інсульту (клінічний випадок)

Гомола Альона

Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського", Кафедра біобезпеки і здоров'я людини, 227 Фізична терапія, аспірант, Україна, Київ

Address for correspondence:

Homola Alona

E-mail: alhzgv@gmail.com

Анотація: прогноз відновлення пацієнтів після гострого порушення мозкового кровообігу залежить від типу, тяжкості та ділянки ураження головного мозку. У даній статті висвітлені стандартизовані тести та шкали з фізичної терапії, ерготерапії для пацієнтів після інсульту. Наведений приклад, клінічного випадку пацієнта з наслідками інсульту, з правобічною спастичною геміплегією. Медична реабілітація надавалась у квітні 2023 році у Комунально некомерційному підприємстві «Консультативно-діагностичного центру», філія №6, Святошинського району, міста Києва, відділення фізичної та реабілітаційної медицини. Після звернення пацієнта в амбулаторне відділення фізичної та реабілітаційної медицини, обстеження проводив лікуючий лікар. Залучаючи мультидисциплінарну команду фізичного терапевта та ерготерапевта. Важливим етапом є застосування стандартизованих тестів та шкал з фізичної терапії, ерготерапії. За результатами отриманих обстежень визначають цілі пацієнта, будується індивідуально реабілітаційна програма з використанням методів фізичної терапії, ерготерапії що засновані на доказах, для надання якісного та ефективного реабілітаційного циклу. Опис мети. Проаналізовані стандартизовані тести та шкали з фізичної терапії, ерготерапії, на прикладі клінічного випадку пацієнта після інсульту з правобічною спастичною геміплегією. Матеріали і методи. Здійснений аналіз довідника клініциста, за 2020 рік з реабілітації після інсульту, з обґрунтуванням стандартизованих тестів та шкал з фізичної терапії, ерготерапії. Був проведений систематичний огляд бази даних PubMed, туди увійшли 44 наукові рандомізовані дослідження та мета-аналізи з точною діагностикою тестів та шкал з фізичної терапії, ерготерапії. Для оцінки інсульту застосовувались: шкала інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS), модифікована шкала Ренкіна (mRS). Модифікована шкала Ешворта для оцінювання спастичних м'язів у пацієнтів з неврологічними порушеннями. Для визначення когнітивних наслідків та ускладнень після інсульту: Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (МОСА); Модифікований індекс Бартеля (BI); Тест викреслення ліній. Для моторної функції: оцінюючий тест Фул-Мейєра (FMA); Інструмент активності руки та кисті Chedoke (СНАІ). Оцінювання рівноваги Берга; Тест ризику падінь Морзе; тест «Встань та йди». Результати. За результатами первинного обстеження у фізичній терапії, ерготерапії визначався функціональний та когнітивний стан пацієнта, наслідки та обмеження що виникають після інсульту. Проміжне обстеження підсумовує ефективність обраних реабілітаційних заходів. Якщо результати пацієнтів залишаються не змінними, фізичний терапевт та ерготерапевт змінює підхід та методи для досягнення поставлених цілей. Кінцеве обстеження, аналізує динаміку відновлення порушених функцій, досягнення цілей до моменту закінчення реабілітаційного циклу. Тому ми використали клінічний випадок пацієнта порівнявши первинне, проміжне та кінцеве обстеження. Що дало змогу проаналізувати результати та визначити ефективність обраної індивідуальної реабілітаційної програми. Висновки. Головним принципом надання якісних реабілітаційних заходів, є обстеження у клінічній практиці фізичного терапевта, ерготерапевта, що застосовуються для вимірювання поставлених цілей та порівняння досягнутих результатів.

Ключові слова: доказова медицина, неврологічне обстеження, оцінка результатів та процесу, повсякденна діяльність, реабілітація після інсульту



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 617.559-002.3-07-084

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.162-168](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.162-168)

Received: January 07, 2024

Accepted: February 24, 2024

Пілонідальна хвороба: порівняльний аналіз клінічних настанов провідних фахових організацій

Бик Павло¹, Білянський Леонід², Бурка Анатолій¹

¹ Кафедра хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця бул. Шевченка, 13, м. Київ, Україна

² Кафедра хірургії №1, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця бул. Шевченка, 13, м. Київ, Україна

Address for correspondence:

Byk Pavlo

E-mail: byckpavlo@gmail.com

Анотація: пілонідальна хвороба – запальне захворювання, що найчастіше має локалізацію в крижово-куприковій ділянці та характеризується формуванням кісти або абсцесу з можливим вторинним утворенням норичних ходів. Пілонідальна хвороба - досить поширене захворювання, згідно з даними окремих досліджень, захворюваність складає від 26 випадків на 100000 осіб до 48 на 100000 осіб у різних країнах. Чоловіки втричі частіше хворіють, аніж жінки. Найчастіше хвороба маніфестує у віці від 18 до 30 років. Факторами ризику розвитку хвороби є: надмірна вага, підвищене оволосіння, хронічне травмування крижово-куприкової ділянки та анатомічні особливості міжсідничної складки (її форма, глибина, конфігурація). Виникнення та розвиток захворювання в осіб працездатного віку часто призводить до різкого зниження працездатності та якості життя. В світі досі не існує єдиної, загальноприйнятої класифікації пілонідальної хвороби. На сьогодні, існують 3 клінічні настанови створені фаховими асоціаціями (США, Німеччина, Італія), засновані на принципах доказової медицини. Метою дослідження є виконання порівняльного аналізу основних пунктів клінічних настанов провідних фахових організацій (German National Guideline on the management of pilonidal disease, The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease, Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery: management and treatment of pilonidal disease) щодо клініко-діагностично підходу та вибору оптимальної лікувальної тактики для пацієнтів з окремими формами пілонідальної хвороби. В дослідженні виконаний огляд та порівняльний аналіз літературних джерел з наукових баз медичної літератури PubMed Central (U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine), ScienceDirect (видавництво Elsevier), Wiley online library, Springer Link, Cochrane library, матеріалів 3rd International Pilonidal Conference (2023, Copenhagen, Denmark) та клінічних настанов профільних організацій США, Німеччини та Італії. Для порівняльного аналізу обрані наступні питання діагностики та лікування захворювання: вибір методу профілактики та нехірургічних процедур, що знижують ризик рецидиву хвороби; вибір методу лікування та оцінка його необхідності для безсимптомних пілонідальних кіст; вибір хірургічного методу лікування для симптомних пілонідальних кіст; вибір методу хірургічного лікування для рецидивної форми захворювання. Згідно з виконаними аналізом, можна зробити висновок, що діагностично-лікувальні стратегії, що відображені у клінічних настановах засновані

на доказовій базі та аналізі даних досліджень проведених у сфері лікуванні пілонідальної хвороби, що зумовлює наявність сутнісної кореляції між рекомендаціями, які стосуються вибору методу профілактики та нехірургічних процедур, що знижують ризик рецидиву захворювання, методу лікування та оцінки його необхідності для безсимптомної форми хвороби, методів хірургічного лікування рецидивної форми захворювання. Деякі відмінності між клінічними настановами, на нашу думку, зумовлені різною формою загальної структури консенсусів та вибором основних питань, що утворюють перелік в них загальних положень.

Ключові слова: аналіз, класифікація, профілактика та контроль, пілонідальна хвороба, пілонідальна кіста, пілонідальний абсцес, стандарти, хірургія.

Вступ

Пілонідальна хвороба (ПХ) – запальне захворювання, що найчастіше має локалізацію в крижово-куприковій ділянці та характеризується формуванням кісти або абсцесу з можливим вторинним утворенням норичних ходів. Рідко може виникати в інших анатомічних локалізаціях: на передній стінці грудної клітини між грудними залозами (Sunkara et al., 2010), в ділянці пупка, на кистях (Khanna & Rombeau, 2011). ПХ досить поширене захворювання, згідно з даними окремих досліджень, захворюваність складає від 26 випадків на 100000 осіб (США) до 48 на 100000 осіб (Німеччина) (Søndena et al., 1995). Чоловіки втричі частіше хворіють на ПХ, ніж жінки. Найчастіше хвороба маніфестує у віці від 18 до 30 років. Факторами ризику розвитку ПХ є: надмірна вага, підвищене оволосіння, хронічне травмування крижово-куприкової ділянки та анатомічні особливості міжсідничної складки (її форма, глибина, конфігурація). (Steele et al., 2021). Виникнення та розвиток ПХ в осіб працездатного віку часто призводить до різкого зниження працездатності та якості життя. Перші описання ПХ в медичній літературі датуються першою половиною 19 століття. Перші теорії, що пояснювали етіо-патогенез ПХ засвідчували вроджений характер цієї нозології. Певним історичним поштовхом до вивчення ПХ можна вважати ситуацію, яка склалась під час 2 Світової війни, коли велика кількість солдатів армії США, особливо водії позашляховиків, хворіли на ПХ, що робило її однією з провідних причин небойових втрат в армії США. Тоді ж, в літературі з'явилось визначення цієї хвороби

як «jeep disease» (Fitzpatrick et al., 2014). Другим історичним «сплеском» вивчення ПХ можна вважати 50-80 роки 20 століття, коли з'явилися перші роботи, в яких була обґрунтована теорія набутого етіо-патогенезу ПХ. Сьогодні, найбільш вичерпною та загально схваленою теорією етіо-морфогенезу ПХ є фолікулярно-ретенційна теорія. Згідно з нею, розвиток ПХ у крижово-куприковій ділянці є утворенням порожнини на місці локального фолікуліту в міжсідничній складці, в яку потрапляє волосся та частинки бруду з інших ділянок тіла, що сприяє розвитку реакції на стороннє тіло в середині порожнини (кісти) та, як наслідок, розвитку хронічного запалення з можливим подальшим інфікуванням (Doll et al., 2021). Попри це, все одно, щодо питання етіології ПХ продовжується наукова дискусія.

В Україні й досі наявна певна термінологічна плутанина щодо дефініції ПХ. Поширеним є використання терміну «епітеліальний куприковий хід», що є застарілим та не відповідає сучасним уявленням про ПХ. В світі досі не існує єдиної, загальноприйнятої класифікації ПХ (Beal et al., 2019). Згідно з опрацьованими джерелами можна знайти 8 класифікацій, запропонованих різними авторами, проте, жодна з них не задовольняє клінічні та наукові вимоги (Awad et al., 2009; Doll & Vassiliu, 2018; Guner et al., 2016; Quinodoz et al., 1999). Цей фактор також ускладнює проведення клінічних порівняльних досліджень з вивчення результатів лікування ПХ. Сьогодні, найбільша кількість робіт, присвячена ПХ належить турецьким науковцям, що пояснюється високим рівнем захворюваності населення

на ПХ в даному регіоні (Akinci et al., 1999; Doll et al., 2020). В Австралії створена фахова організація «International pilonidal society», яка видає власний журнал присвячений відповідній проблематиці та проводить регулярні конференції, де висвітлюються результати робіт провідних лікарів-науковців в цій галузі. На сьогодні, існують 3 клінічні настанови (гайдлайни) створені фаховими асоціаціями (США, Німеччина, Італія), засновані на принципах доказової медицини. Попри це, в світовій науковій літературі залишаються питання, які є найбільш дискусійними в контексті вивчення ПХ та стимулюють проведення клінічних досліджень в цій галузі (Beal et al., 2019; Nyandoro et al., 2023).

Мета

Виконати порівняльний аналіз основних пунктів клінічних настанов провідних фахових організацій (German National Guideline on the management of pilonidal disease, The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease, Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery: management and treatment of pilonidal disease) щодо клініко-діагностично підходу та вибору оптимальної лікувальної тактики для пацієнтів з окремими формами ПХ.

Матеріали і методи

Виконаний огляд та порівняльний аналіз літературних джерел з наукових баз медичної літератури PubMed Central (U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine), ScienceDirect (видавництво Elsevier), Wiley online library, Springer Link, Cochrane library, матеріалів 3rd International Pilonidal Conference (2023, Copenhagen, Denmark) та клінічних настанов профільних організацій США (American Society of Colon and Rectal Surgeons)(Johnson et al., 2019) (P1), Німеччини (Iesalnieks et al., 2021) (P3) та Італії (Italian society of colorectal surgery) (Milone et al., 2021) (P2). Для порівняльного аналізу обрані наступні питання діагностики та лікування ПХ: вибір методу профілактики та нехірургічних процедур, що знижують ризик рецидиву ПХ; вибір методу лікування та оцінка його необхідності для безсимптомних пілонідальних

кіст; вибір хірургічного методу лікування для симптомних пілонідальних кіст; вибір методу хірургічного лікування для рецидивної форми ПХ. В усіх клінічних настановах використана система за типом GRADE для оцінки сили доказів наведених рекомендацій.

Огляд і обговорення

Вибір методу профілактики та нехірургічних процедур, що знижують ризик рецидиву ПХ

Дане питання було обране для розгляду, оскільки, наявність надмірного оволосіння – є фактором ризику розвитку ПХ, а присутність волосків у міжсідничні складці – є основою етіо-патогенезу ПХ, згідно з фолікулярно-ретенційною теорією. (Steele et al., 2021). Питання видалення волосся у пацієнтів з ПХ можна розділити на 3 етапи: передопераційне видалення волосся, інтраопераційне видалення волосся та післяопераційне видалення волосся. Варто також розділяти поняття «епіляція» та «депіляція». Згідно з визначенням, депіляція – видалення лише надшкірної частини волосини, тобто тіла волоска, натомість, епіляція – видалення волосся з руйнуванням його підшкірних структур (Mezin-Sarbu & Wohlrab, 2023). Щодо передопераційного видалення волосся, цей метод можна розглядати як: а) окремий не хірургічний спосіб лікування ПХ; б) етап підготовки хірургічного втручання. Ці етапи відображаються і в P1 та P3. В P2 рекомендації стосуються застосування епіляційних методів в післяопераційному періоді. Інтраопераційна депіляція розглядається деякими авторами як важливий етап оперативного втручання, що обов'язково виконується хірургом (Immerman, 2021). Післяопераційне видалення волосся (зокрема, відображене і в P2) – питання, яке має найбільшу кількість публікацій. На сьогодні, основним методом післяопераційного видалення волосся є лазерна епіляція, що забезпечує довготривалий ефект (Halleran et al., 2018). Технічні особливості процедури та технічні аспекти використання окремих типів лазерів для епіляції детально розглянуті в P1.

Вибір методу лікування та оцінка його необхідності для безсимптомних пілонідальних кіст (БПК)

Таб. 1. Порівняння клінічних настанов щодо вибору методу профілактики та нехірургічних процедур, що знижують ризик рецидиву

The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease (2019)(Johnson et al., 2019)	Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease (2021)(Milone et al., 2021)	German National Guideline on the management of pilonidal disease (2020)(Iesalniaks et al., 2021)
Видалення волосся з міжсідничної складки та навколишньої шкіри за допомогою гоління або лазерної епіляції можна використовувати для як гострої, так і хронічної форми ПХ як основний або додатковий лікувальний захід. Оцінка рекомендації: слабка. Рекомендація на основі неясних доказів, 1С.	Видалення волосся з міжсідничної складки може бути корисним як додаткове лікування після видалення пілоніальної кісти (1С) Заява комісії: пацієнтам із надмірним оволосінням рекомендується післяопераційна епіляція.	З урахуванням відсутності достовірних даних, офіційну рекомендацію щодо застосування післяопераційної лазерної депіляції дати не вдалося. Лазерну депіляцію можна окремо розглядати як профілактику рецидивів у молодих пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом із рецидивами захворювання. Рівень доказовості: низький

БПК – найчастіше є клінічною знахідкою, наявність якою встановлюється при проктологічному огляді пацієнта з приводу іншої перианальної патології або під час проведення рутинних профоглядів. БПК характеризується наявністю морфологічного субстрату захворювання (найчастіше – наявність первинних норицевих отворів), проте без клінічних проявів, які помічає пацієнт. В Р1 та Р2 відсутні рекомендації щодо лікувальної тактики при БПК, в наведених гайдлайнах БПК не виокремлюється в окрему категорію. В Р3 БПК – є окремим питанням, хірургічне лікування при якому не рекомендується. Не рекомендуються хірургічне лікування БПК і у низці наукових робіт, натомість запропонована очікувальна тактика та ретельна гігієна крижово-куприкової та перианальної

ділянок (Choy & Srinath, 2019; Walker et al., 2023).

Вибір методу хірургічного лікування для рецидивної форми ПХ (РПХ)

Питання лікування РПХ є одним з найбільш дискусійних у виборі загальної стратегії лікування ПХ. Сучасні уявлення щодо лікування РПХ засновані на зменшенні ступеню хірургічної агресії, зменшенню хірургічної травми, зменшенню кількості днів перебування пацієнта в стаціонарі та пришвидшенню повернення пацієнта до роботи (Velotti et al., 2019). Такий підхід відображений, перш за все, у Р1 де запропоноване використання неналяжних методик (більш травматичних), після неефективності застосування можливого спектру міні-інвазивних можливостей лікування ПХ. В Р1 та Р2 наголошується на необ-

Таб. 2. Порівняння клінічних настанов щодо методу лікування та оцінки його необхідності для БПК

The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease (2019)	Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease (2021)	German National Guideline on the management of pilonidal disease (2020)
Рекомендації відсутні.	Рекомендації відсутні.	Немає показів для профілактичного лікування пацієнтів з безсимптомним перебігом захворювання. Рівень доказовості: низький

Таб. 3. Порівняння клінічних настанов щодо методів хірургічного лікування рецидивної форми ПХ

The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease (2019)	Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease (2021)	German National Guideline on the management of pilonidal disease (2020)
Оперативні стратегії при РПХ повинні розрізняти наявність гострого абсцесу та хронічного захворювання. Для лікування РПХ можуть бути показані процедури на основі клаптевих (неналяжних) методик, якщо попередні місцеві висічення або численні дренажні та малоінвазивні методики не були ефективними. Ступінь рекомендації: сильна рекомендація на основі доказів низької якості, 1С	Лікування РПХ аналогічне до презентації “de novo” (1С). Висновок експертної групи: хірургічні процедури при РПХ не відрізняються від таких, що застосовуються при первинній ПХ. Навіть у випадку рецидиву, хірургічне лікування має бути адаптоване до кожного пацієнта.	Рекомендації відсутні.

хідності чіткої диференціації форми рецидиву: у вигляді пілонідаального абсцесу (ПА) або кісти. Таке положення зумовлене тим, що наявність ПА є необхідністю лікування пацієнта за алгоритмом ліквідації гострого гнійного запалення, що є протипоказом для використання окремих видів хірургічного лікування ПХ (зокрема, клаптевих методик) (Hosseini et al., 2006). В Р2 наголошується, що питання РПХ є індивідуальним і має бути адаптованим до кожного конкретного пацієнта. В Р3 відсутні конкретні рекомендації щодо тактики при РПХ, проте, розгляд окремих видів хірургічного лікування у тексті гайдлайну відповідає загальним рекомендаціям наведеним у Р2.

Висновки

Діагностично-лікувальні стратегії, що відображені у клінічних настановах (Р1, Р2, Р3) засновані на доказовій базі та аналізі даних досліджень проведених у сфері лікуванні ПХ, що зумовлює наявність сутнісної кореляції між рекомендаціями, які стосуються вибору методу профілактики та нехірургічних процедур, що знижують ризик рецидиву ПХ, методу лікування та оцінки його необхідності

для БПК, методів хірургічного лікування рецидивної форми ПХ. Деякі відмінності між клінічними настановами, на нашу думку, зумовлені різною формою загальної структури консенсусів та вибором основних питань, що утворюють перелік в них загальних положень.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Усі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2215-3978](https://orcid.org/0000-0002-2215-3978) (A, B, C, D) Byk Pavlo
[0000-0002-7318-6403](https://orcid.org/0000-0002-7318-6403) (A, E, F) Bilianskyi

Leonid

[0009-0008-9467-4183](https://orcid.org/0009-0008-9467-4183) (E, F) Burka Anatolii

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

ЛІТЕРАТУРА

Akinci, Ö. F., Bozer, M., Uzunköy, A., Düzgün, Ş. A., & Coşkun, A. (1999). Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica*, 165(4), 339–342. <https://doi.org/10.1080/110241599750006875>

- Awad, M. M. S., Elbaset, A. A., Ebraheem, S., Tantawy, E., Elhafez, M. A., & Elsayed, A. M. (2009). A scoring system as a method to evaluate pilonidal sinus disease to make an easy decision for its management. *Indian Journal of Plastic Surgery : Official Publication of the Association of Plastic Surgeons of India*, 42(1), 43–48. <https://doi.org/10.4103/0970-0358.53011>
- Beal, E. M., Lee, M. J., Hind, D., Wysocki, A. P., Yang, F., & Brown, S. R. (2019). A systematic review of classification systems for pilonidal sinus. *Techniques in Coloproctology*, 23(5), 435. <https://doi.org/10.1007/S10151-019-01988-X>
- Choy, K. T., & Srinath, H. (2019). Pilonidal disease practice points: An update. *Australian Journal of General Practice*, 48(3), 116–118. <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-18-4649>
- Doll, D., Brengelmann, I., Schober, P., Ommer, A., Bosche, F., Papalois, A. E., Petersen, S., Wilhelm, D., Jongen, J., & Luedi, M. M. (2021). Rethinking the causes of pilonidal sinus disease: a matched cohort study. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85830-1>
- Doll, D., Stauffer, V., Diekmann, M., Van Wyk, P., & Luedi, M. M. (2020). Turkey is leading in the 21st century pilonidal sinus disease research. *Turkish Journal of Surgery*, 36(3), 284. <https://doi.org/10.47717/TURKJSURG.2020.4750>
- Doll, D., & Vassiliu, P. (2018). *Another Pilonidal classification - PLLATIN*.
- Fitzpatrick, E. B., Chesley, P. M., Oguntoye, M. O., Maykel, J. A., Johnson, E. K., & Steele, S. R. (2014). Pilonidal disease in a military population: how far have we really come? *American Journal of Surgery*, 207(6), 907–914. <https://doi.org/10.1016/J.AMJSURG.2013.07.038>
- Guner, A., Cekic, A. B., Boz, A., Turkyilmaz, S., & Kucuktulu, U. (2016). A proposed staging system for chronic symptomatic pilonidal sinus disease and results in patients treated with stage-based approach. *BMC Surgery*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S12893-016-0134-5>
- Halleran, D. R., Onwuka, A. J., Lawrence, A. E., Fischer, B. C., Deans, K. J., & Minneci, P. C. (2018). Laser Hair Depilation in the Treatment of Pilonidal Disease: A Systematic Review. *Surgical Infections*, 19(6), 566–572. <https://doi.org/10.1089/SUR.2018.099>
- Hosseini, S. V., Bananzadeh, A. M., Rivaz, M., Sabet, B., Mosallae, M., Pourahmad, S., & Yarmohammadi, H. (2006). The comparison between drainage, delayed excision and primary closure with excision and secondary healing in management of pilonidal abscess. *International Journal of Surgery (London, England)*, 4(4), 228–231. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2005.12.005>
- Iesalnieks, I., Ommer, A., Herold, A., & Doll, D. (2021). German National Guideline on the management of pilonidal disease: update 2020. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 406(8), 2569. <https://doi.org/10.1007/S00423-020-02060-1>
- Immerman, S. C. (2021). The Bascom Cleft Lift as a Solution for All Presentations of Pilonidal Disease. *Cureus*, 13(2). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.13053>
- Johnson, E. K., Vogel, J. D., Cowan, M. L., Feingold, D. L., & Steele, S. R. (2019). The American society of colon and rectal surgeons' clinical practice guidelines for the management of pilonidal disease. *Diseases of the Colon and Rectum*, 62(2), 146–157. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001237>
- Khanna, A., & Rombeau, J. L. (2011). Pilonidal Disease. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 24(1), 46. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1272823>
- Mezin-Sarbu, E., & Wohlrab, J. (2023). Epilation and depilation in the genital area – motivation, methods, risks and recommendations from a dermatological point of view. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 21(5), 455–462. <https://doi.org/10.1111/DDG.14993>
- Milone, M., Basso, L., Manigrasso, M., Pietroletti, R., Bondurri, A., La Torre, M., Milito, G., Pozzo, M., Segre, D., Perinotti, R., & Gallo, G. (2021). Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery (SICCR): management and treatment of pilonidal disease. *Techniques in Coloproctology*, 25(12), 1269. <https://doi.org/10.1007/S10151-021-02487-8>
- Nyandoro, M. G., Teoh, M., Thompson, A., & Fletcher, D. (2023). Surgical Practice Parameters for the Definitive Management of Sacrococcygeal Pilonidal Sinus Disease: Surgeons' Perspective. *Cureus*, 15(5). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.39480>
- Quinodoz, P. D., Chilcott, M., Grolleau, J. L., Chavoïn, J. P., & Costagliola, M. (1999). Surgical treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus disease by excision and skin flaps: the Toulouse experience. *The European Journal of Surgery = Acta Chirurgica*, 165(11), 1061–1065. <https://doi.org/10.1080/110241599750007900>
- Søndena, K., Andersen, E., Nesvik, I., & Søreide, J. A. (1995). Patient characteristics and symptoms in chronic pilonidal sinus disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 10(1), 39–42. <https://doi.org/10.1007/BF00337585>
- Steele, S. R., Hull, T. L., Hyman, N., Maykel, J. A., Read, T. E., & Whitlow, C. B. (2021). The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery: Fourth Edition. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery: Fourth Edition*, 1–1216. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-66049-9/COVER>
- Sunkara, A., Wagh, D. D., & Harode, S. (2010). Intermammary Pilonidal Sinus. *International Journal of Trichology*, 2(2), 116. <https://doi.org/10.4103/0974-7753.77526>
- Velotti, N., Manigrasso, M., Di Lauro, K., Araimo, E., Calculli, F., Vertaldi, S., Anoldo, P., Aprea, G., Simone, G. De, Vitiello, A., Musella, M., Milone, M., De Palma, G. D., Milone, F., & Sosa Fernandez, L. M. (2019). Minimally Invasive Pilonidal Sinus Treatment: A Narrative Review. *Open Medicine*, 14(1), 532. <https://doi.org/10.1515/MED-2019-0059>

Walker, H., Hamid, O., Ramirez, J., & Glancy, D. (2023). Diagnosis and management of sacrococcygeal pilonidal disease in primary care. *BMJ*, 382. <https://doi.org/10.1136/BMJ-2022-071511>

Pilonidal disease: comparative analysis of leading professional organizations clinical guidelines

Byk Pavlo, Bilianskyi Leonid, Burka Anatolii

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract: *pilonidal disease is an inflammatory disease that is most often localized in the sacrococcygeal area and is characterized by the formation of a cyst or abscess with the possible secondary formation of fistulas. Pilonidal disease is a fairly common disease, according to individual studies, the incidence ranges from 26 cases per 100,000 people (USA) to 48 per 100,000 people (Germany). Men are three times more likely to suffer than women. Most often, the disease manifests itself between the ages of 18 and 30. The risk factors for developing the disease are: excess weight, increased hair growth, chronic trauma to the sacrococcygeal area and anatomical features of the gluteal cleft (its shape, depth, configuration). The occurrence and development of the disease in persons of working age often leads to a sharp decrease in work capacity and quality of life. There is still no single, generally accepted classification of pilonidal disease in the world. Today, there are 3 clinical guidelines created by professional associations (USA, Germany, Italy), based on the principles of evidence-based medicine. The purpose of the study is to perform a comparative analysis of the main points of the clinical guidelines of leading professional organizations (German National Guideline on the management of pilonidal disease, The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guidelines for the Management of Pilonidal Disease, Consensus statement of the Italian society of colorectal surgery: management and treatment of pilonidal disease) regarding the clinical-diagnostic approach and the choice of optimal treatment tactics for patients with certain forms of pilonidal disease. In the study, a review and comparative analysis of literary sources from the scientific databases of medical literature PubMed Central (U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine), ScienceDirect (Elsevier publishing house), Wiley online library, Springer Link, Cochrane library, materials of the 3rd International Pilonidal Conference (2023, Copenhagen, Denmark) and clinical guidelines of specialized organizations of the USA, Germany and Italy. The following issues of diagnosis and treatment of diseases are selected for comparative analysis: choice of prevention method and non-surgical procedures that reduce the risk of disease recurrence; choice of treatment method and assessment of its necessity for asymptomatic pilonidal cysts; the choice of a surgical method of treatment for symptomatic pilonidal cysts; the choice of a method of surgical treatment for a recurrent form of PC. According to the performed analysis, it can be concluded that the diagnostic and therapeutic strategies reflected in the clinical guidelines are based on the evidence base and the analysis of research data conducted in the field of treatment of pilonidal disease, which leads to the existence of an essential correlation between the recommendations related to the choice of a method of prevention and non-surgical procedures that reduce the risk of recurrence of the disease, the method of treatment and assessment of its necessity for the asymptomatic form of the disease, methods of surgical treatment of the recurrent form of the disease. There are differences between clinical guidelines due to varying general consensus structures and main questions chosen to form a list of general provisions.*

Keywords: analysis, classification, prevention & control, standards, surgery, pilonidal disease, pilonidal cyst, pilonidal abscess.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 614.2:[615.38+616-089.843](477-32)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.169-174](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.169-174)

Received: January 08, 2024

Accepted: February 24, 2024

Наукове обґрунтування концептуальних напрямів розвитку системи донорства та трансплантації органів в регіонах України

Ковтун Гаврило¹, Канюра Олександр²¹ Державна установа «Інститут серця МОЗ України», Київ, Україна² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Address for correspondence:

Kovtun Gavrylo

E-mail: gavriil.kovtun@gmail.com

Анотація: концептуальні напрями розвитку будь-якої системи – це сукупність найважливіших елементів теорії, сучасних поглядів на цю проблему, викладена у прийнятній практиці формі. Найближчі роки в Україні з'явилася законодавча база, яка дозволяє організувати процес трансплантації органів. Але внаслідок прогресивного розвитку закладів охорони здоров'я існує потреба в формуванні оптимальної моделі донорства та трансплантації органів і тканин в нашій державі. Основними позиціями, на які потрібно звернути увагу, є слабкий розвиток мережі регіональних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), що задіяні в органій трансплантації, незадовільна базова підготовка лікарів-фахівців для трансплантаційної допомоги, низький рівень задоволеності населення даним видом медичної допомоги. У зв'язку з чим, актуальною проблемою вітчизняної системи трансплантації органів є необхідність переходу її на прогресивні моделі розвитку, які забезпечують структурну ефективність сфери трансплантології. Нами поставлено за мету обґрунтувати концептуальні підходи до формування моделі регіональної системи донорства та трансплантації органів. Для досягнення поставленої мети у роботі використані загальнонаукові методи аналізу, синтезу, узагальнення, інтерпретації наукових даних, а також системний і структурно-функціональний підходи. Концептуальні підходи розроблені відповідно до Конституції України, законів та інших нормативно-правових актів України, загальновідомих принципів і норм міжнародного права в галузі охорони здоров'я та з урахуванням вітчизняного та іноземного досвіду. У статті представлені концептуальні напрями розвитку регіональної системи донорства та трансплантації органів, у вигляді комплексу принципів (від латинської «principium» – початок, основа), що лежать в основі розвитку системи, що розглядається. Реалізація концептуальних напрямів при моделюванні сучасної концептуальної моделі регіональної системи донорства та трансплантації органів забезпечить формування механізмів стратегічного управління, стане запорукою розвитку регіональної трансплантаційної практики, надання доступної висококваліфікованої трансплантаційної допомоги населенню, сталого соціально-економічного розвитку системи на довгострокову перспективу. Доведено, що існуюча регіональна система донорства та трансплантації органів є недосконалою. Розроблені інноваційні напрями до формування концептуальної моделі регіональної системи донорства та трансплантації органів є пріоритетними для її побудови і мають базуватися на науково обґрунтованих принципах медичної практики.

Ключові слова: трансплантація органів, спеціалізовані заклади охорони здоров'я, система донорства, реформа охорони здоров'я.

Вступ

Вивчення досвіду зарубіжних клінік сфери трансплантації органів засвідчує, що їх розвиток можливий лише на основі інноваційних досягнень фундаментальної науки, розробки та впровадження у медичну практику нових ефективних організаційних технологій (Alexander, Clayton & Chadban, 2017).

В Україні за останні роки вийшла ціла низка законів, що вимагають оптимізації організаційних складових системи трансплантації органів. Серед них:

- Закон України від 17 травня 2018 року №2427-VIII «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини»,
- Закон України від 28 лютого 2019 року №2694-VIII «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо застосування трансплантації анатомічних матеріалів людини,
- Наказ МОЗ України від 11.06.2021 №1184 «Деякі питання організації посмертного донорства» та ряд інших (Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині», 2017; Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині», 2018).

Також доцільність розробки концептуальних напрямів удосконалення регіональної системи трансплантації органів України обумовлена високою поширеністю хвороб системи кровообігу онкологічних захворювань та інших захворювань, термінальні стадії яких є причиною високої смертності.

Так, згідно даних державної статистичної звітності в Україні та її регіонах тільки від хвороб системи кровообігу (ХСК) у 2020 р. померло 408 163 українців, а впродовж 2010-2020 р. Україна втратила через ХСК майже 4,6 мільйонів своїх мешканців (Звіт про захворюваність ССС, 2020).

Удосконалення регіональної системи трансплантації органів також доцільно у зв'язку зі слабким розвитком мережі регіональних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) зайнятих organною трансплантацією, незадовільною базовою

підготовкою лікарів – фахівців для трансплантаційної допомоги, низьким рівнем задоволеності населення даним видом медичної допомоги. У зв'язку з чим, актуальною проблемою вітчизняної системи трансплантації органів є необхідність переходу її на прогресивні моделі розвитку, які забезпечують структурну ефективність сфери трансплантології.

З системно-логічних позицій організація дієздатних систем охорони здоров'я та медичної допомоги вимагає реалізації державно-територіального принципу, на основі якого і можливе стратегічно-тактичне моделювання. Будь-які концептуальні підходи щодо оптимізації моделі системи мають ґрунтуватися на системно-історичному підході (Henderson & Gross, 2017).

Мета

Мета роботи обґрунтувати концептуальні напрями оптимізації регіональної системи донорства та трансплантації органів.

Матеріали і методи

Для досягнення поставленої мети у роботі застосовувалися загальнонаукові методи аналізу, синтезу, узагальнення, інтерпретації наукових даних, а також системний і структурно-функціональний підходи.

Концептуальні підходи розроблені відповідно до Конституції України, законів та інших нормативно-правових актів України, загальновідомих принципів і норм міжнародного права в галузі охорони здоров'я та з урахуванням вітчизняного та зарубіжного досвіду.

Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри.

Результати

За даними, отриманими нами з огляду вітчизняних джерел та власних досліджень, існуюча регіональна система донорства та трансплантації органів недосконала і це підтверджується тим, що:

- нормативна документація, що регламентує порядок донорства та трансплантації органів, не повністю розроблена;
- діюча регіональна мережа установ трансплантації не структурована, економічно, соціально та медично не ефективна, що зумовлює її високу затратність;

- регіональна система донорства та трансплантації органів не має організаційних механізмів, що координують діяльність базових ЗОЗ та регіональних центрів трансплантації, розподіл обсягів медичної допомоги, критеріїв оцінки якості лікувальної роботи, що знижує результативність її медичної діяльності;
- технічне оснащення ЗОЗ, що надають трансплантаційну допомогу, не відповідає сучасним медико-технологічним процесам та підлягає доукомплектуванню;
- відзначається невідповідність лікарів-анестезіологів та невропатологів до участі у бригадах щодо вилучення донорських органів;
- оплата праці медичних працівників низька та не забезпечує матеріальної зацікавленості медичних кадрів;
- система підготовки кадрів з трансплантології потребує модернізації;
- значна частина населення не має достатньої інформації про донорство та трансплантацію органів;
- навіть лікарі, згідно з проведеним соціологічним дослідженням, неоднозначно ставляться до донорства;
- понад 70% з опитаних нами лікарів вважають, що в Україні існує проблема нестачі донорських органів для пересадки всім, хто її потребує;
- значна частина опитаних лікарів вважають, що в Україні для порятунку життів людей потрібен розвиток системи трансплантації органів та тканин.

Розробка концептуальних напрямів розвитку системи трансплантації органів у регіонах України здійснювалася на підставі фактів, що доводять доцільність та вказують напрями розвитку сучасної моделі регіональної системи донорства та трансплантації органів та ґрунтувалася на принципах як науково обґрунтованих положеннях, що ініціюють розвиток концептуальної моделі донорства та трансплантації.

Мета концептуальних напрямів – обґрунтувати сукупність організаційних заходів щодо оптимізації роботи регіональної системи трансплантації, які сприятимуть розробці сучасної регіональної функціонально-органі-

заційної моделі донорства та трансплантації органів.

Концептуальні напрями логістично представлені як сукупність, що складається з взаємозалежних принципів, що лежать в основі системи, яка розглядається, і якими треба керуватися при розробці моделі.

Виходячи з поняття системи, одним із першочергових завдань в обґрунтуванні концептуальних напрямків розвитку регіональної системи трансплантації є чітке визначення основних принципів ініціюючих організацію сучасної регіональної системи донорства та трансплантації органів.

Обговорення

При обґрунтуванні принципів ми враховували аналіз світових та вітчизняних наукових джерел щодо розвитку системи трансплантації органів, фактичний стан чинної системи трансплантації в Україні.

До основних принципів ініціюючих організацію сучасної регіональної системи донорства та трансплантації органи віднесли такі:

- постійне вдосконалення законодавчої, нормативно-правової бази, усунення реальних суперечностей; прийняття нових законів та відсутніх керівних документів, підвищення ефективності державного контролю та нагляду, впорядкування норм ліцензування, державної реєстрації, акредитації, державних експертиз та інших форм державного регулювання адміністративного характеру;
- організацію єдиної регіональної системи донорства та трансплантації органів у складі стратегічних регіональних та оперативно-тактичних базових ЗОЗ з чіткою структурізацією їхніх функцій, виділенням їх якісних та кількісних характеристик з посилення управлінської самостійності керівників, з використанням елементів сучасного менеджменту, стратегічного планування;
- оптимізацію адміністративної організації та управління, координація діяльності між базовими ЗОЗ та регіональними центрами трансплантації для ефективного вирішення завдань лікувально-діагностичного процесу;

- дотримання юридичних обов'язків, передбачених нормами поведінки суб'єкта управління. Насамперед юридичний обов'язок має бути спрямований на задоволення суб'єктивних прав керованого об'єкта, що має передбачати:
 - оптимальну укомплектованість керованих об'єктів, згідно з затвердженим штатним розкладом, на професійній та конкурентній основі,
 - забезпечення робочих місць необхідними ресурсами для ефективного виконання функціональних обов'язків колективу,
 - мати можливість керувати об'єктом та вирішувати необхідні колективу соціальні потреби.
- забезпечення гідної заробітної плати;
- *цільову орієнтацію управління*:
 - максимальне досягнення відповідності змісту керуючих впливів із потребами та закономірностями керованих об'єктів,
 - формування найбільш раціональних та ефективних взаємозв'язків між базовими та регіональними ланками системи;
 - створення оптимального ставлення громадськості та ЗМІ до донорства та трансплантації органів.
- підвищення ефективності управлінської діяльності, створення системного управління при співпраці з обласною адміністрацією, медичними ЗВО регіону, регіональною службою санітарної авіації та санітарного транспорту, установами судової медичної експертизи, органами прокуратури, слідства, ДАІ, санітарною авіацією, представники та служителі традиційних конфесій.
 - *Встановлення системи контролю та обліку* – визначення відповідності чи невідповідності фактичного стану об'єкта, зв'язку керованих об'єктів із суб'єктом управління. Контроль та облік координації та взаємодії керованих об'єктів заданої мети.
 - *Оптимізацію лікувально-діагностичного процесу*. Алгоритмізація етапів технології трансплант – координації донорського процесу, запровадження сучасних стандартів медичних технологій на всіх її етапах.

– *Оптимізацію економічної складової лікувально-діагностичного процесу* – перехід на фінансове планування організації трансплантаційної допомоги та управління її ресурсами, прогнозування попиту на медичні послуги, узгодження державних гарантій з фінансовим забезпеченням та існуючою структурою. Вибір курсу підвищення конкурентоспроможності системи з допомогою скорочення загальних витрат і застосування концепції загального управління, вдосконалення всіх потокових процесів.

– *Ресурсне забезпечення системи* – чітке визначення потреб у ресурсах, вибудовування логістики управління запасами витратних матеріалів та медикаментів, визначення адекватного фінансування медичних послуг з урахуванням їх собівартості та необхідного рівня якості.

– *Оптимізацію кадрової політики* – впровадження активної творчо-організуючої діяльності з реалізації заходів організаційного, освітнього, економічного, управлінського характеру, спрямовану на задоволення потреб органів управління у кадрах певної кваліфікації та спеціалізації. Актуальним повинно бути підвищення кваліфікації медичних працівників та апарату управління, економістів, юристів та медичних психологів.

– *Інформаційне забезпечення системи* – підвищення рівня використання сучасних інформаційних технологій для кардинального підвищення ефективності діяльності регіональної функціонально-організаційної системи трансплантації, використання найбільш передових технологій та автоматизованих систем управління.

Таким чином, система донорства та трансплантації органів у регіонах України перебуває на початку свого становлення та потребує оптимізації багатьох організаційних процесів, яку слід здійснювати системно, комплексно та цілеспрямовано на базі науково-обґрунтованих принципів, законодавчо на користь населення регіону.

Висновки

Доведено, що існуюча регіональна система донорства та трансплантації органів є недосконалою.

Встановлено, що з системно-логічних позицій концептуальні напрями розвитку регіональної системи донорства та трансплантації органів можуть бути представлені науково обґрунтованими принципами, що лежать в основі оптимізації системи донорства та трансплантації органів у регіонах України.

Представлені науково обґрунтовані принципи, окреслили рамки структурної оптимізації системи донорства та трансплантації органів регіонів та ініціюють розвиток організації сучасної регіональної системи донорства та трансплантації органів у регіонах.

Фінансування

Джерелом фінансування публікації статті є кошти її авторів.

Конфлікт інтересів

Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, декларують відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0001-9689-2055](https://orcid.org/0000-0001-9689-2055) (A, B, C, D) Kovtun Gavrylo

[0000-0002-6926-6283](https://orcid.org/0000-0002-6926-6283) (A, E, F) Kaniura Oleksandr

A – Концепція та дизайн роботи, B – Збір та аналіз даних, C – Відповідальність за статистичний аналіз, D – Написання статті, E – Критичний огляд, F – Остаточне затвердження статті

ЛІТЕРАТУРА

BMC – Barcelona Medical Consulting [Internet]. BMC – Transplantologia; [citovano 5 cherv. 2023]. Dostupno na: <https://bmc.cat/treatment-in-%20barcelona/%20medical-specialties/transplantation>

Ukrainskaya Asociaciya Medicinskogo Turizma - sayt UAMT [Internet]. Transplantaciya organiv v Indiyi: cini na peresadku organiv v Indiyi; [citovano 5 cherv. 2023]. Dostupno na: <https://uamt.com.ua/UA/transplantatsiya-orhaniv.html>

Studioup. Transplantaciya v Polshe: ezhegodno okolo 500 operacij po peresadke organov [Internet]. 2021 [cited 2023 May 18]. Available from: <https://www.evromed.org.ua/transplantatsiya-organov-v-polshe/>

Alexander, S. I., Clayton, P. A., & Chadban, S. J. (2017). Organ Transplantation in Australia. *Transplantation*, 101(5), 891–892. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001621>

DutchNews.nl [Internet]. New Dutch organ donation law will apply to everyone officially registered in NL - DutchNews.nl; [citovano 5 cherv. 2023]. Dostupno na: <https://www.dutchnews.nl/2018/02/new-dutch-organ-donation-law-will-apply-to-everyone-officially-registered-in-nl/>

Oficijnij vebportal parlamentu Ukrayini [Internet]. Pro zastosuvannya transplantaciyi anatomicnih materialiv lyudini; [citovano 5 cherv. 2023]. Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2427-19>

Oficijnij vebportal parlamentu Ukrayini [Internet]. Pro vnesennya zmin do deyakih zakonodavchih aktiv Ukrayini shodo zastosuvannya transplantaciyi anatomicnih materialiv lyudini; [citovano 5 cherv. 2023]. Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2694-19#Text>

Centr medstatistiki [Internet]. Centr medstatistiki - Statistichni dani sistemi MOZ; [citovano 5 cherv. 2023]. Dostupno na: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanMMXIX.html>

Henderson, M. L., & Gross, J. A. (2017). Living Organ Donation and Informed Consent in the United States: Strategies to Improve the Process. *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 45(1), 66–76. doi:10.1177/1073110517703101.

Scientific substantiation of conceptual directions of development of the system of donation and transplantation

Kovtun Gavrylo¹, Kaniura Oleksandr²

1 The Heart Institute Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2 Bogomolets national medical university, Kyiv, Ukraine

Address for correspondence:

Gavrylo Kovtun

E-mail: gavriil.kovtun@gmail.com

***Abstract:** the article is devoted to the substantiation of the conceptual directions for the development of the system of organ donation and transplantation in the regions of Ukraine. The main principles of development are revealed. The basis for the formation of a modern conceptual model of the regional system of organ donation and transplantation has been laid. Materials and methods. To achieve the goals, the work used general scientific methods of analysis, synthesis, generalization, interpretation of scientific data, as well as systemic and structural-functional approaches. Results. Presents the conceptual directions for the development of the regional system of organ donation and transplantation, in the form of a set of principles (from Latin principium - beginning, basis) underlying the development of the system under consideration. The implementation of conceptual directions in modeling a modern conceptual model of the regional system of organ donation and transplantation will provide a model for the formation of strategic management mechanisms, will be the key to the development of regional transplant practice, the provision of affordable highly qualified transplant care to the population, sustainable socio-economic development of the system in the long term. Conclusions. The developed conceptual directions for the development of the system of organ donation and transplantation in the regions of Ukraine are a priority basis for the formation of a modern conceptual model of the regional system of organ donation and transplantation. The system of organ donation and transplantation in the regions of Ukraine is at the beginning of its formation and needs optimization of many organizational processes, which should be carried out systematically, comprehensively and purposefully on the basis of scientifically based principles, legislatively for the benefit of the population of the region.*

Keywords: [Organ Transplantation](#), [Secondary Care Centers](#), [Organ Procurement](#), [Health Care Reform](#), [Transplantation](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 618.146-006.6-07

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.175-184](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.175-184)

Received: December 18, 2023

Accepted: February 13, 2024

Сучасний стан проблеми цервікального скринінгу

Шуміліна Тетяна¹, Корчинська Оксана², Хаща Іван³, Міщода Роман⁴¹ Студент, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна² Кафедра акушерства та гінекології, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна³ Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна⁴ Кафедра охорони материнства та дитинства, Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Анотація: у статті узагальнено питання профілактики раку шийки матки - найпоширенішого захворювання, пов'язаного з вірусом папіломи людини (ВПЛ). Основна мета цього дослідження це узагальнити етіологію раку шийки матки, відзначити унікальні можливості для його профілактики, а також розробки скринінгових тестів на ВПЛ як є одну із найефективніших стратегій. Вивчити як сучасна діагностика ВПЛ виявляє ДНК або мРНК Е6/Е7 у цервікальних/вагінальних зразках за допомогою молекулярних технологій. Дізнатись чи скринінгові тести на ВПЛ є більш чутливими, ніж цитологія або візуальний огляд з оцтовою кислотою як основний метод скринінгу, і навіть більш клінічно цінний для виявлення незначних цитологічних змін як гібридний тест. Завдяки детальному вивченню літературних джерел, їхній систематизації та підходів до вирішення проблеми, було виявлено, що технічні та лабораторні можливості дуже обмежені в недостатньо обслуговуваних місцях, тому жінки повинні долати великі відстані та докладати деяких зусиль для профілактики та лікування раку шийки матки. Актуальність дослідження даної патології полягає в тому, що рак шийки матки є серйозною проблемою охорони здоров'я та є четвертим за поширеністю раком у жінок у всьому світі, і щороку становить близько 604 000 нових випадків. А практична реалізація програми скринінгу на ВПЛ може зіткнутися з багатьма проблемами, і необхідно вжити заходів для подолання цих проблем без шкоди для виявлення захворювання. Ці заходи можуть включати зменшення частоти скринінгу з використанням глобальної стратегії ВООЗ пропонування скринінгових тестів на ВПЛ у віці 35 і 45 років, впровадження високопродуктивної технології тестування та покращення доступу до вагінальних скринінгових тестів на ВПЛ для жінок у віддалених регіонах. Покращення інформаційної освіти для тих, хто не бажає проходити гінекологічний огляд. Іншою важливою стратегією є впровадження підходу «бачиш і лікуєш» з використанням платформи надання медичної допомоги, що вимагає обмежених навичок лаборантів. Крім того, розробка та широкомасштабне впровадження більш специфічних технологій тестування на ВПЛ, які є набагато дешевшими та легшими у використанні в нелaborаторних умовах, ніж доступні на даний момент варіанти, мають бути пріоритетними для закладів, які недостатньо обслуговуються. У той же час існує необхідність розробити та розпочати впровадження доступного та

легкодоступного проміжного або вторинного тесту з оптимальною специфічністю для сортування чи відокремлення клінічно неважливих інфекцій ВПЛ, які не потребують кольпоскопії. Результати даного дослідження можуть бути цікавими для лікарів первинної ланки, гінекологів, онкологів та терапевтів.

Ключові слова: рак шийки, матка, профілактика, вірус папіломи людини, рак, неоплазія.

Вступ

Рак шийки матки є серйозною проблемою охорони здоров'я та є четвертим за поширеністю раком у жінок у всьому світі, щороку становить близько 604 000 нових випадків (Sung et al., 2021). Понад 80% глобального тягара раку шийки матки припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу (ЛМІС) Африки на південь від Сахари та Азії, де на нього припадає близько 12% усіх ракових захворювань у жінок (Mohammed et al., 2016). У 2020 році приблизно 342 000 смертей були спричинені раком шийки матки, що становить 7,5% смертей, пов'язаних із раком серед жінок. Майже дев'ять із десяти цих смертей трапляються в країнах з низьким і середнім рівнем доходів (Arbyn et al., 2020). Знання етіології раку шийки матки тепер пропонують унікальну можливість запобігти захворюванню (Varon et al., 2023). Щоб усунути суттєвий тягар зростаючої несправедливості, пов'язаної з раком шийки матки, Генеральний директор Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у травні 2018 року закликав до глобальних дій щодо запровадження стратегії потрійного втручання під назвою 90–70–90 цілей: 1) вакцинувати 90% усіх дівчат у віці до 15 років, 2) двічі обстежити 70% жінок у віці 35 і 45 років, і 3) лікувати щонайменше 90% усіх передракових та ракових утворень, виявлених під час скринінгу (World Health Organization, 2020). За прогнозами, це призведе до світового порогу 4 нових випадків на 100 000 жінок на рік, що відповідає понад 74 мільйонам випадків і понад 62 мільйонам смертей, яким запобігли протягом наступного століття (Canfell et al., 2020). Це свідчить про те, що раку шийки матки можна майже повністю запобігти за допомогою високоефективної первинної (вакцинації проти ВПЛ) і вторинної (скринінг) заходів профілактики. У 2019 році ВООЗ рекомендує високоякісні програми скринінгу, спрямовані

на жінок віком від 30 до 49 років, наприклад візуальний огляд оцтовою кислотою в умовах обмежених можливостей—мазок Папаніколау (ПАП) кожні 3–5 років або тест на ВПЛ кожні 5 років у поєднанні зі своєчасним та ефективним лікуванням передракових уражень (World Health Organization, 2019). Оскільки наразі нові дані підтверджують використання тестів на ВПЛ як основного скринінгового тесту для виявлення передракових захворювань (Poljak, et al., 2023), існує нагальна потреба побудувати більш сприятливе майбутнє та викоринити диспропорції в охороні здоров'я, які можуть вплинути на ефективне впровадження цього високоефективного скринінгового тесту у населення, яке недостатньо обслуговується. Тому цей огляд буде зосереджено на визначенні цих важливих проблем для тестування, а потім запропоновано ефективні стратегії для його успішного впровадження.

Мета

Дане дослідження проведено з метою узагальнення етіології раку шийки матки, відзначення унікальних можливостей для його профілактики, а також розробки скринінгових тестів на ВПЛ як є одну із найефективніших стратегій.

Методи

Використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування відносно особливостей сучасного стану проблеми профілактики раку шийки матки. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Результати

Зв'язок між вірусом папіломи людини та раком шийки матки

Вважається, що постійна статева персистенція певних типів ВПЛ є необхідною

причиною раку шийки матки (Wu et al., 2023). Сила зв'язку між ВПЛ інфекції та плоскоклітинного раку шийки матки вища, ніж зв'язок між курінням і раком легенів (Okunade et al., 2020). ВПЛ-інфекції, однак, рідше пов'язані з аденокарциномами шийки матки, оскільки лише близько 43% випадків, які спостерігаються у жінок віком 60 років і старше, пов'язані з інфекцією. ВПЛ – це тісно споріднені віруси, які класифіковані та пронумеровані відповідно до їхнього секвенування нуклеїнових кислот і порядку відкриття (Okunade et al., 2020). Відомо, що в людини існує понад 200 типів ВПЛ (Ma et al., 2023), причому близько 30 із них передаються під час статевих контактів до статевих органів, де 14 типів (класифіковані як канцерогени групи 1) пов'язані з раком шийки матки. Принаймні один із цих типів ВПЛ причетний до майже всіх випадків плоскоклітинної карциноми шийки. Внаслідок причинно-наслідкового зв'язку з раком шийки матки та його попередниками інфекцію ВПЛ можна розділити на неонкогенні та онкогенні типи ВПЛ. Неонкогенні ВПЛ включають типи 6, 11, 42, 43 і 44, а онкогенні типи — 16, 18, 31, 33, 34, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 і 68. Вірус зазвичай інфікує зрілі епітеліальні клітини слизової оболонки шийки матки, утворюючи вірусні частинки, які порушують нормальний контроль клітинного циклу, викликаючи неконтрольований поділ клітин, що призводить до генетичного пошкодження. Загалом розвиток ураження, пов'язаного з ВПЛ, вимагає доступу вірусу до базального шару епітелію після того, як епітеліальний бар'єр було порушено (Peng et al., 2023). Виявлення онкогенної ВПЛ-інфекції в шийці матки є необхідним, але може бути недостатнім для розвитку раку (Quinlan et al., 2021). Тому наявність факторів які змінюють здатність жінки нівелювати вірус (Okunade et al., 2020), як-от генетична схильність і імунний статус людини, визначатимуть, чи у жінки не розвивається рак шийки матки (Gargiulo et al., 2023). До прикладу, генетичні варіації типів ВПЛ, інфекція більш ніж одним типом онкогенного ВПЛ та частота повторного зараження.

Основи вірусології ВПЛ

ВПЛ — це відносно малий вірус без оболонки діаметром приблизно 55 нм. Кожен вірус має ікосаедричний капсид, що містить 72 капсомери принаймні з двома капсидними білками, L1 і L2. Кожен із цих капсомерів є пентамером головного капсидного білка L1 (Kombe et al., 2023). Кожен із головних віріонних капсидів містить приблизно 12 копій другорядних капсидних білків, L2 (Ahmels et al., 2022). ВПЛ складається з однієї молекули кільцевої дволанцюгової ДНК. Геном ВПЛ складається з трьох функціональних областей:

1) Довга контрольна область (The long control region (LCR)), яка називається «некодуючою регуляторною областю вгорі “non-coding upstream regulatory region (URR)», містить найвищий ступінь варіації генома ВПЛ. Він містить основний промотор p97 разом із послідовностями енхансера та сайленсера, які контролюють транскрипцію для регуляції реплікації ДНК;

2) «Рання область» (The early region (E)) складається з послідовності E1, E2, E4, E5, E6 і E7, які контролюють реплікацію вірусу та пухлиноутворення;

3) «Пізня область» (The late region (L)) кодує структурні білки L1 і L2 для вірусного капсиду (Рис.1) (Okunade et al., 2020). Новий тип ВПЛ повинен мати нуклеотидні послідовності E6, E7 і L1, гомологічні не більше ніж на 90% до відповідних послідовностей будь-яких з існуючих типів ВПЛ (Song et al., 2024).

Розробка скринінгових тестів на ВПЛ

Скринінг раку шийки матки включає тестування на ВПЛ-інфекцію та попередження раку шийки матки у жінок без симптомів. Коли скринінг виявляє передракові ураження шийки матки, можна легко розпочати лікування та уникнути раку. Розробка скринінгових тестів на ВПЛ є однією з найефективніших стратегій боротьби з раком шийки матки (Okunade et al., 2020). Лабораторна діагностика ВПЛ ненадійна; однак завдяки використанню молекулярних технологій ДНК ВПЛ або мРНК E6/E7 ВПЛ можна виявити в цервікальних/вагінальних зразках (Dabeski et al., 2019).

Молекулярні методи. Для виявлення ДНК ВПЛ можна широко класифікувати такі технології, які не піддаються ампліфікації, такі як тести прямого виявлення генома або тести зонда нуклеїнової кислоти, і ті, які використовують ампліфікацію, як традиційну, так і в режимі реального часу, для отримання копій ДНК. Методи ампліфікації також можна розділити на три різні групи:

- 1) *цільова ампліфікація* – яка передбачає ампліфікацію цільових нуклеїнових кислот (наприклад, полімеразного ланцюга). Реакція ПЛР;
- 2) *посилення сигналу* – передбачає посилення сигналу, створеного кожним зондом, за допомогою технології складного або розгалуженого зонда; та
- 3) *ампліфікація зонда* – яка передбачає ампліфікацію молекули зонда (наприклад, лігасна ланцюгова реакція – LCR). На відміну від методу виявлення ДНК, тести мРНК ідентифікують експресію онкобілків Е6 і Е7 ВПЛ, які регулюють онкогенний процес раку шийки матки. Виявлення експресії онкогенів Е6/Е7 може бути більш конкретним і кращим показником ризику раку, ніж тести ДНК ВПЛ.

Багато попередніх досліджень ВПЛ зазвичай використовують методи ампліфікації нуклеїнової кислоти, які дають результати, пов'язані з генотипом (Okunade et al., 2017). ПЛР-аналізи спеціально націлені на ділянки у гені L1 для виявлення ДНК ВПЛ будь-якого з 14 типів ВПЛ, які, як відомо, спричиняють рак шийки матки, у епітеліальних клітинах шийки матки. Виявлення одного або будь-яких комбінацій цих типів ВПЛ призведе до позитивного результату тесту. Аналізи для виявлення ВПЛ-інфекції відрізняються за своєю чутливістю та типоспецифічністю, залежно від анатомічної області зразка, а також методу збору зразка (Meites et al., 2021). Без знання конкретних типів ВПЛ у зразку скринінгу багато жінок пропустять необхідне спостереження та лікування, оскільки різні типи ВПЛ несуть різний ризик раку шийки матки (Bonde et al., 2020). Імуноферментні аналізи на основі вірусоподібних частинок (VLP) є найбільш часто використовуваними

серологічними аналізами ВПЛ; однак у лабораторії немає стандартизованих реагентів для цих аналізів, а також немає стандартів для встановлення порогу для позитивного результату. Таким чином, серологічні тести на ВПЛ не використовуються в клінічній практиці. Крім того, жоден із наявних у продажу молекулярних тестів на ВПЛ не має клінічних показань та дозволено для використання у чоловіків.

Проведення скринінгових тестів на ВПЛ

Слід вибрати найбільш відповідний тест на ВПЛ для використання в програмі скринінгу на рак шийки матки, особливо в умовах недостатнього обслуговування, на основі розгляду точності виконання, клінічної перевірки, витрат та інших операційних і матеріально-технічних вимог, таких як управління поставок і зберігання. Пряме виявлення ДНК ВПЛ у цервікальних або вагінальних зразках слід використовувати як альтернативу або як доповнення до програми цитологічного скринінгу населення. Ці стратегії скринінгу зводять до мінімуму потребу в непотрібному подальшому обстеженні, особливо в умовах з обмеженим або відсутнім доступом до кольпоскопії (Okunade et al., 2020). Це пов'язано з тим, що скринінгові тести на основі ВПЛ є більш чутливими, ніж цитологія або візуальний огляд оцтовою кислотою (visual inspection with acetic acid (VIA)) як основний метод скринінгу, і є навіть більш клінічно цінними для відбору легких цитологічних аномалій, як гібридний тест.

А. Гібридний скринінг на ВПЛ: програми скринінгу раку шийки матки як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються, здебільшого покладаються на цитологічне тестування, таке як мазок Папаніколау. Однак через нижчу специфічність мазка Папаніколау жінок із легкими цитологічними аномаліями, такими як атипів клітини плоского епітелію невизначеного походження (ASC-US) і плоскоклітинні інтраепітеліальні ураження низького ступеня (LSIL) (Pruski et al., 2023) передбачає виконання тесту на ВПЛ з використанням клітин із зразка, вилученого під час рідинної цитології (LBC). Жінки з незначними цитологічними аномаліями, у яких тест

на ВПЛ-інфекцію дасть негативний результат, пройдуть повторне цитологічне дослідження через 12 місяців, тоді як ті, у кого результат тесту на будь-який онкогенний тип(и) ВПЛ позитивний, будуть направлені на негайну кольпоскопію. *Рефлекторне тестування на ВПЛ* передбачає одночасне виконання цервікального цитологічного дослідження та тестування ДНК ВПЛ із використанням зразка клітин, вилучених під час рідинної цитології (РЦ), і *Ко-тест на Папаніколау/ВПЛ* – необхідно пройти сортування за допомогою більш специфічних молекулярних скринінгових тестів на ВПЛ у гібридному підході перед направленням на кольпоскопію, якщо є позитивний результат на будь-який з онкогенних типів ВПЛ.

В. Первинний тест на ВПЛ: це використання тесту на ВПЛ як метод скринінгу першої лінії. Тести на ВПЛ мають вищу чутливість, ніж цитологія (96,1% проти 53,0%), але нижчу специфічність (90,7% проти 96,3%). Хоча він дуже чутливий, тест на ВПЛ не може розрізнити транзиторні та стійкі інфекції (Bhatla et al., 2020), тому він краще підходить як скринінговий тест. Міжнародна організація з дослідження раку (IARC) (Bouvard et al., 2021) та ВООЗ зараз рекомендує тести на ВПЛ як основний метод виявлення передракових уражень шийки матки. Тому первинний скринінговий тест на ВПЛ тепер замінив інші методи скринінгу майже в усіх розвинених країнах і багатьох країнах, що розвиваються. Незважаючи на те, що він має вищу вартість, ніж інші скринінгові тести, він економічно ефективніший у виявленні передракових уражень шийки матки, якщо проводити його в організованому середовищі, що супроводжується відповідною інфраструктурою охорони здоров'я. Негативний результат тесту на ВПЛ забезпечує кращу впевненість проти розвитку передракових утворень високого ступеня з безпечним подовженням інтервалів скринінгу (Bhatla et al., 2020). Негативний результат тесту вказує на низький рівень ймовірності розвитку передракових і ракових уражень високого ступеня протягом наступних 5–10 років з високою точністю. Таким чином, вторинний або проміжний тест потре-

бує розробки та впровадження, щоб уникнути непотрібних, інвазивних, незручних і дорогих процедур, які можуть супроводжувати програму скринінгу на ВПЛ. Цей доступний тест необхідний для відокремлення або сортування клінічно неважливих інфекцій ВПЛ, які не потребують кольпоскопії (Tota et al., 2017), шляхом оптимізації специфічності без втрати чутливості. Це ще не поширене рішення, однак це важлива сфера, яка потребує подальшого дослідження, щоб визначити найбільш підходящий проміжний або вторинний тест, який запобігатиме пацієнтам із низьким ризиком проходження непотрібних інвазивних процедур або додаткових візитів для спостереження. Пошуки найбільш відповідного тесту тривають, однак у більшості у деяких частинах світу мазок Папаніколау наразі використовується для сортування онкогенних ВПЛ-позитивних жінок, які мають негативний результат на ВПЛ 16 або 18. Жінок з позитивним результатом на ВПЛ-інфекцію або направляють безпосередньо на кольпоскопію (якщо позитивний на ВПЛ типи 16/18) або цитологію шийки матки перед кольпоскопією (якщо позитивний результат на один або будь-яку комбінацію з решти 12 онкогенних типів ВПЛ).

Подолання труднощів впровадження програми скринінгу раку шийки матки на основі ВПЛ у популяціях, які недостатньо охоплені послугами

А. Програмні міркування: рак шийки матки зараз є переважно хворобою недостатньо обстежених жінок, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходів Африки та Південно-Східної Азії (Cohen et al., 2017). Наразі лише 44% жінок у країнах з низьким рівнем доходу коли-небудь проходили скринінг на рак шийки матки, з найнижчою поширеністю (0,9–50,8%) серед жінок у країнах Африки на південь від Сахари (Lemp et al., 2020). Крім того, жінки, які мають найвищий ризик раку шийки матки в більшості країн із низьким і середнім рівнем доходу, часто не мають доступу до відповідної інформації та послуг, необхідних для захисту їх від розвитку хвороби. Також ці країни часто мають обмежені кошти, а програми скринінгу раку зазвичай

конкурують з іншими нагальними потребами в галузі охорони здоров'я. Жінки, які не отримують належних послуг у цих країнах з обмеженими ресурсами часто не мають доступу до ресурсів, необхідних для реалізації успішних програм профілактики раку шийки матки порівняно з понад 60% жінками у країнах з високим рівнем доходу.

В. Проблеми впровадження скринінгу на основі ВПЛ: відбувся поступовий перехід від рефлекторного тестування на ВПЛ для виявлення незначних цитологічних аномалій до парадигми мазка Папаніколау/супутнього тесту на ВПЛ, а тепер і до первинного тестування на ВПЛ. Усі ці підходи до скринінгу стикаються з загальними проблемами успішного впровадження, такими як невідповідність логістики та інфраструктури, проблеми з витратами, погане подальше спостереження та соціально-культурні обмеження (Pimple et al., 2019). Широкий спектр соціальних, культурних і клінічних факторів може впливати на те, де, як і чи можна успішно надавати послуги скринінгу раку шийки матки. Незважаючи на те, що програми скринінгу на ВПЛ мають ряд переваг, практичне впровадження пов'язане зі значними проблемами, особливо в умовах обмежених ресурсів. Скринінг на ВПЛ стикається з питаннями варіантів щодо програми, наприклад вибір тесту на ВПЛ, метод сортування, подальше спостереження та рекомендації щодо направлення, цільовий віковий діапазон, інтервал скринінгу, стратегія спілкування та навчання медичних працівників. Таким чином, оптимальний вибір в умовах недостатнього обслуговування залежатиме від національного та місцевого контексту, включаючи наявність фінансових ресурсів, технічних можливостей та лабораторного обладнання (Zhao et al., 2019). Незалежно від обраного методу тестування, важливо переконатися, що жінки з передраковими та раковими ураженнями належним чином лікуються, оскільки пропонувати скринінг без доступу до лікування неетично.

С. Подолання труднощів із запровадженням скринінгових тестів на ВПЛ: незважаючи на економічну ефективність, одного скринінгового тесту на ВПЛ недостатньо,

щоб подолати проблеми структури охорони здоров'я. Перш ніж включати тести на ВПЛ у програму скринінгу, необхідно ретельно усвідомити складність тесту. Окрім вищої чутливості порівняно з іншими доступними скринінговими тестами, основною перевагою тестування на ВПЛ є його висока та довготривала негативна прогностична цінність і подовжені інтервали скринінгу щонайменше на 5 років. У цьому випадку можна провести скринінг, сортування та лікування ВПЛ, які надаються разом за одне відвідування (Thomsen et al., 2021). Нарешті, щоб подолати значну втрату спостережень у жінок, які проходять повторні скринінги на рак шийки матки для моніторингу, тести на основі ВПЛ тепер можна безпечно впроваджувати за допомогою «побачити та лікувати» на платформі надання медичної допомоги, яка потребує обмежених навичок лаборантів (Malone et al., 2019). Тестування на ВПЛ із пропонує економічно ефективну стратегію скринінгу за допомогою підвищення рівня відвідуваності скринінгу, зниження вартості тестування та залучення більшої кількості жінок, які не пройшли або недостатньо обстежені (Arbyn et al., 2018). Крім того, скринінгові тести на ВПЛ тепер пропонують унікальну можливість для самостійного взяття зразків для жінок, які проживають у віддалених районах або не бажають проходити гінекологічне обстеження для збору зразків лікарями. Розробка швидких молекулярних методів тестування для скринінгу раку шийки матки є важливою віхою для мало обмежених установ через високу пропускну здатність лабораторії та непотрібні вимоги до величезної інфраструктури. Донедавна основними перешкодами для використання молекулярного тестування на основі ВПЛ у більшості були потреба у дорогій лабораторній інфраструктурі та тривалий час, необхідний для обробки результатів тесту. Для подальшої мінімізації вартості та частоти тестування без шкоди для виявлення захворювання, особливо в умовах з обмеженими можливостями скринінгу, ВООЗ рекомендувала, як частину глобальних стратегій ліквідації раку шийки матки, що жінка проходить два скринін-

гові тести на ВПЛ у віці 35 і 45 років, щоб забезпечити суттєву профілактичну користь протягом усього життя (Fontham et al., 2020). Таким чином, Американське товариство онкологічних захворювань рекомендує жінкам починати обстеження на рак шийки матки у віці 30 років (або 25 років для осіб із середнім ризиком) і проходити первинне тестування на ВПЛ кожні 5 років до 65 років як бажаний варіант.

Обговорення та висновки

Останніми роками захворюваність і смертність від раку шийки матки значно зменшилися в країнах з високим рівнем доходу переважно завдяки широкому впровадженню скринінгових програм. Усі ці стратегії принесуть суттєву користь населенню, яке недостатньо обслуговується, особливо серед жінок, які живуть у віддалених районах Африки та Південно-Східної Азії, де жінкам може знадобитися їхати на великі відстані для обстеження та лікування, і де доступ до технічних і лабораторних ресурсів обмежений або відсутній. Крім того, розробка та широкомасштабне впровадження більш специфічних технологій тестування на ВПЛ, які є набагато дешевшими та легшими у використанні в нелaborаторних умовах, ніж доступні на даний момент варіанти, мають бути пріоритетними для закладів, які недостатньо обслуговуються. У той же час існує потреба розробити та розпочати впровадження доступного та легкодоступного проміжного або вторинного тесту з оптимальною специфічністю для сортування чи відокремлення клінічно неважливих інфекцій ВПЛ, які не потребують кольпоскопії (Thomsen et al., 2021) та впровадження підходу «бачиш і лікуєш» за допомогою платформи медичної допомоги, якій потрібні обмежені навички лаборантів (Arbyn et al., 2018). Необхідно покращити доступ до вагінального самостійного тестування на ВПЛ для жінок у віддалених місцях або тих, хто не бажає проходити гінекологічний огляд, щоб мати змогу отримати швидкий результат тесту. Запропоновані заходи для подолання цих проблем без шкоди для виявлення захворювань у жінок в умовах недостатнього обслуговування включають використання глобальної стратегії

ВООЗ, пропонуючи скринінг лише двічі жінкам у віці 35 і 45 років (Zhao et al., 2021). Однак існує кілька проблем, які постають перед практичним впровадженням програми скринінгу на ВПЛ у недостатньо забезпечених умовах, наприклад як вибір тесту на ВПЛ, метод сортування, цільовий віковий діапазон, інтервал скринінгу, подальше спостереження та рекомендації щодо направлення, комунікаційні стратегії, відсутність фінансових ресурсів, технічних можливостей та лабораторної інфраструктури (World Health Organization, 2020). Тепер ВООЗ рекомендує жінкам регулярно проходити скринінг на захворювання шийки матки за допомогою високоефективного тесту, такого як молекулярний тест на ВПЛ, і це має замінити широко використовуваний мазок Папаніколау та візуальний огляд із застосуванням оцтової кислоти (VIA) (Canfell et al., 2020), порівняно з понад 60% жінками у країнах із високим рівнем доходу (Lemp et al., 2020). Однак лише 44% жінок у країнах із низьким рівнем доходу коли-небудь проходили скринінг на рак шийки матки. Усвідомлення факторів ризику, дотримання здорового способу життя, проходження планових тестів і скринінгу, а також пошук потенційних ознак і симптомів можуть допомогти запобігти та вчасно виявити рак шийки матки.

Фінансування

Дана стаття не отримувала зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода на публікацію

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

ORCID ID та внесок авторів

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

Tetiana

[0000-0001-7265-4829](https://orcid.org/0000-0001-7265-4829) (B, E) Korchynska

Oksana

[0009-0005-5588-6253](https://orcid.org/0009-0005-5588-6253) (C, F) Khashcha Ivan

[0000-0001-7904-9533](https://orcid.org/0000-0001-7904-9533) (D, E) Mitsoda Roman

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

ЖИТЕПАТЯ

Ahmels, M., Mariz, F. C., Braspenning-Wesch, I., Stephan, S., Huber, B., Schmidt, G., Cao, R., Müller, M., Kirnbauer, R., Rösl, F., & Hasche, D. (2022). Next generation L2-based HPV vaccines cross-protect against cutaneous papillomavirus infection and tumor development. *Frontiers in immunology*, 13, 1010790. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1010790>

Arbyn, M., Smith, S. B., Temin, S., Sultana, F., Castle, P., & Collaboration on Self-Sampling and HPV Testing (2018). Detecting cervical precancer and reaching underscreened women by using HPV testing on self samples: updated meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 363, k4823. <https://doi.org/10.1136/bmj.k4823>

Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., de Sanjosé, S., Saraiya, M., Ferlay, J., & Bray, F. (2020). Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *The Lancet. Global health*, 8(2), e191–e203. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30482-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6)

Bhatla, N., & Singhal, S. (2020). Primary HPV screening for cervical cancer. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 65, 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>

Bonde, J. H., Sandri, M. T., Gary, D. S., & Andrews, J. C. (2020). Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *Journal of lower genital tract disease*, 24(1), 1–13. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000494>

Bouvard, V., Wentzensen, N., Mackie, A., Berkhof, J., Brotherton, J., Giorgi-Rossi, P., Kupets, R., Smith, R., Arrossi, S., Bendahhou, K., Canfell, K., Chirenje, Z. M., Chung, M. H., Del Pino, M., de Sanjosé, S., Elfström, M., Franco, E. L., Hamashima, C., Hamers, F. F., Herrington, C. S., Lauby-Secretan, B. (2021). The IARC Perspective on Cervical Cancer Screening. *The New England journal of medicine*, 385(20), 1908–1918. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2030640>

Canfell, K., Kim, J. J., Brisson, M., Keane, A., Simms, K. T., Caruana, M., Burger, E. A., Martin, D., Nguyen, D. T. N., Bénard, É., Sy, S., Regan, C., Drolet, M., Gingras, G., Laprise, J. F., Torode, J., Smith, M. A., Fidarova, E., Trapani, D., Bray, F., Hutubessy, R. (2020). Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 591–603. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4)

Cohen, P. A., Jhingran, A., Oaknin, A., & Denny, L. (2019). Cervical cancer. *Lancet (London, England)*, 393(10167), 169–182. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)

Dabeski, D., Duvlis, S., Basheska, N., Antovska, V., Stojovski, M., Trajanova, M., Dimitrov, G., Dabeski, A., & Gureva-Gjorgievska, N. (2019). Comparison Between HPV DNA Testing and HPV E6/E7 MRNA Testing in Women with Squamous Cell Abnormalities of the Uterine Cervix. *Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki)*, 40(1), 51–58. <https://doi.org/10.2478/prilozi-2019-0003>

Fontham, E. T. H., Wolf, A. M. D., Church, T. R., Etzioni, R., Flowers, C. R., Herzig, A., Guerra, C. E., Oeffinger, K. C., Shih, Y. T., Walter, L. C., Kim, J. J., Andrews, K. S., DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Wender, R. C., & Smith, R. A. (2020). Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(5), 321–346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>

Gargiulo Isacco, C., Balzanelli, M. G., Garzone, S., Lorusso, M., Inchingolo, F., Nguyen, K. C. D., Santacroce, L., Mosca, A., & Del Prete, R. (2023). Alterations of Vaginal Microbiota and Chlamydia trachomatis as Crucial Co-Causative Factors in Cervical Cancer Genesis Procured by HPV. *Microorganisms*, 11(3), 662. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030662>

Kombe, A. J. K., Zoa-Assoumou, S., Bounda, G. A., Nsole-Biteghe, F. A., Jin, T., & Zouré, A. A. (2023). Advances in Etiopathological Role and Control of HPV in Cervical Cancer Oncogenesis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 28(10), 245. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2810245>

Lemp, J. M., De Neve, J. W., Bussmann, H., Chen, S., Manne-Goehler, J., Theilmann, M., Marcus, M. E., Ebert, C., Probst, C., Tsabedze-Sibanyoni, L., Sturua, L., Kibachio, J. M., Moghaddam, S. S., Martins, J. S., Houinato, D., Houehanou, C., Gurung, M. S., Gathecha, G., Farzadfar, F., Dryden-Peterson, S., Geldsetzer, P. (2020). Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*, 324(15), 1532–1542. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16244>

Malone, C., Barnabas, R. V., Buist, D. S. M., Tiro, J. A., & Winer, R. L. (2020). Cost-effectiveness studies of HPV self-sampling: A systematic review. *Preventive medicine*, 132, 105953. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.105953>

Ma, Y., Xia, X., Zheng, W., Dai, Y., & Zhuang, X. (2023). HPV prevalence and genotype distribution among women in eastern China during the Covid-19 pandemic. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 19(1), 2212571. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2212571>

Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Human Papillomavirus: chapter 11. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease*. 14th ed.; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html>.

Mohammed, S. I., Ren, W., Flowers, L., Rajwa, B., Chibwesa, C. J., Parham, G. P., & Irudayaraj, J. M. (2016). Point-of-care test for cervical cancer in LMICs. *Oncotarget*, 7(14), 18787–18797. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7709>

Okunade K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>

Okunade, K. S., Nwogu, C. M., Oluwole, A. A., & Anorlu, R. I. (2017). Prevalence and risk factors for genital high-risk human papillomavirus infection among women attending the out-patient clinics of a university teaching hospital in Lagos, Nigeria. *The Pan African medical journal*, 28, 227. <https://doi.org/10.11604/pamj.2017.28.227.13979>

Peng, Q., Wang, L., Zuo, L., Gao, S., Jiang, X., Han, Y., Lin, J., Peng, M., Wu, N., Tang, Y., Tian, H., Zhou, Y., & Liao, Q. (2023). HPV E6/E7: insights into their regulatory role and mechanism in signaling pathways in HPV-associated tumor. *Cancer gene therapy*, 10.1038/s41417-023-00682-3. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00682-3>

Pimple, S. A., & Mishra, G. A. (2019). Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva ginecologica*, 71(4), 313–320. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04397-1>

Poljak, M., Cuschieri, K., Alemany, L., & Vorsters, A. (2023). Testing for Human Papillomaviruses in Urine, Blood, and Oral Specimens: an Update for the Laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 61(8), e0140322. <https://doi.org/10.1128/jcm.01403-22>

Pruski, D., Millert-Kalinska, S., Klemenska, P., Jach, R., & Przybylski, M. (2023). Clinical use of the Onclarity test with extended HPV genotyping and phenotyping in patients with suspected squamous intraepithelial lesions. *Ginekologia polska*, 10.5603/gpl.96712. Advance online publication. <https://doi.org/10.5603/gpl.96712>

Quinlan J. D. (2021). Human Papillomavirus: Screening, Testing, and Prevention. *American family physician*, 104(2), 152–159.

Song, Y., Zhang, M., Zhang, C., Du, S., & Zhai, F. (2024). HPV E6/E7 mRNA combined with thin-prep cytology test for the diagnosis of residual/recurrence after loop electrosurgical excision procedure in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 108(1), 116119. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.116119>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Thomsen, L. T., & Kjær, S. K. (2021). Human papillomavirus (HPV) testing for cervical cancer screening in a middle-income country: comment on a large real-world implementation study in China. *BMC medicine*, 19(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02051-z>

Tota, J. E., Bentley, J., Blake, J., Coutlée, F., Duggan, M. A., Ferenczy, A., Franco, E. L., Fung-Kee-Fung, M., Gotlieb, W., Mayrand, M. H., McLachlin, M., Murphy, J., Ogilvie, G., & Ratnam, S. (2017). Approaches for triaging women who test positive for human papillomavirus in cervical cancer screening. *Preventive medicine*, 98, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.030>

Varon, M., Salcedo, M. P., Fellman, B., Troisi, C., Gowen, R., Daher, M., Rodriguez, A. M., Toscano, P., Guerra, L., Gasca, M., Cavazos, B., Marin, E., Fisher-Hoch, S., Fernandez, M. E., Reiningger, B., Ruosha, L., Baker, E., & Schmeler, K. (2024). A Comprehensive Program to Improve Treatment of Precancerous Cervical Lesions in the Rio Grande Valley of Texas. *Journal of public health management and practice: JPHMP*, 30(1), 89–98. <https://doi.org/10.1097/PHH.0000000000001771>

World Health Organization. global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem; 2020. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>. Accessed September 14, 2022.

World Health Organization. WHO guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions; 2019.

Wu, S., Liu, L., Xu, H., Zhu, Q., & Tan, M. (2023). The involvement of MALAT1-ALKBH5 signaling axis into proliferation and metastasis of human papillomavirus-positive cervical cancer. *Cancer biology & therapy*, 24(1), 2249174. <https://doi.org/10.1080/15384047.2023.2249174>

Zhao, Y., Bao, H., Ma, L., Song, B., Di, J., Wang, L., Gao, Y., Ren, W., Wang, S., Wang, H. J., & Wu, J. (2021). Real-world effectiveness of primary screening with high-risk human papillomavirus testing in the cervical cancer screening programme in China: a nationwide, population-based study. *BMC medicine*, 19(1), 164. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02026-0>

The current state of the problem of cervical screening

Shumilina Tetiana¹, Korchynska Oksana², Khashcha Ivan³, Mitsoda Roman⁴

¹ Student, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

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

³ Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

⁴ Department of Maternal and Childhood Protection, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Address for correspondence:

Shumilina Tetiana

E-mail: tetyana2001t@gmail.com

Abstract: *the article summarizes the issue of prevention of cervical cancer - the most common disease associated with the human papillomavirus (HPV). The main goal of this study is to generalize the etiology of cervical cancer, to note unique opportunities for its prevention, as well as to develop screening tests for HPV as one of the most effective strategies. Explore how current HPV diagnostics detect E6/E7 DNA or mRNA in cervical/vaginal specimens using molecular technologies. To find out whether HPV screening tests are more sensitive than cytology or visual examination with acetic acid as the primary screening method, and even more clinically valuable for detecting subtle cytological changes as a hybrid test. Through a detailed study of literature sources, their systematization and approaches to solving the problem, it was found that technical and laboratory capabilities are very limited in underserved places, so women have to travel long distances and make some efforts to prevent and treat cervical cancer. The relevance of the study of this pathology lies in the fact that cervical cancer is a serious public health problem and is the fourth most common cancer in women worldwide, accounting for about 604,000 new cases every year. And the practical implementation of an HPV screening program can face many problems, and measures must be taken to overcome these problems without compromising the detection of the disease. These measures could include reducing the frequency of screening using the WHO global strategy to offer HPV screening tests at ages 35 and 45, implementing high-throughput testing technology, and improving access to vaginal HPV screening tests for women in remote areas. Improving informational education for those who do not want to undergo a gynecological examination. Another important strategy is to implement a see-and-treat approach using a healthcare delivery platform that requires limited laboratory technician skills. In addition, the development and large-scale implementation of more specific HPV testing technologies that are much cheaper and easier to use in a non-laboratory setting than currently available options should be a priority for underserved facilities. At the same time, there is a need to develop and initiate implementation of an affordable and readily available intermediate or secondary test with optimal specificity to triage or separate clinically insignificant HPV infections that do not require colposcopy. The results of this study may be of interest to primary care physicians, gynecologists, oncologists, and therapists.*

Keywords: [Uterine Cervical Neoplasms](#), [human papillomavirus](#), [cancer](#), [neoplasia](#), [HPV](#), uterine, prevention.



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-018.2-092:616.379-008.64-056.25]-036-06
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.1\(144\).2024.185-191](https://doi.org/10.32345/USMYJ.1(144).2024.185-191)

Received: December 07, 2023

Accepted: February 05, 2024

Патогенетичне значення фактора зростання фібробластів-23 у прогнозуванні ускладнень цукрового діабету 2 типу, що перебігає в поєднанні з ожирінням

Марченко Анастасія, Пасієшвілі Людмила

Кафедра загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ, м. Харків, Україна

Address for correspondence:

Marchenko Anastasia

E-mail: anastasijamarchello@gmail.com

Анотація: цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) розглядається як глобальна проблема охорони здоров'я з надзвичайно високим економічним тягарем не лише для сім'ї, а й країни загалом. У 90-95% хворих з ЦД 2 типу спостерігається різний ступінь ожиріння. Одним із напрямків формування ускладнень ЦД 2 типу розглядають ураження кістково-м'язового апарату, а саме, порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тобто архітектоніки кістки, що проявляється розвитком вторинних остеопоротичних станів. Групу факторів зростання фібробластів (ФЗФ), яким притаманна регуляторна спрямованість дії на обмін речовин, розглядають як один з механізмів, що запускається при ЦД. Серед цієї групи регуляторних білків розглядають фактор зростання фібробластів 23 (ФЗФ-23). Тобто, у хворих на ЦД 2 типу з надлишковою вагою та ожирінням формуються умови до підвищення синтезу ФЗФ-23, який є одним з факторів порушення мінерального обміну. Тому, метою нашого дослідження стало дослідження вмісту та визначення ролі ФЗФ-23 в формуванні вторинного остеопорозу у хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння. До роботи було залучено 103 хворих з цукровим діабетом 2 типу, який у 83 випадках перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожиріння (основна група). З метою визначення впливу ожиріння на зміни в показниках ФЗФ-23 була сформована група порівняння із 20 хворих на ЦД 2 типу та нормальною масою тіла (НМТ). Вік пацієнтів при коморбідності нозологій склав $43 \pm 4,6$ років, при ізольованому перебігу ЦД 2 типу – $44,1 \pm 2,1$ років. Анамнез захворювання ЦД в середньому по групах коливався від 1 до 13 років (в середньому $6,7 \pm 2,4$ роки). Контрольні показники ФЗФ-23 були отримані у сформованій групі з 20 практично здорових пацієнтів аналогічного віку та статі. Діагноз ЦД 2 типу було узгоджено при оцінці критеріїв уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Тобто всі обстежені хворі на ЦД 2 типу знаходилися в стадії субкомпенсації та мали середній ступінь тяжкості захворювання. Наявність та тяжкість ожиріння оцінювали згідно з критеріями International Diabetes Federation (IDF, 2005) на підставі розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. При обстеженні 83 хворих на ЦД 2 типу з ожирінням визначено вірогідне підвищення у сироватці крові фактора зростання фібробластів-23 (ФЗФ-23), яке корелювало з остеопоротичними змінами при проведенні двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії. Тобто, показник ФЗФ-23 можна використовувати в якості маркера стану мінеральної щільності кісткової тканини та контролю лікувальних заходів.

Ключові слова: мінеральна щільність кісткової тканини, цукровий діабет, фактор зростання фібробластів-23, ожиріння, остеопороз.

Вступ

Формування цукрового діабету (ЦД) є результатом багатоспрямованої взаємообтяжучої взаємодії між генетичними проявами, довкіллям та способом життя. Поширеність цукрового діабету 2 типу швидко досягла рівня епідемії у всьому світі. Дане захворювання розглядається як глобальна проблема охорони здоров'я з надзвичайно високим економічним тягарем не лише для сім'ї, а й країни загалом (Zheng та ін., 2018). Тобто ЦД 2-го типу є гетерогенним та полігенним захворюванням, у патогенезі якого беруть участь кілька генетичних та зовнішньосередовищних компонентів. При цьому у 90-95% хворих з ЦД 2 типу спостерігається різний ступінь ожиріння (Ioffe та ін., 2017). За останні два десятиліття число хворих на ЦД 2 типу подвоїлося і очікується, що в наступні 20 років поширеність захворювання торкнеться всіх віків і різних популяцій людей, а кількість хворих зросте в 4 рази (Zimmet та ін., 2014). Мікро- та макросудинні ускладнення при ЦД є причиною смерті у 65% пацієнтів (Faselis та ін., 2020).

Одним із напрямків формування ускладнень ЦД 2 типу розглядають ураження кістково-м'язового апарату, а саме, порушення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), тобто архітектоніки кістки, що проявляється розвитком вторинних остеопоротичних станів (Ramli та ін., 2020). Таке залучення до патології кісткової тканини є наслідком змін в усіх видах обміну та біологічних модуляторів багатьох процесів. Серед таких багатофункціональних механізмів, що запускаються при ЦД, розглядають групу факторів зростання фібробластів (ФЗФ), яким притаманна регуляторна спрямованість дії на обмін речовин (Jurina та ін., 2023).

Серед цієї групи регуляторних білків розглядають фактор зростання фібробластів 23 (ФЗФ-23), який належить до типу-І сімейства трансмембранних білків, синтезується переважно за допомогою остеобластів/остеоцитів і гепатоцитів (Lee та ін. 2013). Іншим місцем

синтезу ФЗФ-23 є адипоцити, скелетні м'язи і клітини підшлункової залози, але вони стають джерелом синтезу і вивільнення ФЗФ-23 при патологічних станах (Туїбон та ін., 2016, Nielsen та ін., 2012). Тобто, у хворих на ЦД 2 типу з надлишковою вагою та ожирінням формуються умови до підвищення синтезу ФЗФ-23, який є одним з факторів порушення мінерального обміну (Marchelek-Mysliwiec та ін., 2020, Donate-Correa та ін., 2021, Guo та ін., 2022).

У фізіологічних умовах ФЗФ-23 опосередковує мінеральний обмін через пригнічення реабсорбції фосфатів із сечі та синтезу 25-дигідроксिवітаміну D3 (1,25 (ОН) 2D3) у нирках. Тобто, він регулює фосфатний гомеостаз інгібуючи натрійзалежний транспортер фосфату і, таким чином, реабсорбцію фосфату у проксимальному каналці, отже, збільшуючи екскрецію фосфату. Подібним чином ФЗФ-23 інгібує 1 α -гідроксилази і, таким чином, синтез 1,25-дигідроксивітаміну D, що призводить до зниження всмоктування фосфатів з кишечника. Вищий вміст ФЗФ-23 сприймається як один із найбільш ранніх маркерів захворювання нирок, досягаючи дуже високого рівня під час ESRD. Незважаючи на ці, мабуть, позитивні фізіологічні ефекти, з якими пов'язують підвищені концентрації ФЗФ-23, передбачається його участь у поразці серцево-судинної та кістково-м'язової систем (Frimodt-Møller та ін., 2018). Тобто, при патологічних станах ФЗФ-23 регулює мінеральний і ліпідний обміни, а також метаболізм глюкози в цільових органах (мозок, нирки, легені, серце, м'язи та жирова тканина), який опосередкований ізоформами рецептора ФЗФ (переважно FGFR1c і FGFR3c) і високим аф фі NITУ зв'язування як альфа і бета-кофактора Klotho білків (Lee та н., 2013). ФЗФ-23 відповідає за остеопенію/остеомаліцію, диференціювання клітин, накопичення позаклітинного матриксу, прискорюючи розвиток атеросклерозу і дисфункцію ендотелію (Pencina та ін., 2010, Fan та ін., 2022). Попередні дослідження також показали, що ФЗФ-23 може брати участь у регуляції

вмісту та розподілу жиру та тісно пов'язаний з ожирінням та резистентністю до інсуліну (Rausch та Föller, 2022).

Є дані про існування системи, яка утворена фактором зростання фібробластів ФЗФ-23 і білка Klotho (KL), і яка визнана одним із головних регуляторів мінерального обміну (Roig-Soriano та ін., 2023).

Але точні клітинні та молекулярні механізми, які опосередковують ці ефекти, мало вивчені.

Мета

Дослідити вміст та визначити роль ФЗФ-23 в формуванні вторинного остеопорозу у хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння.

Матеріали і методи дослідження

До роботи залучили 103 хворих з цукровим діабетом 2 типу, який у 83 випадках перебігав на тлі підвищеної маси тіла або ожиріння (основна група). З метою визначення впливу ожиріння на зміни в показниках ФЗФ-23 була сформована група порівняння із 20 хворих на ЦД 2 типу та нормальною масою тіла (НМТ). Вік пацієнтів при коморбідності нозологій склав $43 \pm 4,6$ років, при ізольованому перебігу ЦД 2 типу – $44,1 \pm 2,1$ років. Анамнез захворювання ЦД в середньому по групах коливався від 1 до 13 років (в середньому $6,7 \pm 2,4$ роки).

Контрольні показники ФЗФ-23 були отримані у сформованій групі з 20 практично здорових пацієнтів аналогічного віку та статі.

Перед участю в роботі хворі підписали поінформовану згоду, рекомендовану етичним комітетом з питань біомедичних досліджень законодавства України про охорону здоров'я, Гельсенську декларацію 2000 року та директив Європейського товариства 86/609.

Діагноз ЦД 2 типу було узгоджено при оцінці критеріїв уніфікованого протоколу надання медичної допомоги «Цукровий діабет» (Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. № 1118). Тобто всі обстежені хворі на ЦД 2 типу знаходилися в стадії субкомпенсації та мали середній ступінь тяжкості захворювання.

Наявність ожиріння (ОЖ) та встановлення його ступеня доводили через використання класифікаційних критеріїв ВООЗ (1997) з підрахунком ІМТ за формулою Кетле: $ІМТ = \text{маса тіла, кг} / \text{зріст, м}^2$.

З урахуванням індексу Кетле пацієнти мали наступні зміни ІМТ: група пацієнтів з надлишковою вагою склала 14 осіб; ожиріння 1 ст. визначили у 23 випадках; 2 ст. ожиріння була притаманна 31 хворому на ЦД 2 типу та 3 ст. – 15 особам.

До роботи не залучали хворих з вперше встановленим ЦД 2 типу, хворобами травної та дихальної систем, онкохворих і пацієнтів з дифузними захворюваннями сполучної тканини.

Показники вуглеводного обміну оцінювали при дослідженні рівня глюкози (глюкозо-оксидантний метод) та вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) – фотометрично.

Активність ФЗФ-23 сироватки крові визначали методом ІФА з використанням комерційного набору Human EN3058 Human FGF23(Fibroblast Growth Factor 23) ELISA Kit фірми FineTest® (Китай).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного пакету Statistica 10.0 та Excel 2010. Кількісні та порядкові зміни порівнювали за допомогою критерію Манна-Уїтні. Кореляційний зв'язок розраховували за допомогою рангових кореляцій Спірмена. У всіх процедурах статистичного аналізу рівень значущості p приймали рівним або менше 0,05 ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення

При дослідженні рівня глюкози у хворих з ЦД 2 типу та ожирінням середній показник по групі склав $8,28 \pm 0,97$ ммоль/л, вміст глікозильованого гемоглобіну – $9,59 \pm 1,68\%$. В групі порівняння означені показники дорівнювали $7,23 \pm 0,84$ ммоль/л та $9,02 \pm 1,32\%$ відповідно.

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини (СФСКТ) проводили при інтерпретації показників мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), отриманої при проведенні DEXA на апараті HOLOGIC Explorer QDR W Series Bone Densitometer (USA).

За рекомендацією ISCD (2019) визначення Z-показника рекомендовано для жінок до менопаузи та чоловіків до 50 років. Z-показник $-2,0$ або нижче визначається як «нижче очікуваного діапазону для віку», а Z-показник вище $-2,0$ «в межах очікуваного діапазону для віку» (Shuhart та ін., 2019).

Для зручності Z-показник $-2,0$ або нижче, умовно віднесли до групи «низька щільність кісткової тканини», а Z-показник вище $-2,0$ – «без змін».

При визначенні МЩКТ методом DEXA середнє значення Z-критерію для пацієнтів з ізольованим ЦД 2 типу склало $-0,67 \pm 0,21$ SD, а у пацієнтів з ЦД 2 типу та зміненою масою тіла – $-1,5 \pm 0,18$ SD. Згідно отриманих результатів «виражений остеопенічний синдром» був притаманний 31 хворому (37,3 %) основної групи; «початкові прояви остеопенічного синдрому» спостерігали у 33 осіб (39,7 %) та не змінену МЩКТ визначали у 19 випадках (23 %). В групі порівняння означені результати відповідали 4 (20%), 6 (30%) та 10 особам (50%).

Таким чином, у більшості хворих на ЦД 2 типу, що перебігає на тлі ожиріння, були визначені зміни у МЩКТ, тобто встановлені остеопоротичні стани.

При визначенні вмісту ФЗФ-23 в обох групах досліджених було доведено підвищення його активності, однак отримана величина мала більш високе значення при поєднанні ЦД 2 типу та ожиріння (табл.1).

Таблиця 1. Активність ФЗФ-23 (пг/мл) у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих	ФЗФ-23, пг/мл	P до показника контролю
Основна (n=96)	353,7 (270,6; 372,1)	< 0,001
Порівняння (n=20)	173,5 (139,8; 211,9)	< 0,001
Контрольна (n=20)	32,4 (21,7; 42,1)	

Тобто, у хворих на ЦД 2 типу та ожиріння активність показника ФЗФ-23 в цілому по групі у 11 разів перевищувала його вміст у контролі, та майже у 2 рази при його порівнянні з групою пацієнтів з нормальною вагою. Такі порушення в показниках ФЗФ можна пояснити додатковим залученням до процесу печінки (стеатогепатоз), підшлункової залози та саме жирової тканини.

Неоднорідність цифрових показників у обстежених хворих на ЦД 2 типу з ожирінням (коливання в межах 270,6 – 372,1 пг/мл) була підставою до порівняння з інструментально встановленою МЩКТ. Тобто, активність ФЗФ-23 дослідили з урахуванням змін мінеральної щільності кісткової тканини. Так, при «початкових проявах остеопенічного синдрому» активність ФЗФ-23 перевищувала показник норми майже у 10 разів, а при «вираженому остеопенічному синдромі» – понад 11 разів (табл.2).

Таблиця 2. Зміни показника ФЗФ-23 з урахуванням порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з ЦД 2 типу

Активність ФЗФ-23, пг/мл			
МЩКТ	Початкові прояви остеопенічного синдрому	Виражений остеопенічний синдром	без змін
Основна група* n=31/33/19	321,7 (289,9; 348,2)	361,1 (334,5; 372,1)	259,4 (270,1; 312,2)
Група порівняння* n=4/6/10	182,1 (169,8; 203,5)	209,4 (183,3; 211,9)	152,5 (139,8; 171,3)

Примітка: * – при порівнянні множинних незалежних вибірок за методом Краскела-Уоліса різниця між групами достовірна, $p < 0,05$.

Тобто, незважаючи на відсутність змін МЩКТ (за даними DEXA) у 19 осіб основної групи активність показника ФЗФ-23 вірогідно перевищувала контрольні величини, що може бути наслідком надлишкової ваги. При цьому даний регуляторний білок у пацієнтів з остеопенічним синдромом мав суттєву різницю при початкових та виражених змінах у кістках.

Отримані дані дають змогу констатувати, що ЦД 2 типу є одним з предикторів формування вторинного остеопорозу, а визначення ФЗФ-23 можна використовувати в якості маркера порушення складу кісткової тканини, а також контрольного показника при використанні лікувальних заходів.

Наші дані співпадають з результатами дослідження Xingxing He та співавт., які визначили підвищення вмісту ФЗФ-23 у китайських пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. Причому автори підвищення даного глікопротеїну розглядали в якості показника ушкодження серцево-судинної системи (He та ін., 2017).

Низка авторів вивчали вміст ФЗФ-23 та протеїну Клото у пацієнтів з переддіабетом та цукровим діабетом, та визначили підвищення означених показників. Автори визнали, що порушення функції фактора росту фібробластів 23/осі протеїну Klotho є багатообіцяючим провісником серцево-судинного ризику (Berezin та ін., 2019).

Згідно даних щодо ролі фактора зростання фібробластів ФЗФ-23 і білка Klotho (KL), які визнані одними із головних регуляторів мінерального обміну (Silva та ін., 2019), отримані результати дослідження дозволяють зробити наступні висновки.

У хворих з ожирінням відбувається збільшення кількості та активності адипоцитів жирової тканини, підвищення функції гепатоцитів за наявності гепатозу, а також порушення метаболізму глюкози через залучення до патології підшлункової залози, що є тими факторами, які сприяють активації ФЗФ-23 і, таким чином, зміні співвідношення остеобластів / остеоцитів у бік останніх. Тобто, формування остеопоротичних станів у хворих на ЦД та ожиріння відбувається за умов залучення декількох органів – жирової тканини, печінки та підшлункової залози. Однак, визначити «вклад» кожного з них на даному етапі роботи встановити не можливо через комплексне залучення їх до патології.

Висновки

Перебіг ЦД 2 типу призводить до порушення мінеральної щільності кісткової тканини, наслідком чого є формування остеопоротичних станів.

У хворих з ЦД 2 типу та ожирінням зменшення мінеральної щільності кісткової тканини відбувається більш повільно, ніж при нормальному ІМТ у означених хворих.

Морфогенетичний білок ФЗФ-23, підвищення якого спостерігається у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння, відіграє суттєву роль в процесах ремоделювання кісткової тканини та його вміст можна використовувати в якості показника стану мінеральної щільності кісткової тканини.

Фінансування

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфліктів інтересів.

Згода на публікацію

Марченко А.С. та Пасієшвілі Л. М. ознайомлені з текстом рукопису та згодні на його публікацію.

ORCID та внесок авторів

[0000-0002-5262-3731](https://orcid.org/0000-0002-5262-3731) (A,B,C,D) Marchenko Anastasia

[0000-0001-7527-782X](https://orcid.org/0000-0001-7527-782X) (E,F) Pasiieshvili Lyudmila

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

ЛІТЕРАТУРА:

Berezin, A. E., & Berezin, A. A. (2019). Impaired function of fibroblast growth factor 23 / Klotho protein axis in prediabetes and diabetes mellitus: Promising predictor of cardiovascular risk. *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(4), 2549–2556. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.018>

Donate-Correa, J., Martín-Núñez, E., González-Luis, A., Ferri, C. M., Luis-Rodríguez, D., Tagua, V. G., Mora-Fernández, C., & Navarro-González, J. F. (2021). Pathophysiological Implications of Imbalances in Fibroblast Growth Factor 23 in the Development of Diabetes. *Journal of clinical medicine*, 10(12), 2583. <https://doi.org/10.3390/jcm10122583>

Fan, Y., Cui, C., Rosen, C. J., Sato, T., Xu, R., Li, P., Wei, X., Bi, R., Yuan, Q., & Zhou, C. (2022). Klotho in Osx+ mesenchymal progenitors exerts pro-osteogenic and anti-inflammatory effects during mandibular alveolar bone formation and repair. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 155. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00957-5>

Faselis, C., Katsimardou, A., Imprialos, K., Deligkaris, P., Kallistratos, M., & Dimitriadis, K. (2020). Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*, 18(2), 117–124. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>

Frimodt-Møller, M., von Scholten, B. J., Reinhard, H., Jacobsen, P. K., Hansen, T. W., Persson, F. I., Parving, H. H., & Rossing, P. (2018). Growth differentiation factor-15 and fibroblast growth factor-23 are associated with mortality in type 2 diabetes – An observational follow-up study. *PloS one*, 13(4), e0196634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196634>

Guo, J. Y., Chen, H. H., Lee, W. J., Chen, S. C., Lee, S. D., & Chen, C. Y. (2022). Fibroblast Growth Factor 19 and Fibroblast Growth Factor 21 Regulation in Obese Diabetics, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease after Gastric Bypass. *Nutrients*, 14(3), 645. <https://doi.org/10.3390/nu14030645>

He, X., Hu, X., Ma, X., Su, H., Ying, L., Peng, J., Pan, X., Bao, Y., Zhou, J., & Jia, W. (2017). Elevated serum fibroblast growth factor 23 levels as an indicator of lower extremity atherosclerotic disease in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*, 16(1), 77. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0559-x>

Ioffe, O. Y., Tsiura, Y. P., Kryvopustov, M. S., Stetsenko, O. P., & Tarasiuk, T. V. (2017). Прогнозування ремісії цукрового діабету 2-го типу у хворих із морбідним ожирінням після лапароскопічного шлункового шунтування. *Ендокринологія| Endocrinology*, 22(2), 97-101.

Jurina, A., Kasumović, D., Delimar, V., Filipec Kanižaj, T., Japjec, M., Dujmović, T., Vučić Lovrenčić, M., & Starešinić, M. (2023). Fibroblast growth factor 23 and its role in bone diseases. *Growth factors (Chur, Switzerland)*, 1–12. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/08977194.2023.2274579>

Lee, J. E., Gohda, T., Walker, W. H., Skupien, J., Smiles, A. M., Holak, R. R., Jeong, J., McDonnell, K. P., Krolewski, A. S., & Niewczas, M. A. (2013). Risk of ESRD and all cause mortality in type 2 diabetes according to circulating levels of FGF-23 and TNFR1. *PloS one*, 8(3), e58007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058007>

Marchelek-Mysliwiec, M., Dziedziejko, V., Dolegowka, K., Pawlik, A., Safranow, K., Stepniewska, J., Wisniewska, M., Malyszko, J., & Ciechanowski, K. (2020). Association of FGF19, FGF21 and FGF23 with carbohydrate metabolism parameters and insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *Journal of applied biomedicine*, 18(2-3), 61–69. <https://doi.org/10.32725/jab.2020.005>

Nielsen, S. E., Reinhard, H., Zdunek, D., Hess, G., Gutiérrez, O. M., Wolf, M., Parving, H. H., Jacobsen, P. K., & Rossing, P. (2012). Tubular markers are associated with decline in kidney function in proteinuric type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*, 97(1), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.02.007>

Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., & Vasan, R. S. (2010). Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 48(12), 1703–1711. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.340>

Ramli, F. F., & Chin, K. Y. (2020). A Review of the Potential Application of Osteocyte-Related Biomarkers, Fibroblast Growth Factor-23, Sclerostin, and Dickkopf-1 in Predicting Osteoporosis and Fractures. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 10(3), 145. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10030145>

Rausch, S., & Föller, M. (2022). The regulation of FGF23 under physiological and pathophysiological conditions. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 474(3), 281–292. <https://doi.org/10.1007/s00424-022-02668-w>

Roig-Soriano, J., Sánchez-de-Diego, C., Esandi-Jauregui, J., Verdés, S., Abraham, C. R., Bosch, A., Ventura, F., & Chillón, M. (2023). Differential toxicity profile of secreted and processed α -Klotho expression over mineral metabolism and bone microstructure. *Scientific reports*, 13(1), 4211. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31117-6>

Shuhart, C. R., Yeap, S. S., Anderson, P. A., Jankowski, L. G., Lewiecki, E. M., Morse, L. R., Rosen, H. N., Weber, D. R., Zemel, B. S., & Shepherd, J. A. (2019). Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 22(4), 453–471. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2019.07.001>

Silva, A. P., Mendes, F., Carias, E., Gonçalves, R. B., Fragoso, A., Dias, C., Tavares, N., Café, H. M., Santos, N., Rato, F., Leão Neves, P., & Almeida, E. (2019). Plasmatic Klotho and FGF23 Levels as Biomarkers of CKD-Associated Cardiac Disease in Type 2 Diabetic Patients. *International journal of molecular sciences*, 20(7), 1536. <https://doi.org/10.3390/ijms20071536>

Tuñón, J., Fernández-Fernández, B., Carda, R., Pello, A. M., Cristóbal, C., Tarín, N., Aceña, Á., González-Casaus, M. L., Huelmos, A., Alonso, J., Lorenzo, Ó., González-Parra, E., Hernández-González, I., Mahillo-Fernández, I., López-Bescós, L., & Egido, J. (2016). Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus with coronary artery disease. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 32(7), 685–693. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2787>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

Zimmet, P. Z., Magliano, D. J., Herman, W. H., & Shaw, J. E. (2014). Diabetes: a 21st century challenge. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(1), 56–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70112-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70112-8)

The prognostic significance of fibroblast growth factor-23 in predicting complications of type 2 diabetes mellitus, especially when associated with obesity

Marchenko Anastasia, Pasiieshvili Lyudmila

Department of general practice – family medicine and internal diseases, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Address for correspondence:

Marchenko Anastasia

E-mail: anastasijamarchello@gmail.com

Abstract: type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is considered a global health problem with an exceptionally high economic burden not only for families but also for countries overall. In 90-95% of T2DM cases, varying degrees of obesity are observed. One aspect contributing to complications in T2DM involves musculoskeletal system impairment, specifically alterations in bone mineral density (BMD), indicative of bone architecture disruption, leading to secondary osteoporotic conditions. Fibroblast growth factors (FGFs), known for their regulatory influence on metabolism, are identified as mechanisms activated in T2DM. Within this group, fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is acknowledged. In individuals with T2DM and excess weight or obesity, conditions conducive to increased FGF-23 synthesis are established, contributing to disturbances in mineral metabolism. Therefore, our study aimed to investigate the content and role of FGF-23 in the development of secondary osteoporosis in T2DM patients with concurrent obesity. A total of 103 patients with type 2 diabetes were involved, with 83 cases featuring elevated body weight or obesity (main group). To assess the impact of obesity on FGF-23 changes, a comparison group of 20 T2DM patients with normal body weight (NBW) was formed. The average age of patients with comorbid conditions was 43 ± 4.6 years, and for those with isolated T2DM, it was 44.1 ± 2.1 years. The average duration of T2DM across groups ranged from 1 to 13 years (6.7 ± 2.4 years on average). Control FGF-23 values were obtained from a group of 20 practically healthy individuals of similar age and gender. The diagnosis of T2DM was confirmed according to the Unified Medical Assistance Protocol "Diabetes Mellitus" (Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 21, 2012, No. 1118). Thus, all examined T2DM patients were in the subcompensation stage with a moderate degree of disease severity. The presence and severity of obesity were assessed according to the International Diabetes Federation (IDF, 2005) criteria based on the body mass index (BMI) calculation using the Kettle formula. In the examination of 83 T2DM patients with obesity, a probable increase in fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in serum was determined, correlating with osteoporotic changes in dual-energy X-ray absorptiometry. Therefore, FGF-23 can be utilized as a marker for bone mineral density status and control of treatment measures.

Keywords: [Bone Density](#), [Diabetes Mellitus](#), [Fibroblast Growth Factor-23](#), [Obesity](#), [Osteoporosis](#).



Copyright: © 2024 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms

and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).