

**Комунальний заклад вищої освіти
«Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради**

HEALTH & EDUCATION

Випуск 2



**Видавничий дім
«Гельветика»
2024**

Головний редактор:

Штримайгіс Оксана Вікторівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, проректор з наукової роботи, КЗВО «Рівненська медична академія»

Члени редакційної колегії:

Бенедикт Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії факультету післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Блонська Оксана Миколаївна, доктор філософії (фармація), доцент, завідувач кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Демянчук Михайло Ростиславович, доктор педагогічних наук, доцент, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, КЗВО «Рівненська медична академія»

Захарко Наталія Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Калаур Світлана Миколаївна, доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри соціальної роботи та менеджменту соціокультурної діяльності; керівник Центру післядипломної освіти, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Коробко Лариса Ростиславівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії, декан медико-фармацевтичного факультету, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, КЗВО «Рівненська медична академія»

Кульбашна Ярослава Аркадіївна, доктор педагогічних наук, кандидат медичних наук, професор, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кухтенко Олександр Сергійович, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри технологій фармацевтичних препаратів, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет

Лебедь Сергій Олександрович, кандидат фармацевтичних наук, начальник, Державна служба з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Рівненській області

Лукашук Микола Миколайович, кандидат педагогічних наук, викладач з предметів хімія і біологія, КЗВО «Рівненська медична академія»

Майструк Микола Іванович, доктор наук з фізичного виховання та спорту, професор, професор кафедри фізичної терапії, ерготерапії, Хмельницький національний університет

Мялюк Оксана Петрівна, кандидат біологічних наук, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Нагорна Ольга Борисівна, кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, доцент кафедри здоров'я людини і фізичної реабілітації, Національний університет водного господарства та природокористування

Примачок Людмила Леонтіївна, доктор психологічних наук, доцент, завідувач кафедри фізичної терапії, ерготерапії, КЗВО «Рівненська медична академія»

Романишина Оксана Ярославівна, доктор педагогічних наук, професор кафедри інформатики та методики її навчання, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Северіна Ганна Іванівна, доктор фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Яцек Смерека (Jacek Smereka), MD, PhD, докторант, стоматолог-хірург, професор, Вроцлавський медичний університет, Польща

Фоміна Людмила Василівна, доктор медичних наук, професор, начальник навчального відділу, професор кафедри анатомії людини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Харченко Євген Миколайович, доктор медичних наук, професор психіатрії, професор кафедри фізичної реабілітації і ерготерапії, КЗВО «Рівненська медична академія»

Чорноус Віра Петрівна, кандидат педагогічних наук, доцент кафедри суспільно-гуманітарних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Шквир Оксана Леонідівна, доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри педагогіки, Хмельницька гуманітарно-педагогічна академія

Науковий журнал «Health & Education» зареєстровано Національною радою України з питань телебачення і радіомовлення (Ресстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення № 1186 від 11.04.2024 року)

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 011 – Освітні, педагогічні науки, 015 – Професійна освіта (за спеціалізаціями) відповідно до Наказу МОН України № 768 від 20.06.2023 р. (Додаток 3); за спеціальностями 222 – Медицина, 226 – Фармація, промислова фармація, 227 – Терапія та реабілітація відповідно до Наказу МОН № 1309 від 25.10.2023 р. (Додаток 4)

Офіційний сайт журналу:

journals.medacad.rivne.ua/index.php/health-education

Журнал ухвалено до друку Вченою радою Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради (протокол № 11 від 26 червня 2024 року)

Статті у виданні перевірені на наявність плагіату за допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism.com від польської компанії Plagiat.pl.

МЕДИЦИНА

UDC 616.72-002.77.-053.7

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.1>

USE OF THE DISEASE-MODIFYING DRUG LEFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Rusnak-Kaushanska Olena Vyacheslavivna,

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Professor at the Department of Internal Medicine,
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
Bukovinian State of Medical University
ORCID: 0000-0003-3656-4142

Antoniv Alyona Andriivna,

Doctor of Medical Sciences,
Professor at the Department of Internal Medicine,
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
Bukovinian State of Medical University
ORCID: 0000-0003-2399-512X

Kotsiubiichuk Zoriana Yaroslavivna,

Doctor of Philosophy,
Assistant at the Department of Internal Medicine,
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases
Bukovinian State of Medical University
ORCID: 0000-0002-1616-9834

This paper is dedicated to an urgent problem of modern medicine, namely the treatment of rheumatoid arthritis. According to the literature, the activation and proliferation of the T-cell and macrophage pool with the involvement of synoviocytes/chondrocytes plays an important role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. It is known that the mechanism of action of the active metabolite leflunomide (A771726) blocks dihydroorotate dehydrogenase, which in turn inhibits pyrimidine synthesis in rapidly dividing cells (activated T-lymphocytes, macrophages). As a result, leflunomide blocks the main link in the pathogenetic mechanism of rheumatoid arthritis development and progression. nesis of rheumatoid arthritis, which in turn leads to the destruction of articular cartilage.

The study involved 52 patients with rheumatoid arthritis. This group of patients was represented predominantly by women (46 patients); the majority were seropositive for rheumatoid factor (RF) – (42 patients). The drug was prescribed according to the standard scheme: 100 mg/day for the first 3 days, then 20 mg/day. The dose was temporarily reduced in some patients to 10 mg/day in case of intolerance reactions.

The effectiveness of leflunomide was evaluated in relation to the effect on indicators of RA activity and progression. In 30% of patients, the duration of rheumatoid arthritis at the time of leflunomide prescription was less than 3 years, in 46% – 4–10 years, and in 24% – more than ten years. Radiological stages III–IV were recorded in 70% of patients. With the exception of 2 patients with rheumatoid arthritis activity of grade II–III, and according to the criteria of the European Anti-Rheumatic League using the Disease activity score (DAS), all patients had moderate to high RA activity. In 35 patients (70%), arthritic manifestations were detected before the start of therapy. The rapid effect of action of Leflunomide is certain with the reliable decline of indexes of arthritis syndrome and laboratory indexes of activity of inflammation in 1 month of treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, arthritis syndrome, T-cells, extraarticular displays, morning constraint.

Олена Руснак-Каушанська, Альона Антонів, Зоряна Коцюбійчук. Застосування хворобомодифікуючого препарату Лефлуномід у пацієнтів з ревматоїдним артритом

За даними літератури відомо, що в патогенезі ревматоїдного артриту важливе значення відіграє активна та проліферація пулу Т-клітин із залученням синовіоцитів / хондроцитів, що, зі свого боку, призводить до руйнування суглобового хряща. Відомо, що механізм дії активного метаболіту лефлуноміду (A771726) блокує дигідрооратдегідрогеназу, яка інгібує синтез піримідину в клітинах, що швидко діляться (в активованих

Т-лімфоцитах, макрофагах). Унаслідок цього лефлуномід блокує основну ланку патогенетичного механізму розвитку та прогресування ревматоїдного артриту.

У дослідженні взяли участь 52 пацієнти, що хворіли на ревматоїдний артрит. Ця група пацієнтів була представлена здебільшого жінками (46 пацієнтів); переважали серопозитивні за ревматоїдним фактором (РФ) – (42 пацієнти). Препарат призначали за стандартною схемою: 100 мг/добу перші 3 дні, потім 20 мг/добу. Дозу тимчасово знижували в деяких пацієнтів до 10 мг/добу в разі виникнення реакцій непереносимості.

Ефективність лефлуноміду оцінювали за впливом на показники активності та прогресування РА. У 30% пацієнтів тривалість ревматоїдного артриту на момент призначення лефлуноміду була менше ніж 3 роки, у 46% – 4–10 років, у 24% – понад десяти років. У 70% пацієнтів були зареєстровані рентгенологічні стадії III–IV. За винятком 2 пацієнтів, у яких активність ревматоїдного артриту була II–III ступеня, а за критеріями Європейської антиревматичної ліги з використанням індексу активності захворювання (Disease activity score – DAS) усі пацієнти мали помірну й високу активність ревматоїдного артриту. У 35 пацієнтів (70%) виявлені засуглобові прояви до початку терапії. Визначено швидкий ефект дії лефлуноміду за достовірного зниження показників синдрому артриту й лабораторних показників активності запалення через 1 місяць лікування.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артритний синдром, Т-клітини, позасуглобові прояви, ранкова скутість.

The urgency of the problem. Research into the pathogenesis of the inflammatory process in rheumatoid arthritis (RA) over the past 30 years suggests that T cells play a main role in the development and further progression of the disease [1]. This view of the pathogenesis of RA directed the efforts of scientists to create drugs capable of regulating the proliferation of activated T cells. Such a new means of basic therapy is leflunomide (Arava) (produced by the pharmaceutical company Aventis, Germany), created specifically for the treatment of RA. Leflunomide inhibits de novo pyrimidine synthesis by inhibiting the enzyme dehydroorotate dehydrogenase, which is necessary for the synthesis of uridine monophosphate. A decrease in the synthesis of pyrimidine nucleotides leads to inhibition of the proliferation of activated T-cells in the G1 phase of the cell cycle [3] and a change in the T-cell autoimmune response; the synthesis of anti-inflammatory cytokines (interferon and TNF-) is inhibited, the T-dependent synthesis of antibodies by B-cells decreases [4]. Under the influence of leflunomide, there is suppression of the transcription factor NF- κ [5] (a factor necessary for the activation of genes that encode the synthesis of anti-inflammatory mediators), inhibition of COX-2 [6], synthesis of adhesion molecules [7], increased production of the cytokine TGF [8], which blocks the proliferation of T and B lymphocytes. Therefore, inhibiting the synthesis of T lymphocytes, leflunomide affects the production of antibodies and a number of cytokines, and the processes of cell adhesion.

The clinical effects of leflunomide in RA has been confirmed by many multicenter randomized controlled trials comparing leflunomide with placebo, methotrexate, and sulfasalazine [9].

According to the chemical structure, leflunomide is a low molecular weight derivative of isoxazole. In the gastrointestinal tract and plasma, leflunomide

is rapidly transformed into the active metabolite malononitrilamide, which is 99.38% bound to plasma proteins.

The half-life of the drug is from 14 to 18 days. Leflunomide is excreted through the kidneys and the gastrointestinal tract in equal proportions [10]. Side effects during leflunomide treatment are observed in 5% of patients and are mostly mild or moderate in nature [10]. According to current data, the use of leflunomide is not consistent with an increased risk of malignant neoplasms [11]. In September 1998, leflunomide was approved by the US Food and Drug Administration for use in RA; since then, there are more than 200,000 patients in the world who take the drug for the treatment of RA [12].

The purpose: improvement of existing treatment regimens with the inclusion of modern drugs, namely leflunomide

Research materials and methods: 52 patients with rheumatoid arthritis participated in the study. This group of patients was represented mainly by women (46 patients); patients seropositive for rheumatoid factor (RF) prevailed – (42 patients); the average age was 54.5 ± 12.4 years; in 30% of patients, the duration of RA at the time of prescribing leflunomide was less than 3 years, in 46% – 4–10 years, and in 24% – more than ten years. In 70% of patients, radiological stages III–IV were registered. With the exception of 2 patients, the activity of RA was II–III degree, and according to the criteria of the European Antirheumatic League using the disease activity index (Disease activity score – DAS), all patients had moderate and high activity of RA. 35 patients (70%) had extra-articular manifestations before the start of therapy.

The drug was prescribed according to the standard scheme: 100mg/day for the first 3 days, then 20mg/day. The dose was temporarily reduced in some patients to 10 mg/day in case of intolerance reactions. The

effectiveness of leflunomide was evaluated in relation to the effect on indicators of RA activity and progression. The expressiveness of joint syndrome (number of painful and affected joints, intensity of pain and general state of health according to the visual analog scale, Ritchie index), duration of morning stiffness, functional state of patients (Lee test, health status questionnaire – HAQ), radiological progression were evaluated it was evaluated according to the modified method of Sharpe [20, p. 20] with the calculation of the number of erosions in the wrists and feet and the level of narrowing of the joint space; in order to assess the rate of progression of destruction and narrowing of joint spaces, the coefficient of progression (cpr.) was used. The presence and dynamics of extra-articular manifestations were assessed clinically using x-ray and ultrasound methods. ESR, CRP, and even biochemical, clinical blood parameters and urine tests were evaluated in the laboratory.

Research results and their discussion. The clinical and laboratory effect of leflunomide developed in 47 out of 50 patients (94%). All assessed parameters of the joint syndrome decreased with a high level of reliability after 6 and to an even greater extent after 12 months of treatment ($p < 0.001$). Evaluating the expressiveness of the reduction of the evaluated parameters, we have a very large percentage of improvement within 6 months – from 62% to 71%; after 12 months of treatment with leflunomide, the expressiveness of the positive effect on the parameters of the joint syndrome increased and is from 64% to 96% improvement against the initial level. According to modern criteria, 50% improvement corresponds to a good effect of therapy, and 70% improvement corresponds to a very good effect [13]. In most patients, the effect began to appear after 1 month of treatment. During the month of treatment, the expressiveness of joint syndrome decreases by 20–25%, and the concentration of CRP decreases by almost half – from 2.8 mg% to 1.5 mg% in total per group, reaching a normal level in 24 patients. It should be noted that CRP, according to many authors and according to our data [14], correlates much better with the activity of the inflammatory process in RA than erythrocyte sedimentation fluidity (ESF)

In this study, the reliability of the reduction of CRP in the first 6 months of treatment corresponded to the reliability and expressiveness of the reduction of the main manifestations of the joint syndrome, then the level of ESF changed little, being 35.26 ± 12.93 and 31.75 ± 14.61 mm/h before the beginning, respectively therapy, and after 6 months of treatment.

A significant decrease in ESF to 27.5 ± 16.47 mm/h ($p < 0.01$) was revealed only after 12 months of treatment with leflunomide.

Evaluating the dynamics of the disease activity index (DAS) in its various modifications [15–17] – DAS 3, DAS 4, DAS 28, found that leflunomide and after 6, and after 12 months reliably reduced the activity of the disease, and the expressiveness of the reduction of DAS corresponded to a good effect of therapy (according to the EULAR criteria, a decrease in the activity index by 1.2 points or more corresponds to a good effect of therapy). So, after 6 months of treatment with leflunomide, clinical and laboratory remission occurred in 15% of patients, and after 12 months of treatment – in 1/4 of patients.

In addition to the anti-inflammatory effect, leflunomide has an effect on RF levels, reduces the severity of extra-articular manifestations of RA and slows down the rate of progression of destructive processes in small joints. Prior to the appointment of leflunomide, RF titers of 1 : 320 were noted in 21 patients, after a month of therapy – in 13 patients, after 4 months – in 6 patients, and with a duration of treatment of 6 or more months in our group of patients, only low RF titers were registered (8 patients). or its absence in the blood serum. The mean logarithm of serum RF titer decreased from 5.12 to 4.1–4.2 after 6 and 12 months of treatment ($p < 0.001$). It should be noted that such a rapid decrease in the concentration of RF in blood serum and treatment with other drugs was not noted by us. Extra-articular manifestations of RA decreased or disappeared in all patients. Rheumatoid nodules were present in 7 patients before the start of treatment with leflunamide, after 6 months they disappeared in 4 patients, and in 3 patients they decreased in size. The number of patients with anemia ($Hb < 110$ g/l) with chronic inflammation decreased from 20 to 4 during the year of therapy. There were clear positive dynamics in the manifestations of vasculitis: palmar erythema, skin vasculitis was minimized in half of the patients, and leg ulcers in all patients within 4 months of treatment. During the year of treatment with leflunomide, lymphadenopathy persisted in 2 out of 23 patients. The only extra-articular manifestation in which leflunomide did not have a positive effect in our study is secondary Sjogren's syndrome.

We evaluated the dynamics of erosive arthritis in the joints of the hands and feet using the modified Sharpe method. In each patient, the number of erosions was counted before the start of therapy, and every 6 months when using leflunomide. In patients with a good effect of therapy, a decrease in

the number of erosions was noted – during the first 6 months of treatment, 1.73 ± 1.79 and after the second 6 months – 0.6 ± 1.7 .

After 6 months of treatment with leflunomide, 32% of patients did not notice an increase in the number of erosions in the joints of the hands and feet, after 12 months – in 41% of patients. After 18 months, the absence of an increase in erosions was noted in all patients with an excellent effect and in 1 patient with a good effect of therapy (in 62% of patients).

In the individual analysis of the effectiveness of leflunomide in patients with RA, we have a number of interesting data. The effect of leflunomide appeared most slowly in patients with RA more than ten years old: in the first 6 months, the degree of reduction in most activity parameters ranged from 20 to 30% in many patients, in contrast to patients with a disease duration of up to 3 years, who have the degree of improvement of the same parameters is 60–75%. According, leflunomide was somewhat less effective in patients with IIIb–IV stages of the disease (that is, in the presence of osteolysis and ankylosis in the small joints of the hands and feet). The most pronounced effect before the first half of the year in patients with moderate activity (more than 70% improvement), and with high activity, the expressiveness of the improvement was 53–64% of the initial level. Up to a year of leflunomide therapy, the maximum effect was noted with a high degree of RA activity. Leflunomide was approximately equally effective in patients with or without RF.

It should be noted that leflunomide is well tolerated. For the most part, intolerance reactions occurred in the first months of treatment, were severe and led to the final cancellation of the drug. The most frequent were reactions from the gastrointestinal tract (GIT), skin alopecia, 37 infectious diseases were noted in 1.5 years (all cases of SARS and other infections were recorded). Intolerance reactions from the gastrointestinal tract were noted in 24 patients. They were represented by diarrhea (in 6 patients) with cancellation for one time (recurrent diarrhea for 3 months, despite reducing the daily dose of leflunomide to 10 mg), nausea, flatulence, gastralgiias. All these symptoms were severe, sometimes a short-term withdrawal of the drug or a reduction of the daily dose to 10 mg for 7–10 days was required, then returning to a dose of 20 mg/day allowed to continue the treatment. At the stages of treatment, an increase in the level of transaminases, alkaline phosphatase, glutamyltranspeptidase was noted in many patients (much higher than the

norm), an increase in the concentration of these indicators more than 1.5 times higher than the norm was noted in 5 patients, which was the reason for stopping treatment with leflunomide. Skin reactions (26 patients) were mainly pruritus in 22 patients in combination with a weak erythematous-papular rash. In this case, we prescribed antihistamines, in case of its ineffectiveness we temporarily reduced the dose to 10 mg/day or made breaks in treatment. Unstable leukopenia ($< 3.5 \times 10^9$) was noted in 5 patients, which did not become a reason for a long break in treatment (usually a break until a control analysis of peripheral blood in 1–2 weeks). Influenza-like syndrome (flu-syndrome), manifested by periods of malaise, tremors, low-grade fever, myalgias and increased pain in the joints associated with taking the drug, developed in 3 cases and passed after a temporary short-term break in treatment. During 18 months of treatment with leflunomide, 29 cases of SARS were registered, which had a short course, did not differ from respiratory diseases in the anamnesis. In all cases of the appearance of symptoms of infection, cytostatic treatment was interrupted, antibacterial therapy was carried out. After stopping the infectious disease, leflunomide was resumed.

Conclusions:

1. Leflunomide is effective in 94% of patients.
2. The rapid development of the effect of leflunomide with a significant decrease in indicators of joint syndrome and laboratory parameters of inflammatory activity is noted after 1 month of treatment, then the effect of treatment increases during 4–5 months.
3. The effect of leflunomide develops most quickly in patients with moderate activity, with a short duration of RA (up to 3 years), in the absence of osteolysis and ankylosis in the joints.
4. Leflunomide demonstrates not only basic activity, reliably reducing the RF titer, extra-articular manifestations of RA (in particular, vasculitis), reliably slowing down the rate of radiological progression, but also in the majority of patients with a good and excellent effect – stopping the destructive process.
5. Leflunomide is well tolerated by patients, withdrawal of the drug within 1.5 years was noted in 10% of patients.
6. At the stages of treatment, in the event of the development of undesirable reactions, it is possible to temporarily reduce the dose of the drug, to interrupt the treatment, which is not reflected in the overall effectiveness of the therapy.

BIBLIOGRAPHY

1. Esensten J.H., Wofsy D., Bluestone J.A., Regulatory T. cells as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009 Oct; 5 (10): 560–5. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.183.
2. Strand V., Cohen S., Schiff M., Weaver A., Fleischmann R., et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 1999 Nov 22; 159 (21): 2542–50. DOI: 10.1001/archinte.159.21.2542.
3. Osiri M., Shea B., Robinson V., Suarez-Almazor M., et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2002 (1): CD002047. DOI: 10.1002/14651858.CD002047.
4. Li E.K., Tam L.S., Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 2004 Apr; 26 (4): 447–59. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90048-3.
5. Sharp J.T., Strand V., Leung H., Hurley F., Loew-Friedrich I. Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum.* 2000 Mar; 43 (3): 495–505. DOI: 10.1002/1529-0131(200003)43:3.
6. Schattenkirchner M. The use of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: an experimental and clinical review. *Immunopharmacology.* 2000 May; 47 (2–3): 291–8. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00194-6.
7. Golicki D., Newada M., Lis J., Pol K., et al. Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn.* 2012; 122 (1–2): 22–32. DOI: 10.20452/pamw.1131.
8. Kraan M.C., Reece R.J., Barg E.C., Smeets T.J., Farnell J., Rosenburg R., Veale D.J., Breedveld F.C., Emery P., Tak P.P. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum.* 2000 Aug; 43 (8): 1820–30. DOI: 10.1002/1529-0131(200008)43:8.
9. Cao W., Kao P., Aoki Y., et al. A novel mechanism of action of the immunomodulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine, TGF- β 1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2. *Transplant. Proc.*, 1996, 28, 3079–3080.
10. Bao C., Chen S., Gu Y., Lao Z., Ni L., et al. Leflunomide, a new disease-modifying drug for treating active rheumatoid arthritis in methotrexate-controlled phase II clinical trial. *Chin Med J (Engl).* 2003 Aug; 116 (8): 1228–34.
11. Schiff M.H., Strand V., Oed C., Loew-Friedrich I. Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc).* 2000 Jun; 36 (6): 383–94. DOI: 10.1358/dot.2000.36.6.584259.
12. Van Gestel A.M., Prevoo M.L., van 't Hof M.A., van Rijswijk M.H. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan; 39 (1): 34–40. DOI: 10.1002/art.1780390105.
13. Smolen J.S., Breedveld F.C., Eberl G., Jones I., Leeming M., Wylie G.L., Kirkpatrick J. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan; 38 (1): 38–43. DOI: 10.1002/art.1780380106.
14. Smolen J.S., Emery P. Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Jun; 39 Suppl 1: 48–56. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rheumatology.a031495.
15. Van der Heijde D.M., van't Hof M.A., van Riel P.L., et al. Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992 Feb; 51 (2): 177–81. DOI: 10.1136/ard.51.2.177.
16. Prevoo M.L., van 't Hof M.A., Kuper H.H., et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan; 38 (1): 44–8. DOI: 10.1002/art.1780380107.
17. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M., Bombardier C., et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 1993 Jun; 36 (6): 729–40. DOI: 10.1002/art.1780360601.

REFERENCES

1. Esensten, J.H. et al. (2009). Regulatory T. cells as therapeutic targets in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 5 (10): 560–5. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.183.
2. Strand, V. et al. (1999). Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med.* 159 (21): 2542–50. DOI: 10.1001/archinte.159.21.2542.
3. Osiri, M. et al. (2003). Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002 (1): CD002047. DOI: 10.1002/14651858.CD002047.
4. Li, E.K. et al. (2004). Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther.* 26 (4): 447–59. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90048-3.
5. Sharp, J.T. et al. (2000). Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis: results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum.* 43 (3): 495–505. DOI: 10.1002/1529-0131(200003)43:3/
6. Schattenkirchner, M. (2000). The use of leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: an experimental and clinical review. *Immunopharmacology.* 47 (2–3): 291–8. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00194-6.

7. Golicki, D. et al. (2012). Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn.* 122 (1–2): 22–32. DOI: 10.20452/pamw.1131.
8. Kraan, M.C. et al. (2000). Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. *Arthritis Rheum.* 43 (8): 1820–30. DOI: 10.1002/1529-0131(200008)43:8.
9. Cao, W. et al. (1996). A novel mechanism of action of the immunomodulatory drug, leflunomide: augmentation of the immunosuppressive cytokine, TGF- β 1, and suppression of the immunostimulatory cytokine, IL-2. *Transplant. Proc.* 1996. 28. 3079–3080.
10. Bao, C. et al. (2003). Leflunomide, a new disease-modifying drug for treating active rheumatoid arthritis in methotrexate-controlled phase II clinical trial. *Chin Med J (Engl).* 116 (8): 1228–34. PMID: 12935395.
11. Schiff, M.H. et al. (2000). Leflunomide: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Today (Barc).* 36 (6): 383–94. DOI: 10.1358/dot.2000.36.6.584259. PMID: 12861359.
12. Van Gestel, A.M. et al. (1996). Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 39 (1): 34–40. DOI: 10.1002/art.1780390105.
13. Smolen, J.S. et al. (1995). Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum.* 38 (1): 38–43. DOI: 10.1002/art.1780380106.
14. Smolen, J.S. et al. (2000). Efficacy and safety of leflunomide in active rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 39 Suppl 1: 48–56. DOI: 10.1093/oxfordjournals.rheumatology.a031495.
15. Van der Heijde, D.M. et al. (1992). Validity of single variables and composite indices for measuring disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 51 (2): 177–81. DOI: 10.1136/ard.51.2.177.
16. Prevoo, M.L. et al. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan; 38 (1): 44–8. DOI: 10.1002/art.1780380107.
17. Felson, D.T. et al. (1993). The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials. *Arthritis Rheum.* 36 (6): 729–40. DOI: 10.1002/art.1780360601.

УДК 616.34.-007.272:612.8-071

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.2>

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ТОНКОЇ КИШКИ

Бенедикт Володимир Володимирович,

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри хірургії факультету післядипломної освіти
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0002-2568-0271

Коробко Лариса Ростиславівна,

кандидат медичних наук, доцент,
професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0001-8054-1461

Багрій Василь Мирославович,

асистент кафедри хірургії факультету післядипломної освіти
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0002-1409-5915

Чижишин Борис Зіновійович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0003-0168-2632

Єгер Олександр Йосипович,

старший викладач кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0002-1268-7888

Гостра непрохідність тонкої кишки (ГНТК) залишається одним із тяжких гострих захворювань органів черевної порожнини, під час якого спостерігається специфічна реакція організму на прояв загального адаптаційного синдрому в умовах хірургічного стресу. Для визначення функціонального стану організму пацієнта в до- і в післяопераційному періоді важливе значення мають не абсолютні значення окремих показників гомеостазу конкретного хворого, а їх взаємний кореляційний зв'язок, який відображає мобілізацію різних систем через стресову ситуацію.

У статті надано результати досліджень стану вегетативної нервової регуляції у хворих з гострою непрохідністю тонкої кишки в до- та післяопераційному періодах як прогностичного критерію перебігу захворювання та інструменту лікувальної тактики. А саме вивчено тонус симпатичної та парасимпатичної нервової системи за допомогою індексу Кердо у 213 пацієнтів з ГНТК у різні терміни після операції, а також проведено ретроспективний аналіз 30 медичних карт померлих хірургічних хворих із ГНТК. У передопераційному періоді у хворих з ГНТК було суттєве порушення співвідношення тонусу симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи зі значним переважанням кількості пацієнтів з тонусом симпатичного (у 3,52 рази). Величина індексу Кердо з підвищеним тонусом симпатичної нервової системи була більшою ніж величина показника парасимпатичної нервової системи (в 1,18 рази). Під час виписування пацієнтів зі стаціонару співвідношення цих двох відділів автономної нервової системи докорінно змінювалося.

У ході проведення ретроспективного аналізу 30 медичних карт хворих з летальним наслідком отримано такі дані індексу Кердо: до початку лікування досліджувана величина становила $+19,5 \pm 1,21$, а в кінці спостереження – $+47,93 \pm 1,64$.

Установлено, що тривале підвищення середніх цифрових значень симпатичного відділу автономної нервової системи і водночас зниження середніх цифрових значень парасимпатичного відділу свідчить про зниження

моторики травного тракту та несприятливий перебіг захворювання. Проте позитивним є збільшення кількості випадків з вегетативною рівновагою на третю – п'яту доби після операції.

Ключеві слова: гостра непрохідність тонкої кишки, симпатична нервова система, парасимпатична нервова система, вегетативна рівновага, індекс Кердо.

Volodymyr Benedykt, Larysa Korobko, Vasyl Bahrii, Borys Chyzhyshyn, Oleksandr Yeher. Diagnostic and prognostic value of vegetative homeostasis in acute small intestine obstruction

Acute obstruction of a small intestine (AOSB) remains one of the serious acute diseases of the abdominal cavity, during which a specific reaction of the body to the manifestation of the general adaptation syndrome in conditions of surgical stress is observed. To determine the functional state of the patient's body in the pre- and postoperative period, it is not the absolute values of individual homeostasis indicators of a specific patient that are important, but their mutual correlation, which reflects the mobilization of various systems to a stressful situation.

The article presents the results of research of the state autonomic nervous regulation in patients who have acute small bowel obstruction in the pre and postoperative periods, as a prognostic criterion of the course of the disease and a tool of therapeutic tactics. Thus, the tone of the sympathetic and parasympathetic nervous system was studied using Kerdo's index in 213 patients with ASBO at different time after surgery and a retrospective analysis of 30 medical cards of deceased surgical patients with AOSB was done. In the preoperative, the ratio of the tone of the sympathetic and parasympathetic departments of the autonomic nervous system was significantly disturbed in patients with HTCC, with a significant overload of number of patients with sympathetic tone (in 3.52 times). The value of the Kerdo index with an increased tone of the sympathetic nervous system was greater than the value of parasympathetic nervous system (in 1.18 times). When patients were discharged from hospital, the ratio of these two departments of the autonomic nervous system changed radically.

When conducting a retrospective analysis of 30 medical records of patients with fatal outcome, the following Kerdo index data were obtained: before the start of the treatment, the studied value was $+19.5 \pm 1.21$, and at the end of observation it was $+47.93 \pm 1.64$.

It was defined that a long term increase in an average digital values of the sympathetic division of the autonomic nervous system at the same time as a decrease in an average digital values of the parasympathetic department indicates a decrease in the mortality of the digestive tract and undesirable course of disease. At the same time an increase in the number of cases with vegetative balance on the third or fifth day after surgery is positive.

Key words: acute obstruction of a small intestine, sympathetic nervous system, parasympathetic nervous system, autonomic balance, Kerdo index.

Вступ. Кишкова непрохідність є поширеним ускладненням в абдомінальній хірургії зі значним рівнем захворюваності та смертності [1]. В основі кишкової непрохідності лежить моторна дисфункція шлунково-кишкового тракту. Порушення моторно-евакуаторної функції кишечника спричиняють сповільнення кишкового вмісту, а відповідно, і контамінацію тонкої кишки новими мікроорганізмами. У результаті цього виникає надлишкова колонізація тонкої кишки за видовим складом мікрофлори товстої кишки [2]. Незалежно від початкової причини непрохідності в уражених сегментах відбувається ряд патофізіологічних змін. Ці зміни відповідають за такі симптоми, як здуття живота, блювота, спазми та закреп, і можуть призвести до кишкової недостатності [3].

Патогенез ілеусу в основному включає запальні реакції в кишковій стінці та вегетативні нервові розлади, представлені підвищеною симпатичною активністю та порушенням парасимпатичної активності [4]. Однак симпатична нервова система і парасимпатична нервова система можуть функціонувати незалежно від кишечника [5].

Гостра непрохідність тонкої кишки (далі – ГНТК) залишається одним із тяжких і часто передбачених гострих захворювань органів черев-

ної порожнини, під час якого спостерігається специфічна реакція організму на прояв загального адаптаційного синдрому в умовах хірургічного стресу. Для визначення функціонального стану організму пацієнта в до- і в післяопераційному періоді важливе значення мають не абсолютні значення окремих показників гомеостазу конкретного хворого, а їх взаємний кореляційний зв'язок, який відображає мобілізацію різних систем через стресову ситуацію – операцію. Останніми роками більше уваги приділяється опису післяопераційних результатів після абдомінальних невідкладних станів і пошуку передопераційних факторів, які сприяють несприятливому результату [6; 7; 8]. Ця інформація може допомогти хірургу невідкладної допомоги у виявленні пацієнтів із високим ризиком післяопераційних ускладнень і летальних випадків і, зрештою, розпочати втручання для запобігання цим несприятливим наслідкам [9].

Метою роботи є дослідження стану вегетативного гомеостазу у хворих з гострою непрохідністю тонкої кишки в періопераційному періоді як прогностичного критерію перебігу захворювання та інструменту лікувальної тактики.

Матеріали і методи. Досліджувану групу становили 213 пацієнтів на гостру непрохідність

тонкої кишки в до- та післяопераційному періодах. Стан вегетативної нервової системи вивчався за допомогою визначення індексу Кердо [10], тону симпатичної та парасимпатичної нервової системи перед операцією та в післяопераційному періоді. Отримані дані порівнювалися з термінами відновлення моторно-евакуаторної функції травного каналу. Окрім цього, було проведено ретроспективний аналіз 30 медичних карт стаціонарних хворих із ГНТК, що мали летальний наслідок.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що одним із патогенетичних факторів виникнення динамічної кишкової непрохідності після операційного втручання на органах черевної порожнини є порушення вегетативної регуляції.

Як видно з наведених у таблиці 1 результатів дослідження вегетативної нервової регуляції, у хворих на ГНТК було виявлено суттєве порушення співвідношення тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи зі значним переважанням кількості

пацієнтів з тонусом симпатичного до операції (у 3,52 рази). Величина індексу Кердо з підвищеним тонусом симпатичної нервової системи була більше ніж величина показника парасимпатичної нервової системи (у 1,18 рази). Під час виписування пацієнтів зі стаціонару співвідношення цих двох відділів автономної нервової системи докорінно змінювалося. Так, збільшилась кількість хворих із підвищеним тонусом парасимпатичної нервової системи (у 1,45 рази) та з показниками вегетативної рівноваги (у 4,5 рази). Слід зауважити, що величини індексу Кердо, а отже, і визначення інтенсивності різних відділів автономної нервової системи, відрізнялися не суттєво.

Ураховуючи, що стан автономної нервової системи має важливе значення у відновленні рухової функції травного каналу, нами проведено дослідження індексу Кердо в різні строки післяопераційного періоду у хворих на ГНТК. Отримані результати графічно зображено на рисунку 1.

Графічне зображення середньої величини вегетативного індексу Кердо у хворих на ГНТК з під-

Таблиця 1

Стан вегетативної регуляції у хворих на гостру непрохідність тонкої кишки в різні терміни спостереження

Стан вегетативної нервової регуляції	Терміни спостереження			
	Перед операцією		Перед випискою	
	Показники індексу Кердо	Кількість хворих	Показники індексу Кердо	Кількість хворих
Вегетативна рівновага	0	14 (6,57%)	0	63 (29,58%)
Підвищення тону симпатичної нервової системи	+16,30±0,86	155 (72,77%)	+7,55±0,54	86 (40,38%)
Підвищення тону парасимпатичної нервової системи	-13,77±1,58	44(20,66%)	-6,91±0,55	64 (30,04%)



Рис. 1. Величина індексу Кердо в різні терміни післяопераційного періоду у хворих на ГНТК

вищеним тонусом симпатичної нервової системи має гостропікову форму на першу добу після операції з поступовим пологим зниженням на п'яту добу післяопераційного періоду. Разом із тим графічне зображення змін середньої величини вегетативного індексу у хворих з парасимпатичною орієнтацією у вегетативному співвідношенні мало форму зворотної кривої з максимальним зниженням її на першу добу після операції і підйомом на другу добу та перед випискою хворого зі стаціонару.

У цій групі хворих перед виписуванням спостерігалось зниження графічних зображень середніх цифрових значень симпатичного відділу автономної нервової системи й водночас підвищення графічних зображень середніх цифрових значень парасимпатичного відділу. Саме такі зміни вказують на схильність організму хворих після тяжких ургентних оперативних втручань до нормалізації вегетативної регуляції (рис. 2).

Під час вивчення досліджуваних показників у хворих на ГНТК було встановлено суттєве порушення співвідношення тону симпатичного і парасимпатичного відділів автономної нервової системи зі значним перевантаженням першого як до операції, так і до п'ятої доби після операції включно. Так, якщо середня величина вегетативного індексу до операції у 72,77% хворих була $+16,30 \pm 0,86$ (таблиця 1), то на першу добу після операції середня величина вегетативного індексу в цих хворих зросла до $+19,97 \pm 0,99$ (у 1,23 рази – рисунок 1). У післяопераційному періоді в першу добу переважання тону симпатичного відділу

автономної нервової системи спостерігалось в 9,2 рази частіше, ніж парасимпатичного відділу (рис. 2).

Подібна тенденція була виявлена і на другу добу після операції (у 4,93 рази переважав симпатичний відділ автономної нервової системи). Разом із тим при цьому зросла кількість хворих із вегетативною рівновагою у 2,05 рази.

Третя доба післяопераційного періоду характеризувалась зниженням впливу симпатичного відділу автономної нервової системи в 1,27 рази порівняно з першою добою і в 1,09 рази – з другою добою післяопераційного періоду. У цей період спостереження зростала кількість хворих, в яких переважав тонус парасимпатичного відділу у 2,52 і в 1,23 рази відповідно.

На п'яту післяопераційну добу спостерігалось переважання тону симпатичного відділу автономної нервової системи зі зменшенням цієї величини вегетативного індексу в 1,69 рази порівняно з першою добою після операції. При цьому суттєво зростала кількість пацієнтів із переважанням тону парасимпатичного відділу порівняно з першою добою післяопераційного періоду. Позитивним фактом щодо перебігу післяопераційного періоду у хворих на ГНТК було збільшення кількості випадків із вегетативною рівновагою на третю – п'яту доби після операції (у 2,5 рази порівняно до відповідного періоду).

На момент виписування хворих із хірургічного стаціонару частота переважання тону окремих відділів автономної нервової системи – симпатичного, парасимпатичного, також вегетативної

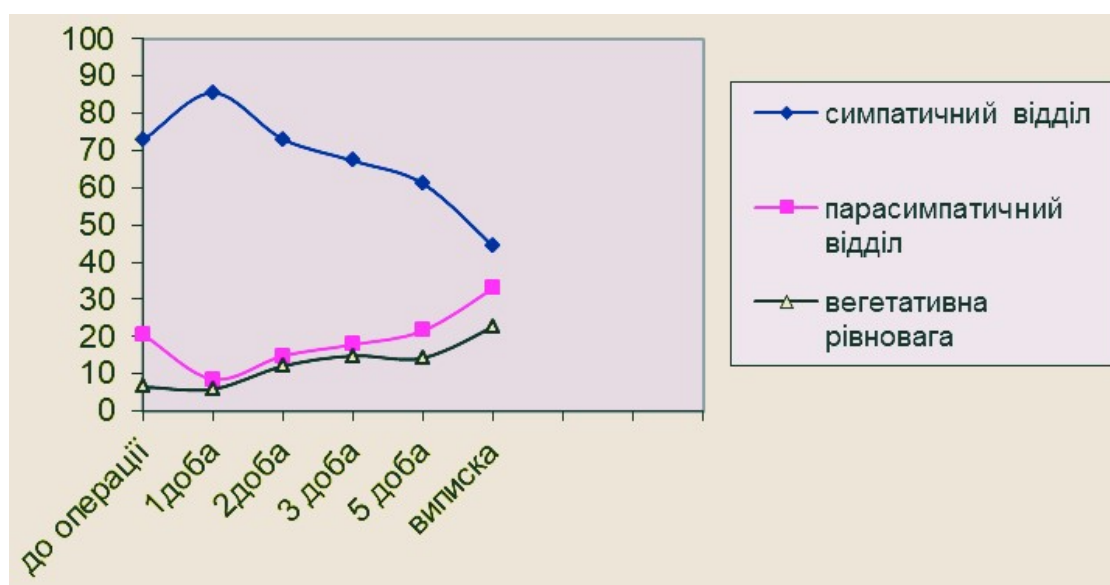


Рис. 2. Частота підвищеної активності автономної нервової системи у хворих на ГНТК у різні терміни після операції

рівноваги – в обстежених хворих була такою: 44,33%, 32,99% і 22,68% відповідно (табл. 1).

У результаті ретроспективного аналізу 30 медичних карт хворих з летальним наслідком було отримано наступні дані індексу Кердо: до початку лікування досліджувана величина становила $+19,5 \pm 1,21$, а в кінці спостереження – $+47,93 \pm 1,64$. У цій досліджуваній групі хворих спостерігалось суттєве переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що впливало на моторику травного каналу, викликаючи її пригнічення.

Отже, дослідження особливостей вегетативної регуляції у хворих на ГНТК виявили його достатню стабільність і закономірність змін під час перебігу післяопераційного періоду. У значної більшості оперованих хворих (як до операції, так і протягом перших п'яти днів після операції) спостерігалось переважання тону симпатичного відділу автономної нервової системи. На нашу думку, такі зміни вегетативної регуляції у хворих на гостру абдомінальну патологію необхідно враховувати для визначення часу початку стимуляції моторики шлунково-кишкового тракту. Недостатня ефективність різних методів відновлення рухової активності травного каналу після операції, можливо, пов'язана з проведенням цих засобів під час

значного підвищення активності симпатичного відділу автономної нервової систем. Крім цього, виявленні порушення вегетативної регуляції у хворих на ГНТК слід приймати до уваги в прогнозуванні розвитку функціональної післяопераційної непрохідності ТК.

Висновки:

1. У хворих на гостру непрохідність тонкої кишки спостерігається дисбаланс у вегетативному гомеостазі із суттєвим переважанням симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що призводить до гальмування моторно-евакуаторної функції травного каналу.

2. Результати комплексного дослідження вегетативного гомеостазу пацієнтів на гостру непрохідність тонкої кишки до операції і в різні терміни після операції надають можливість вибрати доцільний алгоритм корекції проявів вегетативних порушень у кожному конкретному випадку.

3. Тривале домінування симпатичного відділу вегетативної нервової системи є несприятливою ознакою в перебігу післяопераційного періоду в пацієнтів на гостру непрохідність тонкої кишки.

Дослідження показників вегетативного гомеостазу в хірургічних хворих після операції може бути прогностичним критерієм для визначення закономірностей перебігу гострої непрохідності тонкої кишки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cappell M. S., Batke M. Mechanical obstruction of the small bowel and colon. *Med Clin North Am.* 2008. № 92. P. 575–597.
2. Boyko, V. V., Lykhman, V. N., Shevchenko, A. N., Beloded, E. A., Kulik, I. A., Volchenko, I. V., Tokarev, A. V. Mishenina, K. V. Indicators of homeostasis, central hemodynamic and endotoxemia in enteric insufficiency syndrome in patients with acute intestinal obstacle. *Kharkiv Surgical School.* 2019. № (3-4). P. 37–41. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3-4.2019.07>.
3. Zielinski, M. D., Bannon, M. P. Current management of small bowel obstruction. *Advances in surgery.* 2011. № 45(1). P. 1–29.
4. Bauer A. J., Boeckstaens G. E. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterology & Motility.* 2004. № 16. P. 54–60.
5. Duan H., Cai X., Luan Y., Yang S., Yang J., Dong H., Zeng H., Shao, L. Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine. *Frontiers in physiology.* 2021. № 12. P. 700129. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.700129>.
6. Symons N. R. A., Moorthy K., Almoudaris A. M., Bottle A., Aylin P., Vincent C. A., Faiz, O. D. Mortality in high-risk emergency general surgical admissions. *Journal of British Surgery.* 2013. № 100(10). P. 1318–1325.
7. Al-Temimi M. H., Griffiee M., Enniss T. M., Preston R., Vargo D., Overton S., et. al. When is death inevitable after emergency laparotomy? Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Journal of the American College of Surgeons.* 2012. № 215(4). P. 503–511.
8. Smith, M., Hussain, A., Xiao, J., Scheidler, W., Reddy, H., Olugbade Jr, K., et. al. The importance of improving the quality of emergency surgery for a regional quality collaborative. *Annals of surgery.* 2013. № 257(4). P. 596–602.
9. Jeppesen M. H., Tolstrup M. B., Kehlet Watt S., Gögenur I. Risk factors affecting morbidity and mortality following emergency laparotomy for small bowel obstruction: A retrospective cohort study. *International journal of surgery (London, England).* 2016. № 28. P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2016.02.059>.
10. Kerdo I. Einaus Datender Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa.* 1966. Bd. 29, № 2. P. 250–268.

REFERENCES

1. Cappell, M. S., & Batke, M. (2008). Mechanical obstruction of the small bowel and colon. *The Medical clinics of North America*, 92(3), 575–viii. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.01.003>.
2. Boyko, V. V., Lykhman, V. N., Shevchenko, A. N., Beloded, E. A., Kulik, I. A., Volchenko, I. V., Tokarev, A. V., & Mishenina, K. V. (2019). Indicators of homeostasis, central hemodynamic and endotoxemia in enteric insufficiency syndrome in patients with acute intestinal obstacle. *Kharkiv Surgical Sechool*, (3–4), 37–41. <https://doi.org/10.37699/2308-7005.3-4.2019.07>.
3. Zielinski, M. D., & Bannon, M. P. (2011). Current management of small bowel obstruction. *Advances in surgery*, 45(1), 1–29.
4. Bauer, A. J., & Boeckxstaens, G. E. (2004). Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterology & Motility*, 16, 54–60.
5. Duan, H., Cai, X., Luan, Y., Yang, S., Yang, J., Dong, H., Zeng, H., & Shao, L. (2021). Regulation of the Autonomic Nervous System on Intestine. *Frontiers in physiology*, 12, 700129. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.700129>
6. Symons, N. R. A., Moorthy, K., Almoudaris, A. M., Bottle, A., Aylin, P., Vincent, C. A., & Faiz, O. D. (2013). Mortality in high-risk emergency general surgical admissions. *Journal of British Surgery*, 100(10), 1318–1325.
7. Al-Temimi, M. H., Griffee, M., Enniss, T. M., Preston, R., Vargo, D., Overton, S., ... & Nirula, R. (2012). When is death inevitable after emergency laparotomy? Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Journal of the American College of Surgeons*, 215(4), 503–11.
8. Smith, M., Hussain, A., Xiao, J., Scheidler, W., Reddy, H., Olugbade Jr, K., ... & Englesbe, M. J. (2013). The importance of improving the quality of emergency surgery for a regional quality collaborative. *Annals of surgery*, 257(4), 596–602.
9. Jeppesen, M. H., Tolstrup, M. B., Kehlet Watt, S., & Gögenur, I. (2016). Risk factors affecting morbidity and mortality following emergency laparotomy for small bowel obstruction: A retrospective cohort study. *International journal of surgery (London, England)*, 28, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.02.059>
10. Kérdő, D. I. (1966). Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta Neurovegetativa*, 29, 250–268.

УДК 618.3/5+618.14-006.36

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.3>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ: ПРЕПАРАТИ МАЙБУТНЬОЇ ПЕРСПЕКТИВИ

Гарагуля Ірина Степанівна,кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології
Дніпровського державного медичного університету

ORCID: 0009-0000-0256-7658

Василенко Тетяна Василівна,кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології
Дніпровського державного медичного університету

ORCID: 0000-0002-2362-2713

Гавриш Людмила Петрівна,медичний директор з акушерства та гінекології підрозділу № 3
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР**Нурієва Юлія Ігорівна,**лікар-інтерн з акушерства та гінекології підрозділу № 3
КНП «Міська клінічна лікарня № 6» ДМР

ORCID: 0009-0000-4196-4381

Ектопічна вагітність залишається поширеною невідкладною гінекологічною патологією у всьому світі з частотою виникнення 20 на 1000 підтверджених вагітностей. На поточний момент немає єдиного високоефективного консервативного лікування ектопічної вагітності – терапія залежить від локалізації плідного яйця та стану пацієнтки. Відносно високоефективним методом лікування вважається хірургічне втручання, проте наявний істотний ризик розвитку післяопераційних ускладнень та нового випадку ектопічної вагітності. Консервативна терапія полягає у застосуванні метотрексату в однодозовому та багатодозовому режимах. І хоча ефективність лікування метотрексатом є досить високою (за даними багатьох джерел коливається в межах 70–90%), у частини пацієнток відсутня можливість його застосування через розвиток побічних ефектів або невідповідність критеріям призначення препарату. Деякі дослідження вказують на успішне консервативне лікування ектопічної вагітності альтернативними препаратами, до яких належать інгібітори ароматази (летрозол), інгібітори тирозинкіназного домену рецептора епідермального фактора росту (гефітиніб), абсолютний етанол та хлорид калію. Ця стаття аналізує результати консервативного ведення ектопічної вагітності із застосуванням альтернативних препаратів. Варіанти лікування ектопічної вагітності мають залежати від її локалізації. Різні локалізації ектопічної вагітності, а також деякі особливості (високий рівень β -ХГЛ, наявність серцебиття у плода) потребують обрання індивідуального підходу до терапії. Ектопічна вагітність у шийці матки або в рубці після кесаревого розтину є більш доступною для введення місцевих препаратів, які доводять свою ефективність у великій кількості досліджень. Трубна вагітність менш доступна, але нові препарати, включаючи летрозол та гефітиніб (навіть якщо вони використовуються у поєднанні з метотрексатом), можуть знизити кількість небажаних явищ, підвищити ефективність та змінити фактичний золотий стандарт.

Ключові слова: ектопічна вагітність, метотрексат, летрозол, гефітиніб, абсолютний етанол, хлорид калію.

Iryna Harahulya, Tetiana Vasylenko, Havrysh Liudmyla, Yuliia Nuriieva. Modern approaches to the conservative treatment of ectopic pregnancy: drugs for the future perspective

Ectopic pregnancy remains a common emergency gynecological condition worldwide, with an incidence of 20 per 1000 confirmed pregnancies. At the moment, there is no single highly effective conservative treatment for ectopic pregnancy – therapy depends on the location of the ovum and the patient's condition. Surgery is considered a relatively highly effective method of treatment, but there is a significant risk of developing postoperative complications and a new case of ectopic pregnancy. Conservative therapy consists of the use of methotrexate in single-dose and multi-dose regimens. And although the effectiveness of treatment with methotrexate is quite high (according to many sources, it ranges from 70–90%), some patients are unable to use it due to the development of side effects or non-compliance with the criteria for prescribing the drug. Some studies indicate successful conservative treatment of ectopic pregnancy with alternative drugs, which include aromatase inhibitors (letrozole), epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain inhibitors (gefitinib), absolute ethanol, and potassium chloride. This article analyzes the results of conservative management of ectopic pregnancy using alternative drugs. Treatment options for ectopic pregnancy should depend on its location. Different localizations

of ectopic pregnancy, as well as some features (high levels of β -hCG, presence of fetal heartbeat) require the selection of an individual approach to therapy. Ectopic pregnancy in the cervix or in the uterus after cesarean section is more accessible to the administration of topical drugs, which have proven their effectiveness in a large number of studies. Tubal pregnancy is less widely available, but new drugs including letrozole and gefitinib (even when used in combination with methotrexate) may reduce adverse events, improve efficacy, and change the de facto gold standard.

Key words: *ectopic pregnancy, methotrexate, letrozole, gefitinib, absolute ethanol, potassium chloride.*

На сьогодні ектопічна вагітність залишається поширеною невідкладною гінекологічною патологією у всьому світі і визначається як імплантація плідного яйця за межами порожнини матки [1]. Частота ектопічної вагітності становить 20 на 1000 підтверджених вагітностей [2]. Факторами ризику ектопічної вагітності є: попередній епізод ектопічної вагітності, запальні захворювання органів малого тазу, попередні оперативні втручання на органах малого тазу, застосування внутрішньоматкової контрацепції, застосування допоміжних репродуктивних технологій [3; 4].

Маткова труба є найчастішим місцем прикріплення плідного яйця, а трубна вагітність становить 90% від усіх випадків ектопічної вагітності. Інші 10% ектопічних вагітностей локалізуються в черевній порожнині, шийці матки, яєчниках, інтрамуральній частині маткової труби, широкій зв'язці матки та в рубцях після оперативного втручання на матці [4].

На поточний момент немає єдиного високоефективного консервативного лікування ектопічної вагітності – терапія залежить від локалізації плідного яйця та стану пацієнтки [5]. Відносно високоефективним методом лікування вважається хірургічне втручання, яке полягає у сальпінгектомії під час оперативної лапароскопії, але може підвищувати ризик післяопераційних ускладнень та в майбутньому призвести до нового випадку ектопічної вагітності [6].

Консервативна терапія полягає у застосуванні метотрексату в однодозовому та багаторазовому режимах. І хоча ефективність лікування метотрексом є досить високою (за даними багатьох джерел коливається в межах 70–90%), у частини пацієнток відсутня можливість його застосування через розвиток побічних ефектів або невідповідність критеріям призначення препарату [6]. Тому є значна потреба в аналізі застосування альтернативних препаратів, які у майбутньому могли б стати новим стандартом лікування.

Метою дослідження є аналіз результатів консервативного ведення ектопічної вагітності із застосуванням альтернативних препаратів.

Матеріали та методи дослідження. Цей огляд включає аналіз досліджень з 2000 по 2022 роки

з баз даних PubMed, Google Scholar і Science Direct.

Результати та обговорення. Летрозол. Летрозол – нестероїдний інгібітор ароматази, який широко застосовується у лікуванні гормонзалежного раку молочної залози. Його дія заснована на інгібуванні перетворення андростендіону та тестостерону на естрон та естрадіол, що призводить до пригнічення вироблення естрогенів [7].

Ідея використання інгібіторів ароматази в лікуванні ектопічної вагітності пов'язана з беззаперечною роллю естрогенів у процесі імплантації та ембріонального розвитку [8]. Більше того, деякі дані вказують на те, що пригнічення ферментів ароматази може призвести до недостатнього впливу прогестерону на підтримання вагітності на ранніх термінах, що пов'язано зі зниженням вироблення естрогену та зменшенням кількості рецепторів прогестерону [9].

Вплив інгібіторів ароматази на вагітність почав вперше вивчатися у 1996 році на тваринних моделях, у яких було порушено ранній розвиток ембріона [10] та збереження вагітності було неможливим. Введення фазрозолу або тамоксифену на ранній лютеїновій фазі мавпам, яким було дозволено спаровуватися, запобігло імплантації, і це було пов'язано з порушенням запліднення або дефектним розвитком ембріона [10]. У 2000 році було проведено повторне дослідження на приматах із застосуванням інгібіторів ароматази, де тільки 12 із 24 досліджуваних бабунів вдалося зберегти вагітність [11].

Kochhar et al. у 2021 році описав випадок ектопічної вагітності у 28-річної жінки після двох кесаревих розтинів [12]. На 11-му тижні вагітності жінка повідомила про нерегулярні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, тупий біль у нижніх відділах живота, який був присутній протягом 3 тижнів, і запаморочення. Встановлено, що рівень β -ХГЛ становить 1525,51 мМЕ/мл. Діагноз трубної ектопічної вагітності підтверджено ультразвуковим дослідженням. Пацієнтці було призначено летрозол у сумарній дозі 7,5 мг (3 таблетки по 2,5 мг) перорально 1 раз на добу протягом 4 діб, а потім по 5 мг щодня протягом 3 діб. Ефективність лікування визначали за вимірюванням β -ХГЛ та за

допомогою трансвагінального УЗД. Рівень β -ХГЛ на 4-й день терапії становив 367,2 мМЕ/мл, на 7-й день – 123 мМЕ/мл, що вказувало на значну ефективність лікування. За даними УЗД вільна рідина відсутня, зменшення в діаметрі гіперехогенної маси в ділянці правих придатків [13].

Mitwally et al. у 2020 році провели нерандомізоване клінічне дослідження щодо оцінки впливу летрозолу на ектопічну вагітність порівняно з метотрексатом [13]. Для цього 42 пацієнтки з підтвердженою непорушеною трубною вагітністю було розподілено на 3 групи (по 14 жінок в кожній). Контрольній групі була проведена сальпінгектомія; дві інші групи отримували метотрексат (одна внутрішньом'язова ін'єкція 50 мг/м²) та летрозол (5 мг щодня перорально протягом 10 діб) окремо. Рівень β -ХГЛ вимірювали чотири рази: у перший день лікування, а також на 4-й, 7-й та 14-й день після початку терапії. Також з метою оцінки побічних ефектів, спричинених метотрексатом та летрозолом, у 1-й та 7-й день лікування був визначений рівень гемоглобіну та тромбоцитів, ферментів печінки та рівень антиміюллерового гормону (АМГ). Повністю усунути ектопічну вагітність вдалося у 86% пацієнток обох груп дослідження. У перший день консервативного лікування суттєвої різниці в рівнях β -ХГЛ у двох групах не було, тоді як на 4-й та 7-й день у пацієнток з групи терапії летрозолом спостерігався значно нижчий рівень β -ХГЛ порівняно з групою терапії метотрексатом. Також у групі терапії метотрексатом автори спостерігали зниження рівня гемоглобіну та тромбоцитів, а також підвищення рівня печінкових ферментів, що вказує на гепатотоксичність та мієлосупресивність препарату. Натомість летрозол не впливав на вищезазначені параметри. Летрозол також не впливав на рівень АМГ через 3 місяці після лікування, тоді як метотрексат знижував його, але результат не є статистично значущим [13].

У 2022 році Nabil El-Sayed et al. опублікували результати нерандомізованого клінічного дослідження за участю 50 пацієнток з підтвердженою непорушеною трубною вагітністю, середній вік яких становив 28 років [14]. Пацієнтки були поділені на дві групи: одну лікували летрозолом по 2,5 мг двічі на день перорально протягом 10 діб, а іншу – метотрексатом у дозі 1 мг/кг внутрішньом'язово одноразово. Результати досліджень показують, що обидва методи лікування були однаково ефективними з рівнем успіху в 86%, при цьому концентрація β -ХГЛ знижувалася швидше у жінок, які отримували летрозол [14].

Гефітініб. Гефітініб є інгібітором тирозинкіназного домену рецептора епідермального фактора росту (EGFR), який блокує шляхи росту, контрольовані цим рецептором [15]. Натеper цей препарат широко використовується для лікування недрібноклітинного раку легень [16].

Перші заяви щодо можливості застосування гефітінібу у лікуванні ектопічної вагітності з'явилися у 2013 році, коли Nilsson et al. провели доклінічне дослідження з використанням цього препарату [17]. Спроба використовувати гефітініб була мотивована попередніми повідомленнями про високу експресію EGFR у плацентарній тканині порівняно з іншими доброякісними тканинами, а також залежністю зростання плацентарних клітин від EGFR-опосередкованих шляхів [18; 19].

Результати вищезазначеного дослідження показали, що зростання плацентарних клітин *in vitro* найбільш ефективно пригнічувалося у разі комбінованого застосування гефітінібу та метотрексату порівняно з роздільним введенням цих речовин. Більше того, аналогічні спостереження, що передбачають ефективне поєднання цих двох препаратів, були продемонстровані на тваринних моделях. Таким чином, спільне застосування гефітінібу та метотрексату у імунodefіцитних мишей з імплантованими ксенотрансплантатами плацентарних клітин людини призводило до більшого зменшення обсягу ксенотрансплантатів порівняно з роздільним застосуванням цих препаратів. Окрім того, у імунodefіцитних мишей застосування комбінованої терапії призводило до резорбції плода вдвічі частіше, ніж монотерапія метотрексатом або гефітінібом [17].

У першому нерандомізованому клінічному дослідженні 2013 року Skubisz et al. проаналізували комбіновану терапію гефітінібом та метотрексатом у 12 пацієнток з підтвердженою ектопічною вагітністю [20]. Діапазон β -ХГЛ до лікування становив від 1000 до 3000 МО/л. Схема лікування полягала в однодозовому внутрішньом'язовому введенні метотрексату з розрахунку 50 мг/м² та прийомі гефітінібу по 250 мг перорально щодня протягом 7 діб. Ефективність терапії оцінювалася шляхом порівняння швидкості зниження β -ХГЛ у цій групі пацієнток з ретроспективною групою, якій призначався лише метотрексат. За результатами дослідження середній час повного усунення ектопічної вагітності у комбінованій терапії на 34% коротший порівняно з монотерапією. Проте були виявлені побічні реакції – вугровий висип (у 8 пацієнток, 67%) та діарея (у 5 пацієнток, 42%),

що вказало на необхідність проведення додаткових досліджень [20].

Наступне клінічне дослідження Skubisz et al. було проведено у 2018 році за участю більшої групи з 28 пацієток, які мали більш варіабельний діапазон β -ХГЛ до початку лікування – від 1000 до 10 000 МО/л [21]. Схема застосування препаратів порівняно з минулим дослідженням не змінилася [20]. Ефективність комбінованої терапії становила 86%, тобто 24 пацієтки були успішно проліковані без необхідності у хірургічному втручанні. Як і в раніше згаданому дослідженні [20], не спостерігалось серйозних побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням гефітинібу, окрім вугрового висипу та діареї. Достатня ефективність у групі з високим рівнем β -ХГЛ дозволяє припустити, що цей метод можна використовувати у разі ектопічної вагітності, що характеризується вищими рівнями β -ХГЛ [21].

Ектопічна вагітність, розташована за межами маткової труби, є серйозною проблемою для вибору методу лікування [22]. У 2014 році Horne et al. опублікували серію випадків ектопічної вагітності нетипової локалізації [23]. Всього в дослідження було включено 8 пацієток: 5 жінок – з інтерстиціальною ектопічною вагітністю, 3 жінки – з ектопічною вагітністю в рубці після кесаревого розтину. Діапазон β -ХГЛ до початку лікування становив від 2458 до 48550 МО/л. Комбінація метотрексату та гефітинібу виявилася ефективною і всі ектопічні вагітності були успішно проліковані. Як і попередніх дослідженнях, серйозних побічних ефектів зазначено не було [23].

У 2018 році May et al. розробили протокол багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження щодо оцінки ефективності комбінованої терапії, що включає гефітиніб та метотрексат [24]. У майбутньому ці результати стануть вирішальними у щоденному клінічному застосуванні такої схеми, оскільки кількість включених пацієнтів є значно більшою (328 пацієток), ніж у попередніх клінічних дослідженнях [24].

На підставі проаналізованих досліджень можна зробити висновок, що гефітиніб у комбінації з метотрексатом підвищує швидкість повного усунення ектопічної вагітності і знижує ризик потенційного хірургічного втручання. Особливо це стосується ектопічних вагітностей нетипової локалізації та з високим рівнем β -ХГЛ. Однак застосування такого методу повинно включати деякі обмеження, позаяк на сьогодні не існує

єдиного масштабного дослідження. Більше того, є повідомлення про те, що застосування гефітинібу у лікуванні раку легень пов'язане з деякими серйозними побічними реакціями, такими як гепатотоксичність та інтерстиціальні захворювання легень. При цьому ризик виникнення інтерстиціального захворювання значно підвищується за наявності у пацієнта патології легень [25; 26]. Через такий зв'язок було виключено групи ризику з вищезазначених досліджень [20; 21; 22]. Таким чином, у майбутньому важливо враховувати ризик виникнення тяжких побічних ефектів, щоб скласти критерій виключення пацієнтів.

Абсолютний етанол. Ефект введення абсолютного етанолу у лікуванні ектопічної вагітності заснований на швидкому руйнуванні хоріонічної тканини, що оточує плодове яйце, за механізмом дегідратації [27].

Перше клінічне дослідження застосування абсолютного етанолу у терапії ектопічної вагітності було проведене Kaijima et al. у 2006 році в групі з 69 пацієток, у яких така патологія виникла в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій [27]. За результатами виявлено, що у 60 успішно пролікованих випадках (87%) рівень β -ХГЛ у сироватці знизився на 10–30% через дві години після ін'єкції. З них 46 випадків були ефективними у разі одноразової ін'єкції, а період напіввиведення β -ХГЛ був досягнутий протягом 4 днів у 45 випадках. У 56 випадках (включаючи повторне введення) рівень β -ХГЛ у сироватці знизився до 20 мМО/мл протягом 20 днів. В інших 9 випадках спостерігалися фізичні проблеми, які ускладнювали введення препарату – лейоміома матки (3 випадки), кісти ендометрію (1 випадок), масивний злуковий процес органів малого тазу (4 випадки) та двостороння трубна ектопічна вагітність (1 випадок). Лікування не виявило побічних ефектів та могло проводитися амбулаторно без анестезії [27].

Аналогічний рівень ефективності терапії (91,7%) спостерігався у дослідженні 242 пацієток, проведеному Osada et al. у 2020 році. Більше того, вони продемонстрували загальну ефективність введення абсолютного етанолу у разі ектопічної вагітності із серцебиттям плода [28].

Kakinuma et al. у 2022 році надали результати лікування 2 пацієток, у яких була виявлена ектопічна вагітність у шийці матки внаслідок допоміжних репродуктивних технологій [29]. Пацієнткам застосовували трансвагінальні локальні ін'єкції абсолютного етанолу під контролем УЗД. В обох випадках лікування пройшло успішно та

без ускладнень. Автори підкреслюють, що місцеві ін'єкції абсолютного етанолу можуть допомогти уникнути ускладнень, пов'язаних з терапією метотрексатом або емболізацією маткових артерій, та є варіантом для пацієнток, які бажають зберегти фертильність [29].

Також цей метод може також мати задовільний ефект під час лікування гетеротопічної вагітності. У дослідженні Liu et al. 2019 року було представлено 5 випадків гетеротопічної вагітності, 4 з яких успішно проліковано за допомогою місцевого введення абсолютного етанолу [30].

З 2019 по 2021 рік була представлена серія успішних досліджень щодо ефективності застосування ін'єкцій абсолютного етанолу у лікуванні ектопічної вагітності в рубці після кесаревого розтину [31; 32; 33].

Майже всі дослідження, в яких обговорювалося використання ін'єкцій абсолютного етанолу, представили послідовні результати, що наголошують на суттєвих перевагах цієї моделі лікування, включаючи низький ризик зараження завдяки антисептичним властивостям етанолу; швидкий ефект, який можна спостерігати вже за дві години після прийому, та низькі витрати на застосування.

Хлорид калію. KCl викликає зупинення серцевої діяльності ембріона або плода, і отже, загинуть плоду [34].

У 1997 році Godin et al. повідомили про успішне лікування однієї пацієнтки з ектопічною вагітністю в рубці після кесаревого розтину місцевим застосуванням KCl та метотрексату [34].

У дослідженні, проведеному Agarwal et al., було описано 11 пацієнток з ектопічною вагіт-

ністю в рубці після кесаревого розтину. У 3 з цих пацієнток спостерігалася серцева діяльність плода, тому було вирішено проводити лікування місцевим введенням KCl та метотрексату. Іншим 4 пацієнткам було проведено оперативне втручання через гемодинамічну нестабільність або лікування метотрексатом. У групі, що отримувала KCl та метотрексат, у двох пацієнток розвинулася артеріовенозна мальформація матки, а одна пройшла лікування без ускладнень [35].

В описі випадку Petousis et al. була одна пацієнтка з ектопічною вагітністю в шийці матки, яку лікували внутрішньом'язовою та внутрішньоамніотичною ін'єкцією метотрексату та KCl відповідно. Лікування було ефективним, жодних інших втручань не проводилося [36].

Висновки. З огляду на це дослідження можна зробити висновок, що варіанти лікування ектопічної вагітності мають залежати від її локалізації. Різні локалізації ектопічної вагітності, а також деякі особливості (високий рівень β -ХГЛ, наявність серцебиття у плода) потребують обрання індивідуального підходу до терапії.

Ектопічна вагітність у шийці матки або в рубці після кесаревого розтину є більш доступною для введення місцевих препаратів, які доводять свою ефективність у великій кількості досліджень. Трубна вагітність менш доступна для введення місцевих препаратів, але нові препарати, включаючи летрозол та гефітініб (навіть якщо вони використовуються у поєднанні з метотрексатом), можуть знизити кількість небажаних явищ, підвищити ефективність та змінити фактичний золотий стандарт.

ЛІТЕРАТУРА

1. Marion L.L., Meeks G.R. Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2012. № 55. P. 376–386. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182516d7b.
2. Brady P.C. New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2017. № 72. P. 618–625. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492.
3. Li C., Zhao W.-H., Zhu Q., Cao S.-J., Ping H., Xi X., Qin G.-J., Yan M.-X., Zhang D., Qiu J., et al. Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015. № 15. P. 187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1.
4. Dolinko A.V., Vrees R.A., Frishman G.N. Non-Tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2018. № 25. P. 287–296. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.008.
5. Alkatout I., Honemeyer U., Strauss A., Tinelli A., Malvasi A., Jonat W., Mettler L., Schollmeyer T. Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2013. № 68. P. 571–581. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdbeb.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 2013. № 100. P. 638–644. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013.
7. Requena A., Herrero J., Landeras J., Navarro E., Neyro J.L., Salvador C., Tur R., Callejo J., Checa M.A., Farré M., et al. Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2008. № 14. P. 571–582. doi: 10.1093/humupd/dmn033.
8. Bonney R.C., Franks S. The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 1990. № 4. P. 207–231. doi: 10.1016/S0950-351X(05)80048-5.
9. Mitwally M.F., Hozayen W.G., Hassanin K.M., Abdalla K.A., Abdalla N.K. Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.* 2020. № 114. P. 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.

10. Moudgal N.R., Shetty G., Selvaraj N., Bhatnagar A.S. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1996. № 50. P. 69–81.
11. Albrecht E.D., Aberdeen G.W., Pepe G.J. The Role of Estrogen in the Maintenance of Primate Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. № 182. P. 432–438. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70235-3.
12. Kochhar N., Reena D., Prateek S., Chawla L. Resolution of chronic ectopic pregnancy with letrozole. *Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2021. № 5. P. 341–342. doi: 10.33545/gynae.2021.v5.i1f.834.
13. Mitwally M.F., Hozayen W.G., Hassanin K.M., Abdalla K.A., Abdalla N.K. Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertil. Steril.* 2020. № 114. P. 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.
14. Nabil El-Sayed A., A Sultan M., M Taha E.S. Compared study between the use of ietrozole and methotrexate for the medical treatment of early suspicious undisturbed tubal ectopic pregnancy. *Al-Azhar Med. J.* 2022. № 51. P. 851–860. doi: 10.21608/amj.2022.230453.
15. Herbst R.S., Fukuoka M., Baselga J. Gefitinib – A Novel Targeted Approach to Treating Cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2004. № 4. P. 956–965. doi: 10.1038/nrc1506.
16. Onn A., Tsuboi M., Thatcher N. Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Perspective on the Recent Advances and the Experience with Gefitinib. *Br. J. Cancer.* 2004. № 91. P. 11–17. doi: 10.1038/sj.bjc.6602062.
17. Nilsson U.W., Johns T.G., Wilmann T., Kaitu'u-Lino T., Whitehead C., Dimitriadis E., Menkhorst E., Saglam B., Gao Y., Greenall S.A., et al. Effects of Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, on Human Placental Cell Growth. *Obstet. Gynecol.* 2013. № 122. P. 737–744. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1ba56.
18. Su A.I., Cooke M.P., Ching K.A., Hakak Y., Walker J.R., Wiltshire T., Orth A.P., Vega R.G., Sapinoso L.M., Moqrich A., et al. Large-Scale Analysis of the Human and Mouse Transcriptomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. № 99. P. 4465–4470. doi: 10.1073/pnas.012025199.
19. Wu C., Orozco C., Boyer J., Leglise M., Goodale J., Batalov S., Hodge C.L., Haase J., Janes J., Huss J.W., et al. BioGPS: An Extensible and Customizable Portal for Querying and Organizing Gene Annotation Resources. *Genome Biol.* 2009. № 10. P. R130. doi: 10.1186/gb-2009-10-11-r130.
20. Skubisz M.M., Horne A.W., Johns T.G., Nilsson U.W., Duncan W.C., Wallace E.M., Critchley H.O.D., Tong S. Combination Gefitinib and Methotrexate Compared with Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013. № 122. P. 745–751. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a14cfb.
21. Skubisz M.M., Tong S., Doust A., Mollison J., Johns T.G., Neil P., Robinson M., Bhattacharya S., Wallace E., Krzys N., et al. Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum HCG 1000–10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *eBioMedicine.* 2018. № 33. P. 276–281. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.017.
22. Long Y., Zhu H., Hu Y., Shen L., Fu J., Huang W. Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. 2020:CD011174. doi: 10.1002/14651858.cd011174.pub2.
23. Horne A.W., Skubisz M.M., Tong S., Duncan W.C., Neil P., Wallace E.M., Johns T.G. Combination Gefitinib and Methotrexate Treatment for Non-Tubal Ectopic Pregnancies: A Case Series. *Hum. Reprod.* 2014. № 29. P. 1375–1379. doi: 10.1093/humrep/deu091.
24. May J., Duncan C., Mol B., Bhattacharya S., Daniels J., Middleton L., Hewitt C., Coomarasamy A., Jurkovic D., Bourne T., et al. A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial of Combination Methotrexate and Gefitinib versus Methotrexate Alone to Treat Tubal Ectopic Pregnancies (GEM3): Trial Protocol. *Trials.* 2018. № 19. P. 643. doi: 10.1186/s13063-018-3008-6.
25. Hsiue E.H.-C., Lee J.-H., Lin C.-C., Yang J.C.-H. Safety of Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016. № 15. P. 993–1000. doi: 10.1080/14740338.2016.1192605.
26. Cohen M.H., Williams G.A., Sridhara R., Chen G., McGuinn W.D., Morse D., Abraham S., Rahman A., Liang C., Lostritto R., et al. United States Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) Tablets. *Clin. Cancer Res.* 2004. № 10. P. 1212–1218. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0564.
27. Kaijima H., Osada H., Kato K., Segawa T., Takehara Y., Teramoto S., Kato O. The Efficacy and Safety of Managing Ectopic Pregnancies with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injections of Absolute Ethanol. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2006. № 23. P. 293–298. doi: 10.1007/s10815-006-9037-1.
28. Osada H., Teramoto S., Kaijima H., Segawa T., Nagaishi M., Shozu M., Kato K. Managing Ectopic Pregnancies by Targeting Chorionic Villi with a Transvaginal Injection of Ethanol into the Lacunar Space. *Biomedicines.* 2020. № 8. P. 202. doi: 10.3390/biomedicines8070202.
29. Kakinuma T., Kakinuma K., Matsuda Y., Ohwada M., Yanagida K., Kaijima H. Ultrasound-guided local ethanol injection for fertility-preserving cervical pregnancy accompanied by fetal heartbeat: Two case reports. *World J. Clin. Cases.* 2022. № 10. P. 3587–3592. doi: 10.12998/wjcc.v10.i11.3587.
30. Liu C., Jiang H., Ni F., Liu Y., Zhang W., Feng C. The Management of Heterotopic Pregnancy with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injection of Absolute Ethanol. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2019. № 8. P. 149–154. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_4_19.
31. Lu F., Liu Y., Tang W. Successful Treatment of Cesarean Scar Pregnancy with Transvaginal Injection of Absolute Ethanol around the Gestation Sac via Ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. № 19. P. 312. doi: 10.1186/s12884-019-2468-3.
32. Kakinuma T., Kakinuma K., Matsuda Y., Yanagida K., Kaijima H., Ohwada M. Successful conservative treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with local injections of absolute ethanol. *Gynecol. Minim. Invasive Ther.* 2021. № 10. P. 132–134. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_125_19.

33. Osada H., Teramoto S., Kaijima H., Segawa T., Miyauchi O., Nagaishi M., Shozu M., Kato K., Gomel V. A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019. № 26. P. 129–134. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.021.
34. Godin P.-A., Bassil S., Donnez J. An Ectopic Pregnancy Developing in a Previous Caesarian Section Scar. *Fertil. Steril.* 1997. № 67. P. 398–400. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81930-9.
35. Agarwal N., Gainer S., Chopra S., Rohilla M., Prasad G., Jain V. The Management of Scar Ectopic: A Single-Center Experience. *Cureus.* 2021. № 13. P. e15881. doi: 10.7759/cureus.15881.
36. Petousis S. Conservative Management of Cervical Pregnancy with Intramuscular Administration of Methotrexate and KCl Injection: Case Report and Review of the Literature. *World J. Clin. Cases.* 2015. № 3. P. 81. doi: 10.12998/wjcc.v3.i1.81.

REFERENCES

1. Marion, L.L., Meeks, G.R. (2012). Ectopic Pregnancy: History, Incidence, Epidemiology, and Risk Factors. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 55(2), 376–386. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182516d7b.
2. Brady, P.C. (2017). New Evidence to Guide Ectopic Pregnancy Diagnosis and Management. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 72(10), 618–625. doi: 10.1097/OGX.0000000000000492.
3. Li, C., Zhao, W.-H., Zhu, Q., Cao, S.-J., Ping, H., Xi, X., Qin, G.-J., Yan, M.-X., Zhang, D., Qiu, J., et al. (2015). Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Multi-Center Case-Control Study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 15, 187. doi: 10.1186/s12884-015-0613-1.
4. Dolinko, A.V., Vrees, R.A., Frishman, G.N. (2018). Non-Tubal Ectopic Pregnancies: Overview and Treatment via Local Injection. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 25(2), 287–296. doi: 10.1016/j.jmig.2017.07.008.
5. Alkatout, I., Honemeyer, U., Strauss, A., Tinelli, A., Malvasi, A., Jonat, W., Mettler, L., Schollmeyer, T. (2013). Clinical Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 68(8), 571–581. doi: 10.1097/OGX.0b013e31829cdbeb.
6. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2013). Medical treatment of ectopic pregnancy: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 100(3), 638–644. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.013.
7. Requena, A., Herrero, J., Landeras, J., Navarro, E., Neyro, J.L., Salvador, C., Tur, R., Callejo, J., Checa, M.A., Farré, M., et al. (2008). Use of letrozole in assisted reproduction: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 14(6), 571–582. doi: 10.1093/humupd/dmn033.
8. Bonney, R.C., Franks, S. (1990). The endocrinology of implantation and early pregnancy. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 4(2), 207–231. doi: 10.1016/S0950-351X(05)80048-5.
9. Mitwally, M.F., Hozayen, W.G., Hassanin, K.M., Abdalla, K.A., Abdalla, N.K. (2020). Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, 114(2), 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.
10. Moudgal, N.R., Shetty, G., Selvaraj, N., Bhatnagar, A.S. (1996). Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 50, 69–81. PMID: 8984190.
11. Albrecht, E.D., Aberdeen, G.W., Pepe, G.J. (2000). The Role of Estrogen in the Maintenance of Primate Pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 182(2), 432–438. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70235-3.
12. Kochhar, N., Reena, D., Prateek, S., Chawla, L. (2021). Resolution of chronic ectopic pregnancy with letrozole. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 5(1), 341–342. doi: 10.33545/gynae.2021.v5.i1.f.834.
13. Mitwally, M.F., Hozayen, W.G., Hassanin, K.M., Abdalla, K.A., Abdalla, N.K. (2020). Aromatase inhibitor letrozole: A novel treatment for ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*, 114(2), 361–366. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.001.
14. Nabil El-Sayed, A., A Sultan, M., M Taha, E.S. (2022). Compared study between the use of letrozole and methotrexate for the medical treatment of early suspicious undisturbed tubal ectopic pregnancy. *Al-Azhar Medical Journal*, 51, 851–860. doi: 10.21608/amj.2022.230453.
15. Herbst, R.S., Fukuoka, M., Baselga, J. (2004). Gefitinib – A Novel Targeted Approach to Treating Cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(12), 956–965. doi: 10.1038/nrc1506.
16. Onn, A., Tsuboi, M., Thatcher, N. (2004). Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer: A Perspective on the Recent Advances and the Experience with Gefitinib. *British Journal of Cancer*, 91(2), 11–17. doi: 10.1038/sj.bjc.6602062.
17. Nilsson, U.W., Johns, T.G., Wilmann, T., Kaitu'u-Lino, T., Whitehead, C., Dimitriadis, E., Menkhurst, E., Saglam, B., Gao, Y., Greenall, S.A., et al. (2013). Effects of Gefitinib, an Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor, on Human Placental Cell Growth. *Obstetrics & Gynecology*, 122(4), 737–744. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a1ba56.
18. Su, A.I., Cooke, M.P., Ching, K.A., Hakak, Y., Walker, J.R., Wiltshire, T., Orth, A.P., Vega, R.G., Sapinoso, L.M., Moqrich, A., et al. (2002). Large-Scale Analysis of the Human and Mouse Transcriptomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(7), 4465–4470. doi: 10.1073/pnas.012025199.
19. Wu, C., Orozco, C., Boyer, J., Leglise, M., Goodale, J., Batalov, S., Hodge, C.L., Haase, J., Janes, J., Huss, J.W., et al. (2009). BioGPS: An Extensible and Customizable Portal for Querying and Organizing Gene Annotation Resources. *Genome Biology*, 10, R130. doi: 10.1186/gb-2009-10-11-r130.
20. Skubisz, M.M., Horne, A.W., Johns, T.G., Nilsson, U.W., Duncan, W.C., Wallace, E.M., Critchley, H.O.D., Tong, S. (2013). Combination Gefitinib and Methotrexate Compared with Methotrexate Alone to Treat Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 122(4), 745–751. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a14cfb.
21. Skubisz, M.M., Tong, S., Doust, A., Mollison, J., Johns, T.G., Neil, P., Robinson, M., Bhattacharya, S., Wallace, E., Krzys, N., et al. (2018). Gefitinib and Methotrexate to Treat Ectopic Pregnancies with a Pre-Treatment Serum HCG 1000–10,000 IU/L: Phase II Open Label, Single Arm Multi-Centre Trial. *eBioMedicine*, 33, 276–281. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.06.017.

22. Long, Y., Zhu, H., Hu, Y., Shen, L., Fu, J., Huang, W. (2020). Interventions for non-tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020:CD011174. doi: 10.1002/14651858.cd011174.pub2.
23. Horne, A.W., Skubisz, M.M., Tong, S., Duncan, W.C., Neil, P., Wallace, E.M., Johns, T.G. (2014). Combination Gefitinib and Methotrexate Treatment for Non-Tubal Ectopic Pregnancies: A Case Series. *Human Reproduction*, 29(7), 1375–1379. doi: 10.1093/humrep/deu091.
24. May, J., Duncan, C., Mol, B., Bhattacharya, S., Daniels, J., Middleton, L., Hewitt, C., Coomarasamy, A., Jurkovic, D., Bourne, T., et al. (2018). A Multi-Centre, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomised Trial of Combination Methotrexate and Gefitinib versus Methotrexate Alone to Treat Tubal Ectopic Pregnancies (GEM3): Trial Protocol. *Trials*, 19, 643. doi: 10.1186/s13063-018-3008-6.
25. Hsiue, E.H.-C., Lee, J.-H., Lin, C.-C., Yang, J.C.-H. (2016). Safety of Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(7), 993–1000. doi: 10.1080/14740338.2016.1192605.
26. Cohen, M.H., Williams, G.A., Sridhara, R., Chen, G., McGuinn, W.D., Morse, D., Abraham, S., Rahman, A., Liang, C., Lostritto, R., et al. (2004). United States Food and Drug Administration Drug Approval Summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) Tablets. *Clinical Cancer Research*, 10(4), 1212–1218. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0564.
27. Kaijima, H., Osada, H., Kato, K., Segawa, T., Takehara, Y., Teramoto, S., Kato, O. (2006). The Efficacy and Safety of Managing Ectopic Pregnancies with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injections of Absolute Ethanol. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 23(6), 293–298. doi: 10.1007/s10815-006-9037-1.
28. Osada, H., Teramoto, S., Kaijima, H., Segawa, T., Nagaishi, M., Shozu, M., Kato, K. (2020). Managing Ectopic Pregnancies by Targeting Chorionic Villi with a Transvaginal Injection of Ethanol into the Lacunar Space. *Biomedicines*, 8(7), 202. doi: 10.3390/biomedicines8070202.
29. Kakinuma, T., Kakinuma, K., Matsuda, Y., Ohwada, M., Yanagida, K., Kaijima, H. (2022). Ultrasound-guided local ethanol injection for fertility-preserving cervical pregnancy accompanied by fetal heartbeat: Two case reports. *World Journal of Clinical Cases*, 10(11), 3587–3592. doi: 10.12998/wjcc.v10.i11.3587.
30. Liu, C., Jiang, H., Ni, F., Liu, Y., Zhang, W., Feng, C. (2019). The Management of Heterotopic Pregnancy with Transvaginal Ultrasound-Guided Local Injection of Absolute Ethanol. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 8(4), 149–154. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_4_19.
31. Lu, F., Liu, Y., Tang, W. (2019). Successful Treatment of Cesarean Scar Pregnancy with Transvaginal Injection of Absolute Ethanol around the Gestation Sac via Ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth*, 19(1), 312. doi: 10.1186/s12884-019-2468-3.
32. Kakinuma, T., Kakinuma, K., Matsuda, Y., Yanagida, K., Kaijima, H., Ohwada, M. (2021). Successful conservative treatment of cesarean scar ectopic pregnancy with local injections of absolute ethanol. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, 10(2), 132–134. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_125_19.
33. Osada, H., Teramoto, S., Kaijima, H., Segawa, T., Miyauchi, O., Nagaishi, M., Shozu, M., Kato, K., Gomel, V. (2019). A Novel Treatment for Cervical and Cesarean Section Scar Pregnancies by Transvaginal Injection of Absolute Ethanol to Trophoblasts: Efficacy in 19 Cases. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 26(1), 129–134. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.021.
34. Godin, P.-A., Bassil, S., Donnez, J. (1997). An Ectopic Pregnancy Developing in a Previous Caesarian Section Scar. *Fertility and Sterility*, 67(2), 398–400. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81930-9.
35. Agarwal, N., Gainer, S., Chopra, S., Rohilla, M., Prasad, G., Jain, V. (2021). The Management of Scar Ectopic: A Single-Center Experience. *Cureus*, 13(6), e15881. doi: 10.7759/cureus.15881.
36. Petousis, S. (2015). Conservative Management of Cervical Pregnancy with Intramuscular Administration of Methotrexate and KCl Injection: Case Report and Review of the Literature. *World Journal of Clinical Cases*, 3(1), 81. doi: 10.12998/wjcc.v3.i1.81.

УДК 616.127-002-071+615.361+615.324+576.5

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.4>

ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ БЕЗКЛІТИННИХ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ТКАНИНАХ СЕРЦЯ НА МОДЕЛІ АУТОІМУННОГО МІОКАРДИТУ

Гладких Федір Володимирович,
доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»,
старший науковий співробітник
Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України»;
докторант медичного факультету
Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна
ORCID: 0000-0001-7924-4048

Міокардит є однією з основних причин гострої та хронічної серцевої недостатності, несприятливого ремоделювання шлуночків і прогресування дилатаційної кардіоміопатії, небезпечних для життя аритмій і раптової серцевої смерті. Аутоімунний міокардит (АІМ) може виникнути як ізольований стан, в якому основним (і зазвичай єдиним) органом-мішенню є серце. Основними терапевтичними підходами до лікування хворих на АІМ сьогодні виступають імуносупресивна та протівірусна терапія.

Мета роботи – охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС), а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) на антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця за аутоімунного міокардиту в щурів.

Експериментальні дослідження проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г у відповідності до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. АІМ моделювали за методикою Г.П. Павленко. Безклітинні біологічні засоби вводили внутрішньом'язово (в/м), з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 14, 17, 20, 23 та 26-й дні експерименту. У ролі референс-препарату вибрано інгібітор реполяризації міокарда з α та β -блокувальною дією – кордарон у дозі 10 мг/кг. На 28-й день експерименту тварин виводили з експерименту, екстирпували серце з грудної клітки та визначали вміст реактантів з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) й активність каталази в гомогенаті.

Дослідження показало, що на 28-й день експерименту в щурів зі змодельованим АІМ відмічалась активна перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ТБК-РП у тканинах міокарда на 56,9% відносно показників інтактних щурів, що становило, відповідно, $16,2 \pm 0,9$ мкмоль/кг тканини. Гіперактивація ПОЛ у тканинах міокарда на тлі АІМ супроводжувалась виснаженням компенсаторних механізмів, на що вказувало зниження активності каталази на 34,2% відносно показників інтактних тварин. Введення досліджуваних безклітинних біологічних засобів призвело до статистично вірогідного зниження вмісту ТБК-РП у тканинах міокарда щурів зі змодельованим АІМ, що перевищувало за ефективністю референс-препарат кордарон, досліджуваний показник на тлі застосування якого знизився на 12,4% відносно показників нелікованих тварин. За значенням вмісту ТБК-РП відносно показників нелікованих тварин досліджувані біологічні препарати можна розташувати в такій послідовності: КС-МСК (32,7%) > КЕС (29,2%) > КЕП (23,9%). Найвиразніші антиоксидантні властивості відзначено на тлі введення КС-МСК. Так, активність каталази в щурів з АІМ, яким вводили КС-МСК, статистично вірогідно ($p = 0,03$) зросла на 40,0% відносно показників тварин контрольної групи і становила $2,5 \pm 0,2$ мкат/кг тканини. Інтегральне оцінювання антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу в тканинах серця на моделі АІМ показало, що досліджувані безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби за виразністю зростання антиоксидантно-прооксидантного індексу відносно показників тварин контрольної групи (АІМ без лікування) можна розташувати в такій послідовності: КС-МСК (+100,0%) > КЕП (+65,7%) > КЕС (+49,9%).

Ключові слова: аутоімунні захворювання, аутоімунний міокардит, кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

Fedir Hladkykh. Characterization of the effect of cell-free cryopreserved biological agents on antioxidant-prooxidant homeostasis in heart tissues in a model of autoimmune myocarditis

Myocarditis is one of the main causes of acute and chronic heart failure, adverse ventricular remodeling and progression of dilated cardiomyopathy, life-threatening arrhythmias, and sudden cardiac death. Autoimmune myocarditis (AIM) can occur as an isolated condition in which the heart is the main (and usually the only) target organ. Immunosuppressive and antiviral therapy are currently the main therapeutic approaches to the treatment of patients with AIM.

The aim of the work is to characterize the effect of cryoextract of the placenta (CEP), cryoextract of the spleen (CES), as well as the conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM) on antioxidant-prooxidant homeostasis in heart tissues with autoimmune myocarditis in rats.

Experimental studies were conducted on 42 male shuras weighing 200–220 g in accordance with the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration of the World Medical Association. AIM was modeled according to the method of Pavlenko H.P. Cell-free biological agents were administered intramuscularly (in/m), with an interval of 2 days (a total of 5 injections), respectively, on days 14, 17, 20, 23 and 26 of the experiment. Cordarone, a myocardial repolarization inhibitor with α and β -blocking action at a dose of 10 mg/kg, was chosen as a reference drug. On the 28th day of the experiment, the animals were removed from the experiment, the heart was excised from the chest, and the content of reactants with 2-thiobarbituric acid (TBA-RP) and catalase activity in the homogenate were determined.

The study showed that on the 28th day of the experiment in rats with simulated AIM, activation of lipid peroxidation (LPO) was noted, which was indicated by a statistically significant ($p < 0.001$) increase in the content of TBA-RP in myocardial tissues by 56.9% compared to the indicators of intact rats, which was $16.2 \pm 0.9 \mu\text{mol/kg}$ tissue, respectively. Hyperactivation of LPO in myocardial tissues and the background of AIM was accompanied by exhaustion of compensatory mechanisms, which was indicated by a decrease in catalase activity by 34.2% compared to the parameters of intact animals. The introduction of the studied cell-free biological agents led to a statistically significant decrease in the content of TBA-RP in the myocardial tissues of rats with simulated AIM, which exceeded the reference drug cordarone in terms of effectiveness, the studied indicator against the background of which application decreased by 12.4% compared to the indicators of untreated animals. According to the value of TBA-RP content relative to the parameters of untreated animals, the studied biological preparations can be placed in the following order: MSC-CM (32.7%) > CES (29.2%) > CEP (23.9%). The most pronounced antioxidant properties were noted against the background of the introduction of MSC-CM. Thus, the activity of catalase in rats with AIM injected with KS-MSC statistically significantly ($p = 0.03$) increased by 40.0% compared to the indicators of animals of the control group and amounted to $2.5 \pm 0.2 \mu\text{cat/kg}$ of tissue. An integral assessment of antioxidant-prooxidant homeostasis in heart tissues on the AIM model showed that the studied cell-free cryopreserved biological agents can be arranged in the following sequence according to the expressiveness of the increase in the antioxidant-prooxidant index relative to the indicators of animals of the control group (AMI without treatment): MSC-CM (+100.0%) > CEP (+65.7%) > CES (+49.9%).

Key words: autoimmune diseases, autoimmune myocarditis, placenta cryoextract, spleen cryoextract, conditioned medium of mesenchymal stem cells.

Вступ. За визначенням Міжнародного товариства та Федерації кардіологів Всесвітньої організації охорони здоров'я, міокардити – це група запальних захворювань серцевого м'яза на тлі відсутності гострої або хронічної ішемічної хвороби серця, які діагностуються за встановленими гістологічними, імунологічними та імуногістохімічними критеріями [1]. Міокардит є однією з основних причин гострої та хронічної серцевої недостатності, несприятливого ремоделювання шлуночків і прогресування дилатаційної кардіоміопатії, небезпечних для життя аритмій і раптової серцевої смерті [2].

Аутоімунний міокардит (далі – АІМ) може виникнути як ізольована патологія, в якій основним (і зазвичай єдиним) органом-мішенню є серце. Як правило, це гігантоклітинний міокардит і деякі випадки еозинофільного міокардиту, не пов'язаного з периферичною гіпереозинофілією. Крім того, деякі системні аутоімунні захворювання можуть вражати тканини серця, породжуючи міокардит у контексті більш широкого аутоімунного явища. Захворюванням, найбільш сильно пов'язаним із розвитком міокардиту, є системний червоний вовчак, але воно також може виникнути у зв'язку з синдромом Шегрена, васкулітом або поліміозитом [3].

Важливо зауважити, що швидкість прогресування міокардиту до незворотного ураження тканини різна в залежності від етіології. З іншого боку, незважаючи на те, що причини, тригери та початкові імунологічні рушійні сили можуть бути різними, клінічні та гістологічні характеристики стадії дилатаційної кардіоміопатії подібні для всіх типів і причин міокардиту [4].

Аутоімунітет характеризується високою антигенспецифічною імунною відповіддю, але активація вродженої відповіді необхідна для стимуляції адаптивної відповіді. Його важливість у контексті АІМ була продемонстрована тим фактом, що експериментальні моделі вказаної патології вимагають використання коад'ювантів (наприклад, повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ)) і неспецифічної стимуляції патогенно-асоційованими молекулярними структурами, що забезпечуються антигенами *Mycobacterium*. Важливо, що коад'ювантне зараження повинно здійснюватися одночасно з експозицією серцевих власних антигенів, щоб створити серцево-специфічний стійкий аутоімунітет [3].

Міокардит характеризується рекрутуванням прозапальних клітин у серцевому м'язі, апоптозом кардіоміоцитів і підвищенням вмісту активних форм кисню через гіперактивацію перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Клітини, рекруто-

вані імунною системою до міокарда, сприяють секреції факторів росту і цитокінів в інтерстиціальному та позаклітинному просторах. Зокрема, в багатьох роботах підкреслюється внесок імунних клітин, як-от моноцити або макрофаги та Т-лімфоцити, до серцево-судинних захворювань. Наприклад, клітини Th1 є основним джерелом прозапальних медіаторів IL-2, IFN- γ і TNF- α , тоді як Th17 є основним джерелом IL-17. Це прозапальне макрооточення призводить до активації запальних сигналів, таких як TLRs і NF- κ B, які посилюють ураження міокарда [5].

Основними терапевтичними підходами до лікування хворих на АІМ сьогодні виступають імуномодуляція (імуносупресія) та противірусна терапія [1]. Саме тому нашу увагу як потенційні високоактивні біопрепарати з імуномодельючими властивостями привернули безклітинні кріоекстракти селезінки (КЕС) та плаценти (КЕП), а також кондиціоноване середовище (КС) мезенхімальних стовбурових клітин (МСК).

Мета дослідження – охарактеризувати вплив кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища МСК на антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця на моделі аутоімунного міокардиту.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено на 42 щурах-самцях масою 200–220 г у відповідності до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. АІМ моделювали за методикою Г.П. Павленко [7] шляхом внутрішньочеревного (в/о) введення щурам кардіотропної антигенної суміші, яка складалась з ПАФ (*Thermo Fisher Scientific, США*) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенного серця у співвідношенні 1:4. Серця гомогенізували у 0,9% розчині NaCl з розрахунку 1 мл/100 мг, центрифугували впродовж 5 хв при 1000 об./хв., відбирали супернатант та змішували з ПАФ. Отриману кардіотропну антигенну суміш вводили щурам 4 рази впродовж 14 днів (з інтервалом 3 дні) по 1,0 мл/кг маси тіла (на 1, 5, 9 та 13-й дні експерименту) [8; 9; 10]. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби вводили внутрішньом'язово (в/м), з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 14, 17, 20, 23 та 26-й дні експерименту. У ролі референс-препарату вибрано інгібітор реполяризації міокарда з α та β -блокувальною дією – кордарон у дозі 10 мг/кг [10], який вводили в/м за аналогічною схемою.

Дослідження ефективності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів проведені на 42 щурах, рандомізованих на 6 груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 2-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АІМ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 13 та 26-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26-й дні експерименту в/м вводили референс-препарат кордарон у дозі 10 мг/кг [10];

IV – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26-й дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [11];

V – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26-й дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [12];

VI – щури зі змодельованим АІМ (n=7), яким на 14, 17, 20, 13 та 26-й дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [13; 14].

На 28-й день експерименту тварин виводили з експерименту та екстирпували серце з грудної клітки. Для отримання гомогенату тканини серця промивали холодним (+4 °C) ізотонічним 1,15% розчином KCl та гомогенізували за 3000 об/хв (тефлон-скло) у середовищі буферного розчину за співвідношення 1:10 (маса/об'єм: наважка 250 мг + 2,25 мл 1,15% розчину KCl), отримуючи 10,0% гомогенат.

Вміст реактивів з 2-тіобарбітуровою кислотою (ТБК-РП) у тканинах міокарда визначали спектрофотометрично за методом Asakawa T. et al. за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та розраховували за показниками оптичної щільності, визначеної за світлопоглинанням за довжини хвилі $\lambda = 535$ нм, урахувавши коефіцієнт молярної екстинції забарвленого в червоний колір комплексу, який дорівнює $1,56 \times 10^5$ моль⁻¹/см⁻¹ [15].

Активність каталази визначали спектрофотометрично за методом М.А. Корольок та співаторів за світлопоглинанням за довжини хвилі $\lambda = 410$ нм. Метод ґрунтується на здатності каталази розкладати H₂O₂ та утворювати стійкий комплекс жовтого кольору з амоній молібдатом (4,0% – 1,0 мл), який додають для зупинки реакції H₂O₂ з каталазою [16].

Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) визначали за формулою: АПІ = (Активність каталази $\times$ 100) / Вміст ТБК-РП.

Статистичне оброблення одержаних результатів проведено з використанням при-

кладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel». Оцінювання характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. За нормального розподілу незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. Цифрові дані в разі нормального розподілу величин наведено у вигляді « $M \pm m$ » ($M \pm SE$), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного, або M (95% ДІ:), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал [17; 18; 19].

Результати дослідження та їх обговорення.

Рекрутування запальних клітин визначають як одну з найважливіших характеристик АІМ, що супроводжується зниженням скоротливої функції серця. Повний механізм АІМ з'ясований не до кінця, але підвищене вивільнення медіаторів запалення та окислювальний стрес є важливими факторами захворювання [5].

Дослідження показало, що на 28-й день експерименту в щурів зі змодельованим АІМ відзначалась активація ПОЛ, на що вказувало статистично вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту ТБК-РП у тканинах серця на 56,9% відносно показників інтактних щурів, що становило, відповідно, $16,2 \pm 0,9$ мкмоль/кг тканини (табл. 1). Порушення окислювально-відновного гомеостазу спричинені накопиченням окислювальних молекул через надмірне виробництво або втрату здатності клітин до відновлення. Перекиси ліпідів проявляють свою токсичну дію за допомогою двох основних механізмів. Оскільки ліпіди відповідають за підтримку цілісності клітинних мембран, інтенсивне ПОЛ змінює склад, структуру та динаміку ліпідних мембран. Будучи високореактивними сполуками, пероксиди ліпідів також здатні поширювати подальше утворення активних форм кисню або розкладатися на реакційноздатні сполуки, здатні зшивати ДНК і білки, змінюючи таким чином їх структуру, активність і фізичні властивості [20].

Установлено, що гіперактивація ПОЛ у тканинах міокарда та тлі АІМ супроводжувалась виснаженням компенсаторних механізмів, на що вказувало зниження активності каталази на 34,2% відносно показників інтактних тварин (див. табл. 1). Каталаза є добре вивченим ферментом, який відіграє важливу роль у захисті клітин від токсичної дії перекису водню [21].

Зниження активності каталази та підвищення вмісту ТБК-РП призвели до статистично вірогід-

ного ($p = 0,03$) зниження значення АПІ на 59,3% відносно показників інтактних щурів, що становило, відповідно, $11,4 \pm 1,5$ од. (див. табл. 1).

Введення досліджуваних безклітинних кріо-консервованих біологічних засобів призвело до статистично вірогідного зниження вмісту ТБК-РП у тканинах міокарда щурів зі змодельованим АІМ, що перевищувало за ефективністю референс-препарат кордарон, досліджуваний показник на тлі застосування якого знизився на 12,4% відносно показників нелікованих тварин. За здатністю пригнічувати ПОЛ у міокарді (за значенням вмісту ТБК-РП відносно показників нелікованих тварин) досліджувані біологічні препарати можна розташовувати в такій послідовності: КС-МСК (32,7%) > КЕС (29,2%) > КЕП (23,9%).

Дослідження активності каталази в тканинах міокарда щурів з АІМ показало, що на 28-й день експерименту в щурів, яким вводили кордарон, та в щурів, яким вводили КЕП, відзначалось рівнозначне підвищення активності досліджуваного антиоксидантного ферменту на 20,0% відносно показників тварин контрольної групи (див. табл. 1). Введення КЕС проявляло нижчу здатність до підтримки активності каталази в тканинах міокарда. Найвиразніші антиоксидантні властивості відзначені на тлі введення КС-МСК. Так, активність каталази в щурів з АІМ, яким вводили КС-МСК, статистично вірогідно ($p = 0,03$) зросла на 40,0% відносно показників тварин контрольної групи та становила $2,5 \pm 0,2$ мкат/кг тканини (див. табл. 1).

Отримані експериментальні дані узгоджуються з висновками R. Stavelly та співавторів (2020 р.), що МСК проявляють антиоксидантні властивості в різних тваринних моделях захворювань. Антиоксидантні ефекти МСК включають пряме поглинання вільних радикалів, стимулювання ендогенного антиоксидантного захисту, імуномодуляцію через пригнічення активних форм кисню, зміну мітохондріальної біоенергетики та передачу функціональних мітохондрій пошкодженим клітинам. Модуляція окислювально-відновного середовища та окислювального стресу за допомогою МСК може опосередковувати їх протизапальні та цитопротекторні властивості й може запропонувати пояснення різноманітності моделей захворювань, що піддаються лікуванню за допомогою МСК, і того, як ці механізми можуть зберігатися між видами [22].

Інтегральне оцінювання антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу в тканинах серця на моделі АІМ показало, що досліджувані безклі-

Таблиця 1
Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та кордарону на антиоксидантно-прооксидантний гомеостаз у тканинах серця шурів з аутоімунним міокардитом на 28-й день експерименту ($M \pm m$, 95 % ДІ, $n=42$)

Умови експерименту						
Досліджувані показник, одиниці вимірювання	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група
	Інтактні щури	Контроль (АІМ без лікув.)	АІМ + кордарон	АІМ + КЕП	АІМ + КЕС	АІМ + КС-МСК
n	7	7	7	7	7	7
Вміст ТБК-РП, мкмоль / кг тканини	10,3±0,6 (95 % ДІ: 9,2–11,4)	16,2±0,9 (95 % ДІ: 14,4–17,9) $p_1 < 0,001$ [56,9%]	14,1±1,2 (95 % ДІ: 11,9–16,4) $p_2 = 0,2$ [12,4%]	12,3±1,1 (95 % ДІ: 10,2–14,4) $p_2 < 0,001$ [23,9%] $p_3 = 0,2$ [13,1%]	11,4±0,8 (95 % ДІ: 9,8–13,0) $p_2 = 0,002$ [29,2%] $p_3 = 0,08$ [19,2%]	10,9±0,7 (95 % ДІ: 9,5–12,2) $p_2 < 0,001$ [32,7%] $p_3 = 0,03$ [23,2%]
Активність каталази, мкат / кг тканини	2,7±0,5 (95 % ДІ: 1,7–3,8)	1,8±0,2 (95 % ДІ: 1,4–2,1) $p_1 = 0,1$ [34,2%]	2,1±0,2 (95 % ДІ: 1,7–2,6) $p_2 = 0,3$ [20,0%]	2,1±0,3 (95 % ДІ: 1,6–2,7) $p_2 = 0,1$ [20,0%] $p_3 = 1$ [0%]	2,0±0,3 (95 % ДІ: 1,4–2,6) $p_2 = 0,6$ [12,0%] $p_3 = 0,7$ [6,7%]	2,5±0,2 (95 % ДІ: 2,1–2,9) $p_2 = 0,03$ [40,0%] $p_3 = 0,3$ [16,7%]
Антиоксидантно-прооксидантний індекс (АІІ)	28,0±6,0 (95 % ДІ: 16,3–39,8)	11,4±1,5 (95 % ДІ: 8,5–14,3) $p_1 = 0,03$ [59,3%]	16,2±2,5 (95 % ДІ: 11,3–21,2) $p_2 = 0,1$ [42,2%]	18,9±3,4 (95 % ДІ: 12,2–25,6) $p_2 = 0,1$ [65,7%] $p_3 = 0,5$ [16,5%]	17,1±2,0 (95 % ДІ: 13,1–21,1) $p_2 = 0,04$ [49,9%] $p_3 = 0,8$ [5,4%]	22,8±0,9 (95 % ДІ: 21,0–24,6) $p_2 < 0,001$ [100%] $p_3 = 0,03$ [40,6%]

Примітки. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
Індексами $1, 2, 3$ вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

тинні кріоконсервовані біологічні засоби за виразністю зростання АПІ відносно показників тварин контрольної групи (АІМ без лікування) можна розташувати в такій послідовності: КС-МСК (+100,0%) > КЕП (+65,7%) > КЕС (+49,9%).

Висновки:

1. Моделювання аутоімунного міокардиту в щурів призводить до активації перекисного окислення ліпідів та виснаження антиоксидантної системи в тканинах міокарда, на що вказувало підвищення вмісту ТБК-РП на 56,9% ($p < 0,001$) та зниження активності каталази на 34,2% ($p = 0,1$).

2. Застосування безклітинних біологічних засобів супроводжувалось відновленням функціонування антиоксидантної системи в тканинах

міокарда на тлі аутоімунного міокардиту. За значенням інтегрального показника стану антиоксидантно-прооксидантного гомеостазу а тканинах серця досліджувані терапевтичні агенти розташувались у такій послідовності: КС-МСК ($22,8 \pm 0,9$) > КЕП ($18,9 \pm 3,4$) > КЕС ($17,1 \pm 2,0$) > кордарон ($16,2 \pm 2,5$).

Перспективи подальших досліджень. Дані про виразні антиоксидантні властивості досліджуваних безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у разі аутоімунного міокардиту в щурів є підґрунтям подальших поглиблених досліджень механізмів кардіопротективної активності вказаних засобів на моделі аутоімунного процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гладких Ф. В. Імунопатологічні аспекти етіопатогенезу міокардиту. Український кардіологічний журнал. 2024. № 31 (1). С. 103–12. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>
2. Grzechocińska J., Tymińska A., Giordani A. S., Wyśńska J., Ostrowska E., Baritussio A., Caforio A. L. P., Grabowski M., Marcolongo R., Ozierański, K. Immunosuppressive Therapy of Biopsy-Proven, Virus-Negative, Autoimmune/Immune-Mediated Myocarditis-Focus on Azathioprine: A Review of Existing Evidence and Future Perspectives. *Biology*. 2023. № 12 (3). P. 356. <https://doi.org/10.3390/biology12030356>.
3. Bracamonte-Baran, W., Čiháková, D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017. № 1003. P. 187–221. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_10.
4. Root-Bernstein R., Fairweather D. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *Journal of theoretical biology*. 2015. № 375. P. 101–123. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>.
5. Interdonato L., Impellizzeri D., D'Amico R., Cordaro M., Siracusa R., D'Agostino M., Genovese T., Gugliandolo E., Crupi R., Fusco R., Cuzzocrea, S., Di Paola R. Modulation of TLR4/NFκB Pathways in Autoimmune Myocarditis. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2023. № 12 (8). P. 1507. <https://doi.org/10.3390/antiox12081507>.
6. Стефанов О. В., ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ: Авіцена. 2001. 527 с.
7. Pavlenko H. P. Free radical, antioxidant, and hemocoagulation processes are normal in experimental heart pathology and their limitation by a peptide bioregulator. Dissertation abstract. Kharkiv. 1993. 20 p.
8. Fontes J. A., Barin J. G., Talor M. V., Stickel N., Schaub J., Rose N. R., Cihakova D. Complete Freund's adjuvant induces experimental autoimmune myocarditis by enhancing IL-6 production during initiation of the immune response. *Immunity, Inflammation and Disease*. 2017. № 5(2). P. 163–176. <https://doi.org/10.1002/iid3.155>.
9. Root-Bernstein R., Fairweather D. Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *Journal of Theoretical Biology*. 2015. № 375. P. 101–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>
10. Джигалюк О. В., Степанюк Г. І., Заїчко Н. В., Коваленко С. І., Шабельник К. П. Характеристика впливу 4-[4-оксо-4Н-хіназолін-3-іл] бензойної кислоти (ПК-66) на перебіг адреналінової міокардіодистрофії в щурів за даними біохімічних досліджень. Медична та клінічна хімія. 2016. № 18 (4). С. 16–22. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249>.
11. Шепітько В. І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів: дис. ... док. мед. н.: спец. 14.01.35 – Кріомедицина, Харків, 2004. 326 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>.
12. Беспалова І. Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят: дис. ... канд. біол. н.: спец. 03.00.19 – Кріобіологія, Харків, 2016. 162 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>.
13. Golubinskaya P. A., Sarycheva M. V., Dolzhikov A. A., Bondarev V. P., Stefanova M. S., Soldatov V. O., Nadezhdin S. V., Korokin M. V., et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020. № 8 (6). P. 416–425. <https://doi.org/10.1916/3/2307-9266-2020-8-6-416-425>.
14. Глоба В. Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції. спец. 222 – Медицина, Харків, 2021. 156 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
15. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*. 1980. № 15 (3). P. 137–140.
16. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*. 1984. № 105. P. 121–126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3).

17. Zar J. H. Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood. 2014; 960 p.
18. Tripathy J. P. Secondary data analysis: ethical issues and challenges. *Iranian Journal of Public Health*. 2013. № 42 (12). P. 1478–1479.
19. Yan F., Robert M, Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017. № 9 (5). P. 157–163.
20. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017. № 482 (3). P. 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>.
21. Kodydková J., Vávrová L., Kocík M., Žák, A. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia biologica*. 2014. № 60 (4). P. 153–167.
22. Stavely R., Nurgali, K. The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy. *Stem cells translational medicine*. 2020. № 9 (9). P. 985–1006. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0446>.

REFERENCES

1. Hladkykh, F. V. (2024). Immunopatohichni aspekty etiopatogenezu miokardytu [Immunopathological aspects of etiopathogenesis of myocarditis]. *Ukrainian Journal of Cardiology*, 2024, 31 (1), 103–112, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112> [In Ukrainian].
2. Grzechocińska, J., Tymieńska, A., Giordani, A. S., Wyśńska, J., Ostrowska, E., Baritussio, A., Caforio, A. L. P., Grabowski, M., Marcolongo, R., & Ozierański, K. (2023). Immunosuppressive Therapy of Biopsy-Proven, Virus-Negative, Autoimmune/Immune-Mediated Myocarditis-Focus on Azathioprine: A Review of Existing Evidence and Future Perspectives. *Biology*, 12(3), 356. <https://doi.org/10.3390/biology12030356>.
3. Bracamonte-Baran, W., & Čiháková, D. (2017). Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Advances in experimental medicine and biology*, 1003, 187–221. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57613-8_10.
4. Root-Bernstein, R., & Fairweather, D. (2015). Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *Journal of theoretical biology*, 375, 101–123. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>.
5. Interdonato, L., Impellizzeri, D., D'Amico, R., Cordaro, M., Siracusa, R., D'Agostino, M., Genovese, T., Gugliandolo, E., Crupi, R., Fusco, R., Cuzzocrea, S., & Di Paola, R. (2023). Modulation of TLR4/NFκB Pathways in Autoimmune Myocarditis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1507. <https://doi.org/10.3390/antiox12081507>.
6. Stefanov, O. V, ed. *Doklinichni doslizhennia likarskykh zasobiv [Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations]*. Kyiv: Avicenna. 2001, 527 p. [In Ukrainian].
7. Pavlenko, HP. Free radical, antioxidant, and hemocoagulation processes are normal in experimental heart pathology and their limitation by a peptide bioregulator. *Dissertation abstract*. Kharkiv. 1993. 20 p.
8. Fontes, J.A., Barin, J.G., Talor, M.V., Stickel, N., Schaub, J., Rose, N.R. & Cihakova, D. (2017). Complete Freund's adjuvant induces experimental autoimmune myocarditis by enhancing IL-6 production during initiation of the immune response. *Immunity, Inflammation and Disease*, 5(2), 163–176. DOI: <https://doi.org/10.1002/iid3.155>.
9. Root-Bernstein, R., Fairweather, D. (2015). Unresolved issues in theories of autoimmune disease using myocarditis as a framework. *Journal of Theoretical Biology*, 375, 101–123. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.11.022>.
10. Dzhigalyuk, O.V., Stepaniuk, G.I., Zaichko, N.V., Kovalenko, S.I., Shabelnyk, K.P. (2016). Kharakterystyka vplyvu 4-[4-okso-4H-khinazolin-3-il] benzoinoi kysloty (PK-66) na perebih adrenalinovoi miokardiodystrofii v shchuriv za danymy biokhimichnykh doslidzhen [Characteristics of the effect of 4-[4-oxo-4H-quinazolin-3-yl] benzoic acid (PK-66) on the course of epinephrine myocardiodystrophy in rats according to biochemical studies. *Medical and clinical chemistry*. *Medical and clinical chemistry*, 18(4), 16-22. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i4.7249> [In Ukrainian].
11. Shepitko, V. I. (2004). Strukturno-funktsionalni pokaznyky kriokonservovanoi pechinky i vplyv yii transplantatsii na morfofunktsionalnyi stan riadu vnutrishnikh orhaniv [Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs: dissertation]. Doctor of Medicine: special. 14.01.35 – Cryomedicine, Kharkiv, 326 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/> [In Ukrainian].
12. Bepalova, I. G. (2016). Peptydnyi sklad ta biolohichna diia ekstraktiv kriokonservovanykh frahmentiv selezinky svynei ta shkiry porosiat [Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin]: thesis. *biol. n.:* in specialty 03.00.19 – Cryobiology, Kharkiv, 162 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/> [In Ukrainian].
13. Golubinskaya, P. A., Sarycheva, M. V., Dolzhikov, A. A., Bondarev, V. P., Stefanova, M. S., Soldatov, V. O., Nadezhdin, S. V., Korokin, M. V., et al. (2020). Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*, 8 (6), 416–425. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>.
14. Globa, V. Yu. (2021). Zastosuvannia kriokonservovanykh kultur klityn ta neirotrofichnykh faktoriv pry eksperymentalnii infravezikalnii obstruktsii [Use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction]. Thesis in specialty 222 – Medicine, Kharkiv, 156 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/> [In Ukrainian].
15. Asakawa, T., Matsushita, S. (1980). Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. *Lipids*, 15 (3), 137–140.
16. Aebi, H. (1984) Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105, 121–126. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05016-3).
17. Zar, J. H. (2014). Biostatistical analysis (5 ed.). Prentice-Hall, Englewood, 960 p.

18. Tripathy, J. P. (2013). Secondary data analysis: ethical issues and challenges. *Iranian Journal of Public Health*, 42 (12), 1478–1479.
19. Yan, F., Robert, M., Li Y. (2017). Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 9 (5), 157–163.
20. Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and biophysical research communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
21. Kodydková, J., Vávrová, L., Kocík, M., & Žák, A. (2014). Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. *Folia biologica*, 60(4), 153–167.
22. Stavely, R., & Nurgali, K. (2020). The emerging antioxidant paradigm of mesenchymal stem cell therapy. *Stem cells translational medicine*, 9(9), 985–1006. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0446>.

УДК 618.39-06:616.13/.14-018.74-008.6:612.13
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.5>

ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ АБОРТОМ НА ТЛІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Дубик Людмила Василівна,
доктор філософії,
асистент кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-8307-1733

Чернецька Наталія Василівна,
доктор філософії,
асистент кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-5156-1313

Цисар Юлія Василівна,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Невиношування вагітності становить 20–25% усіх вагітностей, і тенденції до зниження рівня цієї проблеми не відзначається. Патогенез переривання вагітності ранніх термінів передбачає активацію системи гемостазу й реалізується зазвичай через патологію ендотелію судин, розвиток інфарктів плаценти, що проявляється симптомами відшарування трофобласта або хоріона. На думку дослідників, у 80% пацієнток із втратою вагітності на ранніх термінах виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції. Виявлення таких змін у жінок із самовільним перериванням вагітності в анамнезі можуть слугувати предикторами можливої загрози самовільного абортів і допомагати в проведенні запобіжних заходів, спрямованих на збереження бажаної вагітності.

Мета – оцінити зміни гемодинамічних показників у жінок із загрозовим абортів на тлі ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи. Ми обстежили 2 групи жінок. Першу (основну) групу становили 60 жінок із загрозовим викиднем, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні Чернівецького обласного перинатального центру в період з 2021 по 2022 рік. До контрольної групи увійшло 30 пацієнток із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тижнів гестації. Попередньо нами встановлене достовірне збільшення концентрації ендотеліну-1 у 3–5 разів і зниження рівня оксиду нітрогену в 1,7–2 рази й Е-селектину – у 1,3–1,6 у жінок основної групи. Ці показники слугували одними з критеріїв включення в дослідження і вказували на наявність ЕД у пацієнток основної групи.

Результати. Нами встановлено, що у жінок із загрозою самовільного викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів. Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток із загрозою переривання вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником за фізіологічної вагітності. У представниць I групи діаметр тромбоцитів, периметр, а отже, усі похідні показники – периметр, площа й об'єм – характеризувалися подібними змінами досліджуваних клітин і достовірно перевищували відповідні значення у групі контролю. Виявлені порушення в системі гемостазу свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію).

Висновок. Розвиток ендотеліальної дисфункції, зміна морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми спричиняють патологічне зниження периферичного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях, що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни.

Ключові слова: невиношування вагітності, ендотеліальна дисфункція, гемостаз, коагулограма, тромбоцити.

Liudmyla Dubyk, Natalia Chernetska, Yiliya Tsysar. Changes in hemodynamic indicators in women with threatened abortion against endothelial dysfunction

Miscarriage accounts for 20–25% of all pregnancies, and there is no tendency to decrease the level of this problem. The pathogenesis of early pregnancy loss includes the activation of the hemostasis system and is usually realized due to the pathology of the vascular endothelium, the development of placental infarctions, which is manifested by symptoms of detachment of the trophoblast or chorion. According to researchers, 80% of patients with early pregnancy loss have

hemostasiological changes that contribute to hypercoagulation. Detection of such changes of women with a history of spontaneous abortion can serve as predictors of a possible threat of spontaneous abortion and help in the implementation of preventive measures aimed at preserving the desired pregnancy.

The aim of the work was to assess changes in hemodynamic indicators in women with threatened abortion against the background of endothelial dysfunction.

Materials and methods. We examined 2 groups of women. The first (main) group consisted of 60 women with miscarriage who were undergoing inpatient treatment in the gynecological department of the Chernivtsi Regional Perinatal Center in the period from 2021–2022. The control group included 30 patients with uncomplicated pregnancies in the period of 6–12 weeks of gestation. Previously we established a reliable increase in the concentration of endothelin-1 by 3–5 times and a decrease in the level of nitric oxide by 1.7–2 times and E-selectin by 1.3–1.6 in women of the main group. These indicators served as one of the criteria for inclusion in the study and indicated the ED in patients of the main group.

Results. We found that women with a threat of miscarriage have a tendency to decrease the number of platelets. Analysis of the platelet aggregation activity of patients with a threat of early termination of pregnancy revealed a small but significant increase in platelet aggregation compared to the indicator during a physiological pregnancy. In the representatives of group I, platelet diameter, perimeter and, accordingly, all derived indicators – perimeter, area and volume – were characterized by similar changes. of the studied cells significantly exceeded the corresponding values in the control group. Identified disorders in the hemostasis system indicated an increase in blood coagulation potential (hypercoagulation).

Conclusions. The development of endothelial dysfunction, changes in the morphometric parameters of circulating platelets and coagulogram indicators cause a pathological decrease in peripheral vascular resistance in the uterine, spiral and radial arteries, which together significantly worsens the prognosis for early pregnancy.

Key words: miscarriage, endothelial dysfunction, hemostasis, coagulogram, platelets.

Вступ. У сучасному світі погляди на традиційну сім'ю змінюються з кожним роком все більше і більше. Та попри все, переважна кількість родин хочуть мати дітей. Але для багатьох з них виношування вагітності є складним завданням. Приблизно 20–25% клінічно діагностованих вагітностей завершуються перериванням вагітності [1], а загроза спонтанного раннього викидня зустрічається в 7–14% випадків [2]. Особливо актуальною дана проблема є в Україні, тому що після початку повномасштабних військових дій почала зростати кількість викиднів, передчасних пологів і мертвонароджених дітей. Тому збереження кожної вагітності має надважливе значення.

Основні причини спонтанних абортів відомі давно – хромосомні аберації, вік, спосіб життя, стрес, ожиріння, запальні захворювання статевої системи й екстрагенітальна патологія [3]. Сучасні погляди на етіологію невиношування передбачають наявність імунологічних чинників, ендокринологічних порушень, ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ін. [4]. ЕД – це стан, який характеризується спазмом судин, клітинною проліферацією, гіперкоагуляцією та прозапальним статусом [5]. Від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежать тонус судин, атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортальної системи крові, запального, оксидантного процесу [6]. Тобто на тлі ЕД відбувається активація системи гемостазу, що проявляється гіперкоагуляцією [7]. Існує клітинна модель гемостазу, яка має три послідовні фази: ініціації, посилення й поширення. Під час II фази відбувається активація тромбоцитів [8].

Мета – оцінити зміни гемодинамічних показників у жінок із загрозовим абортom на тлі ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи. Нами обстежено 2 групи жінок. Першу (основну) групу становили 60 жінок із загрозовим викиднем, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні Чернівецького обласного перинатального центру в період з 2021 по 2022 рік. До контрольної групи ввійшло 30 пацієнток із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тижнів гестації. Основними критеріями включення в основну групу були: вік 18–45 років; наявність абортів і репродуктивних втрат в анамнезі; відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. Також попередньо нами встановлено достовірне збільшення концентрації ендотеліну-1 у 3–5 разів і зниження рівня оксиду нітрогену в 1,7–2 рази та Е-селектину – у 1,3–1,6 у жінок основної групи. Такі зміни показників крові вказують на наявність дисфункції ендотелію у жінок із загрозою викидня, яка слугувала ще одним важливим критерієм включення. Не входили в дослідження вагітні з антифосфоліпідним синдромом.

Підрахунок кількості циркулюючих тромбоцитів у цілісній крові робили з використанням гематологічного автоматизованого лічильника CobasMicros 18 (Roche). Протромбіновий час визначали за методом Квіка, а кількість фібриногену – за методом Р. А. Рутберга. Морфофункціональне дослідження тромбоцитів проводили на базі комп'ютерних лазерних фазово-інтерференційних мікроскопів «Цитоскан» і TomoLab.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програм-

ного комплексу Windows, Word і Excel; пакета Statistica версії 10 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою критерію Стюдента, а за кількості спостережень менше ніж 20 застосовували непараметричний метод Вілкоксона для незалежних сукупностей. У ряді випадків для оцінки статистичної значущості відмінностей використаний критерій знаків. Для характеристики варіаційного ряду використовували середню величину (М), помилку середньої величини (m), достовірність (Р) і число досліджень (n).

Результати. Для оцінки стану гемостазу обстежених жінок ми вибрали такі показники коагулограми: кількість тромбоцитів, активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), фібриноген, протромбіновий індекс (ПТІ), агрегація тромбоцитів до колагену та морфологічний стан тромбоцитів периферичної крові. Проведені дослідження показали, що у жінок I групи спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів порівняно з рівнем за фізіологічної вагітності – $(286,3 \pm 22,2)$ Г/л (табл. 1).

Так, показником активації внутрішнього шляху згортання слугує зменшення величини АЧТЧ: з $(32,7 \pm 2,8)$ с за неускладненої вагітності – до $(28,6 \pm 1,9)$ с у пацієнток I групи.

За неускладненої ранньої вагітності рівень фібриногену становив $(2,98 \pm 0,51)$ г/л, тобто практично не відрізняючись від фізіологічного значення невагітних жінок.

Однак у разі загрози самовільного викидня цей показник досягав значення $(4,63 \pm 0,66)$ г/л, що, попри відсутність достовірного виходу за межі нормативних величин, характеризувався чіткою тенденцією до зростання (табл. 1).

Протромбіновий індекс є одним із важливих показників, який використовується для оцінки функції системи згортання крові й характеризує зовнішній шлях згортання крові. Значення ПТІ як у разі загрози самовільного викидня, так і за неускладненої вагітності мало тенденцією до збіль-

шення, однак не перевищувало максимального рівня фізіологічних величин.

Агрегація тромбоцитів – це лабораторне дослідження, що оцінює здатність тромбоцитів згрупуватися й утворити тромби. Цей тест дає змогу оцінити функціональний стан тромбоцитів і може бути корисним у дослідженні станів, пов'язаних із порушеннями згортання крові. Ми визначали агрегацію тромбоцитів до колагену й виявили незначне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником за фізіологічної вагітності.

У жінок із загрозою переривання вагітності на терміні гестації 8–12 тижнів відсоток тромбоцитів «спокою» становив $(56,0 \pm 6,4)\%$; $(27,0 \pm 5,7)\%$ клітин представлені ехіноцитами з короткими відростками (II тип); $(11,0 \pm 4,0)\%$ належать до III типу, а дегенеративно змінені клітини становили $(6,0 \pm 3,1)\%$.

Встановили, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності $(57,0 \pm 9,0)\%$ тромбоцитів представлені клітинами «спокою», $(29,0 \pm 8,3)\%$ – тромбоцитами з низьким рівнем активації (II тип). Кількість клітин із довгими відростками-«антенами» становить $(10,0 \pm 5,5)\%$ (III тип), а дегенеративно змінених (IV тип) – усього $(4,0 \pm 3,6)\%$.

Статистично значимої різниці між відсотковою кількістю морфологічних типів тромбоцитів у досліджених групах не встановлено.

Висота тромбоцитів у разі загрози самовільного викидня достовірно знижується: $(1,2 \pm 0,1)$ проти $(1,5 \pm 0,1)$ мкм за фізіологічного перебігу вагітності. Діаметр тромбоцитів у першій групі жінок статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю.

Решта показників мають пряму залежність від висоти та діаметра клітин – периметр, площа й об'єм тромбоцитів. Тому для них характерні подібні зміни. Так, у вагітних із загрозою самовільного викидня периметр досліджуваних клітин достовірно перевищував цей показник у групі контролю – $(9,1 \pm 0,4)$ мкм проти $(7,8 \pm 0,3)$ мкм відповідно (табл. 2).

Таблиця 1

Дані гемостазіологічних досліджень у жінок обстежених груп (М ± m)

Показник	I група (загроза самовільного аборт), n = 60	II група (фізіологічна вагітність), n = 30
1	2	3
Кількість тромбоцитів, Г/л	$239,5 \pm 16,5$	$286,3 \pm 22,2$
АЧТЧ, с	$28,6 \pm 1,9$	$32,7 \pm 2,8$
Фібриноген, г/л	$4,63 \pm 0,66$	$2,98 \pm 0,51$
ПТІ, %	$108,1 \pm 3,3$	$90,4 \pm 8,3$
Агрегація тромбоцитів до колагену, %	$40,2 \pm 0,3$	$39,5 \pm 0,4$

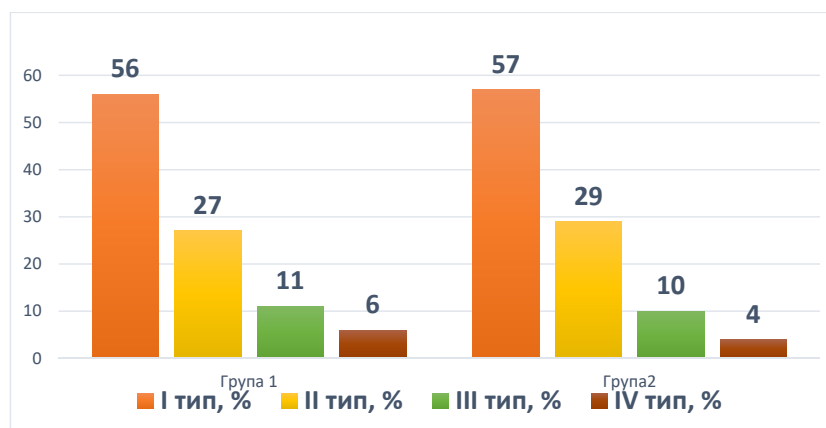


Рис. 1. Морфологічні типи тромбоцитів в обстежених жінок, %

Таблиця 2
Розмірні параметри тромбоцитів
периферичної крові жінок досліджуваних
груп (М ± m)

Показник	I група (загроза самовільного аборт), n = 60	II група (фізіологічна вагітність), n = 30
Висота, мкм	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Діаметр, мкм	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,1
Периметр, мкм	9,1 ± 0,4	7,8 ± 0,3
Площа, мкм ²	6,6 ± 0,6	4,9 ± 0,3
Об'єм, мкм ³	7,9 ± 0,9	7,4 ± 1,1

Висновки. Отже, виявлені порушення в системі гемостазу свідчать про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію), що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни. Тому встановлені нами зміни морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми на тлі ендотеліальної дисфункції у жінок у I триместрі вагітності з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом можуть бути предикторами невиношування й дадуть змогу підібрати адекватну схему лікування, спрямовану на збереження бажаної вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dubyk L., Yuzko O., Chernetska N., Kolotylo T. Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 4. P. 743–745.
2. Coomarasamy A., Gallos I.D., Papadopoulou A., Dhillon-Smith R.K. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021 May 1. № 397 (10285). P. 1668–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915095.
3. Cao C., Bai S., Zhang J., Sun X., Meng A., Chen H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. *Med Rev*. 2021. № 2 (6) P. 570–589. DOI: 10.1515/mr-2022-0030. PMID: 37724255; PMCID: PMC10471095.
4. Pei C.Z., Kim Y.J., Baek K.H. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci*. 2019. № 62. P. 212–23. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.
5. Gallo G., Volpe M. and Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front. Med*. 2022. № 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958.
6. Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L. et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019. № 15. P. 87–108. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0098-z>.
7. Mussbacher M., Schossleitner K., Kral-Pointner J.B. et al. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2022. № 24. P. 483–492. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>.
8. Стасишин О. В. Сучасний погляд на функцію системи гемостазу. *Українськи медичний часопис*. 2020. № 6 (140). URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-194994-suchasnij-poglyad-na-funktsiyu-sistemi-gemostazu.

REFERENCES

1. Dubyk, L., Yuzko, O., Chernetska, N., Kolotylo, T. (2020). Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*, 4, 743–745.
2. Coomarasamy, A., Gallos, I.D., Papadopoulou, A., Dhillon-Smith, R.K. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. (2021). *Lancet*, 397 (10285), 1668–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915095.

3. Cao, C., Bai, S., Zhang, J., Sun, X., Meng, A., Chen, H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. (2021). *Med Rev*, 2 (6), 570–589. DOI: 10.1515/mr-2022-0030. PMID: 37724255; PMCID: PMC10471095.
4. Pei, C.Z., Kim, Y.J., Baek, K.H. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. (2019). *Obstet Gynecol Sci*, 62, 212–23. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.
5. Gallo, G., Volpe, M., Savoia, C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. (2022) *Front. Med.*, 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958.
6. Jourde-Chiche, N., Fakhouri, F., Dou, L. (2019). Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 15, 87–108. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0098-z>.
7. Mussbacher, M., Schossleitner, K., Kral-Pointner, J.B. (2022). More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.*, 24, 483–492. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>.
8. Stasyshyn, O.V. (2020). Suchasnyy pohlyad na funktsiyu systemy hemostazu. *Ukrayins'ky medychnyy chasopys*, 6 (140). URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-194994-suchasnij-poglyad-na-funktsiyu-sistemi-gemostazu [in Ukrainian].

УДК 616.857-073.7:612.13
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.6>

ВЕРТЕБРАЛЬНА ГЕМОДИНАМІКА ТА РЕАКТИВНІСТЬ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦЕРВІКОГЕННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ

Калашніков Валерій Йосипович,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики науково-навчального
Інституту післядипломної освіти
ДВНЗ «Харківський національний медичний університет»
ORCID: 0000-0002-7012-1698

Стоянов Олександр Миколайович,

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри неврології та нейрохірургії
ДВНЗ «Одеський національний медичний університет»
ORCID: 0000-0002-3375-0452

Проведено клініко-доплерографічне обстеження 146 пацієнтів із цервікогенним головним болем у двох клінічних групах (1-ша група – цервікокраніалгія (ЦКА) – 82 пацієнти; 2-га група – задній симпатичний синдром Барре – Льеу (СБЛ) – 64 пацієнти). Досліджувалися показники пікової систолічної (V_s), усередненої за часом максимальної (TAMX) та кінцевої діастолічної (V_d) швидкості кровотоку в сегментах V4 хребетних (ХА), задніх (ЗМА) мозкових, та основній (ОА) артеріях, індекси реактивності на ротаційні проби з ротацією голови вліво та вправо (ІрлрРП) та навантаження зі згинанням і розгинанням (ІрзрРП). Також порівнювалися показники TAMX, ІрлрРП та ІрзрРП у групах зі сходою нестабільністю (СН), ізольованою нестабільністю (ІН), аномалією Кіммерлі (АК). Контрольна група (КГ) – 50 клінічно здорових добровольців обох статей відповідного віку. Показники кровотоку в ХА та ОА були достовірно підвищені у пацієнтів обох груп. У пацієнтів із ЦКА асиметрія кровотоку в ХА відзначалася у 25,5% випадків, вазоспазм в одній ХА – у 27,9%, вазоспазм у обох ХА – у 57,0%, вазоспазм в ОА – у 61,8%. Асиметрія кровотоку в ХА відзначалася у 39,1% пацієнтів з СБЛ, вазоспазм в одній ХА – у 51,5%, вазоспазм у обох ХА – у 32,8%, вазоспазм в ОА – у 60,9%. У пацієнтів 1-ї групи відзначалося підвищення реактивності на ротаційні навантаження. У 2-ї групі показники ІрлрРП перевищували дані 1-ї групи. У пацієнтів з СН відзначалося значне перевищення показників швидкості потоку в ХА та ОА над КГ. З ІН спостерігалася посилення швидкості кровотоку в ХА, з незначним переважанням у пацієнтів 2-ї групи. Швидкості кровотоку в пацієнтів з АК були незначно підвищені. У пацієнтів з СН відзначалася виражена гіперреактивність на функціональні навантаження з розгинанням і згинанням. У пацієнтів з ІН переважала гіперреактивність на функціональні навантаження з ротацією вправо і вліво. У групі з АК спостерігалася гіперреактивність на функціональні навантаження з розгинанням і згинанням за відносної нормореактивності на ротацію вправо та вліво.

Висновки. У групі пацієнтів із ЦКА переважають генералізовані вазоспастичні реакції. Виникнення СБЛ зумовлювалося вазоспазмом в одній ХА, а також поєднанням вазоспазму в ОА і однієї ХА. Гіперреактивність на ротаційні функціональні проби є доплерографічним критерієм ЦГБ, з найбільшою вираженістю у пацієнтів з СБЛ. У пацієнтів з СН відзначалася гіперреактивність на ротаційні проби, яка поєднувалася з вазоспазмом в обох ХА або в одній ХА та в ОА. У пацієнтів з ІН гіперреактивність за ротаційних навантажень поєднувалася з наявністю вазоспазму в одній ХА. У пацієнтів з аномалією Кіммерлі переважала гіперреактивність на проби зі згинанням і розгинанням без істотних змін вертебральної гемодинаміки.

Ключові слова: цервікогенний головний біль, вертебральна гемодинаміка, цереброваскулярна реактивність, нестабільність шийного відділу хребта, аномалія Кіммерлі.

Valeriy Kalashnikov, Oleksandr Stoyanov. Vertebral hemodynamics and reactivity of vertebral blood flow in patients with cervicogenic headache

Clinical and Doppler examination of 146 patients with cervicogenic headache (CH) in two clinical groups was carried out (group 1 – cervicocranialgia (CCA) – 82 patients; group 2 – posterior neck sympathetic Barre-Lieu syndrome (BLS) – 64 patients). The indicators of peak systolic (V_s), time-averaged maximum (TAMX) and end-diastolic (V_d) blood flow velocities in the V4 segments of the vertebral (VA), posterior (PCA) cerebral, and basilar (BA) arteries, indices of reactivity to rotary samples with rotation of the head to the left and right (IrlpRP) and loading with flexion and extension (IrfeRP). The indicators of TAMX, IrlpRP and IrfeRP were also compared in groups with stair instability (SI), isolated instability (II), Kimmerli anomaly (KA). Control group (CG) – 50 clinically healthy volunteers of both sexes of the appropriate age.

Blood flow indicators for VA and BA were significantly increased in patients of both groups. In patients with CCA, asymmetry of blood flow in the VA was noted in 25.5% of cases, vasospasm in one VA – in 27.9%, vasospasm in both

VA – in 57.0%, vasospasm in BA – in 61.8%. Asymmetry of blood flow in VA was noted in 39.1% of patients with BLS, vasospasm in one VA – in 51.5%, vasospasm in both VA – in 32.8%, vasospasm in BA – in 60.9%. In the patients of the 1st group, an increase in reactivity to rotational loads was noted. In the 2nd group, the indicators of IrlrRP exceeded the data of the 1st group. In patients with SI, there was a significant excess of flow rate indicators in VA and BA over CG. In the case of II, an increase in the blood flow rate in the VA was observed, with a slight predominance in patients of the 2nd group. Blood flow velocities were slightly elevated in patients with KA. In patients with SI, pronounced hyperreactivity to functional loads with extension and flexion was noted. Hyperreactivity to functional loads with rotation to the right and left prevailed in patients with II. Hyperreactivity to functional loads with extension and flexion was observed in the group with KA, with relative normoreactivity to rotation to the right and left.

Conclusions. In the group of patients with CCA, generalized vasospastic reactions prevail. The occurrence of BLS was due to vasospasm in one VA, as well as a combination of vasospasm in OA and one VA. Hyperreactivity to rotary functional tests is a dopplerographic criterion of CH, with the greatest expression in patients with BLS. In patients with SI, hyperreactivity to rotational tests was noted, which was combined with vasospasm in both VA or in one VA and BA. In patients with IN, hyperreactivity during rotational loads was combined with the presence of vasospasm in one VA. In patients with Kimmerli anomaly, hyperreactivity to flexion and extension tests prevailed without significant changes in vertebral hemodynamics.

Key words: cervicogenic headache, vertebral hemodynamics, cerebrovascular reactivity, instability of the cervical spine, Kimmerli anomaly.

Вступ. Біль у шиї та асоційовані з ним розлади посідають значне місце у структурі больових синдромів [1]. Цервікогенний головний біль (ЦГБ) або біль, зумовлений патологією шийного відділу хребта, зазвичай однобічний, шийно-потиличної локалізації, чітко пов'язаний із рухами в шийному відділі (повороти, нахили голови, незручна поза тощо) [2]. ЦГБ – біль, який відчувається в ділянці голови, але обумовлений патологією шийного відділу хребта. Згідно з експериментальними даними джерелами такого болю можуть бути верхні шийні синовіальні суглоби (атлантаокипітальні, латеральні атлантаоксіальні та дуговідростчасті С II–III). Найчастіше ЦГБ виникає в разі патологічних змін у шийному відділі хребта дегенеративно-дистрофічної природи (дистрофічні процеси в дисках, нестабільність шийного відділу, унковертебральні артрози), що призводять до компресії або подразнення чутливих нервових корінців, симпатичних нервів м'язів шиї та потиличної зони, що може з'явитися субстратом болю [3]. Також має значення той факт, що перемикання чутливих нейронів шийних сегментів (C1–C3) перебувають у стовбурі мозку поряд з ядром трійчастого нерва, який здійснює чутливу іннервацію обличчя та частини голови [4, 5].

Патофізіологічною основою ЦГБ є тісні зв'язки перших трьох шийних чутливих корінців із трійчастим нервом, що формують тригеміно-цервікальну систему [4]. У реалізації ЦГБ передбачається участь не тільки периферичного, а й центрального механізмів, а саме зміненої реактивності структур лімбіко-ретикулярного комплексу та дисфункції антиноцицептивного контролю [3].

У разі цервікогенного головного болю порівняно з первинними односторонніми судинними

головними болями виявляється велика вираженість дегенеративних змін і частота народження мікроаномалій розвитку, що обумовлює характерні суглобові (функціональне блокування C0–C1 з боку головного болю і C1–C2 з протилежного боку) (переважне залучення нижнього косого м'яза голови та горизонтальної порції трапецієподібного м'яза з боку головного болю) Головними клініко-діагностичними критеріями ЦГБ є: однобічний головний біль без зміни боку, біль починається в шиї, поширюючись на ділянку ока, лоб, скроню [6].

У пацієнтів з вертеброгенним генезом головного болю відмічено різке порушення кровотоку по хребетних артеріях, пов'язане з патологічними порушеннями в кістково-зв'язковому апараті шийного відділу хребта [7]. Показники гемодинаміки здебільшого мали стійкий характер асиметрії, побічно підтверджуючи вроджений генез змін у хребетних артеріях [7, 8]. Допплерографічна оцінка кровотоку магістральними артеріями голови та шиї у пацієнтів із різними типами головного болю дає змогу виявити причину походження цих болів. В основі різних типів головного болю часто лежать судинні розлади, зокрема зниження адаптивних можливостей апарату ауторегуляції мозкового кровообігу [9, 10].

У наявних публікаціях відсутні дані щодо результатів порівняльного дослідження церебральної ауторегуляції у пацієнтів із цефалгічним синдромом у структурі вертеброгенної патології (синдром Барре – Льеу, цервікокраніалгія), а також залежно від виду патології шийного відділу хребта.

Мета – дослідження вертебральної гемодинаміки та реактивності вертебрального кровотоку в пацієнтів із цервікогенним головним болем.

Матеріали та методи. Доплерографічне обстеження 146 пацієнтів із цервікогенним головним болем у віці від 18 до 44 років, у т. ч. чоловіків – 75, жінок – 71. Усі пацієнти були поділені на дві клінічні групи: 1-ша група – цервікокраніалгія (ЦКА) – 82 пацієнти; 2-га група – задній шийний симпатичний синдром Барре – Льеу (СБЛ) – 64 пацієнти. Провідним клінічним синдромом в обстежених пацієнтів був головний біль у шийно-потиличній зоні односторонньої локалізації, пов'язаний із рухами в шийному відділі хребта. Усім пацієнтам проводилася магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку та шийного відділу хребта. Усім пацієнтам проводилося клініко-неврологічне обстеження. Діагноз ставився відповідно до критеріїв діагнозу Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду. Оцінка характеристик головного болю проводилася за анкетною, що дає змогу виявити наявний у пацієнта вид головного болю, оцінити його основні якісні та кількісні характеристики, провокуючі фактори, супроводжувальні симптоми, способи лікування болю, наявність абuzuсного фактора. Дослідження церебральних артерій проводилось у триплексному режимі на ультразвуковому сканері Ultima-PA (РАДМІР, Україна). Досліджувалися показники пікової систолічної (Vs), усередненої за часом максимальної (TAMX) та кінцевої діастолічної (Vd) швидкості кровотоку в сегментах V4 хребетних (ХА), задніх (ЗМА) мозкових, та основній (ОА) артеріях. У схему дослідження ЦВР у пацієнтів з ЦГБ з урахуванням патогенетичних механізмів розвитку патології було включено дослідження індексу реактивності на ротаційні проби (ІрРП), який обчислювався окремо для навантаження з ротацією голови вліво та вправо (ІрлпРП) і навантаження зі згинанням і розгинанням. Також у кожній групі порівнювалися показники TAMX, ІрлпРП та ІрзрРП у групах зі сходою нестабільністю (1-ша група – 16 пацієнтів, 2-га група – 6 пацієн-

тів), ізольованою нестабільністю (1-ша група – 56 пацієнтів, 2-га група – 25 пацієнтів), аномалією Кіммерлі (1-ша група – 12 пацієнтів, 2-га група – 7 пацієнтів). Контрольна група (КГ) – 50 клінічно здорових добровольців обох статей відповідного віку. Статистичний аналіз та обробка матеріалу проводилася з використанням програмного пакета Statistica 6.0, відмінності з показниками КГ визнавали статистично значущими за значення $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Швидкісні показники в ЗМА у пацієнтів 1-ї групи достовірно не відрізнялися від показників КГ ($V_s = 71,6 \pm 6,1$ см/с, КГ – $69,3 \pm 9,1$ см/с; TAMX – $40,8 \pm 4,3$ см/с, КГ – $36,5 \pm 5,7$ см/с, Vd – $36,3 \pm 5,4$ см/с, КГ – $30,2 \pm 4,8$ см/с). Показники кровотоку в ХА та ОА були достовірно підвищені (ХА – $V_s = 78,3 \pm 6,1$ см/с, КГ – $63,3 \pm 6,6$ см/с, $p < 0,05$; TAMX – $49,1 \pm 5,3$ см/с, КГ – $34,7 \pm 9,1$ см/с, $p < 0,05$; Vd – $37,3 \pm 5,5$ см/с, КГ – $27,5 \pm 5,6$ см/с; ОА – $V_s = 78,7 \pm 6,2$ см/с, КГ – $68,2 \pm 5,7$ см/с; TAMX – $49,8 \pm 6,2$ см/с, КГ – $38,9 \pm 8,4$ см/с; Vd – $39,5 \pm 4,4$ см/с, КГ – $32,4 \pm 3,2$ см/с), що може вказувати на вазоспастичний характер судинних реакцій у ВББ у пацієнтів із ЦКА (табл. 1).

Незначне переважання швидкісних показників у пацієнтів 2-ї групи над показниками КГ спостерігалось у ЗМА ($V_s = 70,1 \pm 6,2$ см/с, КГ – $69,3 \pm 9,1$ см/с; TAMX – $41,6 \pm 4,2$ см/с, КГ – $36,5 \pm 5,7$ см/с, Vd – $36,3 \pm 5,4$ см/с, КГ – $30,2 \pm 4,8$ см/с). Показники кровотоку в ХА та ОА були достовірно підвищені (ХА – $V_s = 78,3 \pm 6,1$ см/с, КГ – $63,3 \pm 6,6$ см/с, $p < 0,05$; TAMX – $49,1 \pm 5,3$ см/с, КГ – $34,7 \pm 9,1$ см/с, $p < 0,05$; Vd – $37,3 \pm 5,5$ см/с, КГ – $27,5 \pm 5,6$ см/с, $p < 0,05$; ОА – $V_s = 78,7 \pm 6,2$ см/с, КГ – $68,2 \pm 5,7$ см/с; TAMX – $49,8 \pm 6,2$ см/с, КГ – $38,9 \pm 8,4$ см/с, Vd – $39,5 \pm 4,4$ см/с, КГ – $32,4 \pm 3,2$ см/с). Відмінності швидкісних показників від КГ у пацієнтів 2-ї групи були більш виражені в ХА, що узгоджується з уявленнями про патерн ірригації ХА як патогенетичний механізм роз-

Таблиця 1

Показники ЛСК в інтракраніальних артеріях вертебробазиллярного басейну у пацієнтів із цервікогенним головним болем (см/с)

	ЗМА			ХА (V4)			ОА		
	Vs	TAMX	Vd	Vs	TAMX	Vd	Vs	TAMX	Vd
1-ша група	$71,6 \pm 6,1$	$40,8 \pm 4,3$	$36,3 \pm 5,4$	$78,3 \pm 6,1^*$	$49,1 \pm 5,3^*$	$37,3 \pm 5,5$	$78,7 \pm 6,2$	$49,8 \pm 6,2$	$39,5 \pm 4,4$
2-га група	$70,1 \pm 6,2$	$41,6 \pm 4,2$	$32,7 \pm 4,5$	$80,2 \pm 6,8^*$	$54,7 \pm 6,2^*$	$39,3 \pm 4,7^*$	$79,1 \pm 6,2$	$48,5 \pm 4,4$	$40,7 \pm 5,9$
КГ	$69,3 \pm 9,1$	$36,5 \pm 5,7$	$30,2 \pm 4,8$	$63,3 \pm 6,6$	$34,7 \pm 9,1$	$27,5 \pm 5,6$	$68,2 \pm 5,7$	$38,9 \pm 8,4$	$32,4 \pm 3,2$

* $p < 0,05$

витку СБЛ. Показовими були патерни надмірної перфузії у ХА та ОА у пацієнтів обох груп, більш виражені у пацієнтів з СБЛ.

У групі пацієнтів із ЦКА асиметрія кровотоку в ХА відзначалася у 21 пацієнта (25,5%), вазоспазм в одній ХА – у 23 пацієнтів (27,9%), вазоспазм в обох ХА у 47 пацієнтів (57,0%), вазоспазм в ОА – у 51 пацієнта (61,8%). На відміну від цієї групи, асиметрія кровотоку в ХА відзначалася у 25 пацієнтів (39,1%) з СБЛ, вазоспазм в одній ХА – у 33 (51,5%), вазоспазм в обох ХА – у 21 (32,8%), вазоспазм в ОА – у 39 (60,9%).

У пацієнтів 1-ї групи відзначалося достовірне підвищення реактивності на ротаційні навантаження (ІрлпРП – $1,25 \pm 0,06$, КГ – $1,18 \pm 0,03$; ІрзрРП – $1,33 \pm 0,06$, КГ – $1,16 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Відповідь на ротаційні навантаження стала найбільш значущим патерном для пацієнтів 1-ї групи.

У 2-й групі ІрзрРП ($1,32 \pm 0,07$, КГ – $1,16 \pm 0,04$, $p < 0,05$) були близькі до результатів 1-ї групи. Відзначається значна гіперреактивність на ротацію вліво – вправо, що перевищує таку в 1-й групі (ІрлпРП – $1,28 \pm 0,04$, КГ – $1,18 \pm 0,03$; $p < 0,05$).

Нами досліджувалися показники гемодинаміки та реактивності на РП залежно від характеру структурних змін за даними функціональною рентгенографії шийного відділу хребта (табл. 2).

У пацієнтів з СН відзначалося значне перевищення показників швидкості потоку в ХА та ОА над КГ (ХА: 1-ша група – $50,4 \pm 6,2 \pm \text{см/с}$, КГ – $34,7 \pm 9,1 \text{ см/с}$; $p < 0,05$; 2-га група – $49,2 \pm 4,4 \text{ см/с}$, КГ – $34,7 \pm 9,1 \text{ см/с}$; $p < 0,05$; ОА: 1-ша група – $44,8 \pm 7,5 \text{ см/с}$, КГ – $38,9 \pm 8,4 \text{ см/с}$; 2-га група – $45,6 \pm 5,3 \text{ см/с}$, КГ – $38,9 \pm 8,4 \text{ см/с}$; $p < 0,05$). З ІН

спостерігалася посилення швидкості кровотоку в ХА, з незначним переважанням у пацієнтів 2-ї групи (1-ша група – $46,5 \pm 4,3 \text{ см/с}$, КГ – $34,7 \pm 9,1 \text{ см/с}$; 2-га група – $48,2 \pm 4,1 \text{ см/с}$, КГ – $34,7 \pm 9,1 \text{ см/с}$). Показники в ОА суттєво не відрізнялися від КГ. Дані швидкостей у пацієнтів із АК були незначно підвищені (ХА: 1-ша група – $36,2 \pm 6,3 \text{ см/с}$, КГ – $34,7 \pm 9,1 \text{ см/с}$; 2-га група – $37,6 \pm 5,2 \text{ см/с}$, КГ – $34,7 \pm 9,1 \text{ см/с}$; ОА: 1-ша група – $41,3 \pm 6,5 \text{ см/с}$, КГ – $38,9 \pm 8,4 \text{ см/с}$; 2-га група – $40,2 \pm 7,1 \text{ см/с}$, КГ – $38,9 \pm 8,4 \text{ см/с}$).

У клінічній підгрупі пацієнтів з СН відзначалася виражена гіперреактивність на функціональні навантаження з розгинанням і згинанням (1-ша група – $1,31 \pm 0,06$, КГ – $1,16 \pm 0,04$; 2-га група – $1,29 \pm 0,05$, КГ – $1,16 \pm 0,04$; $p < 0,05$) і меншою мірою на ротацію вправо і вліво (1-ша група – $1,27 \pm 0,05$, КГ – $1,18 \pm 0,03$, $p < 0,05$; 2-га група – $1,26 \pm 0,03$, КГ – $1,18 \pm 0,03$, $p < 0,05$) (табл. 3).

У пацієнтів з ІН переважала гіперреактивність на функціональні навантаження з ротацією вправо і вліво (1-ша група – $1,28 \pm 0,06$, КГ – $1,18 \pm 0,03$, $p < 0,05$; 2-га група – $1,29 \pm 0,05$, КГ – $1,18 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Показники реактивності на згинання та розгинання перевищували референтні, але не були достовірно помітні (1-ша група – $1,21 \pm 0,05$, КГ – $1,16 \pm 0,04$; 2-га група – $1,23 \pm 0,05$, КГ – $1,16 \pm 0,04$). У групі з АК спостерігалася гіперреактивність на функціональні навантаження з розгинанням і згинанням (1-ша група – $1,21 \pm 0,03$, КГ – $1,16 \pm 0,04$; 2-га група – $1,22 \pm 0,04$, КГ – $1,16 \pm 0,04$), за відносної нормореактивності на ротацію вправо та вліво (1-ша група – $1,20 \pm 0,05$, КГ – $1,18 \pm 0,03$; 2-га група – $1,21 \pm 0,04$, КГ – $1,18 \pm 0,04$).

Таблиця 2

Показники ТАМХ в артеріях вертебробазиллярного басейну в пацієнтів з СН, ІН та АК

	СН		ІН		АК	
	ХА	ОА	ХА	ОА	ХА	ОА
1-ша група	$50,4 \pm 6,2^*$	$44,8 \pm 7,5$	$46,5 \pm 4,3$	$39,8 \pm 6,3$	$36,2 \pm 6,3$	$41,3 \pm 6,5$
2-га група	$49,2 \pm 4,4^*$	$45,6 \pm 5,3$	$48,2 \pm 4,1$	$40,5 \pm 6,7$	$37,6 \pm 5,2$	$40,2 \pm 7,1$
КГ	$34,7 \pm 9,1$	$38,9 \pm 8,4$	$34,7 \pm 9,1$	$38,9 \pm 8,4$	$34,7 \pm 9,1$	$38,9 \pm 8,4$

* $p < 0,05$

Таблиця 3

Показники ІрлпРП та ІрзрРП в ОА у пацієнтів з СН, ІН та АК

	СН		ІН		АК	
	ІрлпРП	ІрзрРП	ІрлпРП	ІрзрРП	ІрлпРП	ІрзрРП
1 гр	$1,27 \pm 0,05^*$	$1,31 \pm 0,06$	$1,28 \pm 0,06^*$	$1,21 \pm 0,05$	$1,20 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,03$
2 гр	$1,26 \pm 0,03^*$	$1,29 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,05^*$	$1,23 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,04$
КГ	$1,18 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,03$	$1,16 \pm 0,04$

* $p < 0,05$

Висновки:

1. У групі пацієнтів із ЦКА переважають генералізовані вазоспастичні реакції, виникнення СБЛ зумовлювалося вазоспазмом в одній ХА, а також поєднанням вазоспазму в ОА і одній ХА.
2. Гіперреактивність на ротаційні функціональні проби є доплерографічним критерієм ЦГБ, з найбільшою вираженістю у пацієнтів з СБЛ.
3. У пацієнтів з СН відзначалася гіперреактивність на ротаційні проби, яка поєднувалася з вазоспазмом в обох ХА або в одній ХА та в ОА.
4. З ІН гіперреактивність за ротаційних навантажень поєднувалася з наявністю вазоспазму в одній ХА.
5. У пацієнтів з аномалією Кіммерлі переважала гіперреактивність на проби зі згинанням і розгинанням без істотних змін вертебральної гемодинаміки.

REFERENCES

1. Florencio, L.L., de Oliveira, A.S., Pinheiro, C.F., Will-Lemos, T., Dach, F., Fernández-de-Las-Peñas, C., & Bevilacqua-Grossi, D. (2021). Comparison of cervical muscle isometric force between migraine subgroups or migraine-associated neck pain: a controlled study. *Sci Rep*, Jul 29, 11 (1), 15434. DOI: 10.1038/s41598-021-95078-4.
2. Barmherzig, R., & Kingston, W. (2019). Occipital Neuralgia and Cervicogenic Headache: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*, Mar 19, 19 (5), 20. DOI: 10.1007/s11910-019-0937-8.
3. Fredriksen, T.A., Antonaci, F., & Sjaastad, O. (2015). Cervicogenic headache: too important to be left un-diagnosed. *J Headache Pain*, 16, 6. DOI: 10.1186/1129-2377-16-6.
4. Bogduk, N. (2014). The Neck and Headaches. *Neurol Clin*, May, 32 (2), 471–487. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2013.11.005>.
5. Nosedá, R., Melo-Carrillo, A., Nir, R.R., Strassman, A.M., & Burstein, R. (2019). Non-trigeminal nociceptive innervation of the posterior dura: implications to occipital headache. *J Neurosci*, 39, 1867–1880.
6. Antonaci, F., Ghirmai, S., Bono, G., Sandrini, G., & Nappi, G. (2001). Cervicogenic headache: evaluation of the original diagnostic criteria. *Cephalalgia*, 21, 573–583.
7. Bulut, M.D., Alpayci, M., Şenköy, E., Bora, A., Yazmalar, L., Yavuz, A., & Gülşen, İ. (2016). Decreased Vertebral Artery Hemodynamics in Patients with Loss of Cervical Lordosis. *Med Sci Monit*, 22, 495–500.
8. Kalashnikov, V.I. (2016). Cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity in patients with vertebrogenic cervicocranialgia. *INTER COLLEGAS*, 3 (4), 185–189.
9. Kalashnikov, V.I., Stoyanov, O.M., Bakumenko, I.K., Kalashnikova, I.V., & Badiuk, N.S. (2021). Reactivity of brain blood flow in patients with various types of headache. *PhOL.Archives*, 3, 235–243. <http://pharmacologyonline.silae.it> ISSN: 1827-8620.
10. Stoyanov, A.N., Kalashnikov, V.I., Vastyanov, R.S., Pulyk, A.R., Son, A.S., & Kolesnik, O.O. (2022). State of autonomic regulation and cerebrovascular reactivity in patients with headache with arterial hypertension. *Wiad Lek*, 75 (9 p2), 2233–2237. DOI: 10.36740/WLek202209210.

УДК 618.15–002–022.7:618.179]:07-08
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.7>

БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ І ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Макагонов Ігор Олександрович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0003-2382-6262

Вергун Андрій Романович,

доктор медичних наук,
доцент кафедри сімейної медицини,
антиплагіатний експерт, старший інспектор наукового відділу
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0003-0135-0048

Кульчицький Василь Володимирович,

лікар-онколог
Комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання
«Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги»,
ВП «Львівська 1-ша міська клінічна лікарня імені князя Лева»
ORCID: 0000-0002-7521-3241

Вергун Оксана Михайлівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології, трансфузіології ФПДО,
старший інспектор наукового відділу
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0002-3990-8791

Мацях Юрій Михайлович,

студент 5-го курсу медичного факультету
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0003-1386-5161

*Проведено клініко-лабораторне обстеження й комплексне лікування 70 жінок репродуктивного віку (у середньому $26,8 \pm 0,5$ року) із верифікованим діагнозом «бактеріальний вагіноз». Терапію проводили у два етапи. На першому етапі як базове лікування з метою елімінації умовно-патогенних мікроорганізмів, не характерних для цього екотипу, застосовували антисептичний засіб деквалінію хлориду у вигляді вагінальних свічок по 10 мг деквалінію хлориду протягом 6 днів. Залежно від подальшої методики терапії проліковані хворі були рандомізовані на дві клінічні групи, зіставні за віком, характером менструальної функції, сексуальної активності, скаргами, клінічною симптоматикою та лабораторними даними. Для кількісного відновлення власної лактобацилярної флори піхви 35 жінкам основної групи було вибрано пероральний пробіотик, що містить комбінацію штамів *L. rhamnosus* GR-1 та *L. reuteri* RC-14 у дозі 10^9 КУО/мл. Препарат призначали по 2 капсули на добу під час їжі впродовж 14 днів. До групи порівняння увійшли 35 пацієнток, коригувальна терапія стану мікробіоти піхви яких проводилася вагінальними супозиторіями, до складу яких входить не менше ніж 5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*, лактоза, аскорбінова та фолієва кислоти. Вагінальні супозиторії застосовували двічі на добу протягом 10 днів. Результати дослідження (значне зменшення суб'єктивних відчуттів, клінічних симптомів, достовірне зниження титру умовно-патогенних мікроорганізмів) свідчать про високу лабораторну і клінічну ефективність деквалінію хлориду як одного з компонентів у схемі комбінованої терапії бактеріального вагінозу, який має високу протимікробну активність стосовно мікроорганізмів, що викликають бактеріальний вагіноз у жінок, і, за даними літератури, впливає на біоплівку *Gardnerella* spp. Застосування перорального пробіотика, який містить комбінацію штамів *L. rhamnosus* GR-1 і *L. reuteri* RC-14 у дозі 10^9 КУО/мл дає можливість якісніше відновити мікрофлору Doderlein, яка зберігалася протягом наступних шести місяців, і рН вагінального вмісту порівняно з місцевим засобом, до складу якого входить 5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*, і може*

бути рекомендований як препарат вибору на другому етапі лікування бактеріального вагінозу в жінок репродуктивного віку, зокрема, з рецидивним перебігом хвороби. Лікування патогенетично обґрунтованого, встановленого діагнозу «бактеріальний вагіноз» у жінок фертильного віку має бути комплексним, двоетапним і безпечним з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки та давати змогу досягти стійкого терапевтичного ефекту. Обсяг терапії визначатися ступенем тяжкості, тривалістю захворювання, вираженістю скарг.

Ключові слова: бактеріальний вагіноз, діагностика, деквалінію хлорид, пероральний пробіотик, місцевий пробіотик.

Ihor Makahonov, Andrii Vergun, Vasyl Kulchytskyi, Oksana Vergun, Yurii Matsyakh. Bacterial vaginosis: diagnostic aspects and experience of complex treatment in women of reproductive age

A clinical and laboratory examination and complex treatment of 70 women of reproductive age (average 26.8 ± 0.5 years) with a verified diagnosis of bacterial vaginosis was carried out. Therapy was carried out in two stages. At the first stage, as a basic therapy with the aim of eliminating opportunistic microorganisms not characteristic of this ecotype, an antiseptic agent of dequalinium chloride was used in the form of vaginal tablets of 10 mg of dequalinium chloride for 6 days. Depending on the further method of treatment, the treated patients were randomized into two clinical groups comparable in age, nature of menstrual function, sexual activity, complaints, clinical symptoms and laboratory data. For the quantitative recovery of the own lactobacillary flora of the vagina, 35 women of the main group were given the oral probiotic, containing a combination of *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 strains at a dose of 10^9 CFU/ml. The drug was prescribed 2 capsules per day during meals for 14 days. The comparison group included 35 patients whose vaginal microbiota correction therapy was carried out with vaginal suppositories, which include at least 5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium*, lactose, ascorbic and folic acids, which were used twice per day for 10 days. The results of the study (a significant reduction in subjective sensations, clinical symptoms, a significant reduction in the titer of opportunistic pathogens) testify to the high laboratory and clinical effectiveness of dequalinium chloride as one of the components in the scheme of combined therapy of bacterial vaginosis, which has high antimicrobial activity in relation to microorganisms that cause bacterial vaginosis in women and, according to the literature, affects the biofilms of *Gardnerella* spp. The use of an oral probiotic containing a combination of *L. rhamnosus* GR-1 and *L. reuteri* RC-14 strains at a dose of 10^9 CFU/ml makes it possible to better restore the Doderlein microflora, which was preserved for the next six months, and the pH of the vaginal contents in comparison with a local remedy, which includes 5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium*, and can be recommended as the drug of choice in the second stage of treatment of bacterial vaginosis in women of reproductive age, in particular with a recurrent course of the disease. The treatment of a pathogenetically justified diagnosis of "bacterial vaginosis" in women of childbearing age should be complex, two-stage and safe, taking into account the individual characteristics of the patient and allow achieving a sustainable therapeutic effect. The amount of therapy is determined by the degree of severity, duration of the disease, severity of complaints.

Key words: bacterial vaginosis, diagnostics, dequalinium chloride, oral probiotic, topical probiotic.

Вступ. Одним із фундаментальних індикаторів загального здоров'я нації та рівню розвитку суспільства є стан репродуктивного потенціалу жінок [1, 2]. Точне визначення поняття мікробного пейзажу людини, що віддзеркалює стан репродуктивного здоров'я, ще належить визначити, проте відомо, що вагінальна флора у здорової жінки фертильного віку на 95–98% представлена *Lactobacillus* spp., кількість яких становить 10^6 – 10^9 КУО/мл [3, 11]. Згідно із сучасними уявленнями, вагінальний мікробіом – багатокомпонентна (містить не менше ніж 50 видів мікроорганізмів) і збалансована мікроекосистема, видовий і кількісний склад якої регулюється імунною та ендокринною системами жіночого організму, а функція неспецифічного бар'єра піхвового середовища внаслідок забезпечення колонізаційної резистентності захищає від значної кількості інфекційних патогенів [1, 8]. Із сучасного погляду мікроорганізми, що входять до складу нормальної мікрофлори піхви, перебувають між собою в динамічних взаємовідносинах: комен-

салізму, паразитизму, конкуренції або інших [5, 7, 8]. Процес змін у вагінальному мікробіотопі є доволі складним: будь-яка модифікація кількісного складу представників мікробного ценозу або поява в біотопі бактерій, які не властиві цьому місцю існування, ведуть до порушення мікробіомного балансу і є поштовхом до каскаду адаптивних або незворотних змін у відповідному ланцюжку мікроекологічної системи, у тому числі у випадках, які не супроводжуються вираженою клінічною картиною [5, 7]. Ключовим механізмом, що забезпечує колонізаційну резистентність вагінального мікробіому, є індукція паличками Додерлейна природних бактеріоцидних речовин, пероксиду водню та молочної кислоти, яка утворюється з розщепленням глікогену епітелію піхви і зумовлює вагінальний рН на рівні 3,8–4,4 [2, 11].

Мінливість мікробного складу під дією екзогенних та ендогенних факторів протягом репродуктивного життя є особливістю вагінального біотопу, а також тригером розвитку бактеріального вагінозу – найбільш поширеного захворю-

вання серед запальних патологічних станів нижніх відділів статевих шляхів та одного із чинників порушення фертильності у жінок [8, 11]. На думку більшості авторів сучасних літературних джерел, бактеріальний вагіноз визначається як клінічний запальний синдром, який пов'язаний із дисбіозом вагінального біотопа й характеризується надмірним розмноженням облігатно-анаеробних бактерій, різким зниженням або зникненням пулу лактобактерій, що продукують H_2O_2 , та підвищенням рН піхви на тлі хронічного імунодефіциту [4, 7]. Незважаючи на значну кількість наукових робіт протягом останніх більш ніж півстоліття, присвячених вивченню різних аспектів проблеми, широкий спектр фармацевтичних засобів на світовому ринку, на сьогодні питання етіології бактеріального вагінозу залишається дискусійними, а лікування цього захворювання у жінок фертильного віку через відсутність тривалого ефекту й високий рівень рецидивів не втрачає своєї актуальності, у тому числі через високу поширеність хвороби, яка не має тенденції до зниження [2, 11]. У структурі запальних захворювань статевих органів жінок репродуктивного віку з рясними вагінальними виділеннями частота захворюваності на бактеріальний вагіноз становить 61–87%, а серед пацієнток з інфекцією, яка передається статевим шляхом – 60% [5, 7]. У сучасній літературі існує дискусія щодо вибору діагностичних критеріїв бактеріального вагінозу. Низка авторів вважає метод Ньюджента, заснований на результатах мікроскопії мазка з піхви, забарвленого за Грамом з оцінкою співвідношення різних морфотипів, «золотим стандартом» діагностики захворювання [3, 5]. Проте ВООЗ рекомендує оцінювати вагінальний мікробіом за критеріями Hay-Ison, які також засновані на результатах мікроскопії мазка, пофарбованого за Грамом, але дають змогу описати стан вагінальної флори детальніше, оскільки віддзеркалюють не тільки морфотипи бактерій, асоційованих із бактеріальним вагінозом, але й інші варіанти порушень вагінального мікробного пейзажу. Результат визначають як ступінь порушення мікрофлори від 0 до IV. Рівень III – домінує морфотип *Gardnerella vaginalis* та/або *Mobiluncus*, незначна кількість чи повна відсутність лактобацил – відповідає діагнозу «бактеріальний вагіноз» за критеріями Амсея [2, 5]. Бактеріальний вагіноз може мати як яскраво виражені симптоми, так і (у багатьох випадках) відсутність клінічних проявів, що ускладнює своєчасну діагностику й адекватне лікування захворювання. Сучасними клінічними

дослідженнями доведено взаємозв'язок бактеріального вагінозу, навіть за безсимптомного перебігу хвороби, із розвитком запальних процесів органів малого таза й утворення біоплів бактерій у вигляді біоплівок на вагінальному епітелії, що може призводити до персистуючого перебігу захворювання, створює серйозні проблеми після гінекологічних оперативних втручань, із цервікальною неоплазією (за даними деяких авторів, надмірне зростання представників умовно-патогенної мікрофлори, дисбаланс кількості лактобактерій і зміна кислотності піхви спостерігаються майже у всіх жінок з інтраепітеліальними ураженнями шийки матки) [1–3, 5–7, 9–11], із широким спектром ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду, а також вважається передумовою третини випадків жіночого безпліддя [3, 11]. Формування високоорганізованої мікробної асоціації (біоплівки) на вагінальному епітелії супроводжується продукуванням значної кількості летких біогенних амінів – ізобутиаміну, путресцину, кадаверину, тираміну, метиламіну, диметиламіну триметиламіну, які детермінують специфічний запах виділень із піхви [1, 10]. Під дією анаеробної мікрофлори можуть з'являтися сірководень і метилмеркаптан [4]. *Gardnerella vaginalis* виробляє фермент сіалідазу, який обумовлює рясні гомогенні, іноді пінисті, сірого або білого кольору виділення – основний клінічний симптом за бактеріального вагінозу [4, 8]. Дані наукової літератури свідчать, що внаслідок розпаду ароматичних амінокислот синтезуються метаболіти облігатних анаеробів – нітрозаміни, які є кофакторами канцерогенезу [3–7] і цитотоксично впливають на епітеліальні клітини та можуть бути однією з причин розвитку раку шийки матки [2, 4]. Наведена вище аргументація зумовлює актуальність висвітлення нетривіальних персоналізованих терапевтичних підходів, які були б ефективними стосовно біоплівок – мікробних асоціацій, у яких бактерії, що мають додаткові гени, є носіями плазмід (ДНК-молекул, які відокремлюються від клітинних хромосом геномного типу та мають здатність до автономної реплікації) і перебувають у внутрішньоклітинному матриці [8–11], що складається з муцину й інших екзополімерних речовин [3, 8]. Біоплівки підвищують ступінь адгезії бактерій до поверхневого епітелію, що перешкоджає проникненню лікарських препаратів та призводить до атипового перебігу, частих рецидивів захворювання [1–3, 7–10], більшої вразливості до впливу інших інфекційних чинників, активації латентних вірус-

них інфекцій [11]. Нагальним є також пошук науково обґрунтованих критеріїв вибору пробіотиків, пребіотиків або синбіотиків для відновлення мікробіоценозу піхви, що є основою ефективного відновлення колонізаційної резистентності нижнього відділу геніталій і сприяє профілактиці рецидивів бактеріального вагінозу [1, 9].

Мета роботи – провести порівняльний аналіз клінічної ефективності, переносимості й безпечності різних підходів до кількісного відновлення власного вагінального мікробіому шляхом застосування перорального та місцевого пробіотиків у жінок репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом на підставі даних джерел сучасної наукової медичної літератури та власних спостережень.

Матеріали та методи дослідження. За період 2021–2023 рр. відповідно до принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України за наявності інформаційної згоди проведено клініко-лабораторне обстеження й комплексне лікування 70 жінок віком 21–36 років (середній вік – $26,8 \pm 0,5$ року) із верифікованим діагнозом «бактеріальний вагіноз». Критеріями виключення з дослідження були вагітність, наявність аутоімунної патології, сексуально-трансмисивних захворювань, фонової та передпухлинної патології шийки матки, застосування хімічних контрацептивів, а також наявність в анамнезі хворих алергічних реакцій на запропоновані лікарські засоби. Діагностичний алгоритм [2, 5–8] передбачав огляд у дзеркалах, вивчення анамнезу: вік менархе, стан генеративної функції за числом, перебігом і результатом вагітностей (пологи, аборти), наявність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань. Верифікацію діагнозу «бактеріальний вагіноз» проводили на підставі аналізу скарг, пов'язаних із патологією нижніх відділів статевих органів, клінічних даних, діагностичних критеріїв Amsel, мікроскопії нативних і забарвлених за Грамом мазків вагінальних виділень з оцінюванням за критеріями Hay-Ison. Бактеріоскопічно оцінювали наявність «ключових» клітин [2, 7] (вагінальних епітеліоцитів, на яких адгезивно прикріплені у значній кількості грамваріабельні палички та/або кокобактерії). Матеріал для дослідження отримували із заднього, бокових склепінь піхви, цервікального каналу й уретри. Бактеріологічне дослідження вагінального вмісту здійснювали з використанням селективних диференційно-діагностичних живильних середовищ. Проводили обстеження

за допомогою молекулярно-біологічного методу з використанням полімеразної ланцюгової реакції (метод аналізу нуклеїнових кислот) у реальному часі. Дослідження передбачало кольпоскопію (просту: визначали характер виділень; розширену: з 5%-ним розчином оцтової кислоти (Acetic Acid Test) і розчином Люголя (проба Шиллера); виявлення *Atopobium vaginae*, BV AB2, *Gardnerella vaginalis*, *Leptotrichia* / *Sneathia* spp., *Megasphaera* spp., *Mobiluncus* spp., а також виконували pH-метрію вагінальної мікробіоти, whiff test. Цитологічні зміни характеризували за термінологічною класифікацією Бетесда (The Bethesda system – TBS, 1988 р., США), яка доповнювалась у 2001, 2006, 2014 роках [2, 3]. Матеріал для цитологічного дослідження брали прицільно під час кольпоскопії з поверхні шийки матки, зони трансформації та каналу шийки матки методом рідинної цитології (Liquid Based Cytology) [1–4]. Ультразвукова діагностика, крім трансабдомінального і трансвагінального сканування органів малого тазу, складалася з кольорового доплерівського картування та доплерометрії. Під час терапії рекомендували модифікацію дієти (мінімум жирів, вуглеводів, що легко засвоюються, багато клітковини та кисломолочних продуктів, уникнення гострої і пряної їжі), виключення вживання алкоголю та статевий спокій. Лікування проводили у два етапи. На першому етапі як базову терапію з метою елімінації умовно-патогенних мікроорганізмів, не характерних для цього екотипу застосовували антисептичний засіб деквалінію хлориду у вигляді вагінальних таблеток. Призначали по 1 вагінальній таблетці (10 мг деквалінію хлориду) протягом 6 днів. Лікувальний засіб володіє антимікробною дією широкого спектра: проти грампозитивних і грамнегативних бактерій, грибів і найпростіших одноклітинних організмів, має здатність значно зменшувати біомасу біоплівки *Gardnerella* spp. і руйнувати її структуру, виявляє антибактеріальну активність і проти планктонних форм *Gardnerella* spp. [1, 7–10], а також не акумулюється в небезпечній концентрації і не призводить до утворення резистентності патогенної вагінальної мікрофлори [7]. Після проведення першого етапу проліковані хворі були залежно від подальшої методики лікування рандомізовані на дві клінічні групи, зіставні за віком, характером менструальної функції, сексуальної активності, дебютом статевого життя, скаргами, клінічною симптоматикою та лабораторними даними. Для кількісного відновлення власної лактобацилярної флори піхви 35 жінкам

основної групи було вибрано пероральний пробіотик, що містить комбінацію штамів *L. rhamnosus* GR-1 і *L. reuteri* RC-14 у дозі 10^9 КУО/мл і вважається низкою авторів [1, 9] через можливість *L. reuteri* RC-14 відновлювати природну біоплівку генітального тракту жінок і здатність до тривалого виживання на слизовій оболонці одним із найефективніших засобів з погляду створення та збереження нормальної мікрофлори піхвового мікробіоценозу [7, 8]. Поєднання двох штамів лактобацил продукує пероксид водню та бактеріюцини, які беруть участь у регулюванні колонізаційної резистентності піхви і здатні пригнічувати ріст та адгезію патогенних грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. Желатинова капсула захищає лактобацили від впливу шлункового соку й жовчних кислот. У тонкому кишечнику відбувається розчинення капсули та вихід лактобацилярної флори у просвіт кишки. Препарат призначали по 2 капсули на добу під час їжі впродовж 14 днів. До групи порівняння ввійшли 35 пацієнток, коригувальна терапія стану мікробіоти піхви яких проводилася вагінальними супозиторіями, до складу яких входить не менше ніж 5×10^7 *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*, лактоза, аскорбінова і фолієва кислоти – двічі на добу протягом 10 днів. Статистичне оброблення одержаних результатів дослідження здійснено за допомогою ліцензійних програм із використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання отриманих результатів. Достовірність динаміки показників під впливом лікування оцінювали за t-критерієм Стюдента. Відмінності показників були вірогідними за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В основній групі пацієнтки раннього репродуктивного віку становили 27,14% (19) вибірки, у групі порівняння – 28,57% (20). Аналіз менструальної функції дав змогу уточнити середній вік початку менархе: в основній групі – $14,3 \pm 0,4$ року; у групі порівняння – $14,8 \pm 0,5$ року. Усі включені в дослідження жінки вели регулярне статеве життя. 25,71% (18) мали більше одного статевого партнера. Під час оцінювання репродуктивного анамнезу сформовані групи були паритетні. У 58,57% (41) пацієнток були пологи. На передчасні пологи в анамнезі вказували 18,57% (13) хворих, на післяпологові гнійно-септичні ускладнення – 12,86% (9). Репродуктивний анамнез пацієнток обох клінічних групи був обтяжений штучними перериваннями вагітності у 38,57% (27), мимовільними викиднями – у 22,85% (16), позаматковою вагітністю – у 5,71% (4). В анам-

незі 30% (21) обстежених відмічали перенесений сальпінгоофорит, 15,71% (11) – лікувалися з приводу інфекційних захворювань сечових шляхів, 12,86% (9) – використовували внутрішньоматкову контрацепцію. У 17,14% (12) жінок виявляли в анамнезі фонові (ектопія циліндричного епітелію і поліп каналу шийки матки) захворювання. Характеристика клінічної картини вірогідно не різнилася між сформованими клінічними групами. На час обстеження головними причинами звертання були скарги на адгезовані переважно на слизовій оболонці піхви та вульви рясні гомогенні, іноді пінисті, виділення білого або сірого кольору з неприємним «рибним» запахом, які висловили 85,71% (60) хворих, печія у ділянці зовнішніх статевих органів і промежини спостерігалася у 67,14% (47) жінок, свербіж геніталій – у 24,29% (17) пацієнток, дизуричні розлади – у 17,14% (12) обстежених, диспареунія – у 7,14% (5) хворих. У 14,29% (10) жінок, які звернулися до акушера-гінеколога з профілактичною метою, скарги були відсутні. Під час бімануального гінекологічного дослідження, огляду шийки матки у дзеркалах патологічних змін виявлено не було. До початку терапії відхилення pH вагінального вмісту у бік лужної реакції зафіксовано у 100% (70) обстежених (pH становив у середньому $5,7 \pm 0,15$ в основній групі та $5,4 \pm 0,35$ у групі порівняння). Для жінок обох груп спостереження була характерна висока інтенсивність колонізації піхви та шийки матки поліморфною грампозитивною і грамнегативною анаеробною флорою. Анатомічна близькість анального отвору й піхви забезпечує легку міграцію паличок Додерлейна в піхву та колонізацію її, заміщаючи і пригнічуючи ріст патогенної та умовно-патогенної мікрофлори [1–4]. Згідно із сучасними даними, у 54,2% жінок із бактеріальним вагінозом виявлено паралелі у складі мікробного пейзажу піхви й кишечника, що дає змогу припустити наявність дисбіотичного процесу в організмі з вираженим проявом його в репродуктивній або в травній системі [3–5]. У мікробному пейзажі ідентифікували *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealiticum*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Eubacterium*, *Sneathia* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Atopobium vaginae*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans* [4–8]. При цьому частка *Gardnerella vaginalis* становила 35,71% (25). У 74,29% (26) хворих основної групи та 71,43% (25) групи порівняння констатовано значне зменшення кількості лактобактерій, а у 25,71% (9)

пацієнок основної групи і 28,57% (10) у групі порівняння – повна їх відсутність. У 100% (70) включених у дослідження жінок за критеріями Hay-Ison результат порушення мікрофлори відповідав III рівню [6–9, 11]. Glue cells були знайдені у 82,86% (29) пацієнок основної групи і у 85,71% (30) у групі порівняння. Інколи грамваріабельних паличок та/або кокобактерій було настільки багато, що не видно ядра клітини [2–6]. Переважно вагінальний епітелій був представлений епітеліальними клітинами поверхневих шарів у великій кількості (таблиця 2). Позитивний whiff test в основній групі констатовано у 88,57% (31) випадків та у 80% (28) – у групі порівняння. Під час розширеної кольпоскопії після обробки розчином Люголя шийки матки діагностований симптом «манної крупи» (дрібноточкові йоднегативні ділянки) у 54,29% (19) хворих основної групи та у 48,57% (17) – у групі порівняння. Динамічне клініко-лабораторне спостереження проводили протягом 6 місяців. Оцінку біоценозу піхви здійснювали після завершення антимікробної терапії, через 3 і 6 місяців моніторингу, а також додатково за показами (відновлення скарг або клінічних проявів). На 7-й день від початку першого етапу лікування значно зменшився об'єм вагінальних виділень і зник специфічний запах в усіх 100% (70) хворих, лише у 7,14% (5) жінок залишилися скарги на дизуричні явища. Жодна з пацієнок не скаржилася на свербіж, печію у ділянці геніталій, диспареунію. Оцінка стану мікробіоценозу піхви після завершення антимікробної терапії засвідчила ефективну деконтамінацію слизових оболонок статевих органів пацієнок обох клінічних груп. рН-метрія вагінальних виділень ствердила поступове, але статистично достовірне порівняно з вихідними даними окислення вагінального середовища у всіх обстежених. За результатами

аналізу лабораторного дослідження вагінального мікробіоценозу хворих після антимікробного лікування зафіксовано суттєві зміни кількісного і якісного складу вагінальної мікрофлори, $p < 0,05$: ідентифіковано 7 видів мікроорганізмів у значно меншій кількості проти 15 видів у значно більших титрах до лікування. У пацієнок, в аналізах яких були виявлені *Gardnerella vaginalis* і/або *Mobiluncus* spp., унаслідок санації відбулася повна елімінація зазначених бактерій. Проте лише у 25,71% (9) випадках в основній групі та 22,86% (8) у групі порівняння було зафіксовано наявність паличкової флори з переважанням *Lactobacillus* spp. у титрах, які відповідають нормоценозу. Усі 100% (70) учасниць дослідження відзначили відсутність побічної дії деквалінію хлориду. Жодна з пацієнок не була виключена з дослідження через непереносимість терапії. Динаміка клінічної симптоматики у хворих до та після завершення другого етапу лікування наведена в таблиці 1. Після завершення відновлення мікрофлори Doderlein за допомогою перорального й місцевого пробіотиків зафіксовано покращення кольпоскопічної картини. За розширеної кольпоскопії під час проведення проби Шиллера гіподистрофічні або дистрофічні зміни слизової оболонки піхви стверджено лише у 20% (7) пацієнок основної групи і 31,43% (11) групи порівняння. Показники рН вагінальних виділень в основній групі встановлено в середньому на рівні $4,2 \pm 0,25$, у групі порівняння – $4,4 \pm 0,05$, що відповідає нормоцинозу.

Критерієм одужання вважали зникнення в аналізах «ключових» клітини, а також негативний whiff test у всіх включених у дослідження жінок. Після завершення другого етапу лікування констатовано наявність *Lactobacillus* spp. у межах понад 10^4 – 10^6 КУО/мл у 94,29% (33) пацієнок

Таблиця 1

Динаміка клінічної симптоматики у пацієнок репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом до та після завершення другого етапу лікування

Скарги	До лікування, % (абсолютне число)		Після лікування, % (абсолютне число)	
	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння
Надмірні білі або сірі виділення з неприємним запахом	88,57 (31)	82,86 (29)	0 (0)	0 (0)
Печія у ділянці зовнішніх статевих органів	68,57 (24)	65,71 (23)	0 (0)	0 (0)
Свербіж геніталій	25,71 (9)	22,86 (8)	0 (0)	0 (0)
Дизуричні розлади	20 (7)	14,29 (5)	5,71 (2)	8,57 (3)
Диспареунія	8,57 (3)	5,71 (2)	0 (0)	0 (0)
Відсутність скарг	17,14 (6)	11,43 (4)	94,29 (33)	91,43 (32)

Таблиця 2

Дані обстеження пацієнток репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом до та через 3 місяці після завершення другого етапу лікування

Параметр	Кількість випадків до лікування, % (абсолютне число)		Кількість випадків після лікування, % (абсолютне число)	
	Основна група	Група порівняння	Основна група	Група порівняння
Гіпо- або дистрофічні зміни слизової оболонки піхви під час кольпоскопії	54,29 (19)	48,57 (17)	20 (7)	31,43 (11)
Епітелій у великій кількості	71,43 (25)	77,14 (27)	11,43 (4)	22,86 (8)
Надмірна кількість облигатно-анаеробної мікрофлори	100 (35)	100 (35)	8,57 (3)	17,14 (6)
Наявність clue cells	82,86 (29)	85,71 (30)	0 (0)	0 (0)
Знижена кількість лактобацилярної флори менше ніж 10 ⁴ КУО/мл	74,29 (26)	71,43 (25)	5,71 (2)	20 (7)
Відсутність лактобацилярної флори	25,71 (9)	28,57 (10)	0 (0)	0 (0)
pH вагінальних виділень (у середньому)	5,7 ± 0,15	5,4 ± 0,35	4,2 ± 0,25	4,4 ± 0,05
Позитивний whiff test	88,57 (31)	80 (28)	0 (0)	0 (0)

в основній групі та у 80% (28) у групі порівняння. Ефективність лікування через 3 місяці після завершення другого етапу оцінювали за параметрами, наведеними в таблиці 2.

Стійкий позитивний ефект зі збільшенням у динаміці пулу *Lactobacillus* spp. у межах понад 10⁶ КУО/мл зберігався протягом наступних шести менструальних циклів у 91,43% (32) пацієнток основної групи і у 65,71% (23) групи порівняння.

Дані бактеріоскопічного обстеження жінок груп спостереження через 6 місяців після комплексного лікування бактеріального вагінозу дади змогу діагностувати відновлення вагінального мікробіоценозу до стану нормоцинозу у 91,43% (32), проміжний тип відзначено у 5,71% (2), прояви дисбіозу підтверджено у 2,86% (1) пацієнтки основної групи, тоді як у групі порівняння анаеробний дисбіоз спостерігався у 14,29% (5) випадках, проміжний стан мікробіоти – у 20% (7), нормоциноз – у 65,71% (23).

У групі порівняння у двох хворих (5,71%) стверджені побічні ефекти (гіперемія слизової оболонки статевих органів і свербіж у піхві) на другу добу лікування місцевим пробіотиком, які під час подальшої терапії зникли й не стали причиною відмови від застосування препарату. Оцінка переносимості місцевого й перорального пробіотиків проводилася за результатами аналізу шкали побічної симптоматики, яку жінки фіксували протягом лікування. 100% (35) пацієнток основної клінічної групи відзначили добру переносимість і відсутність алергічних реакцій під час терапії пероральним пробіотиком.

Висновки:

1. Результати дослідження (значне зменшення суб'єктивних відчуттів, клінічних симптомів, достовірне зниження титру умовно-патогенних мікроорганізмів) свідчать про високу лабораторну і клінічну ефективність деквалінію хлориду як одного з компонентів у схемі комбінованої терапії бактеріального вагінозу, який має високу проти-мікробну активність стосовно мікроорганізмів, що викликають бактеріальний вагіноз у жінок, і, за даними літератури, впливає на біоплівки *Gardnerella* spp.

Застосування перорального пробіотика, який містить комбінацію штамів *L. rhamnosus* GR-1 і *L. reuteri* RC-14, у дозі 10⁹ КУО/мл дає можливість якісніше відновити мікрофлору Doderlein, яка зберігалася протягом наступних шести місяців, і pH вагінального вмісту порівняно з місцевим засобом, до складу якого входить 5 x 10⁷ *Lactobacillus acidophilus* і *Bifidobacterium*, і може бути рекомендований як препарат вибору на другому етапі лікування бактеріального вагінозу в жінок репродуктивного віку, зокрема, з рецидивним перебігом хвороби.

Лікування патогенетично обґрунтованого, встановленого діагнозу «бактеріальний вагіноз» у жінок фертильного віку має бути комплексним, двоетапним і безпечним з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтки та давати можливість досягти стійкого терапевтичного ефекту. Обсяг терапії має визначатися ступенем тяжкості, тривалістю захворювання, вираженістю скарг.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є використання молекулярного кількіс-

ного аналізу для діагностування окремих підтипів бактеріального вагінозу, що дає можливість індивідуального підбору терапії для запобігання рецидивам хвороби. На сьогодні не вирішено питання

альтернативи для двоетапної схеми корекції бактеріального вагінозу. Проблема потребує більш детального вивчення патогенетичних механізмів захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current Treatment of Bacterial Vaginosis –Limitations and Need for Innovation. *The Journal of Infectious Diseases*. 2016. № 214 (1). P. 14–20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw159>.
2. Cartwright C.P., Pherson A.J., Harris A.B., Clancey M.S., Nye M.B. Multicenter study establishing the clinical validity of a nucleic-acid amplification-based assay for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018. № 92 (3). P. 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.022>.
3. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018. № 56 (9). P. 1–9. pii: e00342-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00342-18>.
4. Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., Ruban K., Vieira-Baptista P. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*. 2017. № 168 (9–10). P. 845–858. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.04.004>.
5. Herbst-Kralovetz M.M., Pyles R.B., Ratner A.J., Sycuro L.K., Mitchel C. New Systems for Studying Intercellular Interactions in Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2016. № 214 (1). P. 6–13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>.
6. Muzny C.A., Laniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020. № 33 (1). P. 59–65. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
7. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E., Tamhane A., Chattopadhyay D., Cerca N., Schwebke J.R. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*. 2019. № 220 (9). P. 1399–1405. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz342>.
8. Noor Z., Noor M., Khan I., Khan S.A. Evaluating the lucrative role of probiotics in the aquaculture using microscopic and biochemical techniques. *Microscopy Research and Technique*. 2020. № 83. P. 310–317. <https://doi.org/10.1002/jemt.23416>.
9. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J. Pharmacol*. 2012. № 44 (2). P. 243–245. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93859>.
10. Xiao B., Niu X., Han N., Wang B., Du P., Na R. et al. Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora. *Scientific Reports*. 2016. № 6. P. 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep26674>.

REFERENCES

1. Bradshaw, C.S., Sobel, J.D. (2016). Current Treatment of Bacterial Vaginosis – Limitations and Need for Innovation. *The Journal of Infectious Diseases*, 214 (1), 14–20. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw159>.
2. Cartwright C.P., Pherson A.J., Harris A.B., Clancey M.S., Nye M.B. (2018). Multicenter study establishing the clinical validity of a nucleic-acid amplification-based assay for the diagnosis of bacterial vaginosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 92 (3), 173–178. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.05.022>.
3. Coleman, J.S., Gaydos, C.A. (2018). Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*, 56 (9), 173–178. <https://doi.org/10.1128/JCM.00342-18>.
4. Donders, G.G.G., Bellen, G., Grinceviciene, S., Ruban, K., Vieira-Baptista, P. (2017). Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res Microbiol*, 168 (9–10), 845–858. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.
5. Herbst-Kralovetz, M.M., Pyles, R.B., Ratner, A.J., Sycuro L.K., Mitchel C. (2016). New Systems for Studying Intercellular Interactions in Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*, 214 (1), 6–13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw130>.
6. Muzny, C.A., Laniewski, P., Schwebke, J.R., Herbst-Kralovetz, M.M. (2020). Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*, 33 (1), 59–65. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000620>.
7. Muzny, C.A., Taylor, C.M., Swords, W.E., Tamhane, A., Chattopadhyay, D., Cerca, N., Schwebke, J.R. (2019). An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis*, 220 (9), 1399–1405. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz342>.
8. Noor, Z., Noor, M., Khan, I., Khan, S.A. (2020). Evaluating the lucrative role of probiotics in the aquaculture using microscopic and biochemical techniques. *Microscopy Research and Technique*, 83, 310–317. <https://doi.org/10.1002/jemt.23416>.
9. Thulkar, J., Kriplani, A., Agarwal, N. (2012) A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J. Pharmacol*, 44 (2), 243–245. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93859>.
10. Xiao, B., Niu, X., Han, N., Wang, B., Du, P., Na, R. et al. (2016). Predictive value of the composition of the vaginal microbiota in bacterial vaginosis, a dynamic study to identify recurrence-related flora. *Scientific Reports*, 6, 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep26674>.

УДК 616.12:616.921.5-036.21

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.8>

COVID-19 ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ

Марущак Марія Іванівна,доктор медичних наук, професор,
декан факультету іноземних студентів
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0001-6754-0026**Чабан Інна Вікторівна,**аспірантка кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
ORCID: 0009-0001-1953-3523**Мялюк Оксана Петрівна,**кандидат біологічних наук,
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-5090-6607**Демянчук Михайло Ростиславович,**доктор медичних наук,
професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0001-9822-5897**Вольська Аліна Станіславівна,**кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри фармакології з клінічною фармакологією
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0002-4985-9559

Основою патогенезу і прогресування майже всіх небезпечних для життя серцево-судинних захворювань є атеросклероз, який призводить до ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, венозної тромбоемболії та захворювань периферичних судин, що згодом спричиняють інфаркт міокарда, серцеві аритмії або інсульт. Учені виявили зв'язок між новою інфекцією COVID-19 і тяжкістю патології серцево-судинної системи. Інфекція в пацієнта, що в анамнезі має серцево-судинні захворювання, протікає значно важче і частіше ускладнюється гострим респіраторним дистрес-синдромом, який може призвести до смерті. Тому метою огляду було вивчити особливості перебігу COVID-19 в пацієнтів із серцево-судинною патологією. Зазвичай основною причиною смерті в разі інфекції COVID-19 є дихальна недостатність, проте нині серцеві прояви посідають конкуруючі позиції причин смерті в цих пацієнтів. Супутні серцево-судинні захворювання присутні у 8–25% загального населення, інфікованого COVID-19, і в більшій частині тих, хто помер. Подібно до спалаху грипу пошкодження міокарда внаслідок COVID-19 може бути пов'язане з підвищеною в'язкістю, посиленням каскаду згортання крові, прозапальними ефектами або дисфункцією ендотеліальних клітин, спричиненими вірусом SARS-CoV-2. Відомо, що в пацієнтів з COVID-19 спостерігалася гіпертрофія кардіоміоцитів, їх дегенерація та некроз, легка інтерстиціальна гіперемія та набряк разом з інфільтрацією лімфоцитів, моноцитів і нейтрофілів, але не було вірусного компонента в тканині міокарда. SARS-CoV-2 може активувати коагуляційний каскад, що призводить до тромбоцитопенії, а іноді – до тяжкої гіперкоагуляції та її наслідків, як-от ішемія серцевого м'яза. Серцево-судинні прояви інфекції COVID-19 варіюють від легкого підвищення рівня тропоніну та мозкового натрійуретичного пептиду в сироватці крові до фульмінантного міокардиту, небезпечних для життя аритмій та рефрактерного шоку.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, SARS-CoV2, COVID-19, інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, тропонін, ішемічна хвороба серця.

Mariya Marushchak, Inna Chaban, Oksana Mialiuk, Myhajlo Demyanchuk, Alina Volska.
COVID-19 and cardiovascular diseases: features of the comorbid course

The basis of the pathogenesis and progression of almost all life-threatening cardiovascular diseases is atherosclerosis, which leads to coronary heart disease, cerebrovascular disease, venous thromboembolism, and peripheral vascular disease, which subsequently causes myocardial infarction, cardiac arrhythmias or stroke. Scientists have discovered a link between the new COVID-19 infection and the severity of cardiovascular disease. The infection in a patient with a history of cardiovascular disease is much more severe and is more often complicated by acute respiratory distress syndrome, which can lead to death. Therefore, the purpose of our review was to study the peculiarities of COVID-19 in patients with cardiovascular disease. In principle, the main cause of death in COVID-19 infection is respiratory failure, but today cardiac manifestations occupy competing positions as causes of death in these patients. Comorbid cardiovascular disease is present in 8–25% of the total population infected with COVID-19 and in a higher proportion of those who died. Similar to an influenza outbreak, myocardial damage due to COVID-19 may be associated with increased viscosity, increased clotting cascade, pro-inflammatory effects, or endothelial cell dysfunction caused by the SARS-CoV-2 virus. It is known that patients with COVID-19 had cardiomyocyte hypertrophy, degeneration and necrosis, mild interstitial hyperemia, and edema, along with infiltration of lymphocytes, monocytes, and neutrophils, but no viral component in myocardial tissue. SARS-CoV-2 can activate the coagulation cascade, leading to thrombocytopenia and sometimes to severe hypercoagulability and its consequences, such as cardiac ischemia. The cardiovascular manifestations of COVID-19 infection range from mild elevations in serum troponin and brain natriuretic peptide levels to fulminant myocarditis, life-threatening arrhythmias, and refractory shock.

Key words: cardiovascular diseases, SARS-CoV2, COVID-19, myocardial infarction, acute coronary syndrome, troponin, coronary heart disease.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (далі – ССЗ) залишаються основною причиною ранньої смерті та інвалідності серед населення більшості країн світу. Рівень ССЗ зростає з кожним днем [1]. Основою патогенезу і прогресування майже всіх небезпечних для життя серцево-судинних захворювань є атеросклероз, який призводить до ішемічної хвороби серця (далі – ІХС), цереброваскулярних захворювань, венозної тромбоемболії та захворювань периферичних судин, що згодом спричиняють інфаркт міокарда, серцеві аритмії або інсульт [2]. Вчені виявили зв'язок між новою інфекцією COVID-19 і тяжкістю патології серцево-судинної системи (ССС). Інфекція в пацієнта, що в анамнезі має ССЗ, протікає значно важче і частіше ускладнюється гострим респіраторним дистрес-синдромом, який може призвести до смерті [3–5]. Найпоширенішими супутніми захворюваннями для прогнозування смертності хворих на коронавірусну інфекцію є артеріальна гіпертензія (АГ), ІХС, інфаркт міокарда, інші ССЗ, цукровий діабет (ЦД), ожиріння, хронічні захворювання нирок і легень [4].

За даними Європейського товариства кардіологів, COVID-19, спричинений вірусом SARS-CoV-2, часто виникає у пацієнтів із різними ССЗ і серцево-судинними факторами ризику (чоловіча стать, старший вік, гіпертонія, діабет, ожиріння тощо), які впливають як на перебіг основного інфекційного процесу, так і на розвиток несприятливого клінічного результату (ускладнення, тяжкий перебіг захворювання, смерть) хворих на COVID-19 [3–5], тому ці пацієнти становлять особливу групу ризику.

Мета дослідження – вивчити особливості перебігу COVID-19 у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Матеріали та методи. Було проаналізовано значний обсяг наукових джерел інформації, проте для реалізації поставленої мети в роботі використано 74 іноземних видання.

Результати дослідження. Інтерес світової спільноти сьогодні прикутий до однієї глобальної проблеми – нової коронавірусної інфекції COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), спричиненої вірусом SARS-CoV-2 [6]. Слід зазначити, що серед усіх коморбідних станів ССЗ є значною медико-соціальною проблемою незалежно від пандемії [7]. Тому не дивно, що пацієнти із супутніми серцево-судинними захворюваннями становлять значну частку пацієнтів, інфікованих вірусом SARS-CoV-2.

Клінічні прояви COVID-19 можуть варіюватися від безсимптомних або легких респіраторних до серйозної дихальної та серцевої недостатності, що загрожує життю [8–10]. Серед 72 314 пацієнтів із COVID-19 у Китаї клінічна тяжкість захворювання була легкою у 81,4%, важкою у 13,9% та критичною в 4,7% пацієнтів [11]. У недавньому дослідженні, проведеному в Нью-Йорку, найпоширенішими симптомами були кашель (79,4%), лихоманка (77,1%), задишка (56,5%), міалгія (23,8%), діарея (23,7%), а також нудота і блювання (19,1%) [12]. Зазвичай основною причиною смерті в разі інфекції COVID-19 є дихальна недостатність, проте нині серцеві прояви посідають конкуруючі позиції причин смерті в цих пацієнтів [6]. Супутні ССЗ присутні у 8–25% загального населення, інфікованого COVID-19, і в більшості

частки тих, хто помер [13–16]. Метааналіз восьми досліджень у Китаї (46 248 пацієнтів) показав вищу поширеність гіпертонії ($17\pm 7\%$) і цукрового діабету ($8\pm 6\%$), а потім – серцево-судинних захворювань ($5\pm 4\%$) у пацієнтів з COVID-19 [17]. Хоча в іншому аналізі, проведеному Китайським центром контролю та профілактики захворювань, серед 44 672 випадків було відмічено вищий рівень смертності серед пацієнтів із супутніми захворюваннями (10,5% для серцево-судинних захворювань, 7,3% – для діабету, 6,3% – для хронічних респіраторних захворювань, 6% – для гіпертонії та 5,6% – для раку) порівняно із загальним рівнем смертності 2,3% у всій когорті [11]. Ліки, що використовуються для лікування інфекції COVID-19, також можуть підвищити загальний серцево-судинний ризик [7].

SARS-CoV-2 містить чотири структурні білки, а саме спайк (S), оболонку (E), мембрану (M) і нуклеокапсид (N), з яких білок S опосередковує проникнення вірусу в клітини господаря [18]. Вірус демонструє міцний зв'язок із рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ2), які експресуються в багатьох органах, як-от серце, нирки, кишечник, легені, мозок і печінка [19; 20]. Таким чином, пацієнти, інфіковані COVID-19, мають спектр атипичних шлунково-кишкових проявів, ураження серця та нирок, неврологічні та гострі респіраторні симптоми [21; 22]. У легенях вірус призводить до ендотеліальної та мікросудинної дисфункції, альвеолярного ексудативного запалення, інтерстиціального запалення та фіброзу, а також до вогнищевої кровотечі, що викликає важкі респіраторні прояви захворювання [23–25]. «Коронавірусні частинки» були виявлені в миготливих стовпчастих епітеліальних клітинах слизової оболонки бронхів [24].

Після проникнення в клітини через рецептори АПФ2 SARS-CoV-2 знижує їх експресію таким чином, що фермент не може проявляти захисну дію на органи [26]. Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) підвищують кількість рецепторів АПФ2 на поверхні міокардіальних, альвеолярних і шлунково-кишкових клітин, що викликає занепокоєння щодо індукованого ІАПФ і БРА збільшення проникнення COVID-19 у клітини міокарда та альвеол [27; 28]. Проте відомо, що блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), спричинена гострою травмою легенів на експериментальних моделях мишей, знижує вплив спайкового білка SARS-CoV-1 [29–32].

Подібно до спалаху грипу, пошкодження міокарда внаслідок COVID-19 може бути пов'язане з підвищеною в'язкістю, посиленням каскаду згортання крові, прозапальними ефектами або дисфункцією ендотеліальних клітин, спричиненими вірусом SARS-CoV-2 [33; 34]. У нещодавньому дослідженні пацієнтів з COVID-19 спостерігалася гіпертрофія кардіоміоцитів, їх дегенерація та некроз, легка інтерстиціальна гіперемія та набряк разом з інфільтрацією лімфоцитів, моноцитів і нейтрофілів, але не було вірусного компонента в тканині міокарда [35]. В іншому звіті про розтин відзначено некроз окремих клітин міоцитів з лімфоцитами, які прилягали до дегенеруючих міоцитів, але не оточували їх, що може бути раннім проявом вірусного міокардиту [25]. Перицити можуть бути інфіковані вірусом SARS-CoV-2 і спричиняти дисфункцію ендотеліальних клітин капілярів або мікросудин, що призводить до некрозу окремих клітин. Ураження міокарда в пацієнтів з інфекцією COVID-19 може бути багатофакторним, включаючи розрив атеросклеротичної бляшки, спазм коронарних судин, гіпоксичне пошкодження судинної системи, утворення мікротромбів [35]. Пошкодження міокарда та фульмінантний міокардит можуть виникнути внаслідок прямого віремічного впливу на клітини міокарда і вторинних ефектів від гіперімунної відповіді організму на вірус до загальної системної запальної відповіді [36].

Підвищення рівня запальних маркерів, як-от С-реактивний білок, D-димер, феритин, IL-6 і лактатдегідрогеназа (ЛДГ), асоціюється з вищою смертністю пацієнтів з COVID-19, можливо, через цитокіновий шторм або вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз [37–40]. SARS-CoV-2 може активувати коагуляційний каскад, що призводить до тромбоцитопенії, а іноді – до тяжкої гіперкоагуляції та її наслідків, таких як ішемія серцевого м'яза [41; 42]. Вища частота венозної та артеріальної тромбоемболії, незважаючи на профілактичну антикоагулянтну терапію в цих пацієнтів, ймовірно, пов'язана з надмірним запаленням, гіпоксією, іммобілізацією та дифузним внутрішньосудинним згортанням крові.

Ураження міокарда, яке визначається як підвищення концентрації серцевого тропоніну вище 99-го перцентилля верхньої контрольної межі, спостерігалася у 7–17% госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 [43–46]. Крім того, частота пошкодження міокарда, як повідомляють у Китаї, зростає з тяжкістю захворювання, 22,2% пацієнти потребували лікування у відділенні інтен-

сивної терапії, 59% з них померли [47]. Гострий коронарний синдром (ГКС) може бути одним із початкових проявів інфекції COVID-19 і варіюватися від інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) до кардіоміопатії Такоцубо [48]. Ішемія та інфаркт міокарда можуть бути наслідком розриву бляшки, викликаного стресовою реакцією на вірус, або тромбозом, спричиненим гіперкоагуляцією [34]. У нещодавньому дослідженні 18 хворих на COVID-19 з Нью-Йорка, які перенесли інфаркт міокарда, під час первинного звернення (n=10) або під час госпіталізації (n=8) спостерігалася варіабельність перебігу захворювання, висока поширеність необструктивних захворювань (33% з тих, кому було проведено катетеризацію серця) та поганий прогноз (72% смертності) [40]. Гострий вірус-негативний лімфоцитарний міокардит асоціюється з респіраторною інфекцією SARS-CoV-2, причому деякі повідомлення свідчать про покращення серцевих біомаркерів після лікування лопінавіром/ритонавіром та гідроксихлорохіном [49; 50]. Будь-яке підвищення рівня тропоніну в сироватці крові слід інтерпретувати в контексті клінічного сценарію та результатів подальшого оцінювання за допомогою інвазивної ангіографії або коронарної комп'ютерної томографії (КТ)-ангіографії [51]. Пацієнти з високим ризиком можуть потребувати госпіталізації в стаціонар для подальшого ліку-

вання відповідно до клінічних настанов, але пацієнти з низьким ризиком можуть бути виписані з відділення невідкладної допомоги після обговорення відповідного плану подальшого спостереження в разі рецидиву симптомів [52].

Американське товариство інфекційних захворювань нещодавно опублікувало рекомендації щодо лікування COVID-19 [53]. Хлорохін та гідроксихлорохін викликають залуження внутрішньоклітинних фаголізосом і, таким чином, спричиняють недостатнє глікозилювання рецепторів АПФ2, необхідних для проникнення коронавірусної інфекції в клітину, що перешкоджає злиттю віріонів та розриву оболонки [54; 55]. У нещодавніх дослідженнях було з'ясовано, що гідроксихлорохін з азитроміцином або без нього зменшує вірусне навантаження [54]. Однак у французькому дослідженні за участю 181 пацієнта не було отримано доказів клінічної ефективності гідроксихлорохіну у пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку з інфекцією COVID-19, які потребують кисню [68]. Хлорохін і гідроксихлорохін, які застосовувалися в невеликих експериментальних роботах у пацієнтів з COVID-19 з різними клінічними наслідками, несуть ризик подовження інтервалу QTc і розвиток «torsade de pointes» через блокаду KCNH2-кодованого калієвого каналу hERG/Kv11.1 [56; 57]. Порушення електролітного балансу та супутнє застосування



Рис. 1. Кардіологічний та респіраторний менеджмент у пацієнтів з COVID-19

препаратів, що подовжують інтервал QT, може додатково підвищити ризик небезпечних аритмій у таких пацієнтів [56]. Хлорохін також може інгібувати CYP2D6, що у свою чергу підвищує рівень бета-блокаторів (метопрололу та карведилолу) і, таким чином, вимагає ретельного моніторингу артеріального тиску та частоти серцевих скорочень [58]. Протівірусні препарати, що застосовуються для лікування COVID-19, також мають побічні ефекти. Лопінавір/ритонавір може викликати брадикардію, подовження інтервалу QT та PR [59]. На рисунку 1 узагальнено запропонований діагностичний підхід до пацієнтів з підозрою на інфекцію COVID-19 та ведення його серцево-судинних станів.

Госпіталізовані пацієнти, в анамнезі яких є аритмія, з інфекцією COVID-19 повинні перебувати під телеметричним моніторингом, оскільки ці пацієнти можуть мати різні серцево-судинні прояви і перебувають у групі ризику. Протимікробні та імунomodulatory препарати, що застосовуються для лікування COVID-19, можуть мати проаритмічний ризик, включаючи подовження інтервалу QT. Уникнення непотрібних препаратів, що подовжують QT, моніторинг електrolітів та використання інфузії ізопротеренолу або дофаміну для збільшення частоти серцевих

скорочень у пацієнтів з брадикардією може запобігти аритмічним ускладненням (рис. 2) [60].

Tisdale та колеги розробили бальну систему для прогнозування подовження QTc у госпіталізованих пацієнтів, яка може бути корисним інструментом для оцінювання ризику подовження QTc. Нещодавнє керівництво або рекомендація лікарів з клініки Майо полягає в тому, що якщо після початку лікування COVID-19 спостерігається подовження QTc >500 мсек або збільшення QTc >60 мсек, слід розглянути можливість припинення прийому ліків, що ініціюють подовження QTc [61]. В іншому повідомленні описано випадок, за якого блокатори натрієвих каналів, як-от «болісна» ін'єкція лідокаїну, покращили інтервал QTc у пацієнта з інфекцією COVID-19, що дозволило розпочати лікування гідроксихлорохіном та азитроміцином [60]. Лікування передсердних та шлуночкових аритмій за інших умов подібне до лікування пацієнтів без інфікування COVID-19, але з обережністю щодо медикаментозних взаємодій та подовження інтервалу QTc [62–64]. Існують окремі повідомлення про раптову смерть, дисфункцію синусового вузла та атріовентрикулярну вузлову хворобу у пацієнтів з COVID-19. Етіологію такої раптової смерті досі не з'ясовано, але з огляду на можливість шлу-

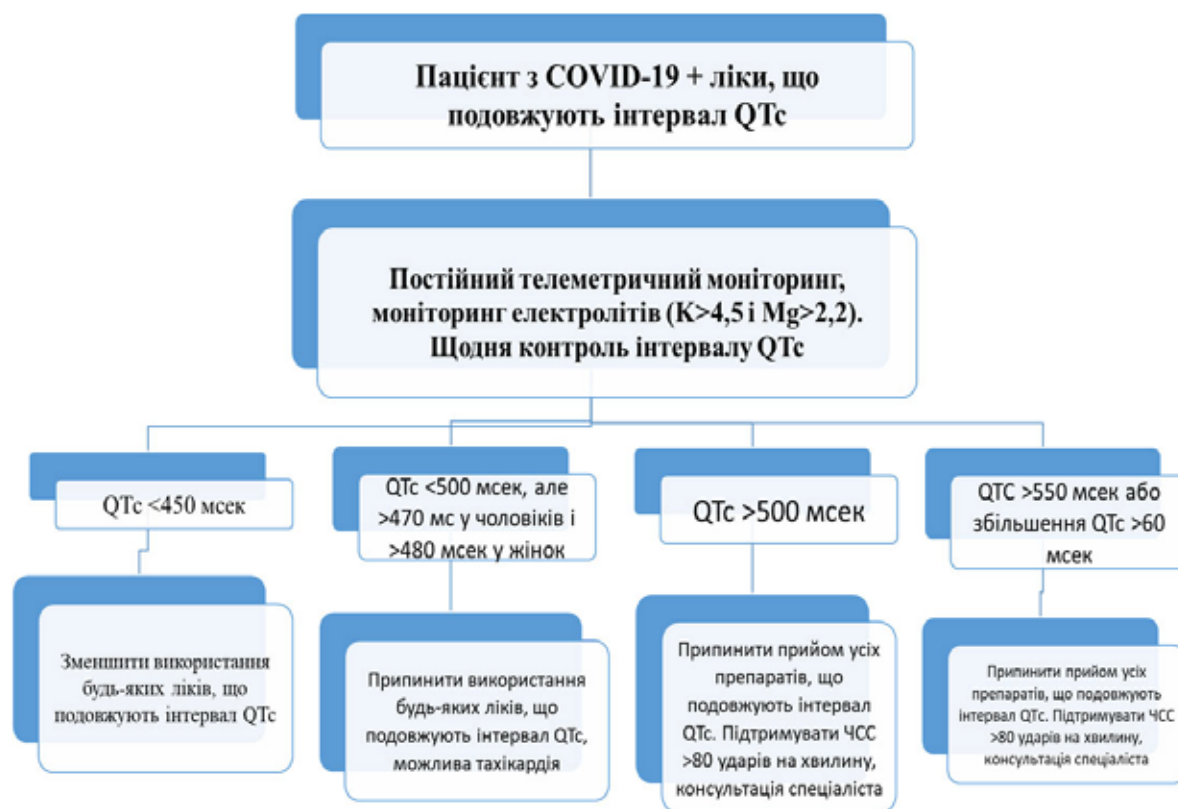


Рис. 2. Алгоритм управління подовженим інтервалом QTc

ночкових аритмій може знадобитися тривалий амбулаторний моніторинг. Електрофізіологічні процедури, як-от абляція передсердної та шлуночкової аритмії, слід відкласти до одужання від гострої фази захворювання, щоб запобігти передачі вірусу, за винятком випадків, коли процедура вважається життєво необхідною або має гемодинамічні наслідки, як це рекомендовано робочими групами з питань пандемії COVID-19, Канадським товариством серцевого ритму і кардіологічним товариством Австралії та Нової Зеландії CSANZ [65; 66].

Первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) є рекомендованою стратегією лікування інфаркту міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST (STEMI) [67]. Альтернативні терапевтичні варіанти, як-от системна фібринолітична терапія, використовувалися в Китаї, і серед спільноти інтервенційних кардіологів, членів і випускників Товариства серцево-судинної ангіографії та інтервенцій (Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM)) відбулася дискусія щодо доцільності застосування фібринолітичної терапії у пацієнтів з низьким ризиком розвитку ІМ (наприклад, за нижнього ІМ без залучення правого шлуночка або за латерального ІМ без гемодинамічних порушень) [67]. Переведення пацієнтів на вищий рівень надання медичної допомоги повинно бути обмеженим, але за необхідності здійснюватися своєчасно [68]. Пацієнти з високим ризиком ІМ без елевації сегмента ST (NSTEMI) також потребують невідкладного інвазивного обстеження, але в пацієнтів із низьким ризиком NSTEMI або в тих, у кого підвищення рівня тропоніну в сироватці крові чітко не вказує на ІМ 1-го типу, отримання коронарної КТ-ангіограми може стратифікувати ступінь ІХС і допомогти в прийнятті рішення щодо використання інвазивної коронарної ангіографії [68]. Підвищення рівня тропоніну або мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) у сироватці крові може бути неспецифічним у пацієнтів з інфекцією COVID-19, і клініцисти повинні використовувати своє медичне судження в разі підозри на гострий ІМ або серцеву недо-

статність і дотримуватися останніх рекомендацій керівних товариств [51]. Також важливо пам'ятати про відстрочену маніфестацію загальної серцево-судинної патології під час пандемії COVID-19, оскільки значно зменшилася кількість випадків гострого інфаркту міокарда (ГІМ) у стаціонарі та збільшилася кількість позалікарняних зупинок серця [69; 70].

Шок у разі інфікування COVID-19 може бути насамперед кардіогенним унаслідок гострої серцевої недостатності або міокардиту, але може бути багатофакторним, оскільки ураження серця часто ускладнює дихальну недостатність і сепсис [45]. Сироватковий BNP, ехокардіографія та рівень тропоніну можуть допомогти уточнити ступінь ураження серця, а ендоміокардіальна біопсія та МРТ серця для оцінювання злоскісної аритмії або міокардиту не рекомендовано [71]. Корисність екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО) в лікуванні шоку в пацієнтів з COVID-19 науково не доведено [72]. Більшість пацієнтів з кардіогенним шоком, що ускладнює перебіг COVID-19, помирають, незважаючи на «агресивне» лікування, зокрема, в одній серії випадків з Китаю повідомлялося про 83% смертності, незважаючи на застосування ЕКМО [73]. Тому важливо визначити внесок серцевих, легневих і системних причин шоку в розгляді механічної підтримки дихання та кровообігу за допомогою ЕКМО [74].

Висновки. Серцево-судинні прояви інфекції COVID-19 варіюють від легкого підвищення рівня тропоніну та мозкового натрійуретичного пептиду в сироватці крові до фульмінантного міокардиту, небезпечних для життя аритмій та рефрактерного шоку. Усі пацієнти потребують ретельного гемодинамічного та електрокардіографічного моніторингу. Незважаючи на численні клінічні випробування, які тривають, наразі недостатньо даних для обґрунтування будь-якого остаточного варіанту лікування антимікробними препаратами або імуномодуляторами. Заходи профілактики та контролю інфекції залишаються найважливішими в боротьбі із цією глобальною пандемією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
2. Kodirova Sh. S. Psychological state of patients with cardiovascular diseases after COVID-19. *Educational Research in Universal Sciences.* 2023. V. 2. Special issue 4. P. 118–123.
3. Drosten C., Günther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H. R., et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003. № 348(20). P. 1967–1976. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/BLAST/>.

4. Kodirova Sh. S. The study of emotional states and quality of life in patients with chronic heart failure. *Problems of biology and medicine*. 2019. V. 4. № 2 (115). P. 232–237.
5. Kodirova Sh. S. Depression and chronic heart failure. *Lambert Academic Publishing*. 2022.
6. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., et. al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020. № 395. P. 497–506.
7. Li B., Yang J., Zhao F., Zhi L., Wang X., et. al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020. № 109(5). P. 531–538.
8. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M., Kim R., Jerome K. R., et. al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region – case series. *N. Engl. J. Med*. 2020. № 382(21). P. 2012–2022.
9. Siddiqi H. K., Mehra M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020. № 39(5). P. 405–407.
10. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J. A., Zhou X., et. al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
11. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
12. Goyal P., Choi J. J., Pinheiro L. C., Schenck E. J., Chen R., et. al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N. Engl. J. Med*. 2020. № 382(24). P. 2372–2374.
13. Fang Z., Yi F., Wu K., Lai K., Sun X., et. al. Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (COVID-19): an updated systematic review. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.20032573.
14. Guan W.-j., Ni Z.-y., Hu Y., Liang W.-h., Ou C.-q., et. al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med*. 2020. № 382. P. 1708–1720.
15. Zheng Y.-Y., Ma Y.-T., Zhang J.-Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020. № 17. P. 259–260.
16. Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J. M., et. al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020. № 141(20). P. 1648–1655.
17. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., et. al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020. № 94. P. 91–95.
18. Nikolich-Zugich J., Knox K. S., Rios C. T., Natt B., Bhattacharya D., et. al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*. 2020. № 42(2). P. 505–514.
19. Kuba K., Imai Y., Ohto-Nakanishi T., Penninger J. M. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther*. 2010. № 128. P. 119–128.
20. South A. M., Diz D., Chappell M. C. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020. № 318(5). P. H1084–H1090.
21. Ierkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., Sayer G., Griffin J. M., et. al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020. № 141(20). P. 1648–1655.
22. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., et. al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020. № 382. P. 2268–2270.
23. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020. № 116(6). P. 1097–1100.
24. Yao X. H., Li T. Y., He Z. C., Ping Y. F., Liu H. W., et. al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. № 49. P. 411–417.
25. Fox S. E., Akmatbekov A., Harbert J. L., Li G., Brown J. Q., et. al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.06.20050575.
26. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J. J. V., Pfeffer M. A., et. al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. № 382. P. 1653–1659.
27. Ferrari C. M., Jessup J., Chappell M. C., Averill D. B., Brosnihan K. B., et. al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005. № 111. P. 2605–2610.
28. Nicin L., Abplanalp W.T., Mellentin H., Kattih B., Tombor L., et. al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020. № 41(19). P. 1804–1806.
29. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., et. al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020. № 395. P. 565–574.
30. Tian X., Li C., Huang A., Xia S., Lu S., et. al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020. № 9. P. 382–385.
31. Shi Y., Yi Y., Li P., Kuang T., Li L., et. al. Diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) by detection of SARS coronavirus nucleocapsid antibodies in an antigen-capturing enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*. 2003. № 41. P. 5781–5782.
32. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., et. al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020. № 579. P. 270–273.
33. Nguyen J. L., Yang W., Ito K., Matte T. D., Shaman J., et. al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol*. 2016. № 1. P. 274–281.

34. Kwong J. C., Schwartz K. L., Campitelli M. A., Chung H., Crowcroft N. S., et. al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018. № 378. P. 345–353.
35. Tavazzi G., Pellgrini C., Maurelli M., Belliato M., Sciutti F., et. al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020. № 22(5). P. 911–915.
36. Mehra M. R., Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail*. 2020. № 8(6). P. 512–514.
37. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., et. al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020. № 395. P. 1033–1034.
38. Henter J.-I., Horne A., Aricó M., Egeler R. M., Filipovich A. H., et. al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007. № 48. P. 124–131.
39. Fardet L., Galicier L., Lambotte O., Marzac C., Aumont C., et. al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014. № 66. P. 2613–2620.
40. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., Yatskar L., Harari R., et. al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 – a case series. *N Engl J Med*. 2020.
41. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., et. al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. № 382(17). P. e38.
42. Zulfiqar A.-A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. № 382:e43.
43. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., et. al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2018. № 138. P. e618–e651.
44. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. pii: 5807656.
45. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020. № 46(5). P. 846–848.
46. Lippi G., Lavie C. J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
47. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., et. al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients With 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. № 323. P. 1061–1069.
48. Meyer P., Degrauwe S., Delden C. V., Ghadri J.-R., Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020. № 41(19). P. 1860.
49. Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., Villatore A., et. al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020. № 41(19). P. 1861–1862.
50. Kim I.-C., Kim J. Y., Kim H. A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020. № 41(19). P. 1859.
51. Welt F. G. P., Shah P. B., Aronow H. D., Bortnick A. E., Henry T. D., et. al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC’s Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020. № 75(18). P. 2372–2375.
52. Parsonage W. A., Cullen L., Brieger D., Hillis G. S., Nasis A., et. al. CSANZ position statement on the evaluation of patients presenting with suspected acute coronary syndrome during the COVID-19 pandemic. *Heart Lung Circ*. 2020. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.003.
53. Bhimraj A. M. R., Shumaker A. H., Laverne V., Baden L., Chi-Chung Cheng V., et. al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. Apr 27 doi: 10.1093/cid/ciaa478.
54. Gautret P., Lagier J. C., Parola P., Hoang V. T., Meddeb L., et. al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
55. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., et. al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
56. Giudicessi J. R. N. P., Friedman P. A., Ackerman M. J. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020. № 95(6). P. 1213–1221.
57. Taccone F. S., Gorham J., Vincent J.-L. Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *Lancet Respir Med*. 2020. № 8(6). P. 539–541.
58. Somer M., Kallio J., Pesonen U., Pykko K., Huupponen R., et. al. Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *Br J Clin Pharmacol*. 2000. № 49. P. 549–554.
59. Chu C. M., Cheng V. C., Hung I. F., Wong M. M., Chan K. H., et. al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004. № 59. P. 252–256.
60. Mitra R. L., Greenstein S. A., Epstein L. M. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: possible benefits of intravenous lidocaine. *Heart Rhythm Case Rep*. 2020. № 6. P. 244–248.
61. Sapp J. L., Alqarawi W., MacIntyre C. J., Tadros R., Steinberg C., et. al. Guidance on minimizing risk of drug-induced ventricular arrhythmia during treatment of COVID-19: a statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Can J Cardiol*. 2020. № 36(6). P. 948–951.

62. January C. T., Wann L. S., Calkins H., Chen L. Y., Cigarroa J. E., et. al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019. № 74.P. 104–132.
63. Page R. L., Joglar J. A., Caldwell M. A., Calkins H., Conti J. B., et. al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016. № 133. P. e471–e505.
64. Al-Khatib S. M., Stevenson W. G., Ackerman M. J., Bryant W. J., Callans D. J., et. al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2018. № 138. P. e272–e391.
65. Lakkireddy D. R., Chung M. K., Gopinathannair R., Patton K. K., Gluckman T. J., et. al. Guidance for cardiac electrophysiology during the coronavirus (COVID-19) pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm*. 2020. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.028.
66. Kumar S., Haqqani H., Wynn G., Pathak R. K., Lipton J., Mahajan R., et. al. Position statement on the management of cardiac electrophysiology and cardiac implantable electronic devices in australia during the COVID-19 pandemic: a living document. *Heart Lung Circ*. 2020. doi: 10.1016/j.hlc.2020.04.001.
67. Szerlip M., Anwaruddin S., Aronow H. D., Cohen M. G., Daniels M. J., et. al. Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020. doi: 10.1002/ccd.28887
68. Arnold R., Tideman P.A., Devlin G., Carroll G., Elder A., et. al. Rural and remote cardiology during the COVID-19 pandemic: CSANZ consensus statement. *Heart Lung Circ*. 2020. doi: 10.1016/j.hlc.2020.05.001.
69. Tam C.-C.F., Cheung K.-S., Lam S., Wong A., Yung A., et. al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment–elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020. № 13(4).P. e006631.
70. Allahwala U. K., Denniss A. R., Zaman S., Bhindi R. Cardiovascular disease in the post-COVID-19 era & the impending tsunami? *Heart Lung Circ*. 2020. doi: 10.1016/j.hlc.2020.04.004.
71. Lal S., Hayward C. S., Pasquale C. D., Kaye D., Javorsky G., et. al. COVID-19 and acute heart failure: screening the critically ill. *Heart Lung Circ*. 2020. doi: 10.1016/j.hlc.2020.04.005.
72. Ramanathan K., Antognini D., Combes A., Paden M., Zakhary B., et. al.. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med*. 2020.№ 8.P. 518–526.
73. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J. A., et. al. 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.№ 8. P. 475–481.
74. MacLaren G., Fisher D., Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2342.

REFERENCES

1. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
2. Kodirova, Sh. S. (2023). Psychological state of patients with cardiovascular diseases after COVID-19. *Educational Research in Universal Sciences*, 2, 4, 118–123.
3. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., van der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R. A., Berger, A., Burguière, A. M., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriou, N., Grywna, K., Kramme, S., Manuguerra, J. C., Müller, S., Rickerts, V., ... Doerr, H. W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *The New England journal of medicine*, 348(20), 1967–1976. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>
4. Kodirova Sh. S. (2019). The study of emotional states and quality of life in patients with chronic heart failure. *Problems of biology and medicine*, 4, 2 (115), 232–237.
5. Kodirova Sh. S. (2022). Depression and chronic heart failure. Lambert Academic Publishing.
6. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
7. Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 109(5), 531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
8. Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O'Mahony, S., &

- Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England journal of medicine*, 382(21), 2012–2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>
9. Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 39(5), 405–407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
10. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., Xu, L., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934–943. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
11. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
12. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Jr, Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., Gulick, R. M., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
13. Fang, Z., Yi, F., Wu, K., Lai, K., Sun, X., Zhong, N., Liu, Z. (2020). Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (COVID-19): an updated systematic review. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.07.20032573.
14. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., Liu, L., Shan, H., Lei, C. L., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L. J., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Chen, P. Y., Xiang, J., Li, S. Y., ... China Medical Treatment Expert Group for Covid-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
15. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*, 17(5), 259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
16. Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(20), 1648–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
17. Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
18. Nikolich-Zugich, J., Knox, K. S., Rios, C. T., Natt, B., Bhattacharya, D., & Fain, M. J. (2020). SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*, 42(2), 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>
19. Kuba, K., Imai, Y., Ohto-Nakanishi, T., & Penninger, J. M. (2010). Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacology & therapeutics*, 128(1), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>
20. South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 318(5), H1084–H1090. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020>
21. Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141(20), 1648–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
22. Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., Collange, O., Boulay, C., Fafi-Kremer, S., Ohana, M., Anheim, M., & Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *The New England journal of medicine*, 382(23), 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
23. Corrigendum to: The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. (2020). *Cardiovascular research*, 116(12), 1994. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa157>
24. Yao, X. H., Li, T. Y., He, Z. C., Ping, Y. F., Liu, H. W., Yu, S. C., Mou, H. M., Wang, L. H., Zhang, H. R., Fu, W. J., Luo, T., Liu, F., Guo, Q. N., Chen, C., Xiao, H. L., Guo, H. T., Lin, S., Xiang, D. F., Shi, Y., Pan, G. Q., ... Bian, X. W. (2020). *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*, 49(5), 411–417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
25. Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Quincy Brown, J., & Vander Heide, R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(7), 681–686. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5)
26. Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), 1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
27. Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C., Averill, D. B., Brosnihan, K. B., Tallant, E. A., Diz, D. I., & Gallagher, P. E. (2005). Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 111(20), 2605–2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>
28. Nicin, L., Abplanalp, W. T., Mellentin, H., Katthi, B., Tombor, L., John, D., Schmitto, J. D., Heineke, J., Emrich, F., Arsalan, M., Holubec, T., Walther, T., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2020). Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *European heart journal*, 41(19), 1804–1806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa311>

29. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England)*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
30. Tian, X., Li, C., Huang, A., Xia, S., Lu, S., Shi, Z., Lu, L., Jiang, S., Yang, Z., Wu, Y., & Ying, T. (2020). Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerging microbes & infections*, 9(1), 382–385. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
31. Shi, Y., Yi, Y., Li, P., Kuang, T., Li, L., Dong, M., Ma, Q., & Cao, C. (2003). Diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) by detection of SARS coronavirus nucleocapsid antibodies in an antigen-capturing enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of clinical microbiology*, 41(12), 5781–5782. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5781-5782.2003>
32. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
33. Nguyen, J. L., Yang, W., Ito, K., Matte, T. D., Shaman, J., & Kinney, P. L. (2016). Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA cardiology*, 1(3), 274–281. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0433>
34. Kwong, J. C., Schwartz, K. L., Campitelli, M. A., Chung, H., Crowcroft, N. S., Karnauchow, T., Katz, K., Ko, D. T., McGeer, A. J., McNally, D., Richardson, D. C., Rosella, L. C., Simor, A., Smieja, M., Zahariadis, G., & Gubbay, J. B. (2018). Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *The New England journal of medicine*, 378(4), 345–353. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal702090>
35. Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., Sepe, P. A., Resasco, T., Camporotondo, R., Bruno, R., Baldanti, F., Paolucci, S., Pelenghi, S., Iotti, G. A., Mojoli, F., & Arbustini, E. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European journal of heart failure*, 22(5), 911–915. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
36. Mehra, M. R., & Ruschitzka, F. (2020). COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link?. *JACC. Heart failure*, 8(6), 512–514. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
37. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
38. Henter, J. I., Horne, A., Aricó, M., Egeler, R. M., Filipovich, A. H., Imashuku, S., Ladisch, S., McClain, K., Webb, D., Winiarski, J., & Janka, G. (2007). HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric blood & cancer*, 48(2), 124–131. <https://doi.org/10.1002/pbc.21039>
39. Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., Coppo, P., & Hejblum, G. (2014). Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(9), 2613–2620. <https://doi.org/10.1002/art.38690>
40. Bangalore, S., Sharma, A., Slotwiner, A., Yatskar, L., Harari, R., Shah, B., Ibrahim, H., Friedman, G. H., Thompson, C., Alviar, C. L., Chadow, H. L., Fishman, G. I., Reynolds, H. R., Keller, N., & Hochman, J. S. (2020). ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *The New England journal of medicine*, 382(25), 2478–2480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
41. Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., Xie, J., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(17), e38.
42. Zulfiqar, A. A., Lorenzo-Villalba, N., Hassler, P., & Andrés, E. (2020). Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(18), e43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>
43. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., & Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, 138(20), e618–e651. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
44. 47. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020 Mar 16 doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. pii: 5807656. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
46. 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. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
47. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

48. Meyer, P., Degrauwe, S., Van Delden, C., Ghadri, J. R., & Templin, C. (2020). Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *European heart journal*, 41(19), 1860. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa306>
49. Sala, S., Peretto, G., Gramegna, M., Palmisano, A., Villatore, A., Vignale, D., De Cobelli, F., Tresoldi, M., Cappelletti, A. M., Basso, C., Godino, C., & Esposito, A. (2020). Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European heart journal*, 41(19), 1861–1862. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
50. Kim, I. C., Kim, J. Y., Kim, H. A., & Han, S. (2020). COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *European heart journal*, 41(19), 1859. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>
51. Welt, F. G. P., Shah, P. B., Aronow, H. D., Bortnick, A. E., Henry, T. D., Sherwood, M. W., Young, M. N., Davidson, L. J., Kadavath, S., Mahmud, E., Kirtane, A. J., & American College of Cardiology's Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (2020). Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC's Interventional Council and SCAI. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2372–2375. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021>
52. Parsonage, W. A., Cullen, L., Brieger, D., Hillis, G. S., Nasis, A., Dwyer, N., Wahi, S., Lo, S., Than, M., Kerr, A., Devlin, G., & Chew, D. K. (2020). CSANZ Position Statement on the Evaluation of Patients Presenting With Suspected Acute Coronary Syndromes During the COVID-19 Pandemic. *Heart, lung & circulation*, 29(7), e105–e110. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.003>
53. Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Muller, W. J., O'Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2020). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa478. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
54. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
55. Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C., Zhan, S., Lu, R., Li, H., Tan, W., & Liu, D. (2020). In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 732–739. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
56. Giudicessi, J. R., Noseworthy, P. A., Friedman, P. A., & Ackerman, M. J. (2020). Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic proceedings*, 95(6), 1213–1221. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
57. Taccone, F. S., Gorham, J., & Vincent, J. L. (2020). Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(6), 539–541. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30172-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30172-7)
58. Somer, M., Kallio, J., Pesonen, U., Pyykkö, K., Huupponen, R., & Scheinin, M. (2000). Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. *British journal of clinical pharmacology*, 49(6), 549–554. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x>
59. Chu, C. M., Cheng, V. C., Hung, I. F., Wong, M. M., Chan, K. H., Chan, K. S., Kao, R. Y., Poon, L. L., Wong, C. L., Guan, Y., Peiris, J. S., Yuen, K. Y., & HKU/UCH SARS Study Group (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252–256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
60. Mitra, R. L., Greenstein, S. A., & Epstein, L. M. (2020). An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *HeartRhythm case reports*, 6(5), 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.016>
61. Sapp, J. L., Alqarawi, W., MacIntyre, C. J., Tadros, R., Steinberg, C., Roberts, J. D., Laksman, Z., Healey, J. S., & Krahn, A. D. (2020). Guidance on Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *The Canadian journal of cardiology*, 36(6), 948–951. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.04.003>
62. January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Jr, Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., & Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), 104–132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
63. Page, R. L., Joglar, J. A., Caldwell, M. A., Calkins, H., Conti, J. B., Deal, B. J., Estes, N. A., 3rd, Field, M. E., Goldberger, Z. D., Hammill, S. C., Indik, J. H., Lindsay, B. D., Olshansky, B., Russo, A. M., Shen, W. K., Tracy, C. M., Al-Khatib, S. M., & Evidence Review Committee Chair† (2016). 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 133(14), e471–e505. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000310>
64. Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow, G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N.,

- Matlock, D. D., Myerburg, R. J., & Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 138(13), e272–e391. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549>
65. Lakkireddy, D. R., Chung, M. K., Gopinathannair, R., Patton, K. K., Gluckman, T. J., Turagam, M., Cheung, J. W., Patel, P., Sotomonte, J., Lampert, R., Han, J. K., Rajagopalan, B., Eckhardt, L., Joglar, J., Sandau, K. E., Olshansky, B., Wan, E., Noseworthy, P. A., Leal, M., Kaufman, E., ... Russo, A. M. (2020). Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart rhythm*, 17(9), e233–e241. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.028>
66. Kumar, S., Haqqani, H., Wynn, G., Pathak, R. K., Lipton, J., Mahajan, R., Sanders, P., Healey, S., Wilshire, B., Mariani, J. A., Thomas, S. P., Weerasooriya, R., McGavigan, A., Gould, P. A., Weatherley, P., Saad, N., Cowan, M., Turnbull, S., Trivic, I., Wong, M., ... Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ) Heart Rhythm Council COVID-19 Pandemic Working Group (2020). Position Statement on the Management of Cardiac Electrophysiology and Cardiac Implantable Electronic Devices in Australia During the COVID-19 Pandemic: A Living Document. *Heart, lung & circulation*, 29(6), e57–e68. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.04.001>
67. Szerlip, M., Anwaruddin, S., Aronow, H. D., Cohen, M. G., Daniels, M. J., Dehghani, P., Drachman, D. E., Elmariah, S., Feldman, D. N., Garcia, S., Giri, J., Kaul, P., Kapur, N. K., Kumbhani, D. J., Meraj, P. M., Morray, B., Nayak, K. R., Parikh, S. A., Sakhuja, R., Schussler, J. M., ... Naidu, S. S. (2020). Considerations for cardiac catheterization laboratory procedures during the COVID-19 pandemic perspectives from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions Emerging Leader Mentorship (SCAI ELM) Members and Graduates. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*, 96(3), 586–597. <https://doi.org/10.1002/ccd.28887>
68. Arnold, R. H., Tideman, P. A., Devlin, G. P., Carroll, G. E., Elder, A., Lowe, H., Macdonald, P. S., Bannon, P. G., Juergens, C., McGuire, M., Mariani, J. A., Coffey, S., Faddy, S., Brown, A., Inglis, S., & Wang, W. Y. S. (2020). Rural and Remote Cardiology During the COVID-19 Pandemic: Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ) Consensus Statement. *Heart, lung & circulation*, 29(7), e88–e93. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.001>
69. Tam, C. F., Cheung, K. S., Lam, S., Wong, A., Yung, A., Sze, M., Lam, Y. M., Chan, C., Tsang, T. C., Tsui, M., Tse, H. F., & Siu, C. W. (2020). Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*, 13(4), e006631. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>
70. Allahwala, U. K., Denniss, A. R., Zaman, S., & Bhindi, R. (2020). Cardiovascular Disease in the Post-COVID-19 Era – the Impending Tsunami?. *Heart, lung & circulation*, 29(6), 809–811. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.04.004>
71. Lal, S., Hayward, C. S., De Pasquale, C., Kaye, D., Javorsky, G., Bergin, P., Atherton, J. J., Ilton, M. K., Weintraub, R. G., Nair, P., Rudas, M., Dembo, L., Doughty, R. N., Kumarasinghe, G., Juergens, C., Bannon, P. G., Bart, N. K., Chow, C. K., Lattimore, J. D., Kritharides, L., ... Macdonald, P. S. (2020). COVID-19 and Acute Heart Failure: Screening the Critically Ill – A Position Statement of the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). *Heart, lung & circulation*, 29(7), e94–e98. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.04.005>
72. Ramanathan, K., Antognini, D., Combes, A., Paden, M., Zakhary, B., Ogino, M., MacLaren, G., Brodie, D., & Shekar, K. (2020). Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 518–526. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30121-1)
73. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
74. MacLaren, G., Fisher, D., & Brodie, D. (2020). Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*, 323(13), 1245–1246. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2342>

УДК 338.49:616.2-022.7-02-07

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.9>

СТРУКТУРА РЕСПІРАТОРНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА РОЛЬ УРБАНІЗАЦІЇ В ПОШИРЕНOSTІ ДАНОЇ ГРУПИ ЗАХВОРЮВАНЬ

Марущак Марія Іванівна,

доктор медичних наук, професор,
декан факультету іноземних студентів

Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
ORCID: 0000-0001-6754-0026

Коробко Лариса Ростиславівна,

кандидат медичних наук, доцент,
декан медико-фармацевтичного факультету
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0003-4104-3253

Ничик Богдан Володимирович,

завідуючий цикловою комісією професійно-орієнтованих дисциплін хірургічного профілю,
викладач акушерства та гінекології,
спеціаліст вищої категорії, викладач-методист
Фахового медичного коледжу
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0009-0005-2513-7411

Чижишин Борис Зіновійович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0003-0168-2632

Мялюк Оксана Петрівна,

кандидат біологічних наук,
завідувач кафедри фундаментальних дисциплін
КЗВО «Рівненська медична академія»
ORCID: 0000-0002-5090-6607

Респіраторні захворювання вражають один мільярд людей у всьому світі та є основною причиною смерті. Метою огляду є вивчення впливу урбанізації на поширеність респіраторних захворювань шляхом аналізу сучасних наукових джерел інформації за вибраною тематикою. Вплив урбанізації на стан здоров'я, захворюваність і смертність є численним. Багато високорозвинених країн світу страждає від сильного забруднення повітря, яке зараз є однією з головних екологічних загроз. Забруднене повітря може призвести до різноманітних респіраторних захворювань і завдати серйозної шкоди здоров'ю міських жителів. Міське населення, особливо країни з низьким і середнім рівнем доходу, піддаються дії різних факторів ризику, які сприяють зменшенню легенів і прискореному зниженню їх функціонування. Зокрема, респіраторні інфекції в дитинстві, дефіцит мікроелементів, а також навколишнє та побутове забруднення повітря може впливати на розмір і функцію легенів, тим самим наражаючи дітей на обструктивне захворювання легень у зрілому віці. Високий рівень кортизолу та запальних біомаркерів через міські стресові фактори пов'язують із пошкодженням легенів. Перебування в приміщенні та зовнішні алергени, забруднювачі й подразники в перші роки життя можуть змінити реакцію імунної системи дитини з неастматичної на фенотип астми, таким чином призводячи до астми в дорослих. Послабити загрози респіраторних захворювань й інші ризики можна шляхом децентралізації та деконцентрації, зниження залежності розвитку людства від міста. Замість великих міст краще мати мережу невеликих самодостатніх інтелектуальних містечок або сільських районів, оснащених цифровою інфраструктурою, належними системами очищення води та каналізації, надійним енергопостачанням. Такий тип децентралізації міг би стати відповіддю на нові загрози та відкрити стабільніше майбутнє для людства.

Ключові слова: урбанізація, респіраторні захворювання, астма, ХОЗЛ.

Mariya Marushchak, Larysa Korobko, Bogdan Nychik, Borys Chyzyshyn, Oksana Mialiuk.
Structure of respiratory disease and the role of urbanization in the prevalence of this group of diseases

Respiratory diseases affect one billion people worldwide and are the leading cause of death. The purpose of our review was to study the impact of urbanization on the prevalence of respiratory diseases by analyzing modern scientific sources of information on the selected topic. The effects of urbanization on health, morbidity, and mortality are numerous. Many highly developed countries of the world suffer from severe air pollution, which is now one of the main environmental threats. Polluted air can lead to various respiratory diseases and cause serious damage to the health of city dwellers. Urban populations, especially low- and middle-income countries, are exposed to various risk factors contributing to lung shrinkage and accelerated decline in lung function. Namely: respiratory infections in childhood, micronutrient deficiencies, and ambient and household air pollution can affect lung size and function, thereby exposing children to obstructive lung disease in adulthood. High levels of cortisol and inflammatory biomarkers due to urban stressors have been linked to lung damage. Exposure to indoor and outdoor allergens, pollutants, and irritants in the early years of life can change a child's immune system response from a non-asthmatic to an asthmatic phenotype, thus leading to asthma in adults. It is possible to reduce the threats of respiratory diseases and risks through decentralization and deconcentration, reducing the dependence of human development on the city. Instead of large cities, it is better to have a network of small self-sufficient smart cities or rural areas, equipped with digital infrastructure, proper water and sewage treatment systems, and reliable energy supply. This type of decentralization could be the answer to new threats and open up a more stable future for humanity.

Key words: urbanization, respiratory diseases, asthma, COPD.

Вступ. Респіраторні захворювання вражають один мільярд людей у всьому світі та є основною причиною смерті [1]. Більшість форм цих хвороб не є інфекційними, наприклад, хронічне обструктивне захворювання легень (далі – ХОЗЛ), астма, бронхіт, професійне захворювання легень і легенева гіпертензія. Нині пов'язана із цим захворюваність і смертність головно виникають у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де активно розбудовується міська інфраструктура [2]. Загалом, половина населення світу живе в містах, і це число, ймовірно, зростає до 70% протягом наступних 20 років [3]. Міста – це складні системи, які забезпечують наявність робочих місць, соціальні екосистеми та різноманітні можливості для індивідуального розвитку зокрема та населення загалом. Міста несуть великий тягар респіраторних захворювань через неоптимальне міське і транспортне планування, що призводить до високого забруднення повітря та підвищених ризиків інфекційних захворювань через більшу щільність населення, ніж у сільській та приміській місцевості [4; 5].

Висока інтенсивність руху, опалення приміщень та приготування їжі, навколишнє сільське господарство та наявність повітряних і морських портів – усе це сприяє підвищенню забруднення повітря [4; 6]. У містах, де переважають автомобілі, часто бракує пішохідних зон, що зменшує можливості для фізичної активності, яка є принципово важливою для здоров'я легень [7]. У людей з астмою або ХОЗЛ обмеження рухливості може збільшити ризик респіраторних загострень і смертності [8–10]. Міста часто мають обмежену кількість зелених насаджень, що зазвичай містять погано підібрані рослини, які можуть спровоку-

вати або посилити алергічні захворювання. Крім того, розподіл факторів ризику є нерівномірним. Менш «заможні» райони часто піддаються більшій кількості забруднювачів повітря, ніж більш «заможні» райони, і тому жителі непропорційно страждають від респіраторних захворювань [7].

Мета та завдання. Тому метою статті є вивчення впливу урбанізації на поширеність респіраторних захворювань; підвищення обізнаності про дану групу захворювань серед населення, яке живе або працює в містах; визначення пріоритетів роботи політиків, дослідників, спонсорів, планувальників та відповідних зацікавлених сторін, сектору освіти, а також спеціалістів у сфері охорони навколишнього середовища та охорони здоров'я для покращення міського середовища, а отже, зниження кількості респіраторних хвороб.

Методи та матеріали. В огляді було використано загальновідомі наукові методи дослідження.

Результати дослідження. Вплив урбанізації на стан здоров'я, захворюваність і смертність є численними. Наприклад, у більш розвинутих країнах і промислово розвинутих центрах насильницькі злочини, зловживання наркотиками та автомобільні аварії спричиняють більші проблемами зі здоров'ям, ніж у сільській місцевості. Забруднювачі навколишнього середовища в промислових центрах більш-менш розвинених країн мають шкідливий вплив на здоров'я. Швидка розбудова міст із поганим плануванням і малою спроможністю задовольнити потреби населення часто призводить до утворення нетрів. Санітарія та утилізація відходів, безпечна питна вода, безпечне житло та доступ до належного харчування є іншими важливими викликами урбанізації. Разом із війною та голодом хвороби були осно-

вною причиною смерті та інвалідності в суспільствах, що розвивалися, протягом усієї історії. Урбанізація надає більше можливостей для контакту людей, а тому має великі наслідки для передачі та розвитку респіраторних інфекційних захворювань у всьому світі [11].

Забруднення зростає різними способами та становить загрозу як для навколишнього середовища, так і для здоров'я людей. Міські території особливо вразливі до підвищених концентрацій ключових забруднювальних речовин, як-от PM 2,5, PM 10, NO₂, SO₂, NO, CO та O₃, через такі фактори, як промислова діяльність, викиди транспорту, лісові пожежі та опалення [12; 13]. Ці небезпечні речовини можуть спричинити короткострокові ризики для здоров'я. За оцінками ВООЗ, приблизно 7 мільйонів людей щороку помирають через захворювання, пов'язані із забрудненням повітря, як-от рак легенів, пневмонія, ХОЗЛ, хронічні респіраторні захворювання та інсульт [14; 15]. Епідеміологічні дослідження продемонстрували зв'язок між численними захворюваннями та забрудненням повітря, особливо тими, що вражають дихальну систему [16–19].

Багато високорозвинених країн світу страждає від сильного забруднення повітря, яке зараз є однією з головних екологічних загроз. Забруднене повітря може призвести до різноманітних респіраторних захворювань і завдати серйозної шкоди здоров'ю міських жителів. Незважаючи на реалізацію низки заходів щодо контролю забруднення повітря протягом останніх років, такі забруднювачі, як PM 2,5, залишаються основною причиною погіршення якості повітря. Ряд досліджень продемонстрували позитивну кореляцію між підвищенням концентрації забруднюючих речовин і збільшенням захворюваності на респіраторні захворювання [20–23]. Наприклад, Chen та ін. продемонстрували значну позитивну залежність між впливом PM 2,5, SO₂, CO та NO₂ та ризиком грипу в Цзінані (Китай) протягом періоду 2020–2021 років [24]. Song та ін. виявили, що високий рівень впливу PM 2,5 був пов'язаний з початком хронічної обструктивної хвороби легень у Шицзячжуані (Китай), і цей ефект може бути змінений температурою та відносною вологістю [25]. Команда Тао досліджувала кореляцію між різними забруднювачами повітря та госпіталізацією через респіраторні захворювання з 2001 по 2005 рік у Ланьчжоу (Китай). Результати виявили значний зв'язок між забрудненням повітря та госпіталізаціями, пов'язаними з респіраторними захворюваннями, при цьому більш вира-

жені ефекти спостерігалися серед жінок та осіб старше 65 років [26]. У дослідженнях, проведених в Африці, було виявлено, що кожен п'ятий дорослий мав хронічний респіраторний розлад і що місце проживання було найважливішим фактором популяційного ризику. Зокрема, 40% людей з астмою проживали в містах, а 50% людей з ХОЗЛ проживали в сільській місцевості (показник щоденного впливу деревного диму, що було більш важливим фактором, ніж куріння). Багато осіб як у містах, так і в сільській місцевості мали низький об'єм легенів – це було пов'язано з анамнезом лікування туберкульозу легень і недостатньою вагою, що є поширеним явищем у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Опубліковані дані про поширеність хронічних респіраторних хвороб у країнах із низьким і середнім рівнем доходу охоплюють широкий діапазон. У дослідженні BOLD поширеність ХОЗЛ переважно в міському середовищі коливалась від 11,4 до 23,8%, а за обмежувального типу спірометрії – від 4,2 до 48,7% [27; 28]. В Уганді дослідження FRESH AIR виявило поширеність ХОЗЛ у 16,2% у сільській місцевості [29], що відрізнялося від показників Siddharthan і співавторів, де розповсюдженість була нижчою: 6,1% у сільській місцевості та 1,5% – у міських жителів [30].

Є кілька можливих причин для різних результатів: 1) між дослідженнями могли бути відмінності в критеріях оцінювання спірометрії, використаної для діагностики ХОЗЛ [31]; 2) частка курців була вищою в дослідженні FRESH AIR, яке охоплювало регіон вирощування тютюну (36% проти 9% відповідно) [32]; 3) середній вік учасників був нижчим у дослідженні Siddharthan і співавторів, ніж у дослідженні BOLD: 47 проти 56 років відповідно [27]. Поширеність хронічного бронхіту в дослідженні Siddharthan і співавторів становила 3,3%, що було подібно до показників у дослідженні BOLD (тобто 3,1%) і в популяційному дослідженні в Південній Африці (тобто від 2,3 до 2,8%) [33; 34]. У даних результатах не виявили різниці між міськими та сільськими умовами, можливо, через те, що вплив забруднення навколишнього повітря в міській Кампалі та вплив забруднення повітря в домогосподарствах у сільській місцевості Накасеке були високими, що підкреслює індивідуальність кожного окремого міста, села, району тощо та важливість дослідження різних осередків існування населення [35].

У США поширеність хрипів і діагнозу астми, встановленого лікарем, є вищою в міських жите-

лів, ніж у сільських, що характерно як для регіонів з високим, так і з низьким рівнем доходу [36]. Міське населення, особливо країни з низьким і середнім рівнем доходу, піддаються дії різних факторів ризику, які сприяють зменшенню легенів і прискореному зниженню їх функціонування [37]. Зокрема, респіраторні інфекції в дитинстві [38], дефіцит мікроелементів, а також навколишнє та побутове забруднення повітря [39] можуть впливати на розмір і функцію легенів, тим самим наражаючи дітей на обструктивне захворювання легень у зрілому віці [40]. Високий рівень кортизолу та запальних біомаркерів через міські стресові фактори пов'язують із пошкодженням легенів [41]. Перебування в приміщенні та зовнішні алергени, забруднювачі та подразники в перші роки життя можуть змінити реакцію імунної системи дитини з неастматичної на фенотип астми, таким чином призводячи до астми в дорослих. Зменшення раннього контакту з паразитами (результати впливу – індукований паразитами імуноглобулін-Е) може призвести до розвитку atopії [42]. Додатки і синтетичні продукти впливають на харчування, що пов'язано з астмою. Вищий ризик інфекційних захворювань, таких як туберкульоз і повторна легенева інфекція, сприятиме розвитку хронічних респіраторних захворювань, таких як ХОЗЛ, рестриктивне захворювання легенів, астма, хронічний бронхіт і бронхоектатична хвороба [43].

За інформацією Організації Об'єднаних Націй, у світі в містах проживає понад 55% населення, і за такого тренду до 2050 р. частка міського населення сягне 70%. Сьогодні в містах створюється понад 70% валового світового продукту. Водночас міста стали епіцентрами респіраторної пандемії COVID-2019, 95% заражень під час пандемії були виявлені на урбанізованих територіях. Як відомо, міста стали привабливим місцем для населення завдяки створюваним у них перевагам для економічного розвитку та прогресу, зумовленим ефектом концентрації, ефектом масштабу виробництва. У рамках Конференції ООН з питань житла та сталого міського розвитку (Хабітат-III), що відбулася в Кіто 17–20 жовтня 2016 р., було прийнято Нову програму розвитку міст. У гранично короткому вираженні її метою оголошено створення таких міст, в яких люди користуватимуться рівними правами та можливостями, мають бути викорінені злидні, забезпечено широкий доступ до соціальних благ, залучення до суспільної взаємодії всіх верств населення, стійке економічне зростання та сприятливе екологічне

середовище. При цьому сталий розвиток міської економіки, згідно із зазначеною програмою, має відбуватися за рахунок переваг агломерації, що породжується саме завдяки добре спланованій урбанізації [44]. Настання пандемії COVID-2019 викликало хвилю думок та публікацій, які ставлять під сумнів позитивні сторони урбанізації загалом. Наприклад, дослідники з Наньянського технологічного університету (Сінгапур) порушують питання: чи не означає пандемія поворотний пункт для процесу урбанізації, після якого вона почне йти в минуле? На початку міста виникли як оборонні осередки навколо замків, а також вони виконували роль торговельно-економічних центрів, що розподіляють обмежені ресурси. Модель «гусей, що летять», розроблена в 1930-ті роки японським економістом К. Акамацу для країни з наздоганяючим типом розвитку під час її переходу до індустріальної стадії, також пояснювала тренд урбанізації в країнах, що розвиваються, передачею з розвинених країн у країни, що розвиваються, капіталу, технологій і методів менеджменту. Це призвело до створення урбанізованих виробничо-експортних кластерів. Крім того, у XX ст. урбанізація стимулювалася технологічним прогресом у сільському господарстві, що підвищило продуктивність праці в селі і виштовхнуло маси населення в міста. Наприкінці XX ст. та в перших декадах XXI ст. міста стали центрами продуктивності та інновацій, проживання в місті перетворилося на символ успіху та набуття можливостей. Однак зазначений підхід до переваг міста в умовах 2020 р. різко зазнав змін: нинішня пандемія підтвердила, що міста нестійкі до загроз епідемій та змін клімату, а крім того, посилюють нерівність і розшарування. Нью-Йорк, Лондон та Мадрид стали найбільшими центрами пандемії. Але міста так званого глобального Півдня (новий епітет для позначення країн Третього світу) давно перебувають у гіршому стані, ніж міста Півночі. Зокрема, Мехіко, Маніла та інші міста в країнах, що розвиваються, відомі своїми нетрями і відсутністю чистої води, санітарних систем, а ці чинники посилюють поширення респіраторних інфекцій [45].

Крім перерахованого вище, слід зазначити й інші аргументи проти урбанізації.

1. Через безпрецедентне зростання населення міст в Азії, Латинській Америці, Африці для нарощування продовольчого забезпечення м'ясними та молочними продуктами компанії дедалі більш масштабно застосовують антими-кробні препарати, антибіотики у тваринництві та

птахівництві. Це призвело до зниження природного імунітету населення і стало потужним фактором виникнення та поширення неконтрольованих спалахів респіраторних інфекцій, які щороку забирають життя понад 10 млн осіб.

Автор Карла Джоан Нейдеруд пише, що одними з провідних причин смертності у 2000-х роках стали респіраторні інфекції нижніх дихальних шляхів, хронічні хвороби легень і т. д. (насамперед в Африці) [46].

2. Урбанізація створює ідеальні умови для розповсюдження респіраторної інфекції та поширення через загальні системи вентиляції, водопостачання, стічні води та за рахунок самої по собі високої щільності населення в урбанізованих районах, частих особистих контактів та пересувань. За даними ВООЗ із 3 млрд осіб, які живуть в урбанізованих центрах країн світу, приблизно 1 млрд проживає в несприятливих районах в умовах нетрів. Вони є розсадниками хвороб, особливо в країнах, що розвиваються. Узагальнені дані щодо країн говорять про перевищення респіраторної захворюваності в урбанізованих районах над сільськими у 2 рази, рівень здоров'я населення в сільських районах також значно вищий, ніж у містах. З урбанізацією та респіраторними інфекціями також пов'язаний туризм – з 1950 до 2013 р. кількість міжнародних переміщень туристів зросла з 25 млн до 1,087 млрд [47]. У 2019 р. – 1,5 млрд поїздок.

3. Ще один аргумент проти урбанізації полягає в тому, що міста значною мірою відповідальні за збільшення викидів в атмосферу парникових газів, а кліматичні катастрофи, як-от цунамі, повені, землетруси, найбільшої шкоди завдають у великих містах. Прогнозовано, що до 2050 р. такі катастрофи торкнуться 570 прибережних міст з 800 млн населення, переважно в Азії.

4. Кричуще поглиблення нерівності в містах веде до зростання криміналізації, нестабільності, через що міста, особливо великі, навряд чи в перспективі можна розглядати як «драйвери» економічного зростання. Наприклад, заходи-відповіді на пандемію COVID-2019 були вкрай ускладнені через криміналізацію, неналежну житлово-комунальну інфраструктуру, неготовність систем охорони здоров'я та слабе місцеве самоврядування. Довгий час розширення економічної діяльності в містах виступало ключем до економічної стійкості та соціально-економічного прогресу як для розвинених, так і країн, що розвиваються. Тепер же наростає кількість аргументів на користь того, що респіраторні інфекції руйнують прив'язку

економічної активності до міста, а отже, основу урбанізованої економіки. Її важливі сфери, як-от торгівля, послуги, переходять у кіберпростір. Навіть медицина дедалі ширше спирається на телеконсультації.

Явний висновок, який напрошується і зараз підтримується багатьма членами експертної спільноти, – послабити загрози респіраторних захворювань та ризики можна шляхом децентралізації та деконцентрації, зниження залежності розвитку людства від міста. Замість великих міст краще мати мережу невеликих самодостатніх інтелектуальних містечок або сільських районів, оснащених цифровою інфраструктурою, належними системами очищення води та каналізації, надійним енергопостачанням (особливо з опорою на відновлювані джерела енергії). Такий тип децентралізації міг би стати відповіддю на нові загрози та відкрити стабільніше майбутнє для людства. Характерно, що такі підходи вже були заявлені раніше. Наприклад, мер Парижа Ганна Ідальго в ході передвиборчої кампанії ще в лютому 2020 р. заявила про необхідність деконцентрації міста. Вона запропонувала модель, коли кожен мешканець міг би задовольнити свої нагальні потреби, включаючи потребу в працевлаштуванні, в межах 15-хвилинної досяжності в разі поїздки велосипедом або за 15 хвилин руху пішки (концепція «15-хвилинного міста») [48]. Взагалі рух пішки є не тільки способом пересування (що рятує від ризику пересування в громадському транспорті, де інфекції швидко поширюються), але й спосіб підвищити рухову активність людини, що важливо для зміцнення здоров'я та імунітету. Крім того, усунення центру тяжкості на пересування пішки може зміцнити місцеву економіку, зокрема, переорієнтувати попит на місцеве підприємництво, місцеві школи, місцеві послуги. Комерційну діяльність, бізнес також краще вести з невеликих поселень, за умови, що є розвинена цифрова та транспортна інфраструктура, енергетичні потужності на базі відновлюваних джерел, які забезпечуватимуть необхідні потреби. Поряд із цим у таких поселеннях буде багато можливостей для оздоровлення, спортивних занять, прогулянок на природі, де чистіше повітря. Тут же можна налагодити екологічно чисте сільськогосподарське виробництво для місцевих потреб, нарешті, витрати на утримання житла для населення будуть нижчими. У результаті вразливість для респіраторних захворювань буде меншою, а готовність до епідемії буде краще контрольована, так само, як і злочинність.

Інший аспект урбанізації у зв'язку з боротьбою з респіраторними хворобами в тому, що нерівність, бідність усередині самої ж урбанізації відіграє величезну роль у поширенні інфекцій. Яскравим прикладом є Нью-Йорк, де рівень заражень COVID-19 у багатому районі Манхеттен становив близько 925 на 100 тис. осіб, тоді як у Квінсі це 4125 тис. на 100 тис. осіб. Все це підтверджує, що найбільш небезпечною є урбанізація без створення умов безпечного екологічного середовища, належної якості та доступної всім верствам населення інфраструктури, особливо медичної, а також урбанізація без забезпечення соціальної влаштованості, сприятливого рівня зайнятості та соціального забезпечення. Сегрегація за доходами сильно позначається на соціальному становищі: у тих же США серед володарів дипломів вищої школи до пандемії COVID-2019 працювати віддалено змогли 47%, а з-поміж населення без вищої освіти – лише 4% [49].

Запобігання є кращим способом дій, ніж боротьба з респіраторними хворобами. Для цього потрібно змінювати планування урбанізованого розвитку, доповнити його з урахуванням нових умов, що склалися у 2020 році (пандемія коронавірусної інфекції). Планування може здійснюватися різними шляхами. Один із найпростіших і прямих – це міська політика зонування [49]. Зазначимо, що вона передбачає заборону чи обмеження тих чи інших видів діяльності в певних зонах території. Вона успішно застосовувалася в тому самому Нью-Йорку на початку XX ст. для обмеження припливу мігрантів, які шукали роботу в текстильній промисловості (через заборону багатоповерхової забудови).

Крім простого обмеження урбанізації, можна відзначити і низку запропонованих у рамках Світового економічного форуму, ООН-Хабітат, інших організацій та центрів напрямів та заходів. Серед них:

1) загальна рекомендація будувати міста, готові до майбутніх викликів, з високим рівнем соціально-економічного розвитку, фокусуючись на секторах діяльності екологічно дружнього типу зі створенням у них якісних робочих місць, міста з екологічно стійкими типами забудови, системами збору та очищення відходів, з опорою на відновлювану енергетику, місцеве продовольче постачання;

2) поєднання вигод від урбанізації із заходами економічної політики щодо обмеження щільності населення. Серед них такі, як збільшення штрафів та компенсацій за викиди парникових газів,

зниження транспортних субсидій для обмеження міграції «місто – передмістя», що веде до зростання мегаполісів, усунення центру активності в бік компактних міст;

3) створення планів запобігання епідеміям респіраторних захворювань шляхом підвищення якості збору та оброблення інформації з метою найбільш прийнятної та раціональної організації життєдіяльності в урбанізованих територіях, з опорою на логістику, цифрові технології;

4) розроблення багатоцільових планів протидії стихійним лихам, катастрофам, епідеміям так, щоб обмежені ресурси розподілялися найбільш ефективно, а також перенаправлення інвестицій відповідно до таких планів, інвестування в нові стійкі методи будівництва, поряд із покращенням умов праці та фінансового забезпечення працівників охорони здоров'я та соціальної сфери;

5) поєднання централізації управління найважливішими питаннями у сфері безпеки й життєзабезпечення територій міст і районів з деконцентрацією, децентралізацією, яка супроводжується передачею на місцевий рівень (муніципальні органи управління) конкретних повноважень і ресурсів для вирішення проблем протидії епідеміям та іншим лихам, з урахуванням місцевих умов.

Як ще конкретніше наголошується в публікаціях під егідою Всесвітнього економічного форуму (ВЕФ), необхідно переосмислення всього комплексу архітектурних рішень в урбанізованих районах, оскільки вони не забезпечують можливостей для соціального дистанціювання. Так, у Нідерландах дизайнери запропонували організувати торгові продуктові ярмарки в парках, розділених на 16 квадратних секцій для обслуговування окремо груп не більше 6 покупців, причому кожна секція має реалізовувати лише три закріплені товарні групи, а покупці рухаються різними маршрутами [50]. Архітектурна студія Precht (Відень) пропонує організацію дистанційних парків з доріжками шириною не менше 2,4 метра та роздільною смугою 90 см. Є багато інших нових архітектурних пропозицій. Наприклад, зміна дизайну вулиць, ще більше розширення частини вулиць, призначених для руху пішки та на велосипедах (що вже практикується в містах країн світу), але буде потрібно проектування ширших вулиць, тротуарів, розширення наявних за рахунок інших об'єктів інфраструктури з метою зниження щільності для дистанціювання людей, у тому числі в чергах. Крім того, пропонується будівництво сходів, що ведуть окремо на різні поверхи, рекон-

струкція систем вентиляції з окремою вентиляцією кожного приміщення зовнішнім повітрям, регулярне тестування стічних вод на наявність респіраторних інфекцій. Цілком інакше повинні використовуватися або бути реконструйовані громадські місця, як-от школи, лікарні, театри, стадіони, аеропорти, вокзали. Вони повинні проектуватися для підвищення епідеміологічної стійкості, крім переорієнтування процедур реєстрації на рейси в електронну чергу, в аеропортах, на вокзалах потрібно змінити напрями потоків пересування пасажирів, організувати роздільні механізми та бар'єри тощо. Найбільш складною буде необхідна зміна з метою забезпечення епідеміологічної безпеки в автобусах, метро, поїздах, літаках, морських та річкових судах. Слід додати, що важливим аспектом є переосмислення та перероблення будівельних норм і правил, стандартів будівництва, бо ті ж системи вентиляції в багатоквартирних та офісних будинках з погляду захисту від респіраторних інфекцій, на думку лікарів, треба реконструювати. Звичайно, реалізація таких рішень вимагатиме значних фінансових коштів.

У багатоповерхових будинках поширюються хвороби, відомі як «синдром хворої будівлі», це болісний стан, за якого люди в одній будівлі, квартирі, офісі страждають від симптомів хвороби без видимої причини. Цей синдром свідчить про зв'язок між часом перебування у приміщеннях та наростанням різних видів хвороб (насамперед респіраторних). Це підтверджується дослідженнями: так, у 2004 р. в Гонконгу було проведено дослідження поширення атипової пневмонії (SARS) у житлових районах, які показали, що захворювання поширювалося через вентиляційні системи апартаментів [51]. Боротьба з поширенням респіраторних захворювань має вестись не лише на рівні медицини та регулювання дистанціювання населення, а й на рівні будівельних рішень [52]. Фактично спростовується концепція доцільності багатоповерхової забудови з типовими, однаково розташованими квартирами або апартаментами. Сім'ї, перебуваючи в тому самому місці у своїх квартирах, повинні використовувати цей простір і для роботи, навчання, і для відпочинку, сну одночасно, що не відповідає призначенню цих приміщень. Наростає хвиля досліджень, що свідчать про те, що тривале перебування безлічі людей у квартирах та апартаментів у багатоповерхових будинках веде до збільшення як психічних, так й інших захворювань. При цьому не може не бути переглянуто концеп-

цію житлової забудови та організації житлових районів, яка, по суті, зароджувалася за мінімального обліку всього комплексу загроз для здоров'я людини. Так, після епідемії холери у Франції 1848 р. Наполеон Третій ухвалив рішення про розбудову вулиць Парижа з метою забезпечення повноцінної рециркуляції повітря та підвищення освітленості сонячним світлом. Понад 12 тисяч будівель було знесено, було споруджено просторі парки та інші території [53]. Сьогодні, ймовірно, потрібен перехід до будівель, в яких є окремі виходи на вулицю з кожного житлового приміщення, додаткові приміщення для ізоляції хворих, потрібна ліквідація в рамках архітектурних рішень замкнутих просторів, в яких можуть накопичуватися вірусні частки, а також повинні бути окремі системи вентиляції кожного приміщення. Необхідна й зміна підходу до будівельних матеріалів, оскільки віруси неоднаково за часом зберігають життєздатність на різних видах поверхонь.

Також є важливим відзначити, що у зв'язку з цим дешевим напрямом може стати будівництво екологічних міст і поселень, низка проектів яких уже здійснюється. Прикладами, зокрема, є місто Масдар в Об'єднаних Арабських Еміратах (ОАЕ). Так, в ОАЕ триває будівництво «Масдар-сіті», який повинен повністю забезпечуватись енергією з відновлюваних джерел. Її надлишки планується продавати, викиди вуглекислого газу утилізувати, відходи максимально переробляти. У Масдарі є просторі приміщення та площі з якісним охолодженням та вентиляцією, зокрема, використано конструкцію та дизайн стародавньої вентиляційної вежі – Бадгір (вітролов). Бадгір є традиційним перським архітектурним елементом, що служить для якісної вентиляції будівель і підтримки нормального температурного балансу, природним шляхом засмоктує повітря з висоти і віддає його назад. Народні традиції архітектури в принципі ґрунтуються на місцевих ресурсах, на прагненні використовувати можливості атмосфери та сонячного світла, зберегти навколишню природу. Такі підходи цілком ефективні в протидії поширенню інфекції. Електро- та теплову енергію в Масдарі повністю вироблятимуть за допомогою вітру, а також за рахунок використання біомаси, геотермальних джерел та відходів. Слід зазначити, що влада ОАЕ відводить місту Масдар важливе місце в боротьбі з респіраторними захворюваннями. Тут знаходиться Масдарський технологічний інститут, де проводиться широкий спектр досліджень у сфері біотехнологій для протидії таким хворобам. При цьому місто оснащено

потужною системою тестування на різні респіраторні інфекції, зокрема на коронавірус [54]. Загалом, пандемія COVID-2019 показала особливо важливу роль незалежних житлових будівель, що мають власні системи енерго- та водопостачання, велике значення відкритих зелених просторів, що натеper може бути доповнено продуманими архітектурними і технологічними рішеннями [55]. Наприклад, Копенгаген також до 2025 року планує стати вуглецево-нейтральним містом.

Висновки. Таким чином, респіраторні захворювання створюють багато запитань до процесу урбанізації та ініціюють переосмислення ідей розвитку міста, насамперед великого міста як основної ланки економічного зростання та добробуту. Одне з головних питань: чи не втрачаються переваги великих міст і якою має бути стратегія розвитку щодо міст? Ймовірно, обмеження контактів

та фізичних переміщень, дедалі більший перехід до електронних платформ спілкування та розподілу продукції можуть відкрити можливості для прориву у сфері екологічно дружньої економіки, і це питання потребує вивчення. Необхідно переглянути концепції розвитку міст, малі містечка зможуть забезпечити соціальне дистанціювання, знизити щільність населення поряд із забезпеченням доступу до природних територій та місцевих ресурсів, чим значно знизять чисельність респіраторних захворювань. Разом із тим відхід від ідеології споживчого суспільства, зниження інтенсивності переміщень, подорожей, пошук можливостей заміщення місцевим відтворювальним механізмом глобальних ланцюгів постачання продукції, посилення соціально-економічної ролі місцевих угруповань теж значно покращить карту респіраторних хвороб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bousquet J., Kiley J., Bateman E. D., Viegi G., Cruz A. A., Khaltaev N., et al. Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2010. № 36(5). P. 995–1001. 10.1183/09031936.00012610.
2. Iñiguez C., Royé D., Tobía A. Contrasting patterns of temperature related mortality and hospitalization by cardiovascular and respiratory diseases in 52 Spanish cities. *Environ. Res.* 2021. № 192. P. 110191.
3. Khomenko S., Cirach M., Pereira-Barboza E., Mueller N., Barrera-Gómez J., Rojas-Rueda D., et al. Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *The Lancet. Planetary health.* 2021. № 5(3). P. e121–e134. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30272-2).
4. Nieuwenhuijsen M. J. Urban and transport planning pathways to carbon neutral, liveable and healthy cities; A review of the current evidence. *Environment international.* 2020. № 140. P. 105661. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105661>.
5. Nieuwenhuijsen M. J. New urban models for more sustainable, liveable and healthier cities post covid19; reducing air pollution, noise and heat island effects and increasing green space and physical activity. *Environment international.* 2021. № 157. P. 106850. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106850>.
6. Koreny M., Arbilla-Etxarri A., Bosch de Basea M., Foraster M., Carsin A. E., Cirach M., et al. Urban environment and physical activity and capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Environmental research.* 2022. № 214(Pt 2). P. 113956. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113956>.
7. Glazener A., Sanchez K., Ramani T., Zietsman J., Nieuwenhuijsen M. J., Mindell J. S., Fox M. Fourteen pathways between urban transportation and health: A conceptual model and literature review. *Journal of Transport and Health.* 2021. № 21. P. 101070. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2021.101070>.
8. Giles-Corti B., Vernez-Moudon A., Reis R., Turrell G., Dannenberg A. L., Badland H., et al. City planning and population health: a global challenge. *Lancet (London, England).* 2016. № 388(10062). P. 2912–2924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30066-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30066-6).
9. Khreis H., Sanchez K. A., Foster M., Burns J., Nieuwenhuijsen M. J., Jaikumar R., et al. Urban policy interventions to reduce traffic-related emissions and air pollution: A systematic evidence map. *Environment international.* 2023. № 172. P. 107805. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107805>.
10. Haneen Khreis, Anthony D. May, Mark J. Nieuwenhuijsen. Health impacts of urban transport policy measures: a guidance note for practice *J Transp Health.* 2017. № 6. P. 209–227.
11. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Statistics Division. Methods and classifications, population density and urbanisation, standards and methods, concepts and definitions, paras. 2.81–2.88. 2010. URL: <http://unstats.un.org/unsd/methods.htm>. (accessed on 01.02.2024).
12. Arslan H., Baltaci, H., Sahin U. A., Onat B. The relationship between air pollutants and respiratory diseases for the western Turkey. *Atmos. Pollut. Res.* 2022. № 13. P. 101322.
13. Hossain M. S., Frey, H. C., Louie P. K. K., Lau, A. H. Combined effects of increased O3 and reduced NO2 concentrations on short-term air pollution health risks in Hong Kong. *Environ. Pollut.* 2020. № 270. P. 116280.
14. Çapraz Ö., Deniz A. Assessment of hospitalizations from asthma, chronic obstructive pulmonary disease and acute bronchitis in relation to air pollution in İstanbul, Turkey. *Sustain. Cities Soc.* 2021. № 72. P. 103040.
15. World Health Organization. Asthma. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (accessed on 04.11.2023).
16. Tajudin M. A. B. A., Khan M. F., Mahiyuddin W. R. W., Hod R., Latif M. T., et al. Risk of concentrations of major air pollutants on the prevalence of cardiovascular and respiratory diseases in urbanized area of Kuala Lumpur, Malaysia. *Ecotox. Environ. Safety.* 2019. № 171. P. 290–300.

17. Pannullo F., Lee D., Neal L., Dalvi M., Agnew P., O'Connor F. M., et al. Quantifying the impact of current and future concentrations of air pollutants on respiratory disease risk in England. *Environ. Health*. 2017. № 16. P. 29. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].
18. Juginović A., Vuković M., Aranza I., Biloš V. Health impacts of air pollution exposure from 1990 to 2019 in 43. *European countries. Sci Rep*. 2021. № 11. P. 22516.
19. Zhou M. G., He G. J., Liu Y. N., Yin P., Li Y. C., Kan H. D., et al. The associations between ambient air pollution and adult respiratory mortality in 32 major Chinese cities, 2006–2010. *Environ. Res*. 2015. № 137. P. 278–286.
20. Liao Y. X., Sun J., Qian Z. M., Mei S. J., Li Y., Lu Y., et al. Modification by seasonal influenza and season on the association between ambient air pollution and child respiratory diseases in Shenzhen, China. *Atmos. Environ*. 2020. № 234. P. 117621.
21. Renzi M., Scortichini M., Forastiere F., De' Donato F., Michelozzi P., Davoli M., et al. A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *Sci. Total Environ*. 2022. № 807. P. 151034.
22. Ibrahim M. F., Hod R., Nawi A. M., Sahani M. Association between ambient air pollution and childhood respiratory diseases in low- and middle-income Asian countries: A systematic review. *Atmos. Environ*. 2021. № 256. P. 118422.
23. Phosri A., Ueda K., Phung V. L. H., Tawatsupa B., Honda A., Takano H. Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand. *Sci. Total Environ*. 2019. № 651. P. 1144–1153.
24. Chen F., Liu Z., Huang T., Wang B., Sun Z., Gao X., Wang W. Short Term Effects of air pollution on the risk of influenza in Jinan, China during 2020–2021: A time series analysis. *Atmosphere*. 2023. № 14. P. 53.
25. Song B., Zhang H., Jiao L., Jing Z., Li H., Wu S. Effect of high-level fine particulate matter and its interaction with meteorological factors on AECOPD in Shijiazhuang, China. *Sci. Rep*. 2022. № 12. P. 8711.
26. Tao Y., Mi S. Q., Zhou S. H., Wang S. G., Xie X. Y. Air pollution and hospital admissions for respiratory diseases in Lanzhou, China. *Environ. Pollut*. 2014. № 185. P. 196–201.
27. Buist A. S., McBurnie M. A., Vollmer W. M., Gillespie S., Burney P., Mannino D. M., et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007. Vol. 1. № 370(9589). P. 741–750. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4).
28. Mannino D. M., McBurnie M. A., Tan W., Kocabas A., Anto J., Vollmer W. M., et al. BOLD Collaborative Research Group. Restricted spirometry in the burden of lung disease study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012. № 16(10). P. 1405–1411.
29. an Gemert F., Kirenga B., Chavannes N., Kamya M., Luzige S., Musinguzi P., et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors in Uganda (FRESH AIR Uganda): a prospective cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health*. 2015. № 3(1). P. e44–51. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70337-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70337-7).
30. Siddharthan T., Grigsby M., Morgan B., Kalyesubula R., Wise R. A., Kirenga B., Checkley W. Prevalence of chronic respiratory disease in urban and rural Uganda. *Bulletin of the World Health Organization*. 2019. № 97(5). P. 318–327. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.216523>.
31. Swanney M. P., Ruppel G., Enright P. L., Pedersen O. F., Crapo R. O., Miller M. R., et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008. № 63(12). P. 1046–1051. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.098483>
32. Siddharthan T., Grigsby M. R., Goodman D., Chowdhury M., Rubinstein A., Irazola V., et al. Association between household air pollution exposure and chronic obstructive pulmonary disease outcomes in 13 low- and middle-income country settings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018. № 197(5). P. 611–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201709-1861OC>
33. Mejza F., Gnatiuc L., Buist A. S., Vollmer W. M., Lamprecht B., Obaseki D. O., et al. BOLD collaborators, BOLD study collaborators. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2017. Vol. 22. № 50(5). P. 1700621. doi: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00621-2017>.
34. Ehrlich R. I., White N., Norman R., Laubscher R., Steyn K., Lombard C., et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004. № 8(3). P. 369–376.
35. Kirenga B. J., Meng Q., van Gemert F., Aanyu-Tukamuhebwa H., Chavannes N., Katamba A., et al. The state of ambient air quality in two Ugandan cities: a pilot cross-sectional spatial assessment. *Int J Environ Res Public Health*. 2015. Vol. 15. № 12(7). P. 8075–8091. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph12070807>.
36. Pate C. A., Zahran H. S., Malilay J., Hsu J. The shifting prevalence of asthma and allergic disease in US children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2022. № 129(4). P. 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.06.030>
37. Ezzati M., Vander Hoorn S., Lawes C. M., Leach R., James W. P. T., Lopez A. D., et al. Rethinking the “diseases of affluence” paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS Med*. 2005. № 2(5). P. e133. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0020133>
38. Hayden L. P., Hobbs B. D., Cohen R. T., Wise R. A., Checkley W., Crapo J. D., et al. COPD Gene Investigators. Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPD Gene study. *Respir Res*. 2015. Vol. 21. № 16(1). P. 115. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-015-0273-8>.
39. Checkley W., West K. P. Jr., Wise R. A., Baldwin M. R., Wu L., LeClerq S. C., et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N. Engl J Med*. 2010. Vol. 13. № 362(19). P. 1784–1794. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0907441>.
40. Torres-Duque C., Maldonado D., Pérez-Padilla R., Ezzati M., Viegi G., Forum of International Respiratory Studies (FIRS). Task Force on Health Effects of Biomass Exposure. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008. Vol. 15. № 5(5). P. 577–590. doi: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200707-100RP>.

41. Kann P. H., Münzel M., Hadji P., Daniel H., Flache S., Nyarango P., et al. Alterations of cortisol homeostasis may link changes of the sociocultural environment to an increased diabetes and metabolic risk in developing countries: a prospective diagnostic study performed in cooperation with the Ovahimba people of the Kunene region/northwestern Namibia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. № 100(3). P. 482–486. doi: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2625>
42. Godfrey R. C. Asthma and IgE levels in rural and urban communities of the Gambia. *Clin Allergy.* 1975. № 5(2). P. 201–207. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1975.tb01853.x>
43. Lienhardt C. From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiol Rev.* 2001. № 23(2). P. 288–301. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000807>
44. Sustainable Urbanization Critical to COVID-19 Recovery, Better Quality of Life. *UN News.* URL: <https://news.un.org/en/story/2020/10/1076532#:~:text=Cities%20have%20been%20at%20the,development%20and%20combating%20climate%20change>. (accessed on 04.01.2024).
45. Post COVID-19. Will Urbanization Be a Thing of the Past? *Asia Global On-line.* URL: <https://www.asiaglobalonline.hku.hk/post-covid-19-will-urbanization-be-thing-past>. (accessed on 03.01.2024).
46. Neiderud C.-J. How Urbanization Affects the Epidemiology of Emerging Infectious Diseases. *Infection Ecology & Epidemiology.* 2015. № 1(5). DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/iee.v5.27060>
47. No Time to Wait. Securing Resistance from Drug-Resistant Infections. Report to the Secretary-General of the UN. *IACG.* 2019. URL: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1. (accessed on 03.01.2024).
48. O'Sullivan F. Paris Mayor: It's Time for a "15-Minute City". *Bloomberg City Lab.* URL: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-02-18/paris-mayor-pledges-a-greener-15-minute-city>. (accessed on 03.01.2024).
49. Perry G., De Silva G. Urbanization in the Age of Pandemic. *New Security Beat.* URL: <https://www.newsecuritybeat.org/2020/05/urbanization-age-pandemic/> (accessed on 03.01.2024).
50. Frearson A. Shift Architecture Urbanism Designs Social Distancing into the Food Market. *De Zeen.* URL: <https://www.dezeen.com/2020/04/03/shift-architecture-urbanism-designs-social-distancing-into-the-food-market/>. (accessed on 03.01.2024).
51. Eltarabily S., Elghezanwy D. Post-Pandemic Cities – The Impact of COVID-19 on Cities and Urban Design. *Architecture Research.* 2020; 10(3): 75–84. DOI: <http://article.sapub.org/10.5923.j.arch.20201003.02.html#Sec3.1>
52. Cortright J. Is COVID-19 the End of Cities? *City Observatory.* URL: <https://www.strongtowns.org/journal/2020/4/21/is-covid-19-the-end-of-cities>. (accessed on 03.01.2024).
53. Duarte Pinheiro M., Cardoso L. N. COVID-19 Could Leverage a Sustainable Built Environment. *Sustainability.* 2020. № 12. DOI: <https://doi.org/10.3390/su12145863>
54. What Is the Future for Smart Cities after Covid-19? *Oxford Business Group.* URL: <https://oxfordbusinessgroup.com/news/what-future-smart-cities-after-covid-19>. (accessed on 03.01.2024).
55. Lubell S. Commentary: Past pandemics changed the design of cities. Six ways COVID-19 could do the same. *Los Angeles Times.* Retrieved from The planning report. 2020.

REFERENCES

1. Bousquet, J., Kiley, J., Bateman, E. D., Viegi, G., Cruz, A. A., Khaltayev, N., Ait Khaled, N., Baena-Cagnani, C. E., Barreto, M. L., Billo, N., Canonica, G. W., Carlsen, K. H., Chavannes, N., Chuchalin, A., Drazen, J., Fabbri, L. M., Gerbase, M. W., Humbert, M., Joos, G., Masjedi, M. R., ... Zhi, L. (2010). Prioritised research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. *The European Respiratory Journal*, 36(5), 995–1001. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012610>.
2. Iñiguez, C., Royé, D., & Tobías, A. (2021). Contrasting patterns of temperature related mortality and hospitalization by cardiovascular and respiratory diseases in 52 Spanish cities. *Environmental research*, 192, 110191. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110191>.
3. Khomenko, S., Cirach, M., Pereira-Barboza, E., Mueller, N., Barrera-Gómez, J., Rojas-Rueda, D., de Hoogh, K., Hoek, G., & Nieuwenhuijsen, M. (2021). Premature mortality due to air pollution in European cities: a health impact assessment. *The Lancet. Planetary health*, 5(3), e121–e134. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30272-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30272-2).
4. Nieuwenhuijsen M. J. (2020). Urban and transport planning pathways to carbon neutral, liveable and healthy cities; A review of the current evidence. *Environment international*, 140, 105661. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105661>.
5. Nieuwenhuijsen M. J. (2021). New urban models for more sustainable, liveable and healthier cities post covid19; reducing air pollution, noise and heat island effects and increasing green space and physical activity. *Environment international*, 157, 106850. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106850>.
6. Koreny, M., Arbillaga-Etxarri, A., Bosch de Basea, M., Foraster, M., Carsin, A. E., Cirach, M., Gimeno-Santos, E., Barberan-Garcia, A., Nieuwenhuijsen, M., Vall-Casas, P., Rodriguez-Roisin, R., & Garcia-Aymerich, J. (2022). Urban environment and physical activity and capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Environmental research*, 214 (Pt 2), 113956. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113956>.
7. Glazener, A., Sanchez, K., Ramani, T., Zietsman, J., Nieuwenhuijsen, M. J., Mindell, J. S., Fox, M. (2021). Fourteen pathways between urban transportation and health: A conceptual model and literature review. *Journal of Transport and Health*, 21, 101070. <https://doi.org/10.1016/j.jth.2021.101070>.
8. Giles-Corti, B., Vernez-Moudon, A., Reis, R., Turrell, G., Dannenberg, A. L., Badland, H., Foster, S., Lowe, M., Sallis, J. F., Stevenson, M., & Owen, N. (2016). City planning and population health: a global challenge. *Lancet (London, England)*, 388(10062), 2912–2924. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30066-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30066-6).

9. Khreis, H., Sanchez, K. A., Foster, M., Burns, J., Nieuwenhuijsen, M. J., Jaikumar, R., Ramani, T., & Zietsman, J. (2023). Urban policy interventions to reduce traffic-related emissions and air pollution: A systematic evidence map. *Environment international*, 172, 107805. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107805>
10. Haneen, Khreis, Anthony D., May, Mark J., Nieuwenhuijsen. (2017). Health impacts of urban transport policy measures: a guidance note for practice. *J Transp Health*, 6, 209–227.
11. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Statistics Division (2010). Methods and classifications, population density and urbanisation, standards and methods, concepts and definitions, paras. 2.81–2.88. <http://unstats.un.org/unsd/methods.htm>.
12. Arslan, H., Baltaci, H., Sahin, U. A., Onat, B. (2022). The relationship between air pollutants and respiratory diseases for the western Turkey. *Atmos. Pollut. Res*, 13, 101322.
13. Hossain, M. S., Frey, H. C., Louie, P. K. K., & Lau, A. K. H. (2021). Combined effects of increased O₃ and reduced NO₂ concentrations on short-term air pollution health risks in Hong Kong. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 270, 116280. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116280>.
14. Çapraz, Ö., Deniz, A. (2021). Assessment of hospitalizations from asthma, chronic obstructive pulmonary disease and acute bronchitis in relation to air pollution in İstanbul, Turkey. *Sustain. Cities Soc*, 72, 103040.
15. *Détail*. (n. d.). World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/>.
16. Tajudin, M. A. B. A., Khan, M. F., Mahiyuddin, W. R. W., Hod, R., Latif, M. T., Hamid, A. H., Rahman, S. A., & Sahani, M. (2019). Risk of concentrations of major air pollutants on the prevalence of cardiovascular and respiratory diseases in urbanized area of Kuala Lumpur, Malaysia. *Ecotoxicology and environmental safety*, 171, 290–300. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2018.12.057>.
17. Pannullo, F., Lee, D., Neal, L., Dalvi, M., Agnew, P., O'Connor, F. M., Mukhopadhyay, S., Sahu, S., & Sarran, C. (2017). Quantifying the impact of current and future concentrations of air pollutants on respiratory disease risk in England. *Environmental health : a global access science source*, 16(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0237-1>.
18. Juginović, A., Vuković, M., Aranza, I., & Biloš, V. (2021). Health impacts of air pollution exposure from 1990 to 2019 in 43 European countries. *Scientific reports*, 11(1), 22516. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01802-5>.
19. Zhou, M., He, G., Liu, Y., Yin, P., Li, Y., Kan, H., Fan, M., Xue, A., & Fan, M. (2015). The associations between ambient air pollution and adult respiratory mortality in 32 major Chinese cities, 2006-2010. *Environmental research*, 137, 278–286. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.12.016>.
20. Liao, Y. X., Sun, J., Qian, Z. M., Mei, S. J., Li, Y., Lu, Y., Mcmillin, S. E., Lin, H., Lang, H. (2020). Modification by seasonal influenza and season on the association between ambient air pollution and child respiratory diseases in Shenzhen, China. *Atmos. Environ*, 234, 117621.
21. Renzi, M., Scortichini, M., Forastiere, F., De' Donato, F., Michelozzi, P., Davoli, M., Gariazzo, C., Viegi, G., Stafoggia, M., BEEP collaborative Group, Ancona, C., Bucci, S., De' Donato, F., Michelozzi, P., Renzi, M., Scortichini, M., Stafoggia, M., Bonafede, M., Gariazzo, C., Marinaccio, A., ... Carlino, G. (2022). A nationwide study of air pollution from particulate matter and daily hospitalizations for respiratory diseases in Italy. *The Science of the total environment*, 807(Pt 3), 151034. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151034>.
22. Ibrahim, M. F., Hod, R., Nawi, A. M., Sahani, M. (2021). Association between ambient air pollution and childhood respiratory diseases in low- and middle-income Asian countries: A systematic review. *Atmos. Environ*, 256, 118422.
23. Phosri, A., Ueda, K., Phung, V. L. H., Tawatsupa, B., Honda, A., & Takano, H. (2019). Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand. *The Science of the total environment*, 651 (Pt 1), 1144–1153. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.183>.
24. Chen, F., Liu, Z., Huang, T., Wang, B., Sun, Z., Gao, X., Wang, W. (2023). Short Term Effects of air pollution on the risk of influenza in Jinan, China during 2020-2021: A time series analysis. *Atmosphere*, 14, 53.
25. Song, B., Zhang, H., Jiao, L., Jing, Z., Li, H., & Wu, S. (2022). Effect of high-level fine particulate matter and its interaction with meteorological factors on AECOPD in Shijiazhuang, China. *Scientific reports*, 12 (1), 8711. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12791-4>.
26. Tao, Y., Mi, S., Zhou, S., Wang, S., & Xie, X. (2014). Air pollution and hospital admissions for respiratory diseases in Lanzhou, China. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 185, 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2013.10.035>.
27. Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A. M., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B., Jensen, R. L., Marks, G. B., Gulsvik, A., Nizankowska-Mogilnicka, E., & BOLD Collaborative Research Group (2007). International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* (London, England), 370(9589), 741–750. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61377-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61377-4).
28. Mannino, D. M., McBurnie, M. A., Tan, W., Kocabas, A., Anto, J., Vollmer, W. M., Buist, A. S., & BOLD Collaborative Research Group (2012). Restricted spirometry in the Burden of Lung Disease Study. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 16 (10), 1405–1411. <https://doi.org/10.5588/ijtld.12.0054>.
29. van Gemert, F., Kirenga, B., Chavannes, N., Kamya, M., Luzige, S., Musinguzi, P., Turyagaruka, J., Jones, R., Tsiligianni, I., Williams, S., de Jong, C., & van der Molen, T. (2015). Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated risk factors in Uganda (FRESH AIR Uganda): a prospective cross-sectional observational study. *The Lancet. Global health*, 3(1), e44–e51. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70337-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70337-7).

30. Siddharthan, T., Grigsby, M., Morgan, B., Kalyesubula, R., Wise, R. A., Kirenga, B., & Checkley, W. (2019). Prevalence of chronic respiratory disease in urban and rural Uganda. *Bulletin of the World Health Organization*, 97(5), 318–327. <https://doi.org/10.2471/BLT.18.216523>.
31. Swanney, M. P., Ruppel, G., Enright, P. L., Pedersen, O. F., Crapo, R. O., Miller, M. R., Jensen, R. L., Falaschetti, E., Schouten, J. P., Hankinson, J. L., Stocks, J., & Quanjer, P. H. (2008). Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*, 63(12), 1046–1051. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.098483>.
32. Siddharthan, T., Grigsby, M. R., Goodman, D., Chowdhury, M., Rubinstein, A., Irazola, V., Gutierrez, L., Miranda, J. J., Bernabe-Ortiz, A., Alam, D., Kirenga, B., Jones, R., van Gemert, F., Wise, R. A., & Checkley, W. (2018). Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(5), 611–620. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1861OC>.
33. Mejza, F., Gnatiuc, L., Buist, A. S., Vollmer, W. M., Lamprecht, B., Obaseki, D. O., Nastalek, P., Nizankowska-Mogilnicka, E., Burney, P. G. J., BOLD collaborators, & BOLD study collaborators (2017). Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *The European respiratory journal*, 50(5), 1700621. <https://doi.org/10.1183/13993003.00621-2017>.
34. Ehrlich, R. I., White, N., Norman, R., Laubscher, R., Steyn, K., Lombard, C., & Bradshaw, D. (2004). Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 8(3), 369–376.
35. Kirenga, B. J., Meng, Q., van Gemert, F., Aanyu-Tukamuhebwa, H., Chavannes, N., Katamba, A., Obai, G., van der Molen, T., Schwander, S., & Mohsenin, V. (2015). The State of Ambient Air Quality in Two Ugandan Cities: A Pilot Cross-Sectional Spatial Assessment. *International journal of environmental research and public health*, 12(7), 8075–8091. <https://doi.org/10.3390/ijerph120708075>.
36. Pate, C. A., Zahran, H. S., Malilay, J., & Hsu, J. (2022). The shifting prevalence of asthma and allergic disease in US children. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 129(4), 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2022.06.030>.
37. Ezzati, M., Vander Hoorn, S., Lawes, C. M., Leach, R., James, W. P., Lopez, A. D., Rodgers, A., & Murray, C. J. (2005). Rethinking the "diseases of affluence" paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS medicine*, 2(5), e133. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020133>.
38. Hayden, L. P., Hobbs, B. D., Cohen, R. T., Wise, R. A., Checkley, W., Crapo, J. D., Hersh, C. P., & COPDGene Investigators (2015). Childhood pneumonia increases risk for chronic obstructive pulmonary disease: the COPDGene study. *Respiratory research*, 16(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0273-8>.
39. Checkley, W., West, K. P., Jr, Wise, R. A., Baldwin, M. R., Wu, L., LeClerq, S. C., Christian, P., Katz, J., Tielsch, J. M., Khatry, S., & Sommer, A. (2010). Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *The New England journal of medicine*, 362 (19), 1784–1794. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907441>.
40. Torres-Duque, C., Maldonado, D., Pérez-Padilla, R., Ezzati, M., Viegi, G., & Forum of International Respiratory Studies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure (2008). Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(5), 577–590. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-100RP>.
41. Kann, P. H., Münzel, M., Hadji, P., Daniel, H., Flache, S., Nyarango, P., & Wilhelm, A. (2015). Alterations of cortisol homeostasis may link changes of the sociocultural environment to an increased diabetes and metabolic risk in developing countries: a prospective diagnostic study performed in cooperation with the Ovahimba people of the Kunene region/northwestern Namibia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(3), E482–E486. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2625>.
42. Godfrey R. C. (1975). Asthma and IgE levels in rural and urban communities of The Gambia. *Clinical allergy*, 5(2), 201–207. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1975.tb01853.x>.
43. Lienhardt C. (2001). From exposure to disease: the role of environmental factors in susceptibility to and development of tuberculosis. *Epidemiologic reviews*, 23(2), 288–301. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000807>.
44. *Sustainable urbanization critical to COVID-19 recovery, better quality of life*. (n. d.). UN News. <https://news.un.org/en/story/2020/10/1076532#:~:text=Cities%20have%20%20been%20at%20the,development%20and%20combating%20climate%20change>.
45. *Post COVID-19. Will Urbanization Be a Thing of the Past?* (n. d.). Asia Global On-line. <https://www.asiaglobalonline.hku.hk/post-covid-19-will-urbanization-be-thing-past>.
46. Neiderud C. J. (2015). How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. *Infection ecology & epidemiology*, 5, 27060. <https://doi.org/10.3402/iee.v5.27060>.
47. *No Time to Wait. Securing Resistance from Drug-Resistant Injections*. (2019). *Report to the Secretary-General of the UN IACG*. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1.
48. O'Sullivan, F. (2020). Paris Mayor: It's Time for a "15-Minute City". *Bloomberg City Lab*. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2020-02-18/paris-mayor-pledges-a-greener-15-minute-city>.
49. Perry, G., De Silva, G. (2020). Urbanization in the Age of Pandemic. *New Security Beat*. <https://www.newsecuritybeat.org/2020/05/urbanization-age-pandemic/>.
50. Frearson, A. (2020). Shift Architecture Urbanism Designs Social Distancing into the Food Market. De Zeen. <https://www.dezeen.com/2020/04/03/shift-architecture-urbanism-designs-social-distancing-into-the-food-market/>.
51. Eltarabily S., Elghezanwy D. (2020). Post-Pandemic Cities – The Impact of COVID-19 on Cities and Urban Design. *Architecture Research*, 10(3), 75–84. <http://article.sapub.org/10.5923.j.arch.20201003.02.html#Sec3.1>

52. Cortright, J. (2020). Is COVID-19 the End of Cities? *City Observatory*. <https://www.strongtowns.org/journal/2020/4/21/is-covid-19-the-end-of-cities>.
53. Duarte Pinheiro, M., Cardoso, L. N. (2020). COVID-19 Could Leverage a Sustainable Built Environment. *Sustainability*, 12. <https://doi.org/10.3390/su12145863>.
54. *What Is the Future for Smart Cities after Covid-19?* (2020). Oxford Business Group. <https://oxfordbusinessgroup.com/news/what-future-smart-cities-after-covid-19>.
55. Lubell, S. (2020). Commentary: Past pandemics changed the design of cities. Six ways COVID-19 could do the same. *Los Angeles Times*. Retrieved from The planning report.

УДК 616.24:616-056.52]-06

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.10>

СТАНДАРТНІ ТА ІНТЕГРАЛЬНІ ГЕМАТОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ

Пилипів Леся Ігорівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри внутрішньої медицини № 2

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ORCID: 0000-0003-1143-1626

Радченко Олена Мирославівна,

доктор медичних наук,

професор кафедри внутрішньої медицини № 2

Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ORCID: 0000-0003-1108-963X

Увага наукової спільноти приділяється вивченню нових маркерів перебігу хвороби, серед яких провідне місце посідають індекси, розраховані за стандартною гемограмою, що робить доступним їх використання у лікарській практиці. Оскільки всі клітини крові відіграють важливу роль у патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та його ускладнень, ми вирішили розрахувати окремі гематологічні індекси, які враховують вміст різних клітинних елементів та їх співвідношення.

Метою дослідження було проаналізувати показники гемограми й інтегральних гематологічних індексів у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, яке поєднане з надмірною масою тіла й ожирінням.

Обстежено 145 хворих із загостренням ХОЗЛ (96 чоловіків і 49 жінок), медіана віку – 51 рік. За індексом маси тіла (ІМТ) ми поділили пацієнтів на 3 групи: з нормальною ($n = 42$; 1-ша група), надмірною ($n = 41$; 2-га група) масою тіла й ожирінням ($n = 62$; 3-тя група). Крім стандартних та інтегральних гематологічних показників (співвідношення гранулоцитів і моноцитів до лімфоцитів – ГМ/Лі, співвідношення лейкоцитів до ШОЕ – Л/ШОЕ; індекс еритроцитів – ІЕ), визначали С-реактивний білок (якісний тест) і функцію зовнішнього дихання (ФЗД) методом комп'ютерної спірометрії. Результати опрацьовано статистично, рівень істотності $p < 0,05$.

Встановлено, що в пацієнтів з ХОЗЛ та ожирінням істотно вищими були кількість еритроцитів ($5,3 \times 10^{12}/л$; $p = 0,005$) та індекс анізоцитозу еритроцитів ($14,8$ проти $14,4$ %; $p = 0,02$) та істотно нижчими, ніж за умов нормальної маси тіла, середній вміст гемоглобіну в еритроциті ($34,0$ проти $34,4$ пг; $p = 0,03$) і середній об'єм еритроцита ($81,5$ проти $84,4$ фл; $p = 0,001$). За умов ожиріння істотно вищим, ніж за умов нормальної маси тіла, був рівень лейкоцитів за рахунок гранулоцитів ($8,6$ проти $7,9 \times 10^9/л$; $6,1$ проти $5,2 \times 10^9/л$; обидва $p < 0,05$), а зростання індексу анізоцитозу еритроцитів асоціювалось із важкістю перебігу ХОЗЛ ($\tau = 0,2$; $p = 0,03$). Відношення ГМ/Лі та Л/ШОЕ істотно зростали за умов ожиріння ($3,9$ проти $2,5$ у. о. за умов нормальної маси тіла; $1,0$ проти $0,7$ у. о.; усі $p < 0,05$), що корелювало зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁), життєвої ємності легень (ЖЄЛ) (за ГМ/Лі: $\tau_{1,2} = -0,1$; $p_1 = 0,004$; $p_2 = 0,02$), форсованої ЖЄЛ (ФЖЄЛ) (за ГМ/Лі і Л/ШОЕ: $\tau_{1,2} = -0,1$; $p_{1,2} < 0,005$) і пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШ_в) (за Л/ШОЕ: $\tau = -0,1$; $p = 0,02$), більш вираженим запаленням у бронхах із збільшенням вмісту лейкоцитів, епітелію бронхів та альвеолярних макрофагів у мокротинні (за ГМ/Лі: $\tau_{1,3} = 0,3$; $p_{1,3} < 0,0001$; $\tau_2 = 0,2$; $p_2 = 0,0001$; за Л/ШОЕ: $\tau_{1,2,3} = 0,2$; $p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,002$; $p_3 = 0,0003$) і важкою легеневою недостатністю (ЛН) (за ГМ/Лі: $\tau = 0,2$; $p = 0,005$). Підвищення ІЕ у пацієнтів з ожирінням асоційоване з тютюнопалінням, наявністю емфіземи легень, збільшенням вираженості бронхіальної обструкції ($\tau_{1,2,3} = 0,3$; $p_1 = 0,01$; $p_2 = 0,003$; $p_3 = 0,02$) і підвищенням рівня глюкози натще ($\tau = 0,2$; $p = 0,04$).

Таким чином, ГМ/Лі та Л/ШОЕ істотно зростають за умов ожиріння, що супроводжується погіршенням показників ФЗД, більш вираженим запальним процесом у бронхах і ЛН. Підвищення ІЕ у пацієнтів з ожирінням асоційоване з тютюнопалінням, розвитком емфіземи легень, збільшенням вираженості бронхіальної обструкції та порушенням вуглеводного обміну.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, інтегральні гематологічні маркери, ожиріння.

Lesya Pylypiv, Olena Radchenko. Standard and integral hematological markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease associated with overweight and obesity

The attention of the scientific community is devoted to the study of new markers of the disease course, among which the indices calculated according to the standard hemogram take the leading place, which makes their use in medical practice available. Since all blood cells play an important role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

(COPD) and its complications, we decided to calculate separate hematological indices that take into account the content of various cellular elements and their ratio.

The purpose of the research was to analyze hemogram and integral hematological indices in patients with exacerbation of COPD combined with overweight and obesity.

145 patients with exacerbation of COPD were examined (96 men and 49 women), median age – 51 years old. According to body mass index (BMI), we divided patients into 3 groups: with normal weight ($n = 42$; group 1), overweight ($n = 41$; group 2) and obesity ($n = 62$; group 3). In addition to standard and integral hematological indicators (the ratio of granulocytes and monocytes to lymphocytes (GM/Li), the ratio of leukocytes to ESR (L/ESR); the red cell index (RCI)) C-reactive protein (qualitative test) and the external respiration function (ERF) by computer spirometry were determined. The results were processed statistically, the level of significance is $p < 0.05$.

It was established that the number of red blood cells (5.6 vs. $5.3 \times 10^{12}/l$; $p = 0.005$) and the red cell distribution width (RDW) (14.8 vs. 14.4% ; $p = 0.02$) were significantly higher in patients with COPD and obesity, but the mean corpuscular hemoglobin (MCH; 34.0 vs. 34.4 pg; $p = 0.03$) and the mean corpuscular volume (MCV; 81.5 vs. 84.4 fl; $p = 0.001$) were significantly lower than in patients with normal body weight. Under conditions of obesity, the number of white blood cells at the expense of granulocytes was significantly higher than under conditions of normal body weight (8.6 vs. $7.9 \times 10^9/l$; 6.1 vs. $5.2 \times 10^9/l$; both $p < 0.05$), and growth of RDW was associated with the severity of COPD ($\tau = 0.2$; $p = 0.03$). The ratios of GM/Li and L/ESR significantly increased under conditions of obesity (3.9 vs 2.5 a.u. under conditions of normal body weight; 1.0 vs 0.7 a.u.; all $p < 0.05$), which correlated with a decrease in forced expiratory volume in 1st second (FEV₁), vital capacity of the lungs (VC) (according to GM/Li; $\tau_{1,2} = -0.1$; $p_1 = 0.004$; $p_2 = 0.02$), forced VC (FVC) (according to GM/Li and L/ESR: $\tau_{1,2} = -0.1$; $p_{1,2} < 0.005$) and peak expiratory flow (PEF) (according to L/ESR: $\tau = -0.1$; $p = 0.02$), more pronounced bronchial inflammation with an increase in the content of leukocytes, bronchial epithelium and alveolar macrophages in sputum (according to GM/Li: $\tau_{1,3} = 0.3$; $p_{1,3} < 0.0001$; $\tau_2 = 0.2$; $p_2 = 0.0001$; according to L/ESR: $\tau_{1,2,3} = 0.2$; $p_1 = 0.001$; $p_2 = 0.002$; $p_3 = 0.0003$) and severe respiratory failure (RF) (according to GM/Li: $\tau = 0.2$; $p = 0.005$). An increase in RCI in obese patients is associated with smoking, the presence of pulmonary emphysema, an increase in the severity of bronchial obstruction ($\tau_{1,2,3} = 0.3$; $p_1 = 0.01$; $p_2 = 0.003$; $p_3 = 0.02$) and the fasting glucose level ($\tau = 0.2$; $p = 0.04$).

So, GM/Li and L/ESR ratios significantly increase under conditions of obesity, which is accompanied by deterioration of ERF indicators, a more pronounced bronchial inflammation and RF. An increase in RCI in obese patients is associated with smoking, the development of pulmonary emphysema, an increase in the severity of bronchial obstruction and a violation of carbohydrate metabolism.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, integral hematological markers, obesity.

У розвитку та прогресуванні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) важливу роль відіграє порушення функціонування адаптаційних механізмів організму як відповідь на несприятливі фактори зовнішнього та внутрішнього середовищ. На регуляцію численних фізіологічних функцій організму впливає і жирова тканина – найбільший ендокринний орган людини [1], яка синтезує численні фактори – регулятори метаболічних та імунних процесів, включно з контролем апетиту та витратою енергії, гомеостазом глюкози та чутливістю до інсуліну, відновленням тканин і шкіри, активністю запалення тощо. Зокрема, пов'язаний із жировою тканиною синтез прозапальних молекул (фактор некрозу пухлин альфа, інтерлейкін (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, трансформуючий фактор росту- β та фактор росту нервів) сприяє системному запаленню низького ступеня, що спостерігається за наявності хронічних хвороб [2]. Синтез жировою тканиною медіаторів запалення визначає потребу у вивченні доступних маркерів перебігу запального процесу у хворих на ХОЗЛ з надмірною масою тіла й ожирінням.

Роль клітин крові в патогенезі ХОЗЛ надзвичайно різноманітна: макрофаги беруть участь

у ремоделюванні тканин із розвитком гіперкритії та емфіземи; еластаза нейтрофілів індукуює гіперсекрецію слизу, а змінена міграція нейтрофілів призводить до надмірного руйнування тканин і розвитку емфіземи легень; еозинофілія асоційована із чутливістю до глюкокортикоїдних рецепторів; підвищення кількості тучних клітин асоційовано з розвитком емфіземи; Т-хелпери (CD 4+) стимулюють запалення та залучення імунних клітин шляхом вивільнення прозапальних цитокінів і хемокинів; Т-хелпери 17 посилюють цитотоксичні ефекти через підвищене вивільнення гранзиму та перфोरину, що може викликати емфізему; NK-кілери чинять цитотоксичний вплив на епітеліальні клітини дихальних шляхів [3].

Увага наукової спільноти приділяється вивченню нових маркерів перебігу хвороби, серед яких провідне місце посідають індекси, розраховані за стандартною гемограмою, що робить можливим і доступним їх використання в лікарській практиці. Оскільки всі клітини крові відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ та його ускладнень, ми вирішили розрахувати окремі гематологічні індекси, які враховують вміст різних клітинних елементів та їх співвідношення.

У нашому дослідженні ми розраховували співвідношення гранулоцитів і моноцитів до лімфоцитів (ГМ/Лі), яке є подібним до відношення нейтрофілів до лімфоцитів [4, 5] і яке нещодавно, але водночас обмежено почали використовувати у клініці [6]. Індекс співвідношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ) ми аналізували з метою визначення вираженості запального процесу [5]. Нещодавно також з'явилися дані, які вказують на те, що індекс еритроцитів (ІЕ), розрахований із загального аналізу крові, може бути простим та ефективним інструментом для оцінки функції зовнішнього дихання [7], тому ми провели його оцінку також. У хворих на ХОЗЛ із надмірною масою тіла й ожирінням картина гематологічних показників вивчена недостатньо, що зумовлює доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета – проаналізувати показники гемограми й інтегральних гематологічних індексів (ГМ/Лі; Л/ШОЕ; ІЕ) у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ, яке поєднане з надмірною масою тіла й ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 145 хворих із загостренням ХОЗЛ із міста Львова та Львівської області (Україна), з них 96 чоловіків і 49 жінок, медіана віку – 51 рік (чоловіки та жінки ідентичні за віком). Тривалість ХОЗЛ становила 7,0 [4,0; 10,0] р. Серед обстежених пацієнтів з ХОЗЛ 8 осіб / 5,5% належали до клінічної групи А, 41 / 28,3% – до клінічної групи В, 96 / 66,2% – до клінічної групи Е. Індекс маси тіла (ІМТ) обстежених становив 29,0 [23,9; 33,6] кг/м². За ІМТ ми поділили пацієнтів на 3 групи: з нормальною (n = 42; 1-ша група), надмірною (n = 41; 2-га група) масою тіла й ожирінням (n = 62; 3-тя група), які були зіставні за важкістю ХОЗЛ, його тривалістю, віком, гендерним складом.

Крім стандартних гематологічних показників, визначених за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора (Sysmex XP 300, Японія), розраховували співвідношення гранулоцитів і моноцитів до лімфоцитів (ГМ/Лі) [6], співвідношення лейкоцитів до ШОЕ (Л/ШОЕ) [5] та ІЕ ((Еритроцити x гемоглобін) / (лімфоцити x тромбоцити)) [7]. С-реактивний білок визначено швидким імунохроматографічним якісним методом (реактив AMEDA Labor diagnostik GmbH, Австрія). Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) і розрахунковий вік легень (estimated lung age, ELA) визначено методом комп'ютерної спірометрії за допомогою апарата MIR Spirolab (Італія). Інтерпретація даних розрахункового віку легень

ґрунтувалася на порівнянні хронологічного віку легень із розрахунковим віком легень (ELA), передбаченим на основі еталонних рівнянь.

Обстеження та лікування проводили за нормативними документами МОЗ України, Гельсінської декларації прав людини. Результати опрацьовані методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Манн – Вітні та Кендалла (τ); результати подані як (медіана [нижній – верхній квартилі]); поріг істотності $p < 0,05$.

Результати й обговорення. Найбільші відмінності між групами були виявлені за еритроцитометричними параметрами (табл. 1). У хворих на ХОЗЛ з ожирінням, на відміну від пацієнтів із нормальною масою тіла, кількість еритроцитів крові була істотно вищою (5,6 [5,3; 6,0] проти 5,3 [4,9; 5,5] $\times 10^{12}/л$; $p = 0,005$), однак середній вміст гемоглобіну в еритроциті та середній об'єм еритроцита були значно нижчими (34,0 [33,5; 34,9] проти 34,4 [33,8; 35,5] пг; $p = 0,03$; 81,5 [78,4; 85,3] проти 84,4 [80,9; 89,3] фл; $p = 0,001$), що проявилось також достовірним збільшенням дисперсії еритроцитів (14,8 [14,5; 15,8] проти 14,4 [14,1; 14,9]%; $p = 0,02$). Збільшення дисперсії еритроцитів може вказувати на виражений хронічний запальний процес, який сприяє порушенню еритропоезу та деформації мембрани еритроцитів [8]. Зростання індексу анізоцитозу, за даними літератури, є притаманним для ХОЗЛ і асоціюється з розвитком хронічного легеневого серця та депресії [9], а також із збільшенням ризику летальності за наявності ХОЗЛ [10].

Виявлені нами зміни еритроцитарних показників у хворих на ХОЗЛ з ожирінням свідчать про активацію компенсаторних механізмів. Так, підвищення кількості еритроцитів може бути зумовлено тривалою гіпоксемією, яка призводить до збільшення продукції еритропоєтину. Є докази того, що перитубулярні клітини, які секретують еритропоєтин, містять гемвмісний білок, який реагує на насичення крові киснем [8]. З іншого боку, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи внаслідок серцевої та легеневої недостатності є також є стимулятором секреції еритропоєтину, оскільки ангіотензин II є фактором росту попередників еритроцитів [11]. Варто зазначити також, що в пацієнтів з ХОЗЛ з ожирінням були також виявлено дещо нижчі значення середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті та загального гемоглобіну, що, згідно з даними літератури [12], асоціювалось зі збільшенням тяжкості ХОЗЛ і нижчими показниками виживаності пацієнтів.

Таблиця 1

Основні гематологічні показники у пацієнтів з ХОЗЛ з різною масою тіла

Показники крові, одиниці виміру	1-ша група	2-га група	3-тя група
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	5,3 [4,9; 5,5] ²	5,4 [4,9; 5,9]	5,6 [5,3; 6,0] ²
Гемоглобін, г/л	156,0 [141,0; 164,0]	159,0 [140,0; 168,0]	149,0 [138,0; 167,0]
Середній вміст гемоглобіну в еритроцитах (MCH), пг	34,4 [33,8; 35,5] ²	34,3 [34,0; 35,0]	34,0 [33,5; 34,9] ²
Середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (MCHC), г/л	34,4 [33,8; 35,5]	34,3 [34,0; 35,0]	34,0 [33,5; 34,9]
Середній об'єм еритроцита (MCV), фл	84,4 [80,9; 89,3] ²	82,6 [81,0; 84,5]	81,5 [78,4; 85,3] ²
Дисперсія розподілу еритроцитів за об'ємом (індекс анізоцитозу, RDW), %	14,4 [14,1; 14,9] ²	14,7 [14,5; 15,3]	14,8 [14,5; 15,8] ²
Гематокрит	44,9 [41,2; 48,4]	45,7 [44,1; 49,0]	45,3 [43,1; 50,9]
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	7,9 [6,3; 9,2] ^{1,2}	8,5 [7,8; 10,2] ¹	8,6 [7,1; 10,5] ²
Гранулоцити, $\times 10^9/\text{л}$	5,2 [3,9; 6,2] ^{1,2}	5,9 [4,9; 7,4] ¹	6,1 [4,9; 7,6] ²
Гранулоцити, %	65,5 [61,0; 72,0] ^{1,2}	71,6 [63,9; 74,0] ¹	73,0 [64,3; 76,0] ²
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	2,0 [1,7; 2,6]	2,1 [1,8; 2,6]	1,8 [1,6; 2,7]
Лімфоцити, %	28,5 [22,1; 30,5] ²	22,7 [19,0; 30,5]	20,5 [18,0; 28,3] ²
Моноцити, $\times 10^9/\text{л}$	6,9 [5,9; 7,9] ¹	6,9 [5,5; 8,0]	6,1 [5,0; 7,3]
Моноцити, %	0,5 [0,4; 0,6] ¹	0,6 [0,5; 0,7] ¹	0,5 [0,5; 0,6]
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	247,0 [221,0; 304,0]	264,0 [242,0; 327,0]	267,0 [192,0; 328]
Тромбоцити (PCT), %	0,22 [0,20; 0,27]	0,25 [0,22; 0,27]	0,24 [0,18; 0,29]
Середній об'єм тромбоцита (MPV), фл	9,0 [8,5; 9,5]	8,9 [8,7; 9,3]	9,0 [8,5; 9,4]
Ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), %	16,1 [15,84; 17,8]	16,8 [16,2; 17,4]	16,7 [16,2; 17,9]
ШОЕ, мм/год	9,0 [4,0; 14,0]	10,0 [5,0; 15,0]	12,0 [8,0; 15,0]

Примітка. ¹ – різниця істотна ($p < 0,05$) між 1-ю та 2-ю групами, ² – різниця істотна ($p < 0,05$) між 1-ю та 3-ю групами.

Що стосується незначного зниження гемоглобіну в пацієнтів з ожирінням, то наукові дані вказують на те, що пацієнти з ожирінням схильні до розвитку залізодефіциту [13]. Лептин здатен стимулювати зростання рівня гепсидину, який контролює активність феропортину-1, експортера заліза. Підвищення рівня гепсидину в сироватці крові призводить до зниження абсорбції заліза з їжею через зниження регуляції експортера та посилення секвестрації заліза в ентероцитах, гепатоцитах і макрофагах, що накопичують залізо, що, як наслідок, призводить до зниження біодоступності заліза.

Відмінності стосувались і лейкоцитарних показників. Знайдені вищі рівні лейкоцитів у 2-й та 3-й групах, на відміну від 1-ї групи (лейкоцити: 8,6 [7,1; 10,5] і 8,5 [7,8; 10,2] проти 7,9 [6,3; 9,2] $\times 10^9/\text{л}$; обидва $p = 0,02$), а також гранулоцитів (як абсолютних, так і відносних) (табл. 1) свідчать активацію синдрому запалення за участю гранулоцитарної ланки в пацієнтів з надвагою та ожирінням. Відомо, що ожиріння часто супроводжується лейкоцитозом, однак дотепер немає однозначної думки щодо цього феномену. На нашу думку, найбільш переконливою є лептинова теорія, за якою

гормон жирової тканини лептин, рівень якого у крові зростає у міру підвищення маси тіла, пригнічує апоптоз нейтрофілів і здовжує їх час циркуляції [14]. Це підтверджується описаними позитивними кореляційними зв'язками між ІМТ і вмістом лейкоцитів [15], між лептином і рівнем лейкоцитів серед осіб із надмірною масою [16]. З іншого боку, є наукові дані, отримані на тваринних моделях, які показують, що дієта з високим вмістом жиру призводить до мієлоїдної гіперплазії, особливо гранулоцитарного відділу [13]. Також у виникненні лейкоцитозу можуть відігравати етіологічну роль психоемоційний стрес й приймання деяких медикаментів (глюкокортикостероїди, бета-2-агоністи) [15].

Оскільки дані наукової літератури вказували на взаємозв'язок між важкістю ХОЗЛ і показником дисперсії розподілу еритроцитів за об'ємом (RDW) [17], а також із короткостроковою смертністю від легеневих хвороб у дорослих [18], ми вирішили проаналізувати цей показник у пацієнтів залежно від важкості ХОЗЛ. Ми встановили, що хоч клінічні групи пацієнтів істотно не відрізнялися за показником RDW, але помітна була тенденція до його зростання залежно від важко-

сті ХОЗЛ. У пацієнтів клінічної групи А, В та Е показник RDW становив 14,5; 14,6; 14,7% відповідно. Хоча RDW не корелював із клінічною групою обстежених пацієнтів з ХОЗЛ у сукупності, ми встановили такий прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів з ожирінням ($\tau = 0,2$; $p = 0,03$). Крім того, RDW прямо корелював із позитивним тестом на С-реактивний білок як у всіх пацієнтів, так і у пацієнтів з нормальною масою тіла і ожирінням ($\tau_1 = 0,4$; $p_1 = 0,000001$; $\tau_2 = 0,3$; $p_2 = 0,01$; $\tau_3 = 0,4$; $p_3 = 0,0004$), а також – обернено із життєвою ємністю легень (ЖЄЛ) пацієнтів з ХОЗЛ, у тому числі в пацієнтів з надмірною масою тіла ($\tau = -0,2$; $p = 0,01$; $\tau = -0,4$; $p = 0,02$) та прямо – з розрахунковим віком легень (ЕЛА) ($\tau = 0,3$; $p = 0,02$).

За кореляційним аналізом Кендалла, у пацієнтів з ХОЗЛ ІМТ прямо корелював зі вмістом у крові еритроцитів ($\tau = 0,1$; $p = 0,01$), дисперсією розподілу еритроцитів (RDW; $\tau = 0,1$; $p = 0,03$), вмістом лейкоцитів ($\tau = 0,1$; $p = 0,01$), абсолютною та відносною кількостями гранулоцитів ($\tau_{1,2} = 0,2$; $p_1 = 0,001$; $p_2 = 0,0001$). Обернено пропорційним ІМТ виявився із середнім вмістом гемоглобіну в еритроцитах (МСН; $\tau = -0,2$; $p = 0,003$), середньою концентрацією гемоглобіну в еритроциті (МСНС; $\tau = -0,2$; $p = 0,01$), відносним вмістом лімфоцитів ($\tau = -0,2$; $p = 0,0002$) і моноцитів ($\tau = -0,1$; $p = 0,02$). Тобто збільшення ІМТ у хворих на ХОЗЛ супроводжуватиметься еритроцитозом зі зменшенням вмісту гемоглобіну в еритроцитах, активацією нейтрофільного запалення та пригніченням імунного захисту. Отримані дані можна пояснити розвитком системної гіпоксії, а також більш вираженим виділенням жирОВОЮ тканиною прозапальних медіаторів.

Аналіз розрахункових гематологічних індексів показав, що відношення ГМ/Лі поступово

зростало зі збільшенням маси тіла й досягло максимуму за умов ожиріння (3,9 [2,5; 4,5] проти 2,5 [2,2; 3,5] у.о. за умов нормальної маси тіла; $p = 0,002$). Відношення Л/ШОЕ виявилось однаковим серед осіб із підвищеною масою тіла й ожирінням і статистично достовірно перевищувало значення в осіб з нормальною масою (1,0 [0,4; 1,5] і 1,0 [0,6; 1,3] проти 0,7 [0,3; 1,1] у.о.; обидва $p = 0,03$) (рис. 1). ІЕ у пацієнтів із різною масою тіла істотно не відрізнявся, однак найвищим був у пацієнтів з ожирінням – 1,6 [1,1; 2,1] у.о., дещо меншим за умов нормальної маси тіла – 1,5 [1,3; 1,9] у.о., найнижчим (1,4 [1,2; 1,7] у.о.) – у пацієнтів з надмірною масою (усі $p > 0,05$).

Відношення ГМ/Лі прямо корелювало з клінічними показниками – тривалістю ХОЗЛ ($\tau = 0,2$; $p = 0,01$), клінічною групою ХОЗЛ (від А до Е; $\tau = 0,2$; $p = 0,00003$), важкістю легеневої недостатності ($\tau = 0,2$; $p = 0,005$), частотою серцевих скорочень ($\tau = 0,1$; $p = 0,03$) та ІМТ ($\tau = 0,2$; $p = 0,0005$), з лабораторними показниками: рівнем глюкози крові натще ($\tau = 0,1$; $p = 0,04$), якісним вмістом С-реактивного білка ($\tau = 0,2$; $p = 0,01$), вмістом лейкоцитів, епітелію бронхів та альвеолярних макрофагів у мокротинні ($\tau_{1,3} = 0,3$; $p_{1,3} < 0,0001$; $\tau_2 = 0,2$; $p_2 = 0,0001$). Обернено пропорційним відношення ГМ/Лі виявилось з об'ємом форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁; $\tau = -0,1$; $p = 0,004$), життєвою ємністю легень (ЖЄЛ; $\tau = -0,1$; $p = 0,02$), форсованим її значенням (ФЖЄЛ; $\tau = -0,1$; $p = 0,005$) і розрахунковим віком легень (ЕЛА; $\tau = 0,2$; $p = 0,0004$). Таким чином, значення відношення ГМ/Лі понад 3,9 може бути використане для виокремлення пацієнтів із важчим перебігом хвороби із значнішим зниженням обструктивних і рестриктивних показників ФЗД, більшою активністю інфекційного загострення

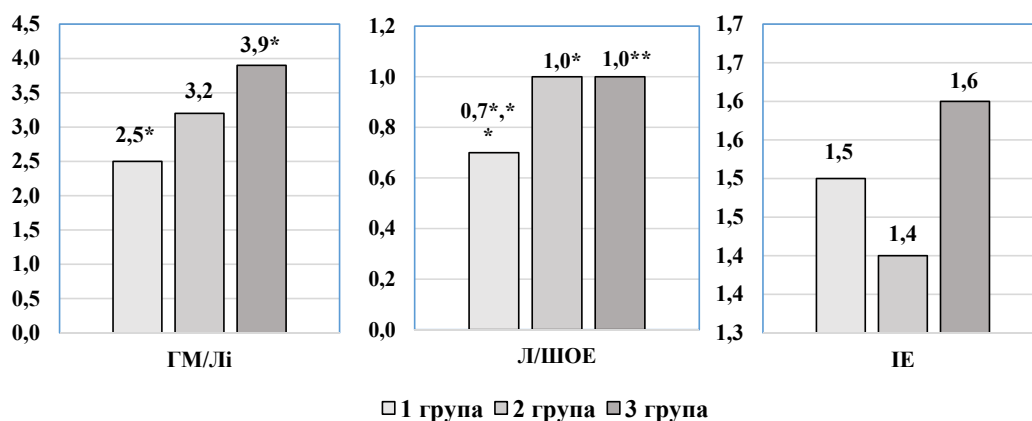


Рис. 1. Інтегральні гематологічні індекси у пацієнтів з ХОЗЛ з різною масою тіла

Примітка. *** – різниця істотна між вказаними показниками ($p < 0,05$).

ХОЗЛ та супутніми метаболічними порушеннями.

Прозапальне відношення Л/ШОЕ прямо корелювало з ІМТ ($\tau = 0,1$; $p = 0,02$) і клітинним складом осаду мокротиння (з лейкоцитами: $\tau = 0,2$; $p = 0,001$; з епітелієм бронхів: $\tau = 0,2$; $p = 0,002$; з альвеолярними макрофагами $\tau = 0,2$; $p_2 = 0,0003$) та обернено – із ФЖЄЛ ($\tau = -0,1$; $p = 0,003$) і піковою об'ємною швидкістю видиху (ПОШв; $\tau = -0,1$; $p = 0,02$). Тобто підвищення цього індексу до 1,0 свідчить про інфекційний характер загострення ХОЗЛ із порушеннями ФЗД змішаного характеру та метаболічні порушення.

Ми не виявили суттєвих кореляційних зв'язків ІЕ з іншими клінічними показниками в загальній сукупності пацієнтів, однак у пацієнтів з ожирінням ми виявили прямий кореляційний зв'язок із курінням в анамнезі ($\tau = 0,3$; $p = 0,01$), наявністю емфіземи легень ($\tau = 0,3$; $p = 0,003$), клінічною групою хворих (від А до Е; $\tau = 0,3$; $p = 0,02$) та важкістю бронхіальної обструкції за GOLD (від 1 до 4; $\tau = 0,3$; $p = 0,02$), рівнем глюкози крові натще ($\tau = 0,2$; $p = 0,04$). Таким чином, подальше підвищення ІЕ у пацієнтів з ХОЗЛ і ожирінням $> 1,6$ у.о. буде асоційовано зі збільшенням важкості бронхообструкції, розвитком емфізематоз-

них змін у легенях, порушенням вуглеводного обміну.

Висновки. У пацієнтів із ХОЗЛ та ожирінням істотно вищими були кількість еритроцитів та індекс анізоцитозу й істотно нижчими, ніж за умов нормальної маси тіла, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середній об'єм еритроцита, що може свідчити про адаптацію до гіпоксії. У пацієнтів із ХОЗЛ та ожирінням істотно вищим був рівень лейкоцитів за рахунок гранулоцитів, ніж за умов нормальної маси тіла, а зростання індексу анізоцитозу еритроцитів асоціювалось із важкістю перебігу ХОЗЛ. Відношення ГМ/Лі та Л/ШОЕ істотно зростають за умов ожиріння, що корелювало зі зниженням показників ФЗД, більш вираженим запаленням у бронхах і важчою легеневою недостатністю. Підвищення ІЕ у пацієнтів з ожирінням асоційоване з тютюнопалінням, наявністю емфіземи легень, збільшенням вираженості бронхіальної обструкції та порушенням вуглеводного обміну.

Перспективи подальших досліджень – вивчення інших індексів у пацієнтів із надмірною масою та ожирінням, або цих індексів за умов інших хронічних хвороб органів дихання.

Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Suhaimi E.A. Adipose Tissue as an Endocrine Organ and a Glance on Local Hormones. Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions. Singapore: Springer, 2022. P. 349–392. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-9016-7_10.
2. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020. Vol. 7, № 22. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022. PMID: 32158768; PMCID: PMC7052117.
3. Baker J.R., Donnelly L.E. Leukocyte Function in COPD: Clinical Relevance and Potential for Drug Therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2021. № 16. P. 2227–2242. DOI:10.2147/COPD.S266394.
4. Радченко О. М., Пилипів Л. І., Федик О. В. Показник відношення нейтрофілів до лімфоцитів крові при хронічному обструктивному захворюванні легень: клінічне значення. *Український пульмонологічний журнал*. 2020. № 2. С. 41–44. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-08-2-41-44.
5. Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб (монографія) / За ред. Радченко О. М., Філіпюк А. Л. Львів : Простір, 2021. 127 с.
6. Elalfy H., Besheer T., El-Maksoud M.A., Farid K., Elegezy M., El Nakib A.M., El-Aziz M.A., El-Khalek A.A., El-Morsy A., Elmokadem A., Elsamanoudy A.Z., El-Bendary M. Monocyte/granulocyte to lymphocyte ratio and the MELD score as predictors for early recurrence of hepatocellular carcinoma after trans-arterial chemoembolization. *British journal of biomedical science*. 2018. Vol. 75, № 4. P. 187–191. DOI: 10.1080/09674845.2018.1494769. Epub 2018 Aug 21. PMID: 29991324.
7. Guang Y., Jie Z., Feng D., Hui L. Surrogate scale for evaluating respiratory function based on complete blood count parameters. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018. Vol. 32, № 5. e22385. DOI: 10.1002/jcla.22385.
8. Tariq S., Ismail D., Thapa M., Goriparthi L., Pradeep R., Khalid K., Cooper A.C., Jean-Charles G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Effect on Red Blood Cell Indices. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 33. e36100. DOI: 10.7759/cureus.36100.
9. Long J., Xu P., Chen J., Liao J., Sun D., Xiang Z., Ma H., Duan H., Ju M., Ouyang Y. Inflammation and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease: The cytokines put on a mask! *Cytokine*. 2023. № 172. 156404. DOI: 10.1016/j.cyt.2023.156404.
10. Lan W., Liu E., Sun D., Li W., Zhu J., Zhou J., Jin M., Jiang W. Red cell distribution in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*. 2024. Vol. 30, № 1. P. 34–42. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.04.001.
11. Kim Y.C., Mungunsukh O., Day R.M. Erythropoietin Regulation by Angiotensin II. *Vitamins and hormones*. 2017. № 105. P. 57–77. DOI: 10.1016/bs.vh.2017.02.001.

12. Zinellu A., Zinellu E., Mangoni A.A., Pau M.C., Carru C., Pirina P., Fois A.G. Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: present and future. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*. 2022. Vol. 31, № 166. 220095. DOI: 10.1183/16000617.0095-2022.
13. Purdy J.C., Shatzel J.J. The hematologic consequences of obesity. *European journal of haematology*. 2021. Vol. 106, № 3. P. 306–319. DOI: 10.1111/ejh.13560. Epub 2020 Dec 13. PMID: 33270290; PMCID: PMC8086364.
14. Kiernan K., MacIver N.J. The Role of the Adipokine Leptin Immune Cell Function in Health and Disease. *Frontiers in immunology*. 2021. № 11. 622468. DOI: 10.3389/fimmu.2020.622468.
15. Hsieh C.Y., Lee W.H., Liu Y.H., Lu C.C., Chen S.C., Su H.M. Significant impact of body mass index on the relationship between increased white blood cell count and new-onset diabetes. *International journal of medical sciences*. 2023. Vol. 20, № 3. P. 359–365. DOI: 10.7150/ijms.80207.
16. D'Elia L., Masulli M., Iacone R., Russo O., Strazzullo P., Galletti F. Relationship between leptin and white blood cells: a potential role in infection susceptibility and severity-the Olivetti Heart Study. *Internal and emergency medicine*. 2023. Vol. 8, № 5. P. 1429–1436. DOI: 10.1007/s11739-023-03313-9.
17. Kalemci S., Akin F., Sarihan A., Sahin C., Zeybek A., Yilmaz N. The relationship between hematological parameters and the severity level of chronic obstructive lung disease. *Polish archives of internal medicine*. 2018. Vol. 128, № 3. P. 171–177. DOI: 10.20452/pamw.4198. PMID: 29385111.
18. Zhang W., Wang Y., Wang J., Wang S. Association between red blood cell distribution width and long-term mortality in acute respiratory failure patients. *Scientific reports*. 2020. Vol. 10, № 1. 21185. DOI: 10.1038/s41598-020-78321-2. PMID: 33273655; PMCID: PMC7713121.

REFERENCES

1. Al-Suhaimi, E.A. (2022). Adipose Tissue as an Endocrine Organ and a Glance on Local Hormones. Emerging Concepts in Endocrine Structure and Functions. Singapore: Springer, 2022, 349–392. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-9016-7_10.
2. Chait, A., & den Hartigh, L.J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 22. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
3. Baker, J.R., & Donnelly, L.E. (2021). Leukocyte Function in COPD: Clinical Relevance and Potential for Drug Therapy. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 16, 2227–2242. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S266394>.
4. Radchenko, O.M., Pylypiv, L.I., & Fedyk, O.V. (2020). Pokaznyk vidnoshennia neutrofiliv do limfotsytiv krovi pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoriuvanni lehen: klinichne znachennia. *Ukr. pulmonologichnyi zhurnal*, 2, 41–44. DOI: 10.31215/2306-4927-2020-08-2-41-44 [in Ukrainian].
5. Intehralni hematologichni indeksy u diahnostytsi ta prohnozuvanni perebihu vnutrishnikh khvorob (monohrafiia) (2021). Za red. Radchenko O.M., Filipiuk A.L. Lviv: Prostir, 127 p. [in Ukrainian].
6. Elalfy, H., Besheer, T., El-Maksoud, M.A., Farid, K., Elegezy, M., El Nakib, A.M., El-Aziz, M.A., El-Khalek, A.A., El-Morsy, A., Elmokadem, A., Elsamanoudy, A.Z., & El-Bendary, M. (2018). Monocyte/granulocyte to lymphocyte ratio and the MELD score as predictors for early recurrence of hepatocellular carcinoma after trans-arterial chemoembolization. *British journal of biomedical science*, 75 (4), 187–191. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2018.1494769>.
7. Guang, Y., Jie, Z., Feng, D., & Hui, L. (2018). Surrogate scale for evaluating respiratory function based on complete blood count parameters. *Journal of clinical laboratory analysis*, 32 (5), e22385. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22385>.
8. Tariq S., Ismail D., Thapa M., Goriparthi L., Pradeep R., Khalid K., Cooper A.C., & Jean-Charles G. (2023). Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Its Effect on Red Blood Cell Indices. *Cureus*. 15 (33), e36100. DOI: 10.7759/cureus.36100.
9. Long, J., Xu, P., Chen, J., Liao, J., Sun, D., Xiang, Z., Ma, H., Duan, H., Ju, M., & Ouyang, Y. (2023). Inflammation and comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease: The cytokines put on a mask! *Cytokine*, 172, 156404. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156404.
10. Lan, W., Liu, E., Sun, D., Li, W., Zhu, J., Zhou, J., Jin, M., & Jiang, W. (2024). Red cell distribution in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonology*, 30 (1), 34–42. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.04.001.
11. Kim, Y.C., Mungunsukh, O., & Day, R.M. (2017). Erythropoietin Regulation by Angiotensin II. *Vitamins and hormones*, 105, 57–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2017.02.001>.
12. Zinellu, A., Zinellu, E., Mangoni, A.A., Pau, M.C., Carru, C., Pirina, P., & Fois, A.G. (2022). Clinical significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute exacerbations of COPD: present and future. *European respiratory review: an official journal of the European Respiratory Society*, 31 (166), 220095. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0095-2022>.
13. Purdy, J.C., & Shatzel, J.J. (2021). The hematologic consequences of obesity. *European journal of haematology*, 106 (3), 306–319. DOI: <https://doi.org/10.1111/ejh.13560>.
14. Kiernan, K., & MacIver, N.J. (2021). The Role of the Adipokine Leptin in Immune Cell Function in Health and Disease. *Frontiers in immunology*, 11, 622468. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622468>.
15. Hsieh, C.Y., Lee, W.H., Liu, Y.H., Lu, C.C., Chen, S.C., & Su, H.M. (2023). Significant impact of body mass index on the relationship between increased white blood cell count and new-onset diabetes. *International journal of medical sciences*, 20 (3), 359–365. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.80207>.

16. D'Elia, L., Masulli, M., Iacone, R., Russo, O., Strazzullo, P., & Galletti, F. (2023). Relationship between leptin and white blood cells: a potential role in infection susceptibility and severity-the Olivetti Heart Study. *Internal and emergency medicine*, 18 (5), 1429–1436. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03313-9>.
17. Kalemci, S., Akin, F., Sarihan, A., Sahin, C., Zeybek, A., & Yilmaz, N. (2018). The relationship between hematological parameters and the severity level of chronic obstructive lung disease. *Polish archives of internal medicine*, 128 (3), 171–177. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.4198>.
18. Zhang, W., Wang, Y., Wang, J., & Wang, S. (2020). Association between red blood cell distribution width and long-term mortality in acute respiratory failure patients. *Scientific reports*, 10 (1), 21185. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78321-2>.

UDC 616-006:616.34:579.8.019.941

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.11>

THEORETICAL AND PRACTICAL JUSTIFICATION OF THE SAPROPHYTIC THEORY OF CANCER

Sabadysyn Rostyslav Oleksiiovych,
Doctor of Medical Sciences, Professor,
rector of MIHE “Rivne Medical Academy”
ORCID: 0000-0002-9754-8667

The aim of the work was to justify the theoretical and practical aspects of the saprophytic theory of cancer. In the medical section of the book “The Realities of Life”, published in 2009, I described this theory for the first time with some elements of theoretical and practical justification among all the theories of cancer origin. The saprophytic theory of cancer; the theory of the occurrence of cancerous tumors can be of great importance. In this theory the main importance in the initiation of carcinogenesis in the human body have saprophytic bacteria that live with us constantly. The saprophytic theory, as an etiological cause of cancer, may be important in the development of cancerous tumors. There is a significant amount of scientific research and clearly established facts that confirm the infectious origin, whether bacterial or viral, of a cancerous tumor. Cancer can be caused by a type of saprophyte that is practically unaffected by antibiotics. A microorganism that can cause cancerous disease, has the property of reducing the human antifungal immunity, has both the properties of a virus and a bacterium. It is possible that this virus, which settled in bacterium, combined its pathogenic properties for humans. Bacterium at the same time with virus, merging into one organism, into one unit, can contribute to the development of cancer. There is an opinion that the high temperature of the human body sometimes kills cancer cells. Microorganisms are the first step of the oncogenic process, they start it, cause it to appear, and in the future they may not participate in its development. It is likely that only at the first stage of cancer occurrence, we need to kill the microorganisms that are the cause of the cancer. Or we need to find a potential human enemy and create a universal vaccine against it, which will protect the human organism from cancer. Vaccine is not against cancer, but against a microorganism that causes cancer, releasing carcinogenic substances that start the cancer process in organs and tissues.

Key words: saprophytes, cancer, infection, microorganisms.

Ростислав Сабадишин. Теоретично-практичне обґрунтування сапрофітної теорії раку

Метою роботи є обґрунтувати теоретично-практичні аспекти сапрофітної теорії раку. У медичному розділі книги «Реалії життя», опублікованої автором у 2009 році, вперше було описано цю теорію з деякими елементами теоретичного і практичного обґрунтування серед усіх теорій виникнення раку. Сапрофітна теорія виникнення ракових пухлин припускає, що основне значення в запуску канцерогенезу в тілі людини мають сапрофітні бактерії, які постійно живуть з нами. Існує значна кількість наукових досліджень і чітко встановлених фактів, які підтверджують інфекційне походження захворювання, бактеріальну або вірусну природу ракової пухлини. Онкопроцес може спричиняти той вид сапрофіта, на який практично не впливають антибіотики. Мікроорганізм, який може викликати ракове захворювання, має властивість знижувати протигрибковий імунітет людини, має властивості як вірусу, так і бактерії. Можливо, це вірус, який поселився в бактерії, об'єднав свої патогенні для людини властивості. Бактерія одночасно з вірусом, злившись в один організм, в одне ціле, може сприяти онкозахворюванню. Існує думка, що висока температура тіла людини інколи вбиває ракові клітини. Мікроорганізми є стартером онкогенного процесу, він його запускає, спонукає до виникнення, а в майбутньому може й не брати ніякої участі в його розвитку. Ймовірно, що тільки на перших етапах виникнення онкозахворювання нам необхідно вбити мікроорганізми, які є причиною хвороби. Або нам необхідно знайти потенційного ворога людини і створити проти нього універсальну вакцину, яка буде захищати організм людини від раку. Це буде вакцина не проти раку, а проти мікроорганізму, який спричиняє рак, виділяючи канцерогенні речовини, що запускають онкопроцес в органах і тканинах.

Ключові слова: сапрофіти, рак, інфекція, мікроорганізми.

Introduction. We live among a huge number of multi-million micro-organisms. They are all around us, on every piece of land, and on the surface of any object. Without microorganisms, we cannot live, we can only die. They are present in large quantities on every centimeter of the surface of our body, in the intestines, in the oral cavity, etc. [1].

Periodically, a significant number of scientific works appear, in which the etiological role of

microorganisms in the occurrence of gastric ulcer disease of the stomach or duodenum, atherosclerosis of vessels, etc. is clearly confirmed [2].

We do not know when and how one of the saprophytes (microorganisms that live on (or) in our body and do not cause harm, but on the contrary contribute to the normal functioning of the organism) turns into a parasite, which can cause serious disease in humans in the future, but we cannot even guess

that this disease is caused by a microorganism that was “friendly” to us until a certain extent. It is known that saprophytes are microorganisms that live on our bodies, but we consider them vital, because we can die without them [3; 4].

And by what laws does a person live simultaneously with saprophytic bacteria? Have we studied these laws? And how can we live with them? How does a person coexist with saprophytes when the living conditions of a person change? Radiation, the use of large amounts of preservatives, emissions of chemical compounds into the atmosphere from the plants etc., how do they affect the microorganism-human relationship? Who studied it and when? At the present time, the ecosystem of human existence is disrupted, the microorganism-human relationship are changing. It is important to note that any changes in the microorganism are accompanied by special changes in the human organism.

In connection with changes in the ways of human existence the microorganisms that protect people from the occurrence of cancer may die or may not exist in our organism.

Therefore, **the purpose** of this study was to justify the theoretical and practical aspects of the saprophytic theory of cancer.

Materials and methods. Analysis of modern scientific sources of information according to the specified topic, own thoughts and experience.

Results. In the medical section of the book “The Realities of Life”, published in 2009, I described this theory for the first time with some elements of theoretical and practical justification among all the theories of cancer origin. The saprophytic theory of cancer, the theory of the occurrence of cancerous tumors can be of great importance. In this theory the main importance in the initiation of carcinogenesis in the human body have saprophytic bacteria that live with us constantly. The saprophytic theory, as an etiological cause of cancer, may be important in the development of cancerous tumors [5].

In the fight against cancer, humanity has created so many research institutes, laboratories, medical institutions, which have a huge number of employees, that no one is interested in the quick finding a method of dealing with this disease. They are looking for methods, but not in the right places. They are searching in such a direction that will allow to preserve all existing types of structures, which are themselves looking for methods of treating cancer. Taking into consideration the directions of human development, I think that no one will find a 100% effective method of treating cancer in people after many years.

We, humans, still do not know everything about the relationships between microorganisms that have been formed between them over thousands of years. It is possible that there is the principle of mutual assistance between some microorganism. For example, some microorganisms in some way, incomprehensible to us, stimulate the development of cancer cells, and other microorganisms, thanks to the development of these cancer cells, have the opportunity to live in them. At the same time, they are also something necessary for previous microorganisms. An interdependent biological life cycle is formed between microbes [6; 7].

It is possible that cancer cells are a nutrient environment for some microbes, or cancer cells release certain substances that are nutrients for microbes [8]. In order to fulfill the specified law, a change in the genetic code of the tissue occurs, and this tissue becomes a cancerous tumor. The change in the genetic code of the tumor is not the head, but the tail of the biological process. We are always looking for something further away, and the truth often lies under our feet. If we start to dig deep and more and more with greater efforts, then we must clearly understand for ourselves that we are not digging in the right place.

We know that in cows the virus forces blood cells to work on themselves, and makes them independent of the organism. This causes leukemia. The mechanism of infection is clearly described and proven. The question arises: “Why can’t the same mechanism work and be relevant for other microbes, about which we know nothing?” This microorganism can in some way make the cells autonomously for the organism release special nutrients that are necessary for the vitality of this microorganism. There was only one small unanswered question: “How to study this microbe having powerful oncology research centers?”

There is a significant amount of scientific research and clearly established facts that confirm the infectious origin, whether bacterial or viral, of a cancerous tumor. For example, the infectious nature of cervical cancer in women has been established with a high degree of certainty. In addition, a vaccine has been created against the infectious agent that causes this type of cancer in women. Allegedly, everything is simple, but in any simplicity, there is a complexity, which, as a rule, we know nothing about and do not even guess that it exists [9–11].

Cancer arose and spread due to the frequent use of antibiotics, which depress microflora, but not only cancer microflora, but other, which earlier was

fighting with cancer microflora, and then suddenly stopped depressing it, because it was depressed by antibiotics.

The absurd and unreasonable idea has a right to exist, as one smart idea is born out of ten illogical ideas, and the more wrong ideas there are, the more smart ideas there will be.

In this way, we, people, create our own diseases. We say that our immunity suffers from pollution, radiation, etc., but people who live in a clean environment have cancer, and people who live in a polluted environment also have cancer. In addition, we are unable to determine the effect of antibiotics or other antimicrobial substances on the human organism. We are not able to determine who and when used substances that could stimulate human procancerous microflora.

The axiom of the emergence of human cancer is its infectious origin, but it follows laws that have not been studied or described by us until now. There are many clearly established facts about infectious cancer theory. In addition, there are cancerous tumors where the infection role is absolutely proven [12].

Interestingly, if a person has wart-like formations on the skin, and one of them due to various reasons becomes inflamed, begins to increase in size, then the use of an ointment that contains an antibiotic for a relatively long time not only relieves the inflammation of a benign precancerous neoplasm, but also sharply reduces the size of the neoplasm, returning it to its original size. For example, the combined use of "Levomekol" ointment and "Metrohil" gel slows down the pathological development of a neoplasm, eliminates the inflammatory process on the neoplasm, the active substance of "Levomekol" ointment is chloramphenicol in combination with methyluracil. In fact, the ointment has 7.5 mg of chloramphenicol and 40 mg of methyluracil. "Metrogil" gel contains 10 mg of metronidazole. Most importantly, the course of treatment can last for 2–3 weeks, as a rule, it is long-term. And with a small re-inflammation, it is necessary to use this therapy once more, but with a short course of up to 7 days. As a conclusion, antibiotics still work and prevent the transformation of a neoplasm into a malignant tumor [13].

Cancer can be caused by the type of saprophyte that is practically unaffected by antibiotics. It is necessary to analyze all types of saprophytic bacteria and clearly find out which of them stimulates carcinogenesis. It is necessary to analyze what types of saprophytes stimulate the known cancer-causing factors. Therefore, it is necessary to establish which of the

saprophytes of microbes secrete cancer-stimulating substances [14].

It is possible that bacteria laid the foundations of our human civilization and they play the main stimulating role in the development of complex form of living matter.

We have to clearly determine which microflora never causes cancer, and which can stimulate the development of tumors in our organism. We know that long-term chronic inflammation can cause cancer, but we don't know which bacteria cause and support the flow of inflammation, contribute to the appearance of cancer. Do some bacteria cause inflammation, and others, acting in the conditions of inflammation, in the conditions of tissues weakened by inflammation, cause cancerous degeneration of tissues. If we could find such bacteria, we would have the opportunity to kill them easily.

We know the types of inflammation that never cause cancer. For example, trophic erosions on the leg never cause cancerous degeneration of the inflamed tissues of the leg. It was established that there is an inflammatory process around the cancerous tumor in the neighboring tissues [15]. It is necessary to know whether it is an independent pathology, or whether such inflammation can lead us to the thought, which will lead to new directions of pathogenic cancerous bacteria search.

It is known that in many cases, several members of the family with the interval of 1–2 to 10 or more years have cancer. It is difficult to explain the specified regularity with the only genetic predisposition.

In case of frequent long-term irritation of the tissues, there is a motivated uncontrollable growth of the tissue, which occurs not without the help of microorganisms. Microorganisms play an active part in the process of the formation and spread of the tumor [16].

There are scientific works that indicate that cancer most often occurs in people who eat a lot of meat, and some microbes grow well on meat dishes. It is necessary to analyze which type of saprophytic microbes is most often used simultaneously with meat or other products, precisely this type of saprophytic bacteria can cause cancer, and it is proven by scientific research. It has been established that stomach cancer most often occurs in patients with low salivary acidity, and the death of cancer-causing bacteria is supposed to exist when there is high salivary acidity. It is necessary to look for and install other conditions that are characteristic for existing of the saprophyte carcinogenic microflora. In addition, the widespread use of antibiotics also leads

to the development of carcinogenic saprophytic microflora [17].

There is a significant number of established clinical cases, which indicate that the use of a certain antibiotic, but not only the one that is widely used in practice, causes regression and slowing down the development of cancer. For example, described and analyzed the clinical effect of tryhopol (metronidazole), which was used for the treatment of cancer. Acidification of the organism is obligatory condition for treatment cancer with metronidazole. For example, it is recommended to eat two lemons a day, take acidified baths, etc. So, the saprophytic microorganism isolated in the future resistant to conventional antibiotics should be afraid of an acidic environment.

There are some countries in which people use a large amount of a certain type of antibiotic, which contributes to a decrease in death rate. There is a thought that sumamed (azitromycin) belongs to such antibiotics [18]. In the future, it is necessary to conduct more serious analytical studies related to cancer and the use of antibiotics.

In addition, it is necessary to detail in which living conditions of a human (chemical intoxication, the presence of a harmful environment, chronic infections, etc.) the organism and microorganisms behave themselves according to a slow, special program, which is characterizes by its own laws of the development of the pathological process.

A microorganism that can cause cancerous disease, has the property of reducing a person's antifungal immunity, has both properties of a virus and bacterium. It is possible that this virus settled in bacterium and combined its pathogenic for humans properties. Bacterium simultaneously with virus, merging into one organism, can contribute to the development of cancer [19].

There is an opinion that the high temperature of the human body sometimes kills cancer cells. But we still do not know what price mankind pays for the use of medicines that lower the body temperature. Medicines that reduce the temperature of the human body contribute to the weakening of some important mechanisms of human immunity, which are activated by increasing the temperature of the human body and emerged in the process of evolution [20]. We must find out and analyze which bacteria do not like and even die when the temperature of the human body increases and are extremely sensitive to the high temperature of the human body. Then we will know why the saunas have anti-cancer effect, then we will explain why people have less cancer in the countries with high temperatures.

In order to clearly establish the infectious origin of any infection that a person has it is necessary that there is Koch's triad, which gives grounds to consider this disease to be infectious. But we must be aware that there are diseases in our organism caused by infection, which do not fit into the theory of the infectious process according to Koch's triad. For this infection, it is necessary to study and describe new, unknown to us, principles of the infectious process.

It is interesting, but at a certain moment of their development, cancer cells have a rejuvenating and stimulating effect on the human organism, but in future they cause suppression and intoxication. Cancer slows down the severity of inflammatory processes long before the onset.

Microorganisms are the first step of the oncogenic process, they start it, cause it to appear, and in future they may not participate in its development. It is likely that only at the first stage of the occurrence of cancer, we need to kill the microorganisms that are the cause of the cancer. Or we need to find a potential human enemy and create a universal vaccine against it, which will protect the human organism from cancer. Vaccine is not against cancer, but against a microorganism that causes cancer, releasing carcinogenic substances that cause cancer process in organs and tissues.

Sooner or later, we will have to rehabilitate the body from saprophytic microorganisms, the type of which will be clearly established as a result of research that contributes to the emergence of cancerous tumors. Until now, it is believed that saprophytes do only good to our body, and no one has thoroughly studied that these microbes do bad things, not causing acute disorders, but exhausting the body and its defense systems, not all microbes from the saprophyte group are as benevolent as we think.

We already have an example of long-term use of a penicillin or macrolide antibiotic for rheumatism over many years. It is interesting how often and in which cases such patients have cancerous tumors and whether these antibiotics affect microorganisms that start carcinogenesis.

Substances, which have an anti-cancer effect, are present in the body of every person. There are tissues that rarely undergo cancerous regeneration. It is likely that both human saliva and the saliva of some animals have an anti-cancer effect. Scientists will have to identify these substances and study their properties in future [22; 23].

We, researchers, still do not know much, and what we do know creates the wall in front of us, which we face and psychologically do not feel its exis-

tence. Our mind has created a world of fixed categories and does not allow us to have a way of thinking that crosses the established boundaries. For a better explanation of the presented example, I will give an example from my own medical practice. If a company advertises a medicine at an exhibition or conference, then doctors, analyzing the reports of respected professors and academics, are certain that this medicine is the best, but, prescribing it to all their patients, they find out that for some of them the prescribed advertised medicine does not work, but some part of doctors, coded for the mandatory effectiveness of the prescribed treatment, does not change it, does not look for other effective medicines, but continues to prescribe the medicine, seeing a wall in front of him, first of all, the psychological one.

For example, the question of why the fruits and vegetables, which are grown in the natural environment, have undergone a cycle of becoming ripe according to the climatic conditions established on the earth during millions of years, they act on the human organism like a balm: the ulcers of the stomach and duodenum do not escalate, the level of blood pressure is normalized, the organism is rejuvenated, etc. At the same time, vegetables and fruit grown in artificial conditions, not in the usual season, having the same composition of known vitamins and other compounds, do not have such a favorable effect on the organism, as vegetables and fruits grown in natural conditions have [24]. In the environment there is still something unknown to us, about which we do not know anything and, most importantly, we are not looking for this unknown yet.

Cancer can have a "specific" infectious nature and is a contagious disease. But it is possible that not only an infection is transmitted from person to person, not an infectious microorganism in one form or another, which we understand by the characteristics of biological living matter, but a specific cancer factor that can have a different chemical and biological

structure. It is this factor which starts the process of reproduction of cancer cells. This is an uninvestigated branch by modern science [25; 26].

Not only the cancer factor can be transmitted from person to person, but also the factor of other chronic diseases: stomach (ulcer disease, gastritis, etc.), pancreas, lungs, liver, intestines, other organs and tissues. During the transmission of a disease factor from person to person, the disease may not occur if a person has genetic innate resistance of an organ or tissue that can withstand the influence of the factor that provokes this disease [27]. Probably, the transmission of the disease factor occurs during close specific contact between people, mainly through the mouth or sexually, when people eat from the same dishes, breathe the same air, sleep in the same room, kiss, etc. It is possible that pathological cells with genetic material characteristic of this disease may be changed by such a factor. They have the ability to be transmitted from one person to another, to sensitize someone else's body. A healthy person's immune system may not react to them in order to destroy them as a foreign substance. Such cells may be able to get used to another organism and start a whole reproduction program [28–30].

Conclusions. Science is the search of the unknown and, first of all, awareness of the presence of the unknown, precisely in the place where, in our opinion, it should not exist.

The goal of future medicine is to find, identify and isolate cancerous chemical or biological substances. Then it will be possible to neutralize them and prevent the spread or susceptibility to them not only of cancer, but also of other chronic diseases in one or another form of manifestation, which can be both genetically programmed and transmitted from one person to another. It should be noted that these substances can pass through chemical membranes and are not sex hormones. Currently, their nature is unknown to science.

BIBLIOGRAPHY

1. Anderson A. R. A., Weaver A. M., Cummings P. T., Quaranta V. Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell*. 2006. P. 905–915.
2. Varmus H. The new era in cancer research. *Science*. 2006. P. 1162–1165.
3. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. New York, NY: Garland Publishing Inc. 2001.
4. Soto A. M., Sonnenschein C. Regulation of cell proliferation: the negative control perspective. *Ann NY Acad Sci*. 1991: 412–418.
5. Сабадишин Р. О. Реалії життя. Півне : Півн. друк., 2009. 508 с.
6. Sonnenschein C., Soto A. M. *The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation*. New York: Springer Verlag; 1999.
7. Ribbert H. Zur Entstehung der Geschwuelste. *Duetsche Medizinische Wochenzeitschrift*. 1896. P. 471–474.
8. Triolo V. A. Nineteenth century foundations of cancer research origins of experimental research. *Cancer Res*. 1964. P. 4–27.

9. Potter J. D. Morphostats: a missing concept in cancer biology. *Cancer Epidem Biomar.* 2001. P. 167–170.
10. Vogelstein B., Kinzler K. W. Cancer genes and the pathways they control. *Nature Medicine.* 2004. P. 789–799.
11. Radisky D. C., Bissell M. J. Matrix metalloproteinase-induced genomic instability. *Curr Opin Genet Dev.* 2006. P. 45–50.
12. Laconi E. The evolving concept of tumor microenvironments. *BioEssays.* 2007. P. 738–744.
13. Aggarwal R., Huang J., Alumkal J. J., Zhang L., Feng F. Y., Thomas G. V., et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2018. № 36. P. 2492–2503.
14. Tu S. M., Campbell M., Shah A., Logothetis C. J. Application of a successful germ cell tumor paradigm to the challenges of common adult solid cancers. *Journal of cell science & therapy.* 2021. № 12. P. 301.
15. Abed J., Maalouf N., Manson A. L., Earl A. M., Parhi L., Emgård J. E. M., et al. Colon Cancer-Associated *Fusobacterium nucleatum* May Originate From the Oral Cavity and Reach Colon Tumors via the Circulatory System. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020. № 10. P. 400.
16. Peled J. U., Gomes A. L. C., Devlin S. M., Littmann E. R., Taur Y., Sung A. D., et al. Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England Journal of Medicine.* 2020. № 382(9). P. 822–834.
17. Sims T. T., El Alam M. B., Karpinets T. V., Dorta-Estremera S., Hegde V. L., Nookala S., et al. Gut microbiome diversity is an independent predictor of survival in cervical cancer patients receiving chemoradiation. *Communications Biology.* 2021. № 4(1). P. 237.
18. Rodriguez RM, Menor M, Hernandez BY, Deng Y, & Khadka VS (2021). Bacterial Diversity Correlates with Overall Survival in Cancers of the Head and Neck, Liver, and Stomach. *Molecules*, 26(18). 10.3390/molecules26185659
19. Vétizou M., Pitt J. M., Daillère R., Lepage P., Waldschmitt N., Flament C., et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science.* 2015. № 350(6264). P. 1079–1084.
20. Sivan A., Corrales L., Hubert N., Williams J. B., Aquino-Michaels K., Earley Z. M., et al. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science.* 2015. № 350(6264). P. 1084–1089.
21. Limeta A., Ji B., Levin M., Gatto F., Nielsen J. Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. *JCI Insight.* 2020. № 5(23). 10.1172/jci.insight.140940
22. Mager L. F., Burkhard R., Pett N., Cooke N. C. A., Brown K., Ramay H., et al. Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science.* 2020. № 369(6510). P. 1481–1489.
23. Griffin M. E., Espinosa J., Becker J. L., Luo J.-D., Carroll T. S., Jha J. K., et al. Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Science.* 2021. № 373(6558). P. 1040–1046.
24. Daillère R., Vétizou M., Waldschmitt N., Yamazaki T., Isnard C., Poirier-Colame V., et al. Enterococcus *hirae* and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity.* 2016. № 45(4). P. 931–943.
25. Lam K. C., Araya R. E., Huang A., Chen Q., Di Modica M., Rodrigues R. R., et al. Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment. *Cell.* 2021. № 184(21). P. 5338–5356.
26. Alexander J. L., Wilson I. D., Teare J., Marchesi J. R., Nicholson J. K., Kinross J. M. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology.* 2017. № 14(6). P. 356–365
27. Daisley B. A., Chanyi R. M., Abdur-Rashid K., Al K. F., Gibbons S., Chmiel J. A., et al. Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal *Akkermansia muciniphila* in castrate-resistant prostate cancer patients. *Nature Communications.* 2020. № 11(1). P. 4822.
28. Kwa M., Plottel C. S., Blaser M. J., Adams S. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 2016. № 108(8). 10.1093/jnci/djw029
29. Komorowski A. S., Pezo R. C. Untapped “-omics”: the microbial metagenome, estrobolome, and their influence on the development of breast cancer and response to treatment. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2020. № 179(2), 287–300.
30. Cristiano S., Leal A., Phallen J., Fiksel J., Adleff V., Bruhm D. C., et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature.* 2019. № 570(7761). P. 385–389.

REFERENCES

1. Anderson, A. R., Weaver, A. M., Cummings, P. T., & Quaranta, V. (2006). Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell*, 127(5), 905–915. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.042>
2. Varmus, H. (2006) The new era in cancer research. *Science*, 1162–5.
3. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter P. (2001). *Molecular Biology of the Cell*. New York, NY, Garland Publishing Inc.
4. Soto, A. M., & Sonnenschein, C. (1991). Regulation of cell proliferation: the negative control perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 628, 412–418. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1991.tb17279.x>
5. Sabadyshyn, R. O. (2009). *Realii zhyttia [The Realities of Life]*. Rivne. Rivne print.
6. Sonnenschein, C., Soto, A. M. (1999). *The Society of Cells: Cancer and Control of Cell Proliferation*. New York. Springer Verlag
7. Ribbert, H. (1896). Zur Entstehung der Geschwuelste. *Duetsche Medizinische Wochenschrift*, 471–4.

8. Triolo, V. A. (1964). Nineteenth century foundations of cancer research origins of experimental research. *Cancer Res*, 4–27.
9. Potter, J. D. (2001). Morphostats: a missing concept in cancer biology. *Cancer Epidem Biomar*, 167–70.
10. Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine*, 10(8), 789–799. <https://doi.org/10.1038/nm1087>
11. Radisky, D. C., & Bissell, M. J. (2006). Matrix metalloproteinase-induced genomic instability. *Current opinion in genetics & development*, 16(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2005.12.011>
12. Laconi E. (2007). The evolving concept of tumor microenvironments. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*, 29(8), 738–744. <https://doi.org/10.1002/bies.20606>
13. Aggarwal, R., Huang, J., Alumkal, J. J., Zhang, L., Feng, F. Y., Thomas, G. V., Weinstein, A. S., Friedl, V., Zhang, C., Witte, O. N., Lloyd, P., Gleave, M., Evans, C. P., Youngren, J., Beer, T. M., Rettig, M., Wong, C. K., True, L., Foye, A., Playdle, D., ... Small, E. J. (2018). Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(24), 2492–2503. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.6880>
14. Tu, S. M., Campbell, M., Shah, A., & Logothetis, C. J. (2021). Application of a Successful Germ Cell Tumor Paradigm to the Challenges of Common Adult Solid Cancers. *Journal of cell science & therapy*, 12(6), 301.
15. Abed, J., Maalouf, N., Manson, A. L., Earl, A. M., Parhi, L., Emgård, J. E. M., Klutstein, M., Tayeb, S., Almogy, G., Atlan, K. A., Chaushu, S., Israeli, E., Mandelboim, O., Garrett, W. S., & Bachrach, G. (2020). Colon Cancer-Associated Fusobacterium nucleatum May Originate From the Oral Cavity and Reach Colon Tumors via the Circulatory System. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 400. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00400>
16. Peled, J. U., Gomes, A. L. C., Devlin, S. M., Littmann, E. R., Taur, Y., Sung, A. D., Weber, D., Hashimoto, D., Slingerland, A. E., Slingerland, J. B., Maloy, M., Clurman, A. G., Stein-Thoeringer, C. K., Markey, K. A., Docampo, M. D., Burgos da Silva, M., Khan, N., Gessner, A., Messina, J. A., Romero, K., ... van den Brink, M. R. M. (2020). Microbiota as Predictor of Mortality in Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *The New England journal of medicine*, 382(9), 822–834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900623>
17. Sims, T. T., El Alam, M. B., Karpinets, T. V., Dorta-Estremera, S., Hegde, V. L., Nookala, S., Yoshida-Court, K., Wu, X., Biegert, G. W. G., Delgado Medrano, A. Y., Solley, T., Ahmed-Kaddar, M., Chapman, B. V., Sastry, K. J., Mezzari, M. P., Petrosino, J. F., Lin, L. L., Ramondetta, L., Jhingran, A., Schmeler, K. M., ... Klopp, A. H. (2021). Gut microbiome diversity is an independent predictor of survival in cervical cancer patients receiving chemoradiation. *Communications biology*, 4(1), 237. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01741-x>
18. Rodriguez, R. M., Menor, M., Hernandez, B. Y., Deng, Y., & Khadka, V. S. (2021). Bacterial Diversity Correlates with Overall Survival in Cancers of the Head and Neck, Liver, and Stomach. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(18), 5659. <https://doi.org/10.3390/molecules26185659>
19. Vétizou, M., Pitt, J. M., Daillère, R., Lepage, P., Waldschmitt, N., Flament, C., Rusakiewicz, S., Routy, B., Roberti, M. P., Duong, C. P., Poirier-Colame, V., Roux, A., Becharef, S., Formenti, S., Golden, E., Cording, S., Eberl, G., Schlitzer, A., Ginhoux, F., Mani, S., ... Zitvogel, L. (2015). Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6264), 1079–1084. <https://doi.org/10.1126/science.aad1329>
20. Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., Benyamin, F. W., Lei, Y. M., Jabri, B., Alegre, M. L., Chang, E. B., & Gajewski, T. F. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6264), 1084–1089. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>
21. Limeta, A., Ji, B., Levin, M., Gatto, F., & Nielsen, J. (2020). Meta-analysis of the gut microbiota in predicting response to cancer immunotherapy in metastatic melanoma. *JCI insight*, 5(23), e140940. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140940>
22. Mager LF, Burkhard R, Pett N, Cooke NCA, Brown K, Ramay H, Paik S, Stagg J, Groves RA, Gallo M, Lewis IA, Geuking MB, & McCoy KD (2020). Microbiome-derived inosine modulates response to checkpoint inhibitor immunotherapy. *Science*, 369(6510), 1481–1489.
23. Griffin ME, Espinosa J, Becker JL, Luo J-D, Carroll TS, Jha JK, Fanger GR, & Hang HC (2021). Enterococcus peptidoglycan remodeling promotes checkpoint inhibitor cancer immunotherapy. *Science*, 373(6558), 1040–1046.
24. Daillère R, Vétizou M, Waldschmitt N, Yamazaki T, Isnard C, Poirier-Colame V, Duong CPM, Flament C, Lepage P, Roberti MP, Routy B, Jacquilot N, Apetoh L, Becharef S, Rusakiewicz S, Langella P, Sokol H, Kroemer G, Enot D, ... Zitvogel L (2016). Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*, 45(4), 931–943.
25. Lam KC, Araya RE, Huang A, Chen Q, Di Modica M, Rodrigues RR, Lopès A, Johnson SB, Schwarz B, Bohrsen E, Cogdill AP, Bosio CM, Wargo JA, Lee MP, & Goldszmid RS (2021). Microbiota triggers STING-type I IFN-dependent monocyte reprogramming of the tumor microenvironment. *Cell*, 184(21), 5338–5356.e21.
26. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, Marchesi JR, Nicholson JK, & Kinross JM (2017). Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 14(6), 356–365.
27. Daisley BA, Chanyi RM, Abdur-Rashid K, Al KF, Gibbons S, Chmiel JA, Wilcox H, Reid G, Anderson A, Dewar M, Nair SM, Chin J, & Burton JP (2020). Abiraterone acetate preferentially enriches for the gut commensal Akkermansia muciniphila in castrate-resistant prostate cancer patients. *Nature Communications*, 11(1), 4822.

28. Kwa, M., Plottel, C. S., Blaser, M. J., & Adams, S. (2016). The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(8), djw029. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw029>
29. Komorowski AS, & Pezo RC (2020). Untapped “-omics”: the microbial metagenome, estrobolome, and their influence on the development of breast cancer and response to treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 179(2), 287–300.
30. Cristiano S, Leal A, Phallen J, Fiksel J, Adleff V, Bruhm DC, Jensen SØ, Medina JE, Hruban C, White JR, Palsgrove DN, Niknafs N, Anagnostou V, Forde P, Naidoo J, Marrone K, Brahmer J, Woodward BD, Husain H, ... Velculescu VE (2019). Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature*, 570(7761), 385–389.

УДК 616.12-008.331.1:616.1-06:616.12-091.8]-08
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.12>

АСОЦІАЦІЯ ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА НЕДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ

Становська Леся Василівна,
аспірант кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України;
сімейний лікар комунального некомерційного підприємства
«Гульська амбулаторія загальної практики сімейної медицини»
Стриївської сільської ради, село Гульськ, Звягельського району, Житомирської області
ORCID: 0009-0009-9186-582X

Криницька Інна Яківна,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
ORCID: 0000-0002-0398-8937

Метою дослідження є оцінювання структурнофункціонального стану серця та виявлення ймовірних взаємозв'язків ехокардіографічних показників з досягненням/недосягненням цільового рівня артеріального тиску (ЦРАТ) в амбулаторних пацієнтів з ізольованою артеріальною гіпертензією (АГ) та в поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю. Обстежено 140 амбулаторних пацієнтів з АГ, яких поділили на три групи: ізольована АГ ($n=60$), АГ + ішемічна хвороба серця (ІХС) ($n=35$), АГ + ІХС + хронічна серцева недостатність (СН) ($n=45$). Доплерівське ехокардіографічне дослідження проведено з використанням ультразвукового апарату «Toshiba Aplio 300» (Японія). В амбулаторних пацієнтів з АГ, включених у дослідження, виявлено ремоделювання міокарда лівого шлуночка (ЛШ), зокрема порушення систолічної функції, зниження контрактильної функції, збільшення товщини міжшлуночкової перегородки (МШП) та задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ), зниження співвідношення максимальної швидкості потоку періоду раннього наповнення (хвиля Е) до максимальної швидкості потоку періоду пізнього наповнення (хвиля А) в систолу передсердь ($E/A < 1$), як за умови ізольованого перебігу АГ, так і в разі поєднання АГ з ІХС та хронічною СН. При цьому наявність кардіоваскулярної коморбідності знижувала функціональні можливості міокарду. На основі аналізу взаємозв'язків між досягненням/недосягненням ЦРАТ та ехокардіографічними показниками статистично значимі відмінності встановлено лише за умови ізольованого перебігу АГ: товщина МШП в осіб, які не досягли ЦРАТ на 12,39% ($p < 0,001$), перевищувала дані осіб, які досягли ЦРАТ; товщина ЗСЛШ в осіб, які не досягли ЦРАТ на 9,09% ($p < 0,001$), перевищувала дані осіб, які досягли ЦРАТ; співвідношення E/A в осіб, які не досягли ЦРАТ на 16,67% ($p = 0,038$), було нижчим відносно осіб, які досягли ЦРАТ. Таким чином, результати ехокардіографічного дослідження структурнофункціонального стану серця амбулаторних пацієнтів з АГ свідчать про ремоделювання ЛШ та формування І типу діастолічної дисфункції як за умови ізольованого перебігу АГ, так і в разі поєднання АГ з кардіоваскулярною коморбідністю. При цьому виявлено вірогідну асоціацію гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ із недосягненням ЦРАТ лише в амбулаторних пацієнтів з ізольованою АГ, що потребує подальших досліджень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, кардіоваскулярна коморбідність, цільовий рівень артеріального тиску, ехокардіографічні показники.

Lesia Stanovska, Inna Krynytska. Association of structural-functional remodeling of the heart indices failure to achieve the target level of blood pressure in outpatients with isolated arterial hypertension and in combination with cardiovascular comorbidity

The aim of our study was to assess the structural and functional state of the heart and to identify the probable relationship of echocardiographic parameters with the achievement/non-achievement of the target blood pressure level (TBP) in outpatients with isolated arterial hypertension (AH) and in combination with cardiovascular comorbidity. We examined 140 outpatients with AH, divided into three groups: isolated AH ($n=60$), AH + coronary heart disease (CHD) ($n=35$), AH + CHD + chronic heart failure (HF) ($n=45$). Doppler echocardiographic examination was performed using a Toshiba Aplio 300 ultrasound device (Japan). In outpatient with AH included in the study, remodeling of the

left ventricular (LV) myocardium was revealed, in particular, impaired systolic function, decreased contractile function, increased thickness of the interventricular septum of the LV (IVS) and posterior wall of the LV (PRW), decreased ratio of the maximum flow rate of the period early filling (wave E) to the maximum flow rate of the late filling period (wave A) into atrial systole ($E/A < 1$) both in isolated AH and in combination with CHD and HF. At the same time, the presence of cardiovascular comorbidity reduced the functional capabilities of the myocardium. Analyzing the relationship between achievement/non-achievement of TBP and echocardiographic indices, statistically significant differences were established only in the case of isolated AH: the thickness of the IVS in individuals who did not achieve TBP was 12.39% ($p < 0.001$) higher than the data of individuals who achieved TBP; the thickness of the PRW in persons who did not achieve TBP was 9.09% ($p < 0.001$) higher than the data of persons who achieved TBP; the E/A ratio in individuals who did not achieve the TBP was 16.67% ($p = 0.038$) lower vs those who achieved the TBP. Thus, the results of an echocardiographic study of the structural and functional state of the heart of outpatients with AH indicate LV remodeling and the formation of a type I of diastolic dysfunction both in the case of isolated AH and in the combination with cardiovascular comorbidity. At the same time, a significant association of LV hypertrophy and LV diastolic dysfunction with failure to achieve TBP was identified only in outpatients with isolated AH, which requires further research.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular comorbidity, target blood pressure level, echocardiographic indices.

Артеріальна гіпертензія (далі – АГ) займає одне з провідних місць у структурі серцево-судинних захворювань (далі – ССЗ) та залишається однією з найважливіших проблем сучасної системи охорони здоров'я, з огляду на її поширеність серед осіб різних вікових категорій і несприятливу прогностичну значущість. За офіційними даними Європейського товариства з АГ та Європейського товариства кардіологів (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC)) 2023 року, на АГ хворіють 1,28 млрд осіб у всьому світі віком 30–79 років [1], а до 2025 року прогнозується, що близько 1,56 млрд жителів планети будуть хворіти на АГ, при цьому глобальна поширеність АГ збільшиться на 60,0% [2; 3]. В Україні у 2021 році зареєстровано понад 13 млн хворих на АГ; щорічно виявляють АГ в 1 млн жителів [4; 5], а смертність від ССЗ у 2–3 рази вища, ніж у розвинутих країнах [6]. Основною умовою успішного лікування пацієнтів з АГ є досягнення стабільного і тривалого контролю за рівнем артеріального тиску (АТ), тобто досягнення цільового рівня АТ (ЦРАТ), що суттєво знижує ризик виникнення таких несприятливих наслідків, як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність (далі – СН), хронічна хвороба нирок та смерть від серцево-судинних причин [7]. Варто вказати, що в сучасній клінічній практиці частіше зустрічаються пацієнти з АГ та кардіоваскулярною коморбідною патологією, що вносить певні складнощі в діагностику та лікування основного захворювання [8]. Кардіоваскулярна коморбідність, пов'язана з АГ, призводить до взаємного впливу на перебіг захворювань, характер та тяжкість ускладнень, нерідко погіршує діагностику, визначає особливості вибору антигіпертензивних препаратів, знижує прихильність пацієнта до лікування через поліпрагмацію та значно збільшує витрати на лікування через підвищення частоти несприятливих подій

[9]. Поєднання АГ з ішемічною хворобою серця (ІХС) та хронічною СН є типовим прикладом нозологічних синтропій, в основі яких завжди вдається виявити загальні або близькі етіологічні та/або патогенетичні фактори [10].

Одним із головних компонентів формування кардіоваскулярної патології є ремоделювання серця, яке в ширшому розумінні означає процес комплексного порушення структури і функції серця у відповідь на ушкодження перевантаженням чи втрату частини життєздатного міокарда, у вузькому розумінні – структурно-геометричні зміни лівого шлуночка (далі – ЛШ), що включають процеси гіпертрофії і дилатації, внаслідок яких змінюється його геометрія та порушуються систолічна і діастолічна функції [11]. Перевантаження тиском за АГ призводить до збільшення числа саркомерів і товщини кардіоміоцитів, товщини стінок і формування концентричного типу геометрії ЛШ, а перевантаження об'ємом спричиняє збільшення довжини кардіоміоцитів, зменшення товщини стінок ЛШ, збільшення розміру порожнини шлуночка та формування ексцентричного типу геометрії [12]. Отже, АГ характеризується частим розвитком типового фенотипу ремоделювання серця, зокрема концентричною геометрією і (рідше) гіпертрофією ЛШ із незначним зниженням поздовжньої скоротливості та діастолічною дисфункцією [13], і, відповідно, асоціюється з підвищеним ризиком розвитку СН зі збереженою фракцією викиду ЛШ [14]. У разі істотної втрати скорочувальної зони міокарда, патологічного ремоделювання тканини з переважною дилатацією порожнини серця розвивається хронічна СН зі зниженою систолічною функцією ЛШ [15].

Мета і завдання. Метою статті є оцінити структурнофункціональний стан серця та виявити ймовірні взаємозв'язки ехокардіографічних показників з досягненням/недосягненням ЦРАТ

в амбулаторних пацієнтів з ізольованою АГ та в поєднанні з кардіоваскулярною коморбідністю.

Матеріали й методи дослідження. Дослідження виконано на базі комунального некомерційного підприємства (КНП) «Гульська амбулаторія загальної практики сімейної медицини» Стрийської сільської ради, село Гульськ, Звягельського району, Житомирської області та КНП «Звягельська багатопрофільна лікарня» Звягельської міської ради, м. Звягель Житомирської області.

У дослідженні взяли участь 140 пацієнтів з АГ, яких поділили на три групи: пацієнти з ізольованою АГ ($n=60$), пацієнти з АГ у поєднанні з ІХС ($n=35$), пацієнти з АГ у поєднанні з ІХС та хронічною СН ($n=45$). Діагноз АГ, ІХС та хронічної СН верифікували відповідно до чинних національних та зарубіжних клінічних настанов і рекомендацій [1; 14; 16; 17; 18].

Офісний АТ вимірювався в положенні сидячи вранці, між восьмою та десятою годинами в кабінеті лікаря за допомогою механічного тонометра з плечовою манжетом Microlife BP AG1-20 (Microlife, Китай).

Пацієнтів вважали такими, що досягли ЦРАТ, якщо в разі двократного вимірювання з інтервалом в 1 міс. їх офісний АТ був $<140/90$ мм рт. ст.

Доплерівське ехокардіографічне дослідження (ЕхоКГ) проведено з використанням ультразвукового апарату «Toshiba Aplio 300» (Японія) згідно із загальноприйнятою методикою дослідження структурно-функціональних параметрів серця згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії, Європейської асоціації кардіоваскулярної візуалізації та вітчизняного стандартного протоколу трансторакальної ехокардіографії в клінічній практиці [19; 20; 21]. Визначено такі показники: кінцево-діастолічний розмір (КДР) лівого шлуночка (ЛШ), кінцево-сistolічний розмір (КДР) ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, ударний об'єм (УО), співвідношення максимальної швидкості потоку періоду раннього наповнення (хвиля Е) до максимальної швидкості потоку періоду пізнього наповнення (хвиля А) у систолу передсердь (Е/А).

Нормативні величини показників ЕхоКГ отримано за результатами обстеження контрольної групи (КГ) 20 практично здорових осіб, порівняної за віком та статтю із групами спостереження.

Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації

Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками. Усіх учасників дослідження проінформували щодо мети та характеру дослідження, і вони підписали двосторонню інформовану добровільну згоду на включення в дослідження та використання результатів дослідження в дисертаційній роботі. Протокол дослідження попередньо схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Статистичний аналіз даних здійснено за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel та STATISTICA 7.0. Порівняння в трьох групах здійснювали з використанням таких методик: ANOVA для кількісних показників із нормальним розподілом, критерію Краскела-Уолліса за неправильного розподілу величин. Порівняння у двох групах здійснювали з використанням методик: t-критерію Стюдента для кількісних показників із нормальним розподілом, критерію Манна-Уїтні для кількісних показників із неправильним розподілом. Цифрові дані в тексті представлені у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (IQR) – Q1(25-й перцентиль) і Q3 (75-й перцентиль). За рівень статистичної значущості брали значення $p<0,05$.

Результати дослідження. Важливими параметрами систолічної функції ЛШ є КДР (відстань між міжшлуночковою перетинкою і поверхнею ендокарда задньої стінки ЛШ) та КСР (мінімальна відстань між стінками ЛШ) [22]. Порівнюючи КДРлш у пацієнтів з ізольованою АГ та АГ з кардіоваскулярною коморбідністю, відносно даних контрольної групи вірогідні відмінності встановлено лише в групі АГ+ІХС+ СН (перевищення показника контролю на 8,93%, $p=0,030$), таблиця 1. Щодо КСРлш, то цей показник у пацієнтів з ізольованою АГ перевищував дані контролю на 9,22% ($p=0,021$), у пацієнтів з АГ+ІХС – на 12,29% ($p=0,012$), у пацієнтів з АГ+ІХС+СН – на 12,97% ($p=0,001$). Варто зазначити, що зіставлення значення як КДРлш, так і КСРлш пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ вірогідних відмінностей не виявило.

Дослідження контрактильної функції міокарда ЛШ продемонструвало достовірне зниження загальної скоротливої здатності у всіх групах спостереження. Так, у пацієнтів з ізольованою АГ ФВ ЛШ була нижчою даних контролю на 5,97% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ + ІХС – на 10,45% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ+ІХС+СН – на 16,42%

Таблиця 1

**Ехокардіографічні показники структурнофункціонального стану серця у хворих на АГ,
включених у дослідження**

Показник	Групи пацієнтів				p
	Контрольна група (n=20)	АГ (n=60)	АГ + ІХС (n=35)	АГ + ІХС + СН (n=45)	
КДРЛШ, см	4,59 (4,43;5,06)	4,85 (4,50;5,05)	4,89 (4,50;5,24)	5,00 (4,70;5,30)	p ₁₋₂ =0,380 p ₁₋₃ =0,214 p ₁₋₄ =0,030* p ₂₋₃ =0,504 p ₂₋₄ =0,087 p ₃₋₄ =0,412
КСРЛШ, см	2,93 (2,75;3,20)	3,20 (2,98;3,44)	3,29 (3,00;3,53)	3,31 (3,01;3,70)	p ₁₋₂ =0,021* p ₁₋₃ =0,012* p ₁₋₄ =0,001* p ₂₋₃ =0,362 p ₂₋₄ =0,089 p ₃₋₄ =0,503
ТМШП, см	1,00 (0,96;1,03)	1,20 (1,09;1,30)	1,21 (1,20;1,30)	1,24 (1,20;1,30)	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,001* p ₁₋₄ =0,001* p ₂₋₃ =0,108 p ₂₋₄ =0,058 p ₃₋₄ =0,548
ТЗСЛШ, см	0,95 (0,90;1,00)	1,15 (1,10;1,29)	1,21 (1,20;1,26)	1,20 (1,18;1,24)	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,001* p ₁₋₄ =0,001* p ₂₋₃ =0,015* p ₂₋₄ =0,011* p ₃₋₄ =0,656
ФВ, %	67,00 (65,00;69,00)	63,00 (59,40;66,00)	60,00 (57,00;64,00)	56,00 (54,00;59,00)	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,001* p ₁₋₄ =0,001* p ₂₋₃ =0,064 p ₂₋₄ =0,001* p ₃₋₄ =0,001*
УО, мл	65,50 (61,50;82,50)	70,00 (60,00;77,00)	67,00 (59,00;75,00)	70,00 (61,00;79,00)	p ₁₋₂ =0,978 p ₁₋₃ =0,624 p ₁₋₄ =0,926 p ₂₋₃ =0,373 p ₂₋₄ =0,943 p ₃₋₄ =0,441
Е/А	1,25 (1,15;1,30)	0,77 (0,68;0,88)	0,85 (0,75;0,90)	0,80 (0,68;0,90)	p ₁₋₂ =0,001* p ₁₋₃ =0,001* p ₁₋₄ =0,001* p ₂₋₃ =0,650 p ₂₋₄ =0,926 p ₃₋₄ =0,731

Примітка 1. p₁₋₂ – достовірність за порівняння контролю та пацієнтів з ізольованою АГ; p₁₋₃ – достовірність за порівняння контролю та пацієнтів з АГ+ІХС; p₁₋₄ – достовірність за порівняння контролю і пацієнтів з АГ+ІХС+СН; p₂₋₃ – достовірність за порівняння пацієнтів з ізольованою АГ та АГ+ІХС; p₂₋₄ – достовірність за порівняння пацієнтів з ізольованою АГ та АГ+ІХС+СН; p₃₋₄ – достовірність за порівняння пацієнтів з АГ+ІХС та АГ+ІХС+СН.

Примітка 2. * – достовірні результати

(p=0,001). Зіставляючи ФВ ЛШ у пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ, встановлено вірогідно нижчі значення показника лише в пацієнтів

з АГ+ІХС+СН – на 11,11%. Крім того, ФВ у групі АГ+ІХС+СН була вірогідно нижчою не лише відносно пацієнтів з ізольованою АГ, але й відносно пацієнтів з АГ+ ІХС (на 6,67%).

О.М. Ковальова та співавтори зазначають, що ФВ ЛШ є інтегральним показником продуктивності роботи серця і безпосередньо відтворює скоротливу функцію, що залежить від структури міокарда та клапанного апарату серця, які змінюються внаслідок різних причин [23]. При цьому ФВ ЛШ розглядається як показник глобальної систолічної функції ЛШ: чим більше виражена систолічна дисфункція, тим більше зменшується ФВ ЛШ, здебільшого за рахунок збільшення кінцево-діастолічного та кінцево-сistolічного об'ємів. Більш того, є дані, що ФВ ЛШ – це показник, який не лише самостійно характеризує важкість декомпенсації та ефективність лікування хронічної СН, але й впливає на прогноз цієї когорти пацієнтів [11].

На тлі зниження контрактильної здатності міокарда ЛШ виявлено потовщення МШП та ЗСЛШ у всіх групах спостереження. Так, у пацієнтів з ізольованою АГ ТМШП перевищувала дані контролю на 20,00% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ+ІХС – на 21,00% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ+ІХС+СН – на 24,00% ($p=0,001$). Зіставлення ТМШП у пацієнтів з АГ і кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ вірогідних змін не виявило. ТЗСЛШ у пацієнтів з ізольованою АГ перевищувала дані контролю на 21,1% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ+ІХС – на 27,4% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ+ІХС+СН – на 26,3% ($p=0,001$). Крім того, порівнюючи ТЗСЛШ у пацієнтів з АГ з кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ, встановили переважання цього показника в пацієнтів з АГ+ІХС на 5,22% ($p=0,015$) та у пацієнтів з АГ+ІХС+СН – на 4,35% ($p=0,011$). При цьому не виявили вірогідних відмінностей щодо УО ані порівнюючи дані груп спостереження з контрольною групою, ані зіставляючи даний показник у пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ.

Відомо, що гіпертрофія міокарда є одним із важливих факторів, що відповідає за підтримання систолічної функції ЛШ: нормальний УО забезпечується збільшенням маси міокарда у відповідь на збільшення навантаження на міокард у фазу як систоли, так і діастолі серцевого циклу. Водночас у разі збільшеної товщини стінок і зменшених розмірів порожнини виникає патологічна гіпертрофія міокарда ЛШ, яка в умовах декомпенсації контрактильної здатності міокарда повинна нормалізувати діастолічний тиск і роботу міокарда [24]. ГЛШ є одним із найважливіших предикторів серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міо-

карда, інсульт, небезпечні для життя шлуночкові аритмії, смертність від серцево-судинних захворювань і загальну смертність [12]. Особи з ГЛШ мають у 2–4 рази більший ризик несприятливих серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами без ГЛШ [25]. За даними В.М. Guzik та співавторів, концентрична гіпертрофія ЛШ є найсильнішим предиктором підвищеного ризику серцево-судинних подій, а відносна товщина стінки ЛШ забезпечує лінійний прогноз ризику смертності від усіх причин [26]. Водночас у пацієнтів з АГ і вираженою ексцентричною геометрією ЛШ існує більша ймовірність ускладнення захворювання ІХС у порівнянні з таким у хворих з концентричною геометрією ЛШ [27]. Крім того, є дані, що наявність коморбідної ІХС у пацієнтів з АГ зумовлює збільшення жорсткості міокарду, кінцево-діастолічного і кінцево-сistolічного напруження стінок ЛШ на тлі неповноцінного діастолічного розслаблення, що заважає кровообігу в інтрамуральних судинах і сприяє додатковому погіршенню коронарного кровопостачання та формуванню гібернації з постішемичним порушенням скорочувальної здатності серцевого м'яза. При цьому формується багатокомпонентне ураження серця за участю гіпертрофії, ішемії, гібернації, діастолічних і геометрично-адаптаційних порушень [28].

Діастолічне наповнення шлуночків ми оцінювали за величинами пікових швидкостей раннього наповнення (хвиля Е), пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А) та співвідношенням швидкостей Е/А. Встановлено вірогідне зниження співвідношення Е/А відносно контрольної групи у всіх групах спостереження. Зокрема, в пацієнтів з ізольованою АГ даний показник був нижчий, ніж дані контролю, на 38,40% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ у поєднанні з ІХС – на 32,00% ($p=0,001$), у пацієнтів з АГ у поєднанні з ІХС та СН – на 36,00% ($p=0,001$). Водночас зіставлення співвідношення Е/А у пацієнтів з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю відносно пацієнтів з ізольованою АГ вірогідних відмінностей не виявило.

Діастолічна дисфункція ЛШ – це зареєстроване (будь-яким методом) порушення нормальної функції ЛШ у фазу діастолі. Варто зауважити, що сьогодні уже не розглядають діастолічну дисфункцію ЛШ лише як результат і/або ознаку ГЛШ [29]. Численні дослідження показали, що всі антигіпертензивні препарати, вибрані для регресії ГЛШ, не були ефективними в покращенні діастолічної функції ЛШ. Це свідчить про те, що проблема

діастолічної дисфункції ЛШ лежить поза стандартним розумінням про діастолічну дисфункцію ЛШ як результат констриктивної ГЛШ, яка характеризується нижчими резервуарними властивостями камери ЛШ [30]. За даними О.М. Ковальної та співавторів, діастолічна дисфункція ЛШ виникає внаслідок підвищення жорсткості міокарда, порушення процесу розслаблення міофібрил, зниження пасивної еластичності ЛШ та його здатності до розширення під час діастолі. У результаті цих процесів неможливе наповнення ЛШ без додаткового підвищення тиску в лівому передсерді з метою досягнення тиску в шлуночку до його нормального об'єму – недостатність входу (backward failure) [23].

Результати нашого дослідження свідчать про формування І типу діастолічної дисфункції ($E/A < 1$) як за умови ізольованого перебігу АГ, так і в разі поєднання АГ з ІХС та ІХС і ХСН. Є дані,

що в осіб з АГ ІІ стадії діастолічна дисфункція ЛШ І типу асоціюється з підвищенням локальної жорсткості та збільшенням діаметра загальних сонних артерій, а наявність атеросклеротичної бляшки асоціюється з гіршими показниками діастолічної дисфункції ЛШ, зокрема достовірним збільшенням показника тканинного доплера e'_{med} – ранньої діастолічної швидкості медіальної частини фіброзного кільця мітрального клапана незалежно від віку та статі [31].

Аналізуючи взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та ехокардіографічними показниками структурнофункціонального стану серця у хворих на АГ, включених у дослідження, ми встановили відсутність статистично значимих змін щодо КДРлш, КСРлш, ФВ та УО як у пацієнтів з ізольованим перебігом АГ, так і з АГ та кардіоваскулярною коморбідністю (табл. 2, 3, 6, 7). Водночас у пацієнтів з ізольованою АГ виявлено,

Таблиця 2
Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та КДРлш у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	КДРлш	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	4,85 (4,50; 5,10)	0,804
	Недосягнутий	4,84 (4,50; 4,99)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	4,89 (4,50; 5,23)	0,791
	Недосягнутий	4,94 (4,54; 5,26)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	4,94 (4,74; 5,38)	0,270
	Недосягнутий	5,00 (4,53; 5,27)	

Таблиця 3
Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та КСРлш у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	КСРлш	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	3,16 (3,05; 3,33)	0,944
	Недосягнутий	3,20 (2,90; 3,48)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	3,23 (3,05; 3,53)	0,921
	Недосягнутий	3,33 (2,90; 3,55)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	3,23 (3,01; 3,64)	0,863
	Недосягнутий	3,32 (3,00; 3,70)	

Таблиця 4
Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та ТМШП у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	ТМШП	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	1,13 (0,97; 1,16)	<0,001*
	Недосягнутий	1,27 (1,20; 1,40)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	1,21 (1,20; 1,30)	0,868
	Недосягнутий	1,21 (1,20; 1,30)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	1,25 (1,21; 1,30)	0,713
	Недосягнутий	1,22 (1,20; 1,30)	

Примітка. * – достовірні результати

що ТМШП в осіб, які не досягли ЦРАТ, на 12,39%, а ТЗСЛШ – на 9,09% перевищили дані осіб, які досягли ЦРАТ ($p<0,001$) (табл. 4, 5). Крім того, співвідношення Е/А в осіб даної групи, які не досягли ЦРАТ, на 16,67% було нижчим відносно осіб, які досягли ЦРАТ ($p=0,038$), табл. 8.

Л.М. Стрільчук досліджувала кореляційні зв'язки САТ, ДАТ і пульсового АТ зі структурно-

функціональними показниками серця у 342 амбулаторних пацієнтів з АГ I–III ступенів та виявила, що товщини МШП та ЗСЛШ, як абсолютні, так й індексовані, а також індекс маси міокарда ЛШ, прямо корелювали з усіма показниками АТ, тоді як розміри та об'єми порожнини ЛШ, УО і хвилинний об'єм крові – лише з діастолічним АТ [32]. Систолічний АТ при цьому прямо корелю-

Таблиця 5

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та ТЗСЛШ у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	ТЗСЛШ	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	1,10 (1,05; 1,15)	<0,001*
	Недосягнутий	1,20 (1,13; 1,30)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	1,22 (1,20; 1,30)	0,585
	Недосягнутий	1,21 (1,19; 1,25)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	1,20 (1,16; 1,24)	0,296
	Недосягнутий	1,23 (1,18; 1,28)	

Примітка. * – достовірні результати

Таблиця 6

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та ФВ у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	ФВ	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	63,00 (59,00; 65,00)	0,834
	Недосягнутий	63,00 (59,80; 67,00)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	60,00 (58,00; 64,00)	0,882
	Недосягнутий	61,00 (56,50; 63,50)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	56,00 (54,00; 59,00)	0,963
	Недосягнутий	56,00 (54,00; 60,00)	

Таблиця 7

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та УО у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	УО	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	70,00 (63,00; 77,00)	0,687
	Недосягнутий	70,00 (59,00; 77,00)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	67,40 (54,00; 75,00)	0,960
	Недосягнутий	66,00 (59,50; 73,55)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	70,00 (65,00; 81,00)	0,151
	Недосягнутий	68,00 (52,00; 76,00)	

Таблиця 8

Взаємозв'язок між досягненням/недосягненням ЦРАТ та Е/А у пацієнтів з АГ, включених у дослідження

Групи	Цільовий рівень АТ	Е/А	р
1. АГ (n=60)	Досягнутий	0,90 (0,75; 1,07)	0,038*
	Недосягнутий	0,75 (0,64; 0,86)	
2. АГ + ІХС (n=35)	Досягнутий	0,89 (0,80; 0,90)	0,150
	Недосягнутий	0,79 (0,71; 0,90)	
3. АГ + ІХС + СН (n=45)	Досягнутий	0,90 (0,80; 0,90)	0,139
	Недосягнутий	0,79 (0,73; 0,90)	

Примітка. * – достовірні результати

вав із розміром лівого передсердя та обернено – зі співвідношенням Е/А, яких не було зафіксовано для діастолічного АТ та пульсового АТ. Н.В. Чу та співавтори досліджували клінічні наслідки регресії ГЛШ у пацієнтів з АГ (n=1847) та даних ехокардіографії залежно від віку і за допомогою множинного лінійного регресійного аналізу показали вірогідний зв'язок між зниженням систолічного АТ та індексом маси ЛШ у пацієнтів < 65 років ($\beta=0,425$; $p<0,001$), але не в групі пацієнтів ≥ 65 років ($\beta=0,044$; $p=0,308$) [33].

Висновки. Результати ехокардіографічного дослідження структурнофункціонального

стану серця амбулаторних пацієнтів з АГ свідчать про ремоделювання міокарда ЛШ, що проявляється порушенням систолічної функції, зниженням контрактильної функції, збільшенням товщини МШП та ЗСЛШ, формуванням І типу діастолічної дисфункції як за умови ізолюваного перебігу АГ, так і в разі поєднання АГ з кардіоваскулярною коморбідністю. При цьому виявлено вірогідну асоціацію гіпертрофії ЛШ та діастолічної дисфункції ЛШ із недосягненням ЦРАТ лише в амбулаторних пацієнтів з ізолюваною АГ, що потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mancia G., Kreutz R., Brunström M., et al. 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). *J Hypertens.* 2023. Vol. 41(12). P. 1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2017. *Lancet.* 2018. Vol. 392(10159). P. 1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. Dai B., Addai-Dansoh S., Nutakor J.A., et al. The prevalence of hypertension and its associated risk factors among older adults in Ghana. *Front Cardiovasc Med.* 2022. Vol. 9. P. 990616. doi: 10.3389/fcvm.2022.990616.
4. Потаскалова В.С. Показники артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надмірною масою тіла або ожирінням при офісному вимірюванні та добовому моніторингу. *Сімейна медицина.* 2022. № 1–2 (99–100). С. 60–66.
5. Поліщук Т.В., Жебель В.М. Поліморфізм кодуєчого гена LGALS-3, RS2274273 як ендегенний фактор прогностичної ефективності плазмової концентрації галектину-3 відносно ризику розвитку хронічної серцевої недостатності на тлі гіпертонічної хвороби у жінок. *Буковинський медичний вісник.* 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 93–99.
6. Овсійчук Р.М., Швед М.І., Ястремська І.О., Кучмії В.Ю., Демиденко А.В. Ранні діагностично-прогностичні критерії несприятливого перебігу гострого коронарного синдрому на тлі цукрового діабету 2 типу. *Медсестринство.* 2023. № 3–4. С. 116–122.
7. Tocci G., Citoni B., Nardoianni G., Figliuzzi I., Volpe M. Current applications and limitations of European guidelines on blood pressure measurement: implications for clinical practice. *Intern Emerg Med.* 2022. Vol. 17(3). P. 645–654. doi: 10.1007/s11739-022-02961-7.
8. Князькова І.І., Біловол О.М., Дунаєва І.П., Кірієнко О.М., Циганков О.І., Кірієнко Д.О. Аналіз параметрів діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу із супутнім цукровим діабетом 2 типу. *Проблеми ендокринної патології.* 2023. № 1. С. 30–35.
9. Lauder L., Mahfoud F., Azizi M., et al. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J.* 2023. Vol. 44(23). P. 2066–2077. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395.
10. Cheang I., Liao S., Zhu Q., et al. Integrating Evidence of the Traditional Chinese Medicine Collateral Disease Theory in Prevention and Treatment of Cardiovascular Continuum. *Front Pharmacol.* 2022. Vol. 13. P. 867521. doi: 10.3389/fphar.2022.867521.
11. Денесюк В.І., Денесюк О.В., Музика Н.О. Ремоделювання лівого шлуночка у хворих на стабільну стенокардію, ускладнену серцевою недостатністю, зі зниженою і збереженою фракцією викиду. *Львівський клінічний вісник.* 2016. № 2 (14)–3 (15). С. 8–13.
12. Білецький С.В., Сидорчук Л.П., Казанцева Т.В., Петринич О.А. Ремоделювання та регрес гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник.* 2023. Т. 27, № 2 (106). С. 48–52.
13. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G., et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015. Vol. 28. P. 727754. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.002.
14. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021. Vol. 42(36). P. 3599–3726.
15. Долженко М.М., Давидова І.В., Шершнева О.В. Європейські рекомендації з ведення хворих на артеріальну гіпертензію 2018: фокус на ішемічну хворобу серця. *Здоров'я України.* 2018. № 15–16 (436–437). С. 34–36.
16. Стабільна ішемічна хвороба серця клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджена наказом МОЗ № 2857 від 23.12.2021 р. URL: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf

17. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41(3). P. 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
18. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В., Жарінов О.Й., Коваленко В.М., Коркушко О.В. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017). *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 25(3). С. 11–59.
19. Nagueh S. F., Smiseth O. A., Appleton C. P., et al. 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*. 2016. Vol. 29(4). P. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
20. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T., et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2017. Vol. 18. P. 1301–1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244.
21. Журавльова Л.В., Янкевич О.О. Застосування стандартного протоколу трансторакальної ехокардіографії в клінічній практиці. *Серце і судини*. 2019. № 2. С. 73–81.
22. Козій Т.П. Теоретичне обґрунтування кінезітерапії при артеріальній гіпертензії залежно від типу гіпертрофії лівого шлуночка. *Вісник Запорізького національного університету*. 2012. № 2(8). С. 137–145.
23. Ковальова О.М., Ніконов В.В., Іванченко С.В., Журавльова А.К., В'юн Т.І., Літвинова А.М. Діагностичні й класифікаційні критерії серцевої недостатності в практиці лікарів на догоспітальному етапі. *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2024. № 20(3). С. 159–168.
24. Леженко Г.О., Борисенко Т.В. Морфофункціональний стан міокарда лівого шлуночка у дітей раннього віку з кардитами, що перебігають на тлі цитомегаловірусної інфекції. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2011. № 1. С. 7–10.
25. Lovic D, Erdine S, Catakoglu AB. How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2014; 14(4): 389–95.
26. Guzik BM, McCallum L, Zmudka K, et al. Echocardiography Predictors of Survival in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2021. Vol. 34(6). P. 636–644. doi: 10.1093/ajh/hpaa194.
27. Соломатіна Л.В., Кулішов С.К., Воробйов Є.О. Особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Кровообіг та гемостаз*. 2006. № 4. С. 35–38.
28. Ігнатенко Г.А., Мухін І.В., Башкірцев О.В. Вплив інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на геометричну адаптацію і діастолічну функцію лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію, коморбідну з ішемічною хворобою серця. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. Вип. 2. С. 285–291.
29. Торбас О.О. Діастолічна функція лівого шлуночка в клінічній практиці кардіолога. *Артеріальна гіпертензія*. 2019. № 5–6 (67-68). С. 5–18.
30. Торбас О.О., Прогонов С.О., Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Реєстр PULSE-COR: взаємозв'язок між еластичністю лівого шлуночка та жорсткістю артерій у пацієнтів з есенціальною артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2024. № 31(1). С. 71–78.
31. Сиволап В.В., Богун А.О. Асоціація діастолічної функції лівого шлуночка з параметрами судинної жорсткості та атеросклеротичними бляшками в каротидному басейні у хворих на гіпертонічну хворобу. *Сучасні медичні технології*. 2024. № 1(60). С. 5–13.
32. Стрільчук Л.М. Кореляційні зв'язки систолічного, діастолічного та пульсового артеріальних тисків у хворих на артеріальну гіпертензію в амбулаторних умовах. *Практикуючий лікар*. 2020. Т. 9, № 1. С. 25–28.
33. Chu H.W., Hwang I.C., Kim H.M., et al. Age-dependent implications of left ventricular hypertrophy regression in patients with hypertension. *Hypertens. Res*. 2024. Vol. 47. P. 1144–1156. doi: 10.1038/s41440-023-01571-w.

REFERENCES

1. 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., Pinho, R.M., Delles, C., Dominiczak, A.F., Dorobantu, M., Dumas, M., Fernández-Alfonso, M.S., Halimi, J.M., Járαι, Z., Jelaković, B., Jordan, J., Kuznetsova, T., Laurent, S., Lovic, D., Lurbe, E., Mahfoud, F., Manolis, A., Miglinas, M., Narkiewicz, K., Niiranen, T., Palatini, P., Parati, G., Pathak, A., Persu, A., Polonia, J., Redon, J., Sarafidis, P., Schmieder, R., Spronck, B., Stabouli, S., Stergiou, G., Taddei, S., Thomopoulos, C., Tomaszewski, M., Van de Borne P., Wanner, C., Weber, T., Williams, B., Zhang, Z.Y., 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). *J Hypertens*, 41(12), 1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2017. (2018). *Lancet*, 392(10159), 1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. Dai, B., Addai-Dansoh, S., Nutakor, J.A., Osei-Kwakye, J., Larnyo, E., Oppong, S., Boahemaa, P.Y., Arboh F. (2022). The prevalence of hypertension and its associated risk factors among older adults in Ghana. *Front Cardiovasc Med*, 9, 990616. doi: 10.3389/fcvm.2022.990616.

4. Potaskalova, V.S. (2022). Pokaznyky arterial'noho tysku u patsiyentiv z arterial'noyu hipertenziiyeyu ta nadmirnoyu masoyu tila abo ozhyrinnyam pry ofisnomu vymiryuvanni ta dobovomu monitoruvanni [Blood pressure indicators in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in office measurement and daily monitoring]. *Simeyna medytsyna*, 1–2(99–100), 60–66. [in Ukrainian].
5. Polishchuk, T.V., Zhebel', V.M. (2023). Polimorfizm koduyuchoho hena LGALS-3, RS2274273 yak endohenny faktor prohnostychnoy efektyvnosti plazmovoyi kontsentratsiyi halektynu-3 vidnosno ryzyku rozvytku khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti na tli hipertoniichnoyi khvoroby u zhynok [Polymorphism of the coding gene LGALS-3, RS2274273 as an endogenous factor in the prognostic effectiveness of plasma concentrations of galectin-3 in relation to the risk of developing chronic heart failure against the background of hypertension in women]. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*, 27, 3 (107), 93–99. [in Ukrainian].
6. Ovsyichuk, R.M., Shved, M.I., Yastrems'ka, I.O., Kuchmiy, V.YU., Demydenko, A.V. (2023). Ranni diahnostychno-prohnostychni kryteriyyi nespryiatlyvoho perebihu hostroho koronarnoho syndromu na tli tsukrovoho diabetu 2 typu [Early diagnostic and prognostic criteria for the unfavorable course of acute coronary syndrome against the background of type 2 diabetes mellitus]. *Medsestryinstvo*, 3–4, 116–122. [in Ukrainian].
7. Tocci, G., Citoni, B., Nardoanni, G., Figliuzzi, I., Volpe M. (2022). Current applications and limitations of European guidelines on blood pressure measurement: implications for clinical practice. *Intern Emerg Med*, 17(3), 645–654. doi: 10.1007/s11739-022-02961-7.
8. Knyaz'kova, I.I., Bilovol, O.M., Dunayeva, I.P., Kiriienko, O.M., Tsyhankov, O.I., Kiriienko, D.O. (2023). Analiz parametriv diastolichnoyi dysfunktsiyi livoho shlunochka u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu z suputnim tsukrovym diabetom 2 typu [Analysis of the parameters of diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with hypertension with concomitant type 2 diabetes]. *Problemy endokrynnoyi patolohiyi*, 1, 30–35. [in Ukrainian].
9. Lauder, L., Mahfoud, F., Azizi, M., Bhatt, D.L., Ewen, S., Kario, K., Parati, G., Rossignol, P., Schlaich, M.P., Teo, K.K., Townsend, R.R., Tsioufis, C., Weber, M.A., Weber, T., Böhm, M. (2023). Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. *Eur Heart J*, 44(23), 2066–2077. doi: 10.1093/eurheartj/ehac395.
10. Cheang, I., Liao, S., Zhu, Q., Ni, G., Wei, C., Jia, Z., Wu, Y., Li, X. (2022). Integrating Evidence of the Traditional Chinese Medicine Collateral Disease Theory in Prevention and Treatment of Cardiovascular Continuum. *Front Pharmacol*, 13, 867521. doi: 10.3389/fphar.2022.867521.
11. Denesyuk, V. I., Denesyuk, O. V., Muzyka, N. O. (2016). Remodelyuvannya livoho shlunochka u khvorykh na stabil'nu stenokardiyu, uskladnenu sertsevoyu nedostatnistyu, zi znyzhenoyu i zberezhenoyu fraktsiyeyu vykydu [Left ventricular remodeling in patients with stable angina, complicated by heart failure, with reduced and preserved ejection fraction]. *L'vivs'kyy klinichnyy visnyk*, 2 (14)–3 (15), 8–13. [in Ukrainian].
12. Bilets'kyi S.V., Sydorchuk L.P., Kazantseva T.V., Petrynych O.A. (2023). Remodelyuvannya ta rehres hipertrofiyi livoho shlunochka u khvorykh na arterial'nu hipertenziiyu (ohlyad literatury) [Remodeling and regression of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension (literature review)]. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*, 27, 2 (106), 48–52. [in Ukrainian].
13. Marwick, T.H., Gillebert, T.C., Aurigemma, G., Chirinos, J., Derumeaux, G., Galderisi, M., Gottdiener, J., Haluska, B., Ofili, E., Segers, P., Senior, R., Tapp, R.J., Zamorano, J.L. (2015). Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr*, 28(7), 727–754. doi: 10.1016/j.echo.2015.05.002.
14. McDonagh, T.A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R.S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J.G.F., Coats, A.J.S., Crespo-Leiro, M.G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A.W., Jaarsma, T., Jankowska, E.A., Lainscak, M., Lam, C.S.P., Lyon, A.R., McMurray, J.J.V., Mebazaa, A., Mindham, R., Muneretto, C., Francesco Piepoli, M., Price, S., Rosano, G.M.C., Ruschitzka, F., Kathrine Skibelund, A.; ESC Scientific Document Group. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599–3726.
15. Dolzhenko, M.M., Davydova, I.V., Shershneva, O.V. (2018). Yevropeys'ki rekomendatsiyi z vedennya khvorykh na arterial'nu hipertenziiyu 2018: fokus na ishemichnu khvorobu sertsya [European guidelines for the management of patients with arterial hypertension 2018: focus on coronary heart disease]. *Zdoro'ya Ukrainy*, 15–16 (436–437), 34–36. [in Ukrainian].
16. Stabil'na ishemichna khvoroba sertsya klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Zatverdzhena nakazom MOZ № 2857 vid 23.12.2021 r. (2021). [Stable coronary heart disease an evidence-based clinical guideline. Approved by order of the Ministry of Health No. 2857 dated 12/23/2021.]. URL: https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf [in Ukrainian].
17. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., Prescott, E., Storey, R.F., Deaton, C., Cuijsset, T., Agewall, S., Dickstein, K., Edvardsen, T., Escaned, J., Gersh, B.J., Svitil, P., Gilard, M., Hasdai, D., Hatala, R., Mahfoud, F., Masip, J., Muneretto, C., Valgimigli, M., Achenbach, S., Bax, J.J.; ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*, 41(3), 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
18. Voronkov, L.H., Amosova, K.M., Dzyak, H.V., Zharinov, O.Y., Kovalenko, V.M., Korkushko, O.V. (2018). Rekomendatsiyi Asotsiatsiyi kardiologiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannya khronichnoyi sertsevoyi nedostatnosti (2017) [Recommendations of the Association of Cardiologists of Ukraine on diagnosis and treatment of chronic heart failure (2017)]. *Ukrayins'kyy kardiologichnyy zhurnal*, 25(3), 11–59. [in Ukrainian].

19. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., 3rd, Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277–314.
20. Galderisi, M., Cosyns, B., Edvardsen, T., Cardim, N., Delgado, V., Di Salvo, G., Donal, E., Sade, L.E., Ernande, L., Garbi, M., Grapsa, J., Hagendorff, A., Kamp, O., Magne, J., Santoro, C., Stefanidis, A., Lancellotti, P., Popescu, B., Habib, G.; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. (2017). Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 18(12), 1301–1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244.
21. Zhurav'ova, L.V., Yankevych, O.O. (2019). Zastosuvannya standartnoho protokolu transtorakal'noyi ekhokardiohrafii v klinichnii praktitsi [Application of the standard transthoracic echocardiography protocol in clinical practice]. *Sertse i sudyny*, 2, 73–81. [in Ukrainian].
22. Koziy, T.P. (2012). Teoretychne obgruntuvannya kineziterapii pry arterial'niy hipertenziyi zalezno vid typu hipertrofiyi livoho shlunochka [Theoretical justification of kinesitherapy for arterial hypertension depending on the type of left ventricular hypertrophy]. *Visnyk Zaporiz'koho natsional'noho universytetu*, 2(8), 137–145. [in Ukrainian].
23. Koval'ova, O.M., Nikonov, V.V., Ivanchenko, S.V., Zhurav'ova, A.K., V'yun, T.I., Litvynova, A.M. (2024). Diahnostychni y klasyfikatsiyni kryteriyi sertsevoyi nedostatnosti v praktitsi likariv na dohospital'nomu etapi [Diagnostic and classification criteria of heart failure in the practice of doctors at the pre-hospital stage]. *Emergency Medicine (Ukraine)*, 20(3), 159–168. [in Ukrainian].
24. Lezhenko, H.O., Borysenko, T.V. (2011). Morfofunktsional'nyy stan miokarda livoho shlunochka u ditey rann'oho viku z kardytamy, shcho perebihayut' na tli tsytomehalovirusnoyi infektsiyi [Morphofunctional state of the left ventricular myocardium in young children with carditis occurring against the background of cytomegalovirus infection]. *Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekologiyi*, 1, 7–10. [in Ukrainian].
25. Lovic, D., Erdine, S., Catakoglu, A.B. (2014). How to estimate left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg*, 14(4), 389–395.
26. Guzik, B.M., McCallum, L., Zmudka, K., Guzik, T.J., Dominiczak, A.F., Padmanabhan S. (2021). Echocardiography Predictors of Survival in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Hypertens*, 34(6), 636–644. doi: 10.1093/ajh/hpaa194.
27. Solomatina, L.V., Kulishov S.K., Vorobyov, YE.O. (2006). Osoblyvosti remodelyuvannya sertsya i sudyn u patsiyentiv z hipertoniichnoyu khvoroboyu [Peculiarities of remodeling of the heart and blood vessels in patients with hypertension]. *Krovoobih ta hemostaz*, 4, 35–38. [in Ukrainian].
28. Ihnatenko, H.A., Mukhin, I.V., Bashkirtsev, O.V. (2013). Vplyv interval'noyi normobarychnoyi hipoksyterapiyi na heometrychnu adaptatsiyu i diastolichnu funktsiyu livoho shlunochka u khvorykh na arterial'nu hipertenziyu, komorbidnu z ishemichnoyu khvoroboyu sertsya [The effect of interval normobaric hypoxotherapy on geometric adaptation and diastolic function of the left ventricle in patients with arterial hypertension comorbid with coronary heart disease]. *Problemy ekolohichnoyi ta medychnoyi henetyky i klinichnoyi imunolohiyi*, 2, 285–291. [in Ukrainian].
29. Torbas, O.O. (2019). Diastolichna funktsiya livoho shlunochka v klinichnii praktitsi kardiologa [Diastolic function of the left ventricle in the clinical practice of a cardiologist]. *Arterial'na hipertenziya*, 5–6 (67–68), 5–18. [in Ukrainian].
30. Torbas, O.O., Prohonov, S.O., Sirenko, YU.M., Radchenko, H.D. (2024). Reyestr PULSE-COR: vzayemozv'yazok mizh elastychnistyu livoho shlunochka ta zhorstkistyu arteriy u patsiyentiv z esentsial'noyu arterial'noyu hipertenziyeyu [The PULSE-COR registry: relationship between left ventricular elasticity and arterial stiffness in patients with essential hypertension]. *Ukrayins'kyi kardiologichnyy zhurnal*, 31(1), 71–78. [in Ukrainian].
31. Syvolap, V.V., Bohun, A.O. (2024). Asotsiatsiya diastolichnoyi funktsiyi livoho shlunochka z parametramy sudynnoyi zhorstkosti ta aterosklerotychnymy blyashkami v karotydnomu baseyni u khvorykh na hipertoniichnu khvorobu [Association of left ventricular diastolic function with parameters of vascular stiffness and atherosclerotic plaques in the carotid basin in hypertensive patients]. *Suchasni medychni tekhnolohiyi*, 1(60), 5–13. [in Ukrainian].
32. Stril'chuk, L.M. (2020). Korelyatsiyni z'yazky systolichnoho, diastolichnoho ta pul'sovoho arterial'nykh tyskiv u khvorykh na arterial'nu hipertenziyu v ambulatornykh umovakh [Correlations of systolic, diastolic and pulse blood pressure in patients with arterial hypertension in outpatient settings]. *Praktykuyuchy likar*, 9(1), 25–28. [in Ukrainian].
33. Chu, H.W., Hwang, I.C., Kim, H.M., Park, J., Choi, H., Choi, H.M., Yoon, Y.E., Cho, G.Y. (2024). Age-dependent implications of left ventricular hypertrophy regression in patients with hypertension. *Hypertens. Res*, 47, 1144–1156. doi: 10.1038/s41440-023-01571-w.

УДК 616.1: [616.24-002-02:616.98:578.834.1:16.12-008.331.1]-06
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.13>

АНАЛІЗ КОМПОНЕНТІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З COVID-19, ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Чабан Інна Вікторівна,
аспірантка кафедри функціональної і лабораторної діагностики
Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського
ORCID: 0009-0001-1953-3523

Губенко Інна Яківна,
кандидат медичних наук,
Академік Української академії наук,
Заслужений лікар України,
ректор Черкаської медичної академії
ORCID: 0000-0002-3798-6489

Метою роботи є встановлення рівня кардіоваскулярного ризику на основі аналізу його компонентів у хворих на COVID-19 асоційовану негоспітальну пневмонію (НП) та за коморбідного перебігу з артеріальною гіпертензією (АГ). Для вирішення мети було проведено ретроспективне дослідження медичних карт 191 пацієнта з НП, в яких було встановлено епідеміологічну історію інфекції SARS-CoV2 з ідентифікацією нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 у мазках із горла або нижніх дихальних шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі не пізніше ніж за 1 місяць до поступлення на стаціонарне лікування. Характеристика вікового розподілу пацієнтів з НП за COVID-19 залежно від наявності АГ I ступеня та віку (≥ 55 років у чоловіків та ≥ 65 років у жінок) свідчить про вірогідний вплив віку на коморбідний перебіг досліджуваних патологій. Так, відсоток пацієнтів з НП та АГ з даним кардіоваскулярним ризиком був вірогідно вищий у всіх досліджуваних групах відповідно стосовно відсотку пацієнтів відповідного віку без АГ. Аналіз наявності/відсутності ожиріння, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, дисліпідемії як маркерів кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією показав, що як серед хворих з коморбідною АГ, так і без неї відсоток осіб з був менший. Дослідження таких маркерів кардіометаболічного ризику, як наявність хронічної хвороби нирок та паління, не показало їх вірогідної асоціації як з тяжкістю COVID-19 асоційованої НП, так і не впливало на коморбідний перебіг з АГ. Коморбідний перебіг COVID-19 асоційованої негоспітальної пневмонії та артеріальної гіпертензії супроводжується практично в однаковій мірі високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком незалежно від тяжкості пневмонії більшою мірою через вік, серцеву недостатність та захворювання периферичних судин, тоді як у пацієнтів без супутньої артеріальної гіпертензії діагностується помірний кардіоваскулярний ризик.

Ключові слова: пневмонія, COVID-19, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання, вік, ризик.

Inna Chaban, Inna Hubenko. Analysis of cardiovascular risk components in the comorbid course of community-acquired pneumonia associated with COVID-19 and arterial hypertension

The aim of the study was to establish the level of cardiovascular risk based on the analysis of its components in patients with COVID-19 associated community-acquired pneumonia (CAP) and comorbid course with arterial hypertension (AH). To address the goal, a retrospective study of the medical records of 191 patients with CAP was conducted, in which the epidemiological history of SARS-CoV-2 infection was established with the identification of SARS-CoV-2 nucleic acid in swabs from the throat or lower respiratory tract using real-time polymerase chain reaction later than 1 month before admission to inpatient treatment. The characteristics of the age distribution of patients with CAP in COVID-19 depending on the presence of AH and age (≥ 55 years in men and ≥ 65 years in women) indicate the probable influence of age on the comorbid course of the studied pathologies. Thus, the percentage of patients with CAP and AH with this cardiovascular risk was probably higher in all studied groups, respectively, in relation to the percentage of age-matched patients without AH. Analysis of the presence/absence of obesity, diabetes, coronary heart disease, and dyslipidemia as markers of cardiovascular risk in patients with COVID-19-associated pneumonia showed that both among patients with comorbid hypertension and without it, the percentage of individuals with cardiovascular risks were lower. The study of such markers of cardiometabolic risk as the presence of chronic kidney disease and smoking did not show their probable association both with the severity of COVID-19-associated CAP, and did not affect the comorbid course with AH. The comorbid course of COVID-19-associated community-acquired pneumonia and arterial hypertension is accompanied by almost equally high and very high cardiovascular risk regardless of the severity of pneumonia, largely due to age, heart

failure, and peripheral vascular disease, while patients without concomitant arterial hypertension are diagnosed with moderate cardiovascular risk.

Key words: *pneumonia, COVID-19, hypertension, diabetes, obesity, cardiovascular diseases, age, risk.*

Вступ. Коронавірусна хвороба COVID-19 поширилася по всьому світу із загрозливою швидкістю, що призвело до понад 704,7 млн підтверджених випадків, у тому числі понад 7 млн смертей, станом на 13 квітня 2024 року [1]. Окрім ураження дихальних шляхів, серйозні занепокоєння викликали серцево-судинні прояви, спричинені коронавірусною інфекцією важкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2). У ретроспективному дослідженні Guo та співавт. Констатовано, що рівень смертності становив майже 70% серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які мали серцево-судинні захворювання (ССЗ) і одночасно демонстрували підвищений рівень тропоніну Т [2]. Крім того, ускладнення в таких пацієнтів були набагато більш поширеними, ніж у пацієнтів без серцево-судинних захворювань [3]. Клінічні спостереження і знання механізму вірусної інфекції, що характеризується прямим і непрямим ураженням міокарда і гострим системним запаленням (особливо за тяжкого перебігу COVID-19), виявили, що наявні фактори ризику серцево-судинних захворювань пов'язані з підвищеною вразливістю до COVID-19 [4]. З іншого боку, гострий коронарний синдром і хронічне ураження серцево-судинної системи, викликане COVID-19, можуть погіршити наявні серцево-судинні захворювання або викликати інші ускладнення [5; 6]. Найпоширенішими серцево-судинними захворюваннями серед летальних випадків, пов'язаних із COVID-19, були гіпертонічні захворювання, діабет та ішемічна хвороба серця [7; 8]. Гострі серцево-судинні прояви COVID-19, які включають тромбоз, аритмію, серцеву недостатність і шок, також асоціюються з підвищенням смертності [9]. Попередні дослідження ризику серцево-судинних наслідків у постгострій стадії COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів були обмежені неадекватним коригуванням ризику у зв'язку з наявними серцево-судинними захворюваннями [10; 11]. Встановлено, що пацієнти, які перенесли гострий COVID-19, мали підвищений ризик серцево-судинних наслідків через 1 рік після інфікування, незалежно від наявності в анамнезі серцево-судинних захворювань або типу лікування (амбулаторне, стаціонарне чи відділення інтенсивної терапії) [12]. Проте натеper залишається не до кінця вивченим,

якою мірою фактори ризику та хронічні захворювання можуть впливати на COVID-19 як фактор розвитку чи прогресування серцево-судинних захворювань.

Метою дослідження є встановлення рівня кардіоваскулярного ризику на основі аналізу його компонентів у хворих на COVID-19 асоційовану негоспітальну пневмонію та за коморбідного перебігу з артеріальною гіпертензією.

Матеріали та методи. У роботі було проведено ретроспективне неінтервенційне дослідження медичних карт 191 пацієнта, які були госпіталізовані в пульмонологічне відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні з приводу негоспітальної пневмонії з негативним результатом дослідження мазка на вірус SARS-CoV-2 протягом січня-квітня 2021 року.

Критеріями включення були: встановлена епідеміологічна історія інфекції SARS-CoV-2 з ідентифікацією нуклеїнової кислоти SARS-CoV-2 у мазках із горла або нижніх дихальних шляхів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі не пізніше ніж за 1 місяць до поступлення на стаціонарне лікування; ознаки пневмонії за комп'ютерної томографії високої роздільної здатності; діагностована есенціальна артеріальна гіпертензія.

Діагноз негоспітальної пневмонії, а також її тяжкість відповідно до класу ризику летальності ставили на основі вітчизняної адаптованої клінічної настанови «NICE Clinical Guideline (CG 191). Pneumonia in adults: diagnosis and management» [13–15].

Діагноз есенціальної артеріальної гіпертензії (далі – АГ) I ступеня встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з АГ 2018 р. [16]. Діагностичними критеріями високого артеріального тиску (далі – АТ) були: систолічний (АТ) (САТ) ≥ 140 мм рт.ст., або діастолічний АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт.ст., або обидва АТ $\geq 140/90$ мм рт.ст. без антигіпертензивного лікування трічі, але не протягом одного дня.

Пацієнти були поділені на 3 групи залежно від тяжкості пневмонії: II група (n=115) – пацієнти II класу ризику летального наслідку за пневмонії, III група (n=60) – пацієнти III класу ризику летального наслідку за пневмонії, IV група (n=16) – пацієнти IV класу ризику летального наслідку за пневмонії. Кожна група поділялася на 2 підгрупи залежно від наявності чи відсутності АГ.

Під час оцінювання кардіоваскулярних ризиків враховували: 1) фактори ризику – вік (≥ 55 років у чоловіків та ≥ 65 років у жінок), паління, ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²), дисліпідемія (концентрація загального холестеролу $> 4,9$ ммоль/л і/або холестерол-ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л і/або холестерол-ЛПВЩ: чоловіки $< 1,0$ ммоль/л, жінки $< 1,2$ ммоль/л і/або триацилгліцеролі $> 1,7$ ммоль/л); асимптоматичне ураження органів чи захворювання: цукровий діабет, цереброваскулярні захворювання, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, захворювання периферичних судин, хронічна хвороба нирок. Усі захворювання в медичних картах підтверджені вузькими спеціалістами. Стратифікація загального кардіоваскулярного ризику базувалася на основі: відсутній – фактори ризику та ураження органів відсутні, помірний – 3 і більше факторів ризику, високий – ураження органів, хронічна хвороба нирок (ХХН) 3 стадії чи цукровий діабет, дуже високий – кардіоваскулярні захворювання, ХХН 4 стадії чи діабет з ураженням органів та факторами ризику [17].

Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням комп'ютерного забезпечення програм «Microsoft Office Excell» та «Statistica 7.0». Частотні характеристики досліджуваних показників описували як абсолютне значення (n), відсоткову величину (%). Порівняльний аналіз таблиць частот здійснювали з використанням χ^2 -квадрата Пірсона (Pearson Chi-Square, χ^2).

Результати дослідження. Характеристика вікового розподілу пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та віку (≥ 55 років у чоловіків та ≥ 65 років у жінок) свідчить про вірогідний вплив віку на коморбідний перебіг досліджуваних патологій (табл. 1). Так, відсоток пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 та АГ з даним кардіоваскулярним ризиком був вірогідно вищий у II, III та IV групах відповідно на 21,09%, 47,17% та 57,14% стосовно відсотку пацієнтів відповідного віку без АГ. Варто також зазначити зростання відсотку пацієнтів з досліджуваним кардіоваскулярним ризиком у міру зростання тяжкості COVID-19 асоційованої пневмонії.

Аналіз наявності/відсутності ожиріння як маркера кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією показав, що як серед хворих з коморбідною АГ, так і без неї відсоток осіб з ожирінням був вірогідно менший (табл. 2). При цьому в межах групи пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією та АГ від-

Таблиця 1

Характеристика вікового розподілу пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та віку (≥ 55 років у чоловіків та ≥ 65 років у жінок), n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Вік ≥ 55 років у чоловіків та ≥ 65 років у жінок	+	36 (40,45)	16 (61,54)	13 (31,71)	15 (78,95)	3 (42,86)	9 (100,00)
	–	53 (59,55)	10 (38,46)	28 (68,29)	4 (21,05)	4 (57,14)	0
χ^2, p		$\chi^2=25,41; p<0,001^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та ожиріння, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Ожиріння	+	2 (2,25)	3 (11,54)	0	2 (10,53)	1 (14,29)	2 (22,22)
	–	87 (97,75)	23 (88,46)	41 (100,00)	17 (89,47)	6 (85,71)	7 (77,78)
χ^2, p		$\chi^2=13,41; p=0,020^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

соток хворих на ожиріння у II, III та IV групах був більший відповідно на 9,29%, 10,53% і 7,93% щодо групи без АГ.

Аналіз наявності/відсутності цукрового діабету як маркера кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією показав, що як серед хворих з коморбідною АГ, так і без неї відсоток осіб з цукровим діабетом був вірогідно менший (табл. 3). Проте наявність АГ у пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією в більшій мірі асоціювалася з цукровим діабетом, зокрема, відсоток хворих на цукровий діабет у III та IV групах був вірогідно більший відповідно на 24,26% та 41,27% стосовно групи без АГ.

Аналіз наявності/відсутності цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) як маркера кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією показав, що як серед хворих з коморбідною АГ, так і без неї відсоток осіб з ЦВЗ був вірогідно менший (табл. 4). Проте наявність АГ у пацієнтів з COVID-19 пневмонією в більшій мірі асоціювалася з ЦВЗ, зокрема, відсоток хворих на ЦВЗ у III та IV групах був вірогідно більший відповідно на 18,61% та 22,22% стосовно групи без АГ.

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та ішемічної хвороби серця (ІХС) свідчить про вірогідний вплив ІХС на коморбідний перебіг досліджуваних патологій (табл. 5). Так, відсоток пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 та АГ з даним кардіоваскулярним ризиком був вірогідно вищий у II, III та IV групах відповідно на 22,43%, 13,35% та 33,33% стосовно відсотку пацієнтів без АГ.

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та серцевої недостатності свідчить про вірогідний її вплив на коморбідний перебіг досліджуваних патологій (табл. 6). Так, відсоток пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 та АГ з даним кардіоваскулярним ризиком був вірогідно вищий у II, III та IV групах відповідно на 80,59%, 82,15% та 46,03% стосовно відсотку пацієнтів без АГ. Варто також відзначити, що серед пацієнтів з негоспітальною пневмонією, асоційованою з COVID-19, та АГ встановлено вірогідно вищий відсоток супутньої серцевої недостатності, що коливався в межах 89% незалежно від тяжкості пневмонії.

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та цукрового діабету, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Цукровий діабет	+	6 (6,74)	4 (15,38)	3 (7,32)	6 (31,58)	1 (14,29)	5 (55,56)
	–	83 (93,26)	22 (84,62)	38 (92,68)	13 (68,42)	6 (85,71)	4 (44,44)
χ^2, p		$\chi^2=24,46; p<0,001^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 4

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та цереброваскулярних захворювань, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Цереброваскулярні захворювання	+	4 (4,49)	2 (7,69)	1 (2,44)	4 (21,05)	0	2 (22,22)
	–	85 (95,51)	24 (92,31)	40 (97,56)	15 (78,95)	7 (100,00)	7 (77,78)
χ^2, p		$\chi^2=11,98; p=0,035^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 5

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та ішемічної хвороби серця, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
IXC	+	4 (4,49)	7 (26,92)	1 (2,44)	3 (15,79)	0	3 (33,33)
	–	85 (95,51)	19 (73,08)	40 (97,56)	16 (84,21)	7 (100,00)	6 (66,67)
χ^2, p		$\chi^2=21,86; p<0,001^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 6

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та серцевої недостатності, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Серцева недостатність	+	7 (7,87)	23 (88,46)	3 (7,32)	17 (89,47)	3 (42,86)	8 (88,89)
	–	82 (92,13)	3 (11,54)	38 (92,68)	2 (10,53)	4 (57,14)	1 (11,11)
χ^2, p		$\chi^2=116,12; p<0,001^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та захворювань периферичних судин свідчить про їх вірогідний вплив на коморбідний перебіг досліджуваних патологій (табл. 7). Так, практично у всіх хворих на COVID-19 НП без АГ не виявлено також захворювань периферичних судин, тоді як у хворих з коморбідною АГ у II і III групах вірогідно частіше реєстрували захворювання периферичних судин.

Варто зазначити, що дослідження таких маркерів кардіометаболічного ризику, як наявність хронічної хвороби нирок та паління, не показало

їх вірогідної асоціації як з тяжкістю COVID-19 асоційованої НП, так і не впливало на коморбідний перебіг з АГ.

Дослідження дисліпідемії як маркера кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією показав, що серед хворих з коморбідною АГ відсоток осіб з дисліпідемією був вірогідно більший у II, III та IV групах відповідно на 10,24%, 12,84% та 23,81% щодо групи без АГ (табл. 8). При цьому варто зазначити, що в більшості пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією II та III груп як з коморбідністю АГ, так і з її відсутністю не діагностувалась дисліпідемія.

Таблиця 7

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та захворювань периферичних судин, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Захворювання периферичних судин	+	7 (7,87)	26 (100,00)	0	14 (73,68)	0	4 (44,44)
	–	82 (92,13)	0	41 (100,00)	5 (26,32)	7 (100,00)	5 (55,56)
χ^2, p		$\chi^2=127,87; p<0,001^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Таблиця 8

Характеристика пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня та дисліпідемії, n (%)

Група хворих з НП		II група		III група		IV група	
		АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Дисліпідемія	+	8 (8,99)	5 (19,23)	12 (29,27)	8 (42,11)	3 (42,86)	6 (66,67)
	–	81 (91,01)	21 (80,77)	29 (70,73)	11 (57,89)	4 (57,14)	3 (33,33)
χ^2, p		$\chi^2=26,88; p<0,001^*$					

Примітка 1. – – відсутній фактор, + – наявний фактор

Примітка 2. * – статистично вірогідна відмінність

Ураховуючи аналіз усіх компонентів кардіоваскулярного ризику в пацієнтів з COVID-19 асоційованою пневмонією встановлено, що у всіх досліджуваних групах без АГ переважав помірний кардіоваскулярний ризик, тоді як коморбідний перебіг COVID-19 асоційованої НП та АГ супроводжувався в пацієнтів усіх груп практично в однаковій мірі високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком (табл. 9).

Декілька досліджень надали вагомі докази того, що ризик серцево-судинних наслідків був значно вищим у тих, хто перехворів на COVID-19, порівняно з контрольною групою без COVID-19 [18; 19]. COVID-19 асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та протромбічним станом [20; 21], що може призвести до мікро- та макросудинного тромбозу з подальшим ураженням різних органів [22]. Крім того, передбачувані механізми включають фіброз і рубцювання серцевої тканини через підвищену секрецію прозапальних цитокінів і активацію сигналізації трансформуючого фактора росту- β та метаболічні зміни, які сприяють

виживанню вірусу, що призводить до стійкого запалення та пошкодження тканин [23].

Пошкодження серцево-судинної системи та імуннадисрегуляція під час гострої фази COVID-19 можуть призвести до підвищеного ризику довготривалих серцево-судинних захворювань через низку механізмів [19; 24; 25]. Пряме пошкодження міокарда може виникнути через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2), які сприяють проникненню SARS-CoV-2, штаму коронавірусу, що викликає COVID-19, у клітини господаря [25; 26]. Непряме пошкодження може виникнути через зниження регуляції АПФ-2, що може призвести до зниження синтезу кардіопротекторних пептидів [27]. Втрата АПФ-2 на ендотелії судин може зумовити такі серцево-судинні події, як тромбоутворення, зниження постачання кисню та дестабілізація коронарної бляшки [28]. Нарешті, гіперзапальний стан цитокінового шторму може зумовлювати збільшення циркулюючих прозапальних цитокінів, що призводить до серцево-судинного пошкодження та вираженого

Таблиця 9

Кардіоваскулярний ризик у пацієнтів з негоспітальною пневмонією за COVID-19 залежно від наявності АГ 1-го ступеня, n (%)

Кардіоваскулярний ризик	II група		III група		IV група	
	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +	АГ 1 ст. –	АГ 1 ст. +
Відсутній	28 (31,46)	0	8 (19,51)	0	1 (14,29)	0
Помірний	46 (51,69)	5 (19,23)	27 (65,85)	2 (10,53)	4 (57,14)	0
Високий	11 (12,36)	10 (38,46)	5 (12,20)	7 (36,84)	1 (14,29)	4 (44,44)
Дуже високий	4 (4,49)	11 (42,31)	1 (2,44)	10 (52,63)	1 (14,29)	5 (55,56)
χ^2, p	$\chi^2=95,31; p<0,001^*$					

Примітка. * – статистично вірогідна відмінність

запального синдрому [29]. Усе це в сукупності ускладнює перебіг АГ за негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19, та підвищує кардіоваскулярний ризик.

Висновки. Коморбідний перебіг COVID-19 асоційованої негоспітальної пневмонії та артеріальної гіпертензії супроводжується практично

в однаковій мірі високим і дуже високим кардіоваскулярним ризиком незалежно від тяжкості пневмонії більшою мірою через вік, серцеву недостатність та захворювання периферичних судин, тоді як у пацієнтів без супутньої артеріальної гіпертензії діагностується помірний кардіоваскулярний ризик.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коронавірус: статистика по країнах. *Мінфін*. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/geography/> (дата звернення: 01.04.2024).
2. Guo T., Fan Y., Chen M., Wu X., Zhang L., He T., et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. № 5. P. 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
3. Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y., Liu T., Yang F., et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. № 5. P. 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
4. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020. № 14. P. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
5. Tajbakhsh A., Gheibi Hayat S. M., Taghizadeh H., Akbari A., Inabadi M., Savardashtaki A., et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2021. № 19. P. 345–357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737
6. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J., Rasekhi R. T., Bozorgnia B., Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci.* 2020. № 253. P. 117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723
7. Vasudeva R., Challa A., Al Rifai M., Polana T., Duran B., Vindhya M., et al. Prevalence of cardiovascular diseases in COVID-19 related mortality in the United States. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022. № 74. P. 122–126. doi: 10.1016/j.pcad.2022.09.002
8. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020. № 323. P. 1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
9. Guzik T. J., Mohiddin S. A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F. M., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020. № 116. P. 1666–1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
10. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., Maddox T., Humberstone B., Diamond I., et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021. № 372. P. cn693.
11. Daugherty S. E., Guo Y., Heath K., Dasmariñas M. C., Jubilo K. G., Samranvedhya J., et al. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021. № 373. P. n1098.
12. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022. № 28. P. 583–590.
13. Woodhead M., Blasi F., Ewig S., Garau J., Huchon G., Ieven M., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2011. № 17. Suppl 6. P. E1–E59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>
14. Pneumonia in adults: diagnosis and management. *NICE Clinical Guideline (CG 191)*. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (date of access: 30.03.2024).
15. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal.* 2018. № 39(33). P. 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
16. Henry B. M., de Oliveira M. H. S., Benoit S., Plebani M., Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2020. № 58(7). P. 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
17. Kjeldsen S. E. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological research.* 2018. № 129. P. 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003>
18. Raisi-Estabragh Z., Cooper J., Salih A., Raman B., Lee A. M., Neubauer S., et al. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart.* 2022. № 109. P. 119–126.
19. Wang W., Wang C. Y., Wang S. I., Wei J. C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: a retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine.* 2022. № 53. P. 101619.
20. Jin Y., Ji W., Yang H., Chen S., Zhang W., Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020. № 5. P. 293.
21. Varga Z., Flammer A. J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A. S., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. № 395. P. 1417–1418.
22. Farshidfar F., Koleini N., Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight.* 2021. № 6. P. e148980.

23. Andrade Silva M., da Silva A. R. P. A., do Amaral M. A., Fragas M. G., Câmara N. O. S. Metabolic alterations in SARS-CoV-2 infection and its implication in kidney dysfunction. *Front Physiol.* 2021. № 12. P. 624698.
24. Schoene D., Schnekenberg L. G., Pallesen L. P., Barlinn J., Puetz V., Barlinn K., et al. Pathophysiology of cardiac injury in COVID-19 patients with acute ischaemic stroke: what do we know so far?-a review of the current literature. *Life (Basel).* 2022. № 12. P. 12.
25. Elseidy S. A., Awad A. K., Vorla M., Fatima A., Elbadawy M. A., Mandal D., et al. Cardiovascular complications in the post-acute COVID-19 syndrome (PACS). *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022. № 40. P. 101012.
26. Bojkova D., Wagner J. U. G., Shumliakivska M., Aslan G. S., Saleem U., Hansen A., et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2020. № 116. P. 2207–2215.
27. Patel V. B., Zhong J. C., Grant M. B., Oudit G. Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 Axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res.* 2016. № 118. P. 1313–1326.
28. Schoene D., Schnekenberg L. G., Pallesen L. P., Barlinn J., Puetz V., Barlinn K., et al. Pathophysiology of cardiac injury in COVID-19 patients with acute ischaemic stroke: what do we know so far?-a review of the current literature. *Life (Basel).* 2022. № 12. P. 12.
29. Chang W. T., Toh H. S., Liao C. T., Yu W. L. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review. *Am J Med Sci.* 2021. № 361. P. 14–22.

REFERENCES

1. Corona virus: statistics by country. *Ministry of Finance*. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/geography/> (date of access: 01.04.2024).
2. Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5(7), 811–818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
3. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
4. Bansal M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(3), 247–250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
5. Tajbakhsh, A., Gheibi Hayat, S. M., Taghizadeh, H., Akbari, A., Inabadi, M., Savardashtaki, A., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2021). COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert review of anti-infective therapy*, 19(3), 345–357. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>.
6. Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life sciences*, 253, 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
7. Vasudeva, R., Challa, A., Al Rifai, M., Polana, T., Duran, B., Vindhyal, M., & Lewis, E. F. (2022). Prevalence of cardiovascular diseases in COVID-19 related mortality in the United States. *Progress in cardiovascular diseases*, 74, 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.09.002>.
8. Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., Cecconi, M., ... COVID-19 Lombardy ICU Network (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
9. Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., Madhur, M. S., Tomaszewski, M., Maffia, P., D'Acquisto, F., Nicklin, S. A., Marian, A. J., Nosalski, R., Murray, E. C., Guzik, B., Berry, C., Touyz, R. M., Kreutz, R., Wang, D. W., Bhella, D., ... McInnes, I. B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*, 116(10), 1666–1687. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
10. Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., & Banerjee, A. (2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>.
11. Daugherty, S. E., Guo, Y., Heath, K., Dasmariñas, M. C., Jubilo, K. G., Samranvedhya, J., Lipsitch, M., & Cohen, K. (2021). Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 373, n1098. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>.
12. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature medicine*, 28(3), 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
13. Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., Ortqvist, A., Schaberg, T., Torres, A., van der Heijden, G., Read, R., Verheij, T. J., & Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (2011). Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17 Suppl 6(Suppl 6), E1–E59. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x>.
14. Pneumonia in adults: diagnosis and management. *NICE Clinical Guideline (CG 191)*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191> (date of access: 30.03.2024).
15. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E.,

- Kreutz, R., Laurent, S., Lip, G. Y. H., ... ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
16. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
17. Kjeldsen S. E. (2018). Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological research*, 129, 95–99. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.11.003>.
18. Raisi-Estabragh, Z., Cooper, J., Salih, A., Raman, B., Lee, A. M., Neubauer, S., Harvey, N. C., & Petersen, S. E. (2022). Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart (British Cardiac Society)*, 109(2), 119–126. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321492>.
19. Wang, W., Wang, C. Y., Wang, S. I., & Wei, J. C. (2022). Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. *EClinicalMedicine*, 53, 101619. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101619>.
20. Jin, Y., Ji, W., Yang, H., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 293. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00454-7>.
21. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
22. Farshidfar, F., Koleini, N., & Ardehali, H. (2021). Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI insight*, 6(13), e148980. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148980>.
23. Andrade Silva, M., da Silva, A. R. P. A., do Amaral, M. A., Fragas, M. G., & Câmara, N. O. S. (2021). Metabolic Alterations in SARS-CoV-2 Infection and Its Implication in Kidney Dysfunction. *Frontiers in physiology*, 12, 624698. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.624698>.
24. Schoene, D., Schnekenberg, L. G., Pallesen, L. P., Barlinn, J., Puetz, V., Barlinn, K., & Siepmann, T. (2022). Pathophysiology of Cardiac Injury in COVID-19 Patients with Acute Ischaemic Stroke: What Do We Know So Far?-A Review of the Current Literature. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(1), 75. <https://doi.org/10.3390/life12010075>.
25. Elseidy, S. A., Awad, A. K., Vorla, M., Fatima, A., Elbadawy, M. A., Mandal, D., & Mohamad, T. (2022). Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS). *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 40, 101012. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101012>.
26. Bojkova, D., Wagner, J. U. G., Shumliakivska, M., Aslan, G. S., Saleem, U., Hansen, A., Luxán, G., Günther, S., Pham, M. D., Krishnan, J., Harter, P. N., Ermel, U. H., Frangakis, A. S., Milting, H., Zeiher, A. M., Klingel, K., Cinatl, J., Dendorfer, A., Eschenhagen, T., Tschöpe, C., ... Dimmeler, S. (2020). SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovascular research*, 116(14), 2207–2215. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa267>.
27. Patel, V. B., Zhong, J. C., Grant, M. B., & Oudit, G. Y. (2016). Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation research*, 118(8), 1313–1326. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307708>.
28. Schoene, D., Schnekenberg, L. G., Pallesen, L. P., Barlinn, J., Puetz, V., Barlinn, K., & Siepmann, T. (2022). Pathophysiology of Cardiac Injury in COVID-19 Patients with Acute Ischaemic Stroke: What Do We Know So Far?-A Review of the Current Literature. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(1), 75. <https://doi.org/10.3390/life12010075>.
29. Chang, W. T., Toh, H. S., Liao, C. T., & Yu, W. L. (2021). Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *The American journal of the medical sciences*, 361(1), 14–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.002>.

УДК 159.944

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.14>

ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ЛІКАРІВ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ЦПМСД № 5 М. ВІННИЦІ ПІД ЧАС ВОЄННИХ ДІЙ

Черепакіна Лариса Павлівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань

та догляду за хворими дітьми

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

ORCID: 0009-0006-3512-4670

Кулешов Олександр Вячеславович,

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри пропедевтики дитячих захворювань

та догляду за хворими дітьми

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

ORCID: 0000-0003-0149-3452

Медражевська Яна Афанасіївна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань

та догляду за хворими дітьми

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

ORCID: 0000-0002-3736-8779

Фік Леся Олександрівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри пропедевтики дитячих захворювань

та догляду за хворими дітьми

Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова

ORCID: 0000-0002-8958-4844

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року нейропсихічні розлади посядуть перше місце серед неінфекційних захворювань і паралізуватимуть економічне життя на планеті. Психосоматичне здоров'я медичного працівника, як і кожної людини, є не тільки важливою складовою особистого здоров'я, але й найважливішою умовою для якісного виконання ними своїх професійних обов'язків. Тому своєчасна діагностика нейропсихічних розладів та їх корекція на сьогодні є найактуальнішим питанням. Метою нашої роботи було визначення й аналіз емоційних розладів у медичних працівників первинної ланки медичної допомоги ЦПМСД № 5 м. Вінниці. Дослідження психоемоційного стану проводили за допомогою самоопитувальників: «Шкала самооцінки тривоги» та «Чотиридимірний опитувальник для оцінки дистресу, депресії, тривоги та соматизації» (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ). Було опитано 64 людини віком від 21 до 70 років, які працюють медичними працівниками на базі міської поліклініки м. Вінниці, що становили 4 групи. У першу увійшли 28 респондентів (43,7%), які не мали тривожності. У другу групу увійшли 26 осіб, що показали помірний ступінь тривожного стану; у третій групі було 7 медиків з вираженим ступенем тривожності, та 3 особи були у складі четвертої групи з важким ступенем тривожності. Отже, 56,3% (36 опитаних) мали зміни, пов'язані з тривожним станом різного ступеня важкості.

Серед респондентів, що отримали за «Шкалою самооцінки рівня тривоги» більш ніж 4 бали, нами було встановлено, що кількість осіб із помірним рівнем дистресу поступово підвищувалася паралельно зі зростанням у них кількості балів за «Шкалою самооцінки рівня тривоги», а саме: у другій групі кількість таких респондентів становила 19,2%, у третій – 28,6%, а в четвертій – 33,3%. Інакше кажучи, кількість осіб із тривогою помірного ступеня мали в 1,5 раза менше випадків дистресу, ніж у третій, і в 1,73 раза менше, ніж у четвертій.

Проведені нами дослідження виявили суттєві порушення в емоційній сфері медичних працівників первинної ланки медичної допомоги, які потребують раціональної психологічної та медикаментозної корекції. Найбільш поширеними порушеннями в емоційній сфері виявилися дистрес і соматизація, що відповідає даним доступних нам літературних джерел.

Ключові слова: генералізований тривожний розлад, дистрес, соматизація, тривога, депресія.

Larysa Cherepakhina, Oleksandr Kuleshov, Yana Medrazhevskaya, Lesya Fik. Features of emotional disorders in physicians of Vinnytsia Centre for primary health care No. 5 during military actions

According to forecasts of the World Health Organization, by 2025, neuropsychiatric disorders will take the first place among non-communicable diseases and paralyze economic life on the planet. Psychosomatic health of medical staff and every person is not just an important component of personal health, but also the most important part for their professional duties performance. Therefore, timely diagnosis of neuropsychiatric disorders and their correction is the most urgent issue today. The purpose of our work was to identify and analyse emotional disorders in medical staff of the primary health care unit of Central Medical Centre №5 in Vinnytsia. The study of the psycho-emotional status was carried out with the help of self-questionnaires: "Self-Assessment Scale of Anxiety" and "The Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ". 64 people, aged from 21 to 70 years old as medical workers at the city polyclinic of Vinnytsia, who made up 4 groups, were interviewed. The first included 28 respondents (43.7%) who did not have anxiety. The second group included 26 people who showed a moderate degree of anxiety; in the third group there were 7 doctors with a pronounced degree of anxiety, and 3 people made up the 4th group – a severe degree of anxiety. Therefore, 56.3% (36 respondents) had changes related to an anxiety state of varying degrees of severity.

Among the respondents who received more than 4 points on the "Self-Assessment Scale of Anxiety Level", we found that the number of people with a moderate level of distress gradually increased in parallel with the increase in their number of points on the "Self-Assessment Scale of Anxiety Level", namely: in the second group the number of such respondents was 19.2%, in the third – 28.6%, and in the fourth – 33.3% respectively. In other words, the number of persons with moderate anxiety had 1.5 times fewer cases of distress than in the third, and 1.73 times less than in the fourth.

Our research revealed significant disorders in the emotional sphere of primary care medical workers, which require rational psychological and drug correction. The most common disorders in the emotional sphere were distress and somatization, which corresponds to the data of the literary sources available to us.

Key words: generalized anxiety disorder, distress, somatization, anxiety, depression.

Вступ. Медичні працівники первинної ланки медичної допомоги вже достатньо тривалий час працюють в умовах підвищеної стресогенності, яка була пов'язана спочатку з пандемією COVID-19, а потім з активною фазою війни в країні. Усі ці негаразди не можуть не впливати на людей, тим паче що на них обрушується перша хвиля пацієнтів на початку своєї хвороби, і на них – сімейних лікарів, терапевтів та педіатрів, накладається відповідальність за правильність встановленого діагнозу і тим самим за життя та майбутнє здоров'я пацієнта. Тому психосоматичне здоров'я медичного працівника, як і кожної людини, є не тільки важливою складовою особистого здоров'я, але й найважливішою умовою для якісного виконання ними своїх професійних обов'язків.

За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, до 2025 року нейропсихічні розлади посядуть перше місце серед неінфекційних захворювань і паралізують економічне життя на планеті. Тому своєчасна діагностика цих проблем та їх корекція на сьогодні є найактуальнішим питанням.

Мета та завдання – визначення й аналіз емоційних розладів у медичних працівників первинної ланки медичної допомоги ЦПМСД № 5 м. Вінниці. Для досягнення цієї мети ми проаналізували анкети, які респонденти заповнювали самостійно.

Методи дослідження. Обстеженню підлягали 64 особи віком від 21 до 70 років, які працюють медичними працівниками на базі міської поліклініки м. Вінниці. Респондентам, котрі добровільно

погодилися взяти участь у нашому дослідженні, гарантували повну анонімність і право відмовитися від співпраці.

Дослідження психоемоційного стану ми проводили за допомогою самоопитувальників: «Шкала самооцінки тривоги» (ШСТ) та «Чотиридимірний опитувальник для оцінки дистресу, депресії, тривоги та соматизації» (The Four-Dimensional Symptom Questionnaire – 4DSQ).

ШСТ містила 7 питань та давала змогу моніторингу симптомів некорисної тривоги. Кожна відповідь мала свою кількість балів: «Ніколи» – 0 балів, «Кілька днів» – 1 бал, «Більша половина часу» – 2 бали, «Майже щодня» – 3 бали. Підрахунок результатів проводився відповідно до шкали: 0–4 бали – імовірно, що труднощі з тривогою відсутні; 5–9 балів – можливі труднощі з тривогою помірного ступеня; 10–14 балів – можливі труднощі з тривогою вираженого ступеня; 15–21 бал – можливі труднощі з тривогою важкого ступеня.

Відповідно до розжалування ШСТ ми розбили всіх респондентів на 4 групи. До першої групи ввійшли респонденти, чий бал перебував у межах від 0 до 4, другу групу становили респонденти із загальною сумою від 5 до 9 балів, третю – від 10 до 14 балів, четверту – від 15 до 21 бала.

4DSQ має чотири відповідні шкали: DIS – дистрес; DEP – депресія; ANX – тривога; SOM – соматизація та містить 50 питань. Ціна відповіді становила: «Ні» – 0 балів, «Іноді» – 1 бал, «Регулярно» – 2 бали, «Часто» – 2 бали, «Дуже часто / Постійно» – 2 бали. Підсумки підводили відповідно до субшкали: дистрес 0–10 балів – норма,

11–12 балів – дистрес погіршує функціонування, потребує зниження дистресу, 11–12 балів – дистрес погіршує функціонування, потребує зниження дистресу; депресія 0–2 бали – норма; 3–5 балів – можливий депресивний розлад, моніторинг щодо клінічної депресії, 6–12 балів – високий ризик клінічної депресії; тривога 0–7 балів – фізіологічна тривога, 8–12 балів – субсиндромальна тривога, можливий тривожний розлад, моніторинг щодо клінічної тривоги), 13–24 балів – патологічна тривога, високий ризик одного з клінічно окреслених тривожних розладів; соматизація 0–10 балів – норма, 11–20 балів – можлива соматизація психічних симптомів із порушенням функціонування, обговорити з пацієнтом, 21–32 балів – наявна висока соматизація, потребує терапії.

Результати дослідження. Аналізуючи результати проведених досліджень, ми виявили, що лише в 43,7% (28 осіб) респондентів (згідно із заповненими анкетами) труднощі з тривогою були, ймовірно, відсутні, і ці опитані становили 1-шу групу. 56,3% (36 опитаних) мали зміни, пов'язані з тривожним станом різного ступеня важкості. При цьому помірний ступінь тривожного стану показали 72,2% респондентів (26 осіб) – 2-га група, виражений ступінь – 19,4% (7 людей) – 3-тя група та важкий ступінь – 8,3% (3 особи) – 4-та група.

Таким чином більшість із співробітників первинної ланки медичної допомоги ЦПМСД № 5 м. Вінниці мали той чи інший ступінь некорисної (патологічної) тривоги, під час якої симптоми з'являються за відсутності стресових факторів або якщо вони присутні, то гіпертрофованою реакцією на них [2, 3].

У подальшій роботі з анкетами нами була встановлена пряма кореляція між отриманими результатами за ШСТ та 4DSQ, що наглядно відображено на рис. 1.

Так, у респондентів, які за ШСТ набрали більш ніж 4 бали, ознаки помірного й високого

рівнів дистресу та соматизації виявлялися у 3,5 і 2,9 раза відповідно частіше, ніж у першій групі, де цей бал був нижчий за 4.

Проте слід відмітити, що виявлені нами прояви соматизації та дистресу в першій групі обстежених можна пояснити недоброчесним заповненням анкети, або ігноруванням ШСТ.

Серед респондентів, що отримали за ШСТ більше ніж 4 бали, нами було встановлено, що кількість осіб із помірним рівнем дистресу поступово підвищувалася паралельно із зростанням у них кількості балів за ШСТ, а саме: у другій групі кількість таких респондентів становила 19,2% (5 чоловік), у третій – 28,6% (2), а в четвертій – 33,3% (1). Інакше кажучи, кількість осіб із тривогою помірного ступеня мали в 1,5 раза менше випадків дистресу, чим у третій, та в 1,73 раза менше, ніж у четвертій.

Характеризуючи дистрес, слід відмітити, що він є негативним проявом стресу, з яким людина не може впоратися самостійно. Крім того, стресорні чинники викликають у різних людей і навіть в однієї людини відмінні й навіть протилежні реакції. Вплив різноманітних чинників на організм можна розподілити за силою дії на підпорогові, порогові, стресові (надзвичайні) та руйнівні. У разі виникнення стресових ситуацій в організмі людини активуються резерви адаптації. Тривала дія сильних стресорів із різко негативною емоційною оцінкою і можливими небажаними згубними наслідками для здоров'я спричиняє формування «дистресу» – прояву найбільш руйнівного стресорного ефекту [4, 6]. Дистрес – стан, за якого людина не в змозі повністю адаптуватися до стресових ситуацій і спричинених ними наслідків. Для нього характерні втому, дратівливість, втрата сексуального потягу до партнера і ряд індивідуальних особливостей. Дистрес може виявлятися у 2 формах – гострій і хронічній. У разі гострої форми надмірно сильний стресор викликає зна-

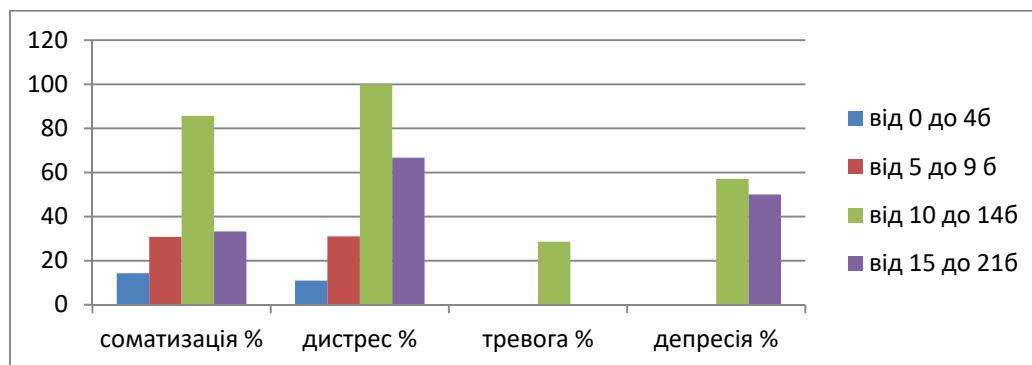


Рис. 1. Розподіл результатів за 4DSQ серед респондентів

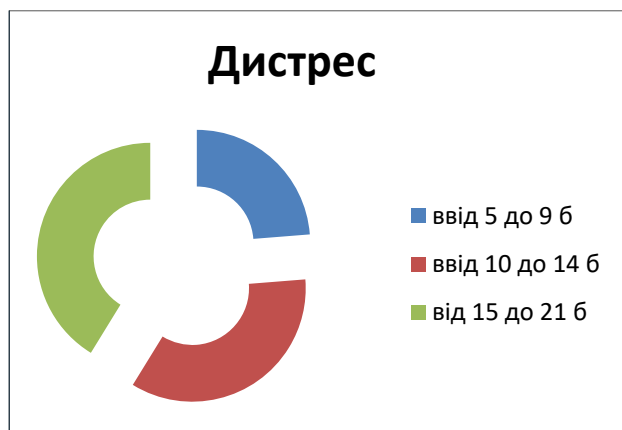


Рис. 2. Розподіл дистресу серед респондентів

чний викид катехоламінів і глюкокортикоїдів, підвищення кров'яного тиску й різке пригнічення імунітету. За хронічного дистресу сильний стресор призводить до виснаження резервів цих гормонів. Це створює тло для формування важкої депресії. Дистрес із тривалим перебігом може призводити до неврозів і психозів [4, 6].

Описуючи загальну картину психофізіологічних механізмів розвитку стресу, С. І. Лазаренко посиляється на праці Китаєва-Смика, у яких виділено чотири субсиндроми стресу [6]: «Вони, прямуючи один за одним в певному порядку стають фазами розвитку стресу. Першим у гранично можливих екстремальних умовах виявляється емоційно-поведінковий субсиндром, потім іде вегетативний (субсиндром превентивно-захисної вегетативної активності). Після них переважно вираженими стають когнітивний (субсиндром зміни розумової активності при стресі) і соціально-психологічний (субсиндром зміни спілкування при стресі). Якщо перші два субсиндроми можна розглядати як прояви етапів адаптаційної активізації щодо низької (у ієрархічному плані) «функціональної системності» організму, то останні два – як обумовлені індивідуальними особистими особливостями людей, що виявляються в екстремальних умовах. Стосовно когнітивного й соціально-психологічного субсиндромів, то їх можна розглядати як компоненти, а не як фази стресової реакції. Адже формування оцінок і відносин, що визначають розвиток стресу, проходить за участю розумових процесів, а не лише емоцій [3, 4, 6].

В умовах екстремальної ситуації в діяльності функціональних підсистем організму здійснюються такі зрушення, що виходять за рамки оптимального функціонування адаптаційної системи.

Це супроводжується переживанням, відчуттям дискомфорту» [1].

Усе вищезазначене має суттєвий вплив також і на професійні здібності особи, яка перебуває у стані хронічного стресу [4, 7], як у нашому випадку. Тобто раннє виявлення й раціональна допомога сприятимуть як покращенню здоров'я медичних працівників, так і підвищенню ефективності їх роботи.

Наступним, не менш суттєвим, порушенням, за даними 4DSQ, була соматизація симптомів тривоги.

У контексті психоаналітичної діагностики і розуміння структури особистості в клінічному процесі Н. Мак-Вільямс [7] розрізняє два рівні захисних механізмів за мірою їх «примітивності», тобто залежно від того, наскільки відчутно і сильно їхнє застосування перешкоджає людині адекватно сприймати реальність: первинні та вторинні захисні механізми [3, 7].

Соматизація або конверсія – тенденція переживати соматичний дистрес у відповідь на психологічний стрес і шукати у зв'язку з такими соматичними проблемами медичної допомоги. Ця реакція належить до первинних захисних механізмів.

Соматизація визнана проблемою, яка найбільш часто зустрічається в первинній ланці охорони здоров'я, що сприяє частим зверненням за медичними послугами і призводить до розчарування пацієнта та лікаря [5].

В основі соматизованого розладу лежать порушення регуляції вираження й диференціювання власних емоцій такими, як тривога і депресія [3, 8]. Виникнення даного захворювання пов'язано також із розладами особистості [3, 7].

За результатами досліджень нами було виявлено в першій групі 14,3% (4 людини), у другій – 31% (8 осіб), у третій – 86% (6), у четвертій – 33,3% (1 медик). Під час порівняння відносної кількості осіб зі проявами соматизації тривожного стану різних груп було встановлено, що перша група суттєво відрізнялася від інших більш низьким відсотком осіб, які страждають на це порушення, – у 2,16; 6,0 і 2,3 раза відповідно.

Під час порівняння другої, третьої та четвертої груп між собою було встановлено, що кількість осіб із помірним ступенем соматизації в другій групі становила 26,9% (7 осіб), у третій – 14,3% (1), у четвертій – 33,3% (1). Важкий ступінь соматизації визначався лише в одній людині другої групи, що свідчило про високий рівень соматизації, який потребував негайної медикаментозної та психологічної терапії.

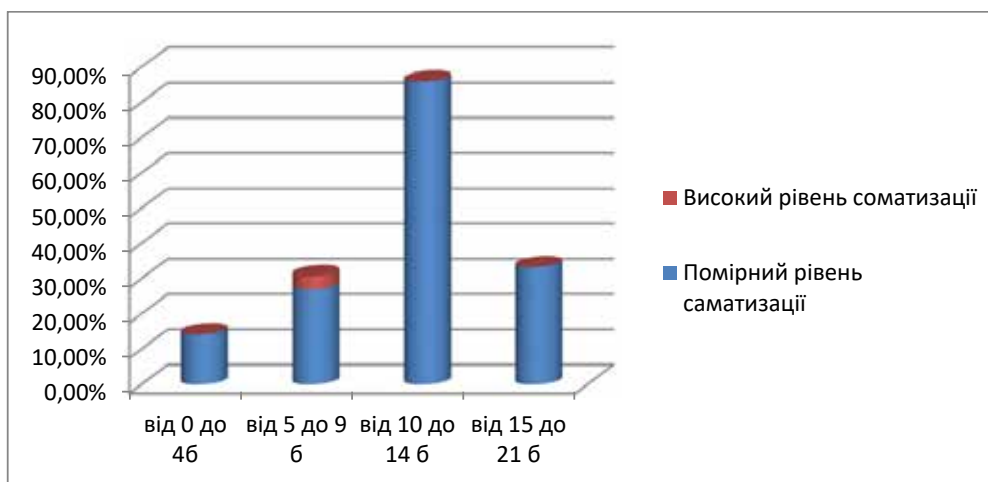


Рис. 3. Рівень соматизації серед респондентів

Професор О. Чабан у доповіді «Страх в соматології» відмічає [7], що хронічна тривога може стати сприятливим фоном для розвитку соматичної патології. Він також відмічає, що психічні розлади провокують розвиток соматичних захворювань більш, ніж навпаки. Головною відмінною особливістю пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР), до якого належить і «соматизація», є те, що вони абсолютно не в змозі переносити невизначеність, тому намагаються трансформувати свою тривогу в інший афект. За даними цілого ряду дослідників, постійний страх, тривога та/або депресія сприяють розвитку артеріальної гіпертензії, інсульту, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, виразки шлунку та дванадцятипалої кишки й багатьох інших захворювань [3].

Професор М. Орос [3] у своїй доповіді «Тривога: де межа норми?» підкреслює, що соматичні прояви тривоги, гострого та хронічного стресу, депресії частіше відмічаються в таких соціально-культурних групах, де психічні розлади сприймаються як «непристойні», а соматичні захворювання – як «нещастя», яке викликає співчуття, допомогу й підтримку оточення. На соматизацію тривоги може також впливати ряд конституційних, набутих і зовнішніх факторів – психотип особи, особливості її чутливості, тривалість стресу, алксемія (нездатність висловлювати емоції в усній формі).

Він також наголошує, що соматичні прояви високого рівня тривоги пов'язані з хронічним м'язовим напруженням, яке спричиняє головний біль, міальгію, біль у спині, м'язові посмикування і таке інше [3].

Пацієнти можуть також відчувати рухове занепокоєння, непосидючість. Щодо вегетативних

симптомів, то частіше за все відмічають тахікардію, задишку, головокружіння, підвищену пітливість і таке інше. Крім того, наявність підвищеної тривожності підвищує вірогідність фатального інфаркту міокарда в 1,9, а раптової смерті – у 4,5 рази [3].

Таким чином, проведені нами дослідження продемонстрували, наскільки поширеним серед працівників первинної ланки медичної допомоги була соматизація тривожного стану та до яких серйозних наслідків для їхнього здоров'я це може призвести, якщо цей стан вчасно не діагностувати й не лікувати.

Прояви ГТР у вигляді тривоги помірного й вираженого ступеня відмічалися лише у респондентів третьої групи та становили кожний 14,3% випадків.

Стосовно депресії слід відмітити, що серед респондентів помірно виражений депресивний стан діагностували лише в осіб третьої групи, що становило 14,3%, а виражений ступінь депресії був визначений у третій і четвертій групах, де, за даними ШСТ, вони мали від 10 до 21 бала. При цьому загальна кількість випадків в цих групах становила 40% (4 людини).

Висновки:

1. Проведені дослідження особливостей емоційних розладів у медичних працівників первинної ланки медичної допомоги ПЦМСД № 5 м. Вінниці виявили суттєві порушення в їх емоційній сфері, які потребують раціональної психологічної та медикаментозної корекції.

2. Найбільш поширеними порушеннями в емоційній сфері виявилися дистрес і соматизація, що відповідає даним доступних нам літературних джерел.

ЛІТЕРАТУРА

1. Орос М. М., Гал А. В. Стрес, дистрес, його види та корекція. *Ліки України*. 2021. № 7 (253). С. 32–35. URL: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245660](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245660).
2. Кононова М. М., Кучма Т. В. Особливості прояву копінг-поведінки у подружніх пар з дітьми з психофізичними порушеннями. *Abstracts of II International Scientific and Practical Conference, "Actual trends of modern scientific research"*. 2020. Р. 140–146.
3. Наугольник Л. Б. Психологія стресу : підручник. Львів : Львівський державний університет внутрішніх справ, 2015. 324 с.
4. Зінич Л. В., Корпачев В. В., Ховака В. В. Дистрес при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2022. Том 27, № 2. С. 124–131.
5. Ільницька Т. Як упоратися зі стресом в умовах пандемії. *Нейро NEWS*. 2020. № 3. С. 6.
6. Кононова М. М., Кучма Т. В. Сутність стресу як психологічної категорії. *Молодий вчений*. 2021. № 1 (89). С. 28–32.
7. Al Busaidi Z.Q. The Concept of Somatisation: A Cross-cultural perspective Sultan Qaboos. *Univ. Med. J.*, 2010. Vol. 10 (2). Р. 180–186.
8. Радченко О. М. Теорія стресу та філософські погляди Ганса Сельє: значення для сучасної медицини. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2022. № 15–16. С. 29.

REFERENCES

1. Oros, M.M., Hal, A.V. (2021). Stres, dystres, yoho vydy ta korektsiia [Stress, distress, its types and correction]. *Liky Ukrainy*. 2021. 7 (253), 32–35 [in Ukrainian]. URL: [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7\(253\).245660](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2021.7(253).245660).
2. Kononova, M.M., Kuchma, T.V. (2020). Osoblyvosti proiavu kopinh-povedinky u podruznykh par z ditmy z psykhofizychnymy porushenniamy [Features of the manifestation of coping behavior in married couples with children with psychophysical disorders]. *Abstracts of II International Scientific and Practical Conference, "Actual trends of modern scientific research"*. 140–146 [in Ukrainian].
3. Nauholnyk, L.B. (2015). *Psykhologhiia stresu: pidruchnyk* [Psychology of stress: a textbook]. Lviv: Lvivskiy derzhavnyi universytet vnutrishnikh sprav, 324 [in Ukrainian].
4. Zynych, L.V., Korpachev, V.V., Khovaka, V.V. (2022). Dystres pry tsukrovomu diabeti [Distress in diabetes]. *Endokrynologhiia*. 27 (2), 124-131 [in Ukrainian].
5. Ilnytska, T. (2020). Yak uporatysia zi stresom v umovakh pandemii [How to cope with stress during a pandemic]. *NeiroNEWS*. 3. 6 [in Ukrainian].
6. Kononova, M.M., Kuchma, T.V. (2021). Sutnist stresu yak psykhologichnoi katehorii [The essence of stress as a psychological category]. *Molodyi vchenyi*. 1 (89), 28–32 [in Ukrainian].
7. Al Busaidi, Z.Q. (2010). The Concept of Somatisation: A Cross-cultural perspective Sultan Qaboos. *Univ. Med. J.*, 10 (2), 180–186.
8. Radchenko, O.M. (2022). Teoriia stresu ta filosofski pohliady Hansa Selie: znachennia dlia suchasnoi medytsyny [Hans Selye's stress theory and philosophical views: implications for modern medicine]. *Zdorovia Ukrainy 21 storichchia*. 15–16, 29 [in Ukrainian].

ФАРМАЦІЯ

УДК 661.1:615.4

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.15>ОЦІНЮВАННЯ ПРИДАТНОСТІ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ В МЕДИЧНИХ ВИРОБАХ – ІМПЛАНТАТАХ
ІН'ЄКЦІЙНИХ

Бондарець Інна Русланівна,
аспірантка кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0009-0004-0286-3966

Георгіянц Вікторія Акопівна,
доктор фармацевтичних наук, професор,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0001-8794-8010

Станом на тепер одними з найбільш поширених та популярних медичних виробів є ін'єкційні імпланти на основі гіалуронової кислоти. Така поширеність зумовлена широким спектром властивостей гіалуронату натрію, які знайшли своє застосування в багатьох галузях медицини, як-от косметологія, офтальмологія, хірургія, дерматологія тощо. Враховуючи, що згадані вище продукти є медичними виробами найвищого класу ризику, критично необхідним для кожного виробника є проведення контролю якості готової продукції за визначеними характеристиками якості. Однією з ключових характеристик якості медичного виробу є кількісний вміст гіалуронату натрію як основного компоненту, від якого залежить ефективність застосування продукту. Для контролю кількісного вмісту гіалуронату натрію було вибрано методику, яка описана в Європейській Фармакопеї для субстанції гіалуронату натрію. У статті продемонстровано процес валідації методики кількісного визначення гіалуронату натрію методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області в лінійці медичних виробів «Імпланти ін'єкційні» на основі незшитої гіалуронової кислоти 1,1%, 18%, 2,2%, 2,5%, 3,3%. Метою валідації є підтвердження можливості використання даної методики для визначення гіалуронату натрію в складі гелю «Імплантату ін'єкційного», який містить низку допоміжних речовин. Авторами представлено отримані експериментальні дані, критерії валідності та статистичні розрахунки, що демонструють валідність методики в досліджуваних умовах та можливість її використання для визначення гіалуронату натрію в готовому медичному виробі.

Ключові слова: валідація, аналітична методика, кількісне визначення, гіалуронова кислота, гіалуронат натрію, медичні вироби.

Inna Bondarets, Victoriya Georgiyants. Assessing the suitability of the method for the quantitative determination of sodium hyaluronate in medical devices of injectable implants

One of the most common and most popular medical device are injectable implants based on hyaluronic acid. Such prevalence is due to a wide range of properties of sodium hyaluronate, which have found their application in many fields of medicine, such as cosmetology, ophthalmology, surgery, dermatology, etc. Given that the above-mentioned products are medical devices of the highest risk class, it is critically necessary for each manufacturer to conduct quality control of finished products according to defined quality characteristics. One of the key characteristics of the quality of a medical device is the quantitative content of sodium hyaluronate as the main component, which depends on the effectiveness of the product. To control the quantitative content of sodium hyaluronate, the method described in the European Pharmacopoeia for the substance sodium hyaluronate was chosen. This article demonstrates the process of validation of the method of quantitative determination of sodium hyaluronate by the method of absorption spectrophotometry in the ultraviolet region in the line of medical devices for injectable implants based on un-crosslinked hyaluronic acid 1.1%, 18%, 2.2%, 2.5%, 3.3%. The purpose of the validation is to confirm the possibility of using this technique to determine sodium hyaluronate in the gel of the injectable implant, which contains a number of auxiliary substances. The authors present the obtained experimental data, validity criteria and statistical calculations that demonstrate the validity of the technique in the studied conditions and the possibility of its use for the determination of sodium hyaluronate in the finished medical device.

Key words: validation, analytical technique, quantitative definition, hyaluronic acid, sodium hyaluronate, medical products.

Вступ. Валідація аналітичних методик є важливим елементом у виробництві, а саме в контролі якості фармацевтичної продукції. Щодо медичних виробів значимість валідації та необхідність у підвищеному контролі якості є обов'язковим етапом для медичних виробів III, тобто найвищого класу ризику, як-от «Імпланти ін'єкційні на основі гіалуронату натрію». Гіалуронат натрію – це ключовий компонент у багатьох медичних та косметичних продуктах, тому точне визначення його концентрації має велике значення для забезпечення ефективності продукту та безпеки його застосування.

Імпланти ін'єкційні на основі гіалуронату натрію стають усе більш популярними в медичних галузях, оскільки гіалуронат натрію – це полісахарид, який має унікальні властивості, що робить його ідеальним компонентом для використання у фармацевтичних продуктах у сфері ортопедії [1; 2; 3] (відновлення рухливості суглобів), косметології [4] (зволоження тканин, збільшення об'єму губ, контурна пластика), дерматології [5; 6] (лікування опіків, посттромботичних трофічних порушень шкіри), офтальмології [7; 8] (пересадка рогівки, лікування катаракти, глаукоми) тощо.

Згідно з Постановою від 2 жовтня 2013 р. № 753 Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів [9], кожен виробник зобов'язаний гарантувати безпечність та ефективність застосування медичного виробу, на що безпосередньо впливає кількісний вміст основного компоненту – гіалуронату натрію – у готовому продукті.

Для аналізу кількісного вмісту гіалуронату натрію виробники здебільшого використовують для контролю лікарських форм метод рідинної хроматографії, що набув високої популярності і має беззаперечні переваги перед іншими методами, особливо для визначення наявності певних речовин. Умови і підтвердження коректності таких методик наведено українськими [12], індійськими [13], турецькими [14], китайськими [15] вченими.

Методика визначення кількісного вмісту субстанції гіалуронату натрію описана і в Європейській фармакопеї (Ph.Eur) [10]. Для цього рекомендовано використовувати абсорбційну спектрофотометрію в УФ- та видимій області. Визначення ґрунтується на вимірюванні оптичної густини комплексу гіалуронату натрію по реакції з карбазолом. Фактично реакція відбувається за рахунок D-глюкуронової кислоти, що є одним із

компонентів у структурі глікозаміноглікану – гіалуронової кислоти [16].

Незважаючи на це, навіть використання фармакопейної методики вимагає підтвердження її коректності в разі застосування в лікарських формах, сумішах тощо. У статті описано імпланти ін'єкційні, для виробництва яких випускають додавання допоміжних речовин хлориду натрію, сукцинату натрію та бурштинової кислоти. Додавання цих речовин може вплинути на результати кількісного визначення, тому підтвердженням коректності застосування цієї методики для імплантів може слугувати відповідність критеріям невизначеності, отримана в ході процедури валідації за вимогами ДФУ [11].

Мета та завдання. Метою роботи є представлення валідації методики кількісного визначення гіалуронату натрію в лінійці імплантів ін'єкційних на основі незшитої гіалуронової кислоти різної концентрації, що випускаються у формі в'язкого гелю.

Методи дослідження. Для валідації та підтвердження можливості застосування методики кількісного визначення гіалуронату натрію в медичному виробі «Імплантат ін'єкційний» (далі – Імплант) було вибрано методику кількісного визначення гіалуронату натрію, наведену в монографії Sodium hyaluronate [9067-32-7] Ph.Eur [10], методом абсорбційної спектрофотометрії згідно з монографією Ph.Eur 2.2.25.

Вимірювання проводилось на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 25, застосовувалися ваги лабораторні електронні RAD WAG AS 200/C, мірний посуд класу А. Вимірювання абсорбції проводилося у видимій області спектра в прямокутних кварцових кюветах із товщиною шару 1 см на фоні компенсаційного розчину. Статистичне оброблення та визначення валідаційних характеристик проводилося відповідно до вимог ДФУ.

Методика визначення.

Приготування реагенту А: розчиняють 0,95 г динатрію тетраборату Р в 100,0 мл сірчаної кислоти Р.

Приготування реагенту В: розчиняють 0,125 г карбазолу Р в 100,0 мл безводного етанолу Р.

Приготування розчину порівняння (вихідний розчин): розчиняють 0,100 г D-глюкуронової кислоти Р, попередньо висушеної у вакуумі над дифосфору пентоксидом (2.2.32) до постійної маси, у воді Р та доводять до 100,0 мл тим самим розчинником. 10,0 мл одержаного розчину розводять до 200,0 мл водою Р.

Приготування розчинів порівняння: Готують 5 розведень вихідного розчину порівняння з вмістом 6,5 мкг/мл, 21,2 мкг/мл, 35,8 мкг/мл, 50,4 мкг/мл, 65 мкг/г D-глюкуронової кислоти.

Досліджувані розчини: наважку Імплантату відповідної концентрації перенесли в мірний стакан, додали воду масою, визначеною за формулою:

$$m_{H_2O} = \frac{m_{impl} * W}{m_{гк}} - m_{impl},$$

де m_{H_2O} – необхідна маса води, m_{impl} – маса Імплантату, W – передбачуваний вміст гіалуронату натрію в Імплантаті, %, $m_{гк}$ – необхідний вміст гіалуронату натрію в кінцевому розчині, %.

Було приготовано 4 зразки досліджуваного розчину однієї концентрації та проведено підготовку розчину аналогічно до розчинів порівняння згідно з методикою, описаною в Ph.Eur 2.2.25.

У пробірки з номерами від 1 до 15 додають по 1,0 мл розчинів порівняння, по 3 кожної концентрації (пробірки порівняння). У пробірку 16 – 1,0 мл води Р (холостий розчин).

У три окремі пробірки наливають по 1,0 мл випробовуваного розчину, одержаного з Імплантату (тест-пробірки). До кожної пробірки додають 5,0 мл свіжоприготованого реагенту А, попередньо охолодженого в льодяній воді. Щільно закривають пробірки пластиковими кришками, збовтують і поміщають у водяну баню на 15 хвилин. Потім охолоджують у льодяній бані та додають до кожної пробірки 0,20 мл реагенту В. Знов закривають пробірки, збовтують та поміщають у водяну баню на 15 хвилин. Пробірки охолоджують до кімнатної температури і вимірюють поглинання (2.2.25) розчинів

за довжини хвилі 530 нм щодо холостого розчину.

На основі отриманих результатів поглинання розчинів порівняння було побудовано калібрувальну криву за середнім значенням оптичної густини, визначеної для кожної з п'яти концентрацій.

За калібрувальною кривою визначають концентрацію D-глюкуронової кислоти в досліджуваних розчинах. Концентрація гіалуронату натрію в процентах визначається за формулою:

$$C = \frac{C_g}{C_s} * Z * \frac{\omega}{100 - \lambda} * \frac{401,3}{194,1},$$

де ω – вміст гіалуронату натрію в медичному виробі, %; C_g – концентрація D-глюкуронової кислоти в досліджуваному розчині, мг/мл; Z – процентний вміст глюкуронової кислоти в D-глюкуроновій кислоті, %; γ – втрата маси в разі висушування в D-глюкурованій кислоті, %; 401,3 – відносна молекулярна маса дисахаридних фрагментів; 194,1 – відносна молекулярна маса глюкуронової кислоти.

Для підтвердження придатності методики було вибрано такі валідаційні характеристики та застосовані для них критерії прийнятності:

1. Специфічність: вміст гіалуронату натрію, визначений за даною методикою, для приготування розчинів гіалуронату натрію 0,011 г/мл, 0,018 г/мл, 0,022 г/мл та 0,033 г/мл повинен збігатися з вмістом гіалуронату натрію в розчинах, приготованих на основі медичного виробу з вмістом гіалуронової кислоти 1,1%, 1,8%, 2,2%, 2,5%, 3,3%. Відносні стандартні відхилення (RSD) не повинні перевищувати 2%;

2. Діапазон застосування методики повинен відповідати мінімально допустимому діапазону

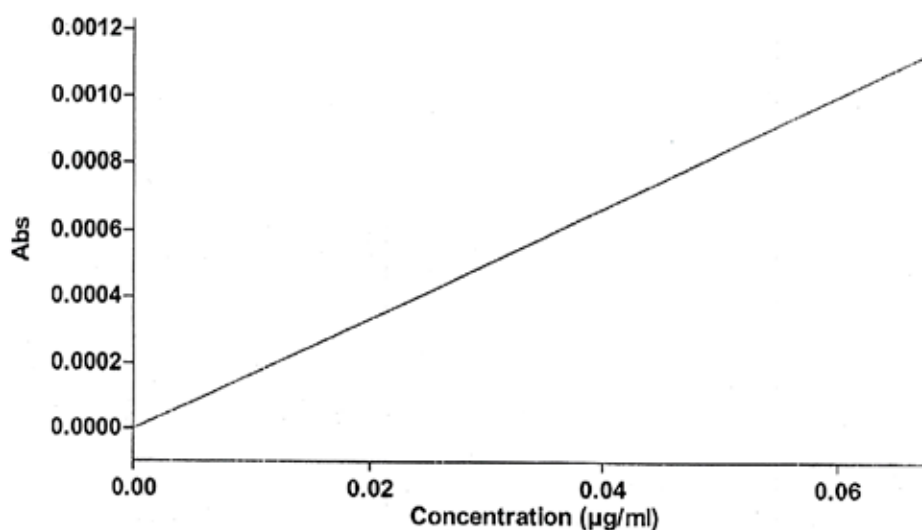


Рис. 1. Калібрувальна крива

застосування методики для кількісного визначення, тобто від 80% до 120% від номінального значення;

3. Правильність: систематична похибка статистично повинна відрізнятися від нуля (відхилення $\bar{Z}$ від 100% не має перевищувати свій довірчий інтервал). Якщо цей критерій (критерій статистичної незначущості) не виконується, повинен виконуватися критерій практичної незначущості, згідно з яким систематична похибка не повинна перевищувати максимально допустиму невизначеність аналізу;

4. Прецизійність (точність): односторонній довірчий інтервал Δ_z не повинен перевищувати максимально допустиму невизначеність аналізу Δ_{AS} ;

5. Лінійність: підтвердження здатності методики надавати результати, які відповідають кількості аналізованої речовини в зразку.

Результати дослідження. Аналітична методика кількісного визначення гіалуронату натрію в медичних виробках «Імплантати ін'єкційні на основі гіалуронової кислоти» 1,1%, 18%, 2,2%, 2,5%, 3,3% передбачає використання методу абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій області. Методика ґрунтується на лінійній залежності оптичної густини досліджуваного розчину від вмісту в ньому гіалуронату натрію.

У результаті випробування та підтвердження специфічності методики було отримано зна-

чення вмісту гіалуронату натрію, які наведено в таблиці 1.

Як видно з таблиці, RSD в усіх випадках не перевищує 2. Відповідно до отриманих результатів, методика є підтвердженою на специфічність визначення гіалуронату натрію в медичному виробі «Імплантат ін'єкційний».

Як видно з таблиці 2, діапазон застосування методики відповідає мінімально допустимому діапазону застосування методики для кількісного визначення від 80% до 120% від номінального значення.

Систематична похибка не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу. Таким чином, виконується критерій практичної незначущості.

Для дослідження лінійності методики було використано модельні розчини 9 концентрацій гіалуронату натрію в межах діапазону методики. Отримані результати наведено в таблиці 3. Лінійність методики представлено на рисунку 2.

За отриманими результатами проведено розрахунки з використанням підходу застосування принципу незначимості та нормалізації координат, рекомендованого ДФУ) [11] «Валідація аналітичних методик і випробувань».

Вимоги до вільного члена (а) – вільний член не повинен перевищувати свій довірчий інтервал (Δ_a), якщо цей критерій (критерій статистичної незначущості) не виконується, повинен викону-

Таблиця 1

Результати дослідження методики на специфічність

№	Досліджувані розчини	Отриманий результат кількісного вмісту гіалуронату натрію, г/мл	RSD
1	Імплантат ін'єкційний на основі гіалуронової кислоти 1,1%	0,0108	1,428
	Приготований зі стандарту розчин гіалуронату натрію 0,0110 г/мл	0,0110	
2	Імплантат ін'єкційний на основі гіалуронової кислоти 1,8%	0,0179	1,414
	Приготований зі стандарту розчин гіалуронату натрію 0,0180 г/мл	0,0182	
3	Імплантат ін'єкційний на основі гіалуронової кислоти 2,2%	0,0212	1,458
	Приготований зі стандарту розчин гіалуронату натрію 0,0220 г/мл	0,0216	
4	Імплантат ін'єкційний на основі гіалуронової кислоти 2,5%	0,0249	0,708
	Приготований зі стандарту розчин гіалуронату натрію 0,0250 г/мл	0,0252	
5	Імплантат ін'єкційний на основі гіалуронової кислоти 3,3%	0,0324	0,479
	Приготований зі стандарту розчин гіалуронату натрію 0,0330 г/мл	0,0327	

Таблиця 2

**Аналітичні сигнали, що відповідають вмісту гіалуронату натрію для модельних розчинів,
для підтвердження діапазону застосування**

Кількісний вміст у % до номінального (0,085 мг/г)	Аналітичний сигнал	Середній аналітичний сигнал	RSD, %
80	0,237	0,237	0,243
	0,238		
	0,237		
85	0,257	0,257	0,2444
	0,258		
	0,257		
90	0,266	0,266	0
	0,266		
	0,266		
95	0,285	0,286	0,202
	0,286		
	0,286		
100	0,297	0,298	0,194
	0,298		
	0,298		
105	0,314	0,313	0,369
	0,314		
	0,312		
110	0,325	0,325	0
	0,325		
	0,325		
115	0,343	0,343	0,292
	0,344		
	0,342		
120	0,358	0,359	0,161
	0,359		
	0,359		

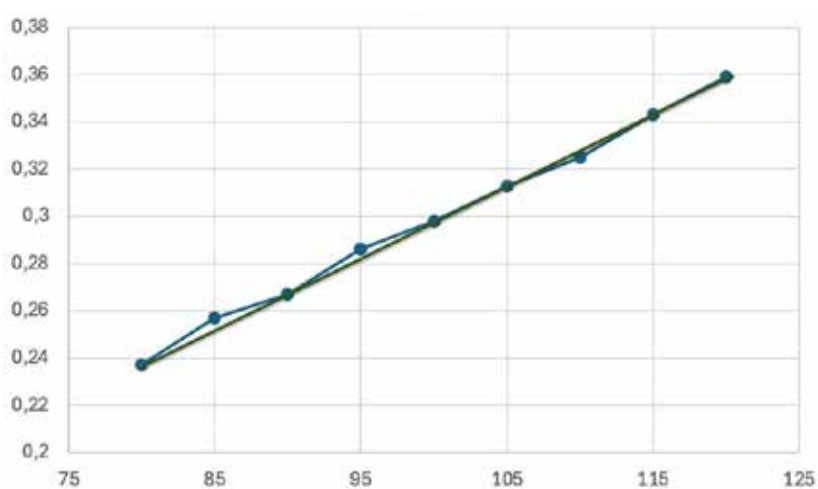


Рис. 2. Лінійність методики

ватись критерій практичної незначущості, згідно з яким внесок вільного члену в невизначеність результату аналізу повинні бути незначущими в порівнянні з максимально допустимою невизначеністю аналізу.

Вільний член a для даної методики дорівнює 0,8807 і є меншим за значення від довірчого інтервалу, якій дорівнює 6,0333.

Приведення концентрації та аналітичних сигналів до нормалізованих координат розраховувалось за формулами:

$$X_i = \frac{C_i}{C_{st}} * 100\%, Y_i = \frac{A_i}{A_{st}} * 100\%, Z_i = \frac{Y_i}{X_i} * 100\%,$$

де X_i та Y_i – нормалізовані координати; Z_i – співвідношення «знайдено/введено» для оцінювання правильності та прецизійності; C_i – концентрація речовини, що аналізується в зразку, що аналізується, мг/мл; C_{st} – концентрація цієї самої речовини в розчині; A_i – аналітичний сигнал для досліджуваного розчину, мг/мл; A_{st} – аналітичний сигнал цієї самої речовини в розчині порівняння, мг/мл.

Розрахунок одностороннього довірчого інтервалу для оцінювання прецизійності методики проводився за формулою:

$$s_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}} = 1,1274$$

$$\Delta_z = s_z(\%) * t(95\%, n-1) \leq \Delta_{As}$$

$$2,0964 \leq 3,2,$$

де Δ_z – односторонній довірчий інтервал; Δ_{As} – максимально допустима невизначеність аналізу; s_y (%) – стандартне відхилення, вира-

жене у відсотках, розраховане для співвідношення «знайдено/введено» для всіх розчинів; $t(95\%; n-2)$ – коефіцієнт Стюдента для довірчої ймовірності 95% і числа ступеня свободи $n-2$; n – об'єм вибірки.

Односторонній довірчий інтервал не перевищує максимальну недопустиму невизначеність аналізу, що підтверджує точність методики.

Розрахунок RSD проводився за формулою:

$$RSD = s_r * 100\%, s_r = \frac{s}{\bar{x}}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_i^2 - n * \bar{x}^2}{n-1}},$$

де RSD – відносне стандартне відхилення в процентах; s_r – відносне стандартне відхилення; s – дисперсія; $\bar{x}$ – середнє значення вибірки; n – об'єм вибірки.

Вимоги до залишкового стандартного відхилення (S_0) – довірчий інтервал розкиду точок навколо прямої не повинен перевищувати гранично допустиму невизначеність аналізу Δ_{As} . Залишкове стандартне відхилення відповідає 1,2234 і є меншим за 3,2, що задовольняє вимоги.

Розрахунок критеріїв незначущості для оцінювання правильності методики проводився за формулою розрахунку критерію статистичної незначущості та критерію практичної незначущості.

Критерій статистичної незначущості:

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100| \leq \frac{\Delta_z}{n}$$

$$0,2657 \leq 0,6988$$

Таблиця 3

Лінійність, правильність та прецизійність методики кількісного визначення гіалуронату натрію методом об'ємного аналізу

Кількісний вміст у % до номінального (0,170 мг/мл)	C_i отримана концентрація, мг/мл	A_i аналітичний сигнал для досліджуваного розчину, мг/мл	Нормалізовані координати X_i	Нормалізовані координати Y_i	Z_i – співвідношення «знайдено/введено»
80%	0,1359	0,1346	79,9412	79,2353	99,1170
85%	0,1445	0,1471	85,0000	86,5295	101,7993
90%	0,1531	0,1502	90,0589	88,3529	98,1058
95%	0,1615	0,1625	95,0000	95,5882	100,6192
100%	0,1700	0,1695	100,0112	99,7189	99,7057
105%	0,1785	0,1789	105,0000	105,2353	100,2241
110%	0,1867	0,1837	109,8235	108,0588	98,3931
115%	0,1955	0,1949	115,0000	114,6470	99,6931
120%	0,2041	0,2040	120,0588	120,0000	99,9510
$C_{st} = 0,1700$					
$A_{st} = 0,1700$					
$\max \Delta_{As} = 3,2$					

Критерій практичної незначущості:

$$\delta\% = |\bar{Z} - 100| \leq \Delta_{As}$$

$$0,2657 \leq 3,2,$$

де δ – систематична похибка.

Односторонній довірчий інтервал не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу Δ_{As} .

Довірчий інтервал розкиду точок довкола прямої не перевищує гранично допустиму невизначеність аналізу Δ_{As} . Вимоги до залишкового стандартного відхилення (S_0) виконуються.

Критерій статистичної незначущості виконується. Внесок вільного члена в невизначеність результату аналізу не має значення в порівнянні з максимально допустимою невизначеністю аналізу, критерій практичної незначущості виконується.

Вимоги до коефіцієнту кореляції (r) відображено у формулі нижче.

$$r \geq \sqrt{1 - \left(\frac{\Delta_{As}}{s_{y \cdot t(95\%; n-2)}}\right)^2}$$

$$0,9960 \geq 0,9923,$$

де Δ_{As} – невизначеність аналізу; s_y – стандартне відхилення; $t(95\%; n-2)$ – коефіцієнт Стюдента для довірчої ймовірності 95% і числа ступеня свободи $n-2$.

Вимоги до коефіцієнту кореляції r виконуються.

Таким чином, усі статистичні обрахунки, наведені вище, задовольняють установлені вимоги та підтверджують успішність проведеної валідації.

Висновки. Проведено валідацію методики кількісного визначення гіалуронату натрію в медичних виробках «Імпланти ін'єкційні 1,8%, 2,2%, 2,5%, 3,3%». Отримані результати статистично підтверджують відповідність специфічності, лінійності, правильності та прецизійності аналітичної методики критеріям придатності відповідно до вимог ДФУ, Додаток 2. Відповідно, описана в статті валідація підтверджує можливість використання методики кількісного вмісту гіалуронату натрію в субстанції, наведеної в Європейській фармакопеї, для визначення кількісного вмісту гіалуронату натрію в медичних виробках «Імпланти ін'єкційні» на основі незшитої гіалуронової кислоти у формі гелю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wenbin Liu, Mengxi Ma, Zehua Lei, Zihuan Hiong, Tenggui Tao, Pengfei Lei, Ige Gu, Hulin Yang, Yun Hiao (2022). Intra-articular injectable hydroxypropyl chitin/hyaluronic acid hydrogel as bio-lubricant to attenuate osteoarthritis progression. *Materials & Design*. 110579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.110579>.
2. John W. Belk B.A., Joseph J. Lim, Carson Keeter M.S., Patrick C. McCulloch M.D., Darby A. Houck B.A., Eric C. McCarty M.D., Rachel M. Frank M.D., Matthew J. Kraeutler M.D. (2023) Patients with Knee Osteoarthritis Who Receive Platelet-Rich Plasma or Bone Marrow Aspirate Concentrate Injections Have Better Outcomes Than Patients Who Receive Hyaluronic Acid: Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 39, 1714-1734. DOI: [10.1016/j.arthro.2023.03.001](https://doi.org/10.1016/j.arthro.2023.03.001).
3. Alberto Gobbi, Macarena Morales, Giulia Avio, Riccardo D'Ambrosi (2022). Double-blinded prospective randomized clinical trial in knee joint osteoarthritis treatment: safety assessment and performance of trehalose hyaluronic acid versus standard infiltrative therapy based on medium-weight sodium hyaluronate. *Journal of Cartilage & Joint Preservation*. 100043. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcjp.2022.100043>.
4. Vineet Kumar Rai, Ivy Saha, Mahboob Alam, Kumar Nishchaya, Goutam Ghosh, Goutam Rath (2023). Microneedle arrays for cutaneous and transcutaneous drug delivery, disease diagnosis, and cosmetic aid. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 79, 104058. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104058>.
5. Yusuke Shimizu, Edward Hosea Ntege, Hiroshi Sunami (2022). Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration: A review of literature and a report on clinical applications in Japan. *Regenerative Therapy*. 21, 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.05.008>.
6. Alexander Huynh, Ronny Priefer (2020). Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydrate Research*. 489, 107950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107950>.
7. Danny J. Soares, Giancarlo F. Zuliani (2022). Orbital post-septal hyaluronic acid: An iatrogenic etiology compounding lower eyelid steatoblepharon. *JPRAS Open*. 34, 173–177. DOI: [10.1016/j.jpra.2022.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jpra.2022.09.010).
8. Antonio J. Mateo-Orobia, Eduardo del Prado Sanz, Alejandro Blasco-Martínez, Luis E. Pablo-Júlvez, Sarah Farrant, Frédéric Chiambaretta (2023). Efficacy of artificial tears containing trehalose and hyaluronic acid for dry eye disease in women aged 42–54 versus ≥ 55 years. *Contact Lens and Anterior Eye*. 26, 101845. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2023.101845>.
9. Постанова від 2 жовтня 2013 р. № 753 Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів.
10. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 11th Edition. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>. (Date of access: 23.04.2024).
11. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.

12. Orlenko, D., Yakovenko, V., Plastun, V., & Vyshnevskaya, L. (2020). Development and validation of methods for quantitative determination of sodium hyaluronate in the composition of combined dental gel. *Eureka: Health Sciences*, 5, 72–81. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001420>.
13. Kandasamy, Ruckmani & Shaikh, Saleem & Khalil, Pavne & Muneera, M.S. & Thusleem, O.A. (2013). Determination of sodium hyaluronate in pharmaceutical formulations by HPLC–UV. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 3. 324–329. [10.1016/j.jpha.2013.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.02.001).
14. Çağlar EŞ, Üstündağ Okur N, Karasulu HY (2022). Development and validation of an HPLC method for the determination of hyaluronic acid active substance in pharmaceutical formulations. *J Res Pharm*. 26(1): 112-122
15. Chang, Wan-Hsin, Liu, Pei-Yi, Jiang, Yuan-Ting, Hsu, Howard Yuan-Hao (2020). A Sensitive Chromatographic Method for Hyaluronate Quantification Applied to Analyze the Desorption Behavior on Contact Lenses, *Current Pharmaceutical Analysis*, 16(6), 782-791, DOI: [10.2174/1573412915666190304142952](https://doi.org/10.2174/1573412915666190304142952).
16. Sze JH, Brownlie JC, Love CA(2016). Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech*. 6(1), 67. DOI: [10.1007/s13205-016-0379-9](https://doi.org/10.1007/s13205-016-0379-9).

УДК 615.21

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.16>

СУЧАСНІ ДЕФІНІЦІЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Вельчинська Олена Василівна,
докторка фармацевтичних наук,
професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
ORCID: 0000-0001-7023-8493

Ніженковська Ірина Володимирівна,
докторка медичних наук, професорка,
завідувачка кафедрою хімії ліків та лікарської токсикології
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця
ORCID: 0000-0001-5065-3147

Лікарський засіб повинен завжди задовольняти потреби пацієнтів під час діагностики, лікування або профілактики захворювань. Тому якість лікарського засобу (сукупність його властивостей) є найважливішою характеристикою та має відповідати вимогам, встановленим законодавством України, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та сукупності належних практик GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Введення в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій стандартизації лікарських засобів (СтЛЗ), структури й основних принципів стандартизації у фармацевтичній галузі відповідно до вимог міжнародних стандартів якості лікарських засобів та Закону України «Про стандартизацію», принципів створення та вимог до документації на лікарські засоби з метою одержання конкурентоспроможних якісних лікарських засобів є необхідними. Стандартизація фармацевтичної продукції створює ефективний механізм контролю й управління якістю фармацевтичної продукції. Тому впровадження в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій стандартизації лікарських засобів (СтЛЗ), у тому числі під час вивчення навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» майбутніми фармацевтами, є надзвичайно актуальним у сучасному освітньому середовищі. Нами розглянуто сучасні дефініції СтЛЗ, розкрито та проаналізовано особливості викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» для здобувачів вищої освіти вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю України, акцентовано увагу на важливості розуміння основних сучасних дефініцій СтЛЗ з метою успішної реалізації професійних компетентностей майбутніх фармацевтів. Після засвоєння основних сучасних дефініцій СтЛЗ спостерігається якісне зростання теоретичного рівня та професійних компетентностей майбутніх фармацевтів, підвищується їх здатність орієнтуватися в сучасних підходах до вдосконалених стандартизованих методів фармацевтичного аналізу та конкурентоспроможність на фармацевтичному ринку праці.

Ключові слова: дефініції, стандартизація лікарських засобів, якість, біосиміляр.

Olena Welchinska, Iryna Nizhenkovska. Modern definitions of drug standardization

The drug should always meet the needs of patients during diagnosis, treatment or prevention of diseases. Therefore, the quality of the medicinal product (the totality of its properties) is the most important characteristic and must meet the requirements established by the legislation of Ukraine, the World Health Organization (WHO) and the set of good practices GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Introduction to the terminology and assimilation of modern definitions of the standardization of medicinal products (StMP), the structure and basic principles of standardization in the pharmaceutical industry in accordance with the requirements of international quality standards of drugs and the Law of Ukraine "On Standardization", the principles of creation and requirements for documentation for medicinal products for the purpose of obtaining competitive quality medicines are necessary. Standardization of pharmaceutical products creates an effective mechanism for controlling and managing the quality of pharmaceutical products. Therefore, the introduction into the terminology and assimilation of modern definitions of StMP, including, during the study of the educational discipline "Standardization of medicinal products" by future pharmacists, is extremely relevant in the modern educational environment. We considered the modern definitions of StMP, revealed and analyzed the peculiarities of teaching the educational discipline "Standardization of medicinal products" for students of higher education of higher educational institutions of the pharmaceutical profile of Ukraine, focused attention on the importance of understanding the main modern definitions of StMP in order to successfully implement the professional competencies of future pharmacists. After mastering the main modern definitions of StMP, there is a qualitative increase in the theoretical level and professional competencies of future pharmacists, their ability to navigate in modern approaches to improved standardized methods of pharmaceutical analysis and competitiveness in the pharmaceutical labor market increases.

Key words: definitions, standardization of medical products, quality, biosimilar.

Вступ. Закон України «Про стандартизацію» встановлює правові й організаційні засади стандартизації в Україні і спрямований на забезпечення формування, реалізації державної політики у відповідних сферах, у тому числі у фармації [1]. Лікарський засіб повинен завжди задовольняти потреби пацієнтів під час діагностики, лікування або профілактики захворювань. Тому якість лікарського засобу (сукупність його властивостей) є найважливішою характеристикою та має відповідати вимогам, встановленим законодавством України, Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та сукупності належних практик GMP, GLP, GCP, GDP, GPP, GSP. Галузеві стандарти належних практик сформовано на основі стандартів якості ISO. Гармонізація належних практик у різних країнах здійснюється Міжнародною конференцією зі стандартизації вимог у фармацевтиці (ICH).

Важливим актом є оптимальне використання лікарських засобів відповідно до стандартів лікування або формулярної системи. Якість лікарських засобів – це не тільки сукупність характеристик фармацевтичної продукції, але й відповідність вимогам специфікацій, які встановлюють норми і методи випробувань. Якість лікарського засобу повинна гарантуватися на всіх етапах його «життя»: синтез і фармацевтична розробка, доклінічні і клінічні дослідження, виробництво, реалізація – та регулюється відповідними настановами, нормативними документами Європейського агентства з лікарських засобів [2–5].

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» лікарські засоби мають бути високоефективними, безпечними та якісними. *Якість ліків* – це сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів (пацієнтів) відповідно до свого призначення (бути ефективними засобами для попередження та/або лікування захворювань) і відповідають вимогам, що встановлені законодавством (не спричиняють виникнення небезпечних для життя та шкідливих для здоров'я людини побічних реакцій, відповідають показникам специфікації якості, що визначені виробником ліків) [6].

Державна фармакопея України (ДФУ) встановлює сучасні стандарти якості лікарських речовин і лікарських засобів, методи аналізу та методи досліджень. МОЗ України розроблено документацію згідно з керівництвами GMP, GDP, GCP [7], які гармонізовані з відповідними європейськими документами. Вимоги ДФУ, яка є правовим актом і має законодавчий характер,

є обов'язковими для всіх фармацевтичних підприємств і установ України.

Стандартизація фармацевтичної продукції створює ефективний механізм контролю й управління якістю фармацевтичної продукції. Тому впровадження в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій стандартизації лікарських засобів (СтЛЗ), у тому числі під час вивчення навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» майбутніми фармацевтами, є надзвичайно актуальним у сучасному освітньому середовищі. Розуміння дефініцій стандартизації лікарських засобів сприяє не тільки підвищенню компетентності фармацевтів у вирішенні фахових завдань, але й підвищенню їх обізнаності в сучасних аспектах фармацевтичної діяльності та конкурентоспроможності українських фармацевтів.

Розробка екстенсивних лікарських засобів – розширення лінії фармацевтичних продуктів (відрізняються від тих продуктів, що зареєстровані й дозволені до реалізації, лікарською формою або силою дії) дає змогу вдосконалювати викладання фармацевтичних дисциплін, наприклад навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів», шляхом імплементації сучасних дефініцій у навчальний матеріал, що є актуальним для сучасного освітнього процесу.

Створення нового законодавства України (Закони України «Про стандартизацію», «Про підтвердження відповідності», «Про акредитацію органів з оцінки відповідності») та комплексу основоположних стандартів національної стандартизації, оцінювання відповідності стало результатом розвитку стратегії інтеграції України до Європейського Союзу (ЄС), вступу до Світової організації торгівлі (СОТ). Стандартизація у сфері лікарських засобів набуває особливого значення. Відповідно до статті 2 Закону України «Про стандартизацію» його дія не поширюється на фармацевтичну продукцію. Закон України «Про лікарські засоби» також не регламентує вимоги до системи стандартизації фармацевтичної продукції. Тому створено комплекс основоположних стандартів системи стандартизації фармацевтичної продукції, який передбачає організаційно-методичні стандарти системи стандартизації фармацевтичної продукції; впровадження міжнародних і європейських стандартів у фармацевтичному секторі; правила розробки, приймання, перегляд і скасування стандартів МОЗ України із врахуванням особливостей стандартизації у фармацевтичному секторі.

Стандарт МОЗ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення» є першим у комплексі основоположних стандартів МОЗ України для системи стандартизації фармацевтичної продукції, у якому встановлено вимоги до системи стандартизації фармацевтичної продукції та правила її функціонування й роз'яснено основні дефініції СтЛЗ [8]. Згідно із цим документом стандартизація – це діяльність, що полягає у встановленні положень для загального та багаторазового користування стосовно розв'язання наявних чи можливих проблем і спрямована на досягнення оптимального ступеня впорядкованості за цих умов.

Закон України «Про стандартизацію» визначає поняття «стандартизація» як діяльність, що полягає у встановленні положень для загального та неодноразового використання щодо наявних чи потенційних завдань і спрямована на досягнення оптимального ступеня впорядкованості в певній сфері [1]. Якість лікарського засобу – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством (Закон України «Про лікарські засоби») [6]. ВООЗ трактує якість лікарських засобів як сукупність їх ефективності й безпечності, які є основними елементами регулювання якості [9].

Крім указаних основоположних дефініцій СтЛЗ, які широко використовують у спеціалізованій літературі зі стандартизації лікарських засобів, активно впроваджуються нові сучасні дефініції, оскільки розвиток науки є безперервним. Тому актуальним завданням під час викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» є постійне оновлення робочої програми та методичного забезпечення із внесенням сучасних дефініцій для забезпечення якості освіти / роботи та вдосконалення компетентності сучасних фармацевтів.

Через російську воєнну агресію 2022 року в Україні дещо уповільнилися процеси розвитку гармонізації законодавчої діяльності й наукових розробок у сфері стандартизації лікарських засобів із поважних причин. Однак напрацьовані матеріали та результати наукових досліджень відкривають шлях до вдосконалення освітнього процесу й ознайомлення із сучасними дефініціями СтЛЗ, до яких надає доступ Європейський Союз за допомогою новостворених, рекомендованих і доступних в інтернет-ресурсах документах.

Мета та завдання. Метою роботи є висвітлення актуальності введення в термінологію та засвоєння сучасних дефініцій СтЛЗ, структури і основних принципів стандартизації у фармацевтичній галузі відповідно до вимог міжнародних стандартів якості лікарських засобів та Закону України «Про стандартизацію», принципів створення та вимог до документації на лікарські засоби з метою підвищення їх якості. Мета початкової дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» – формування в майбутніх фармацевтів систематизованих засад наукових знань зі стандартизації лікарських засобів. Основні завдання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» – ознайомлення зі станом і перспективами прогресу в галузі стандартизації лікарських засобів і найскладнішими питаннями її системи в Україні; вивчення міжнародних принципів стандартизації фармацевтичної продукції; осмислення ролі ДФУ, аналітично-нормативної документації (АНД) на фармацевтичну продукцію; засвоєння матеріалу щодо структури й основних принципів стандартизації у фармацевтичній галузі відповідно до вимог належних практик GMP, GLP, GCP; розуміння підходів до обґрунтованого використання стандартизованих методів якісного та кількісного аналізу субстанцій та лікарських засобів; забезпечення якості освіти для подальшого застосування отриманих знань у професійній діяльності.

Методи дослідження. Аналітичний, систематичний і логічний методи.

Результати дослідження. Стандартизація лікарських засобів означає підтвердження їх ідентичності й визначення їх якості та чистоти. Якість лікарських засобів – це сукупність усіх факторів, які прямо чи опосередковано впливають на безпеку, ефективність і прийнятність продукту. Відсутність контролю якості фармацевтичної продукції впливає на ефективність і безпеку ліків, що може призвести до проблем зі здоров'ям у споживачів.

Стандартизація лікарських засобів необхідна для подолання проблем фальсифікації. На сьогодні це сфера досліджень, яка найбільш швидко розвивається. Тому існує нагальна потреба в стандартизованих лікарських засобах незмінної якості. Стандартизація лікарських засобів є кодексом поведінки та важливою потребою часу. Заміна та фальсифікація лікарських засобів стали негативною поширеною практикою, що може зробити глобальний ринок лікарських засобів небезпечним для населення світу [10–12].

Відповідно до Концепції адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу та подальшої гармонізації національної нормативно-правової бази з міжнародними стандартами актуальним залишається вдосконалення викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів», у тому числі введення в термінологію сучасних дефініцій, у закладах вищої освіти фармацевтичного профілю України.

Навчальну дисципліну «Стандартизація лікарських засобів» викладають для здобувачів вищої освіти в закладах вищої освіти фармацевтичного профілю України відповідно до освітньо-професійної програми (ОПП) «Фармація» другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

Створення нових ефективних лікарських засобів біологічного й біотехнологічного походження, активною діючою речовиною яких є біологічна компонента – біологічна молекула, відкриває нові горизонти не тільки в розширенні номенклатури екстенсивних лікарських засобів, але й у вдосконаленні рівня викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» шляхом імплементації сучасних дефініцій у навчальний матеріал.

З огляду на вищевказане до нових сучасних дефініцій СтЛЗ, на яких потрібно акцентувати особливу увагу, належать такі:

Біосиміляр (*biosimilar*) – це біологічний медичний лікарський засіб біологічного / біотехнологічного походження з активною діючою речовиною – біологічною молекулою. Активна речовина біосиміляру може бути не ідентичною референтній активній речовини. Причинами неідентичності можуть бути мікроорганізми, різні методи отримання, способи глікозилювання. Біосиміляри – це офіційно затверджені версії оригінальних продуктів, які можуть бути виготовлені після закінчення терміну дії патенту на оригінальний продукт. На відміну від генеричних лікарських засобів із малими молекулами, біосиміляри мають високу молекулярну складність і можуть бути чутливими до змін у виробничих процесах. Незважаючи на такі особливості, біосиміляри повинні мати високу постійну якість і клінічну ефективність протягом усього життєвого циклу [13–15].

Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) Європейського Союзу, Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Відділом продуктів здоров'я та харчових продуктів Канади розроблено документи щодо вимог до якості

біопрепаратів з погляду безпеки й ефективності. Аналітичні дослідження повинні продемонструвати їх ідентичність референтному препарату, незважаючи на незначні відмінності у клінічно неактивних компонентах, токсичності (дослідження на тваринах), результатах оцінки імуногенності, фармакокінетики й фармакодинаміки [16–19].

Клонування генетичного матеріалу людини та розробка систем біологічного виробництва *in vitro* дали змогу отримувати різноманітні біологічні речовини на основі рекомбінантної ДНК для розробки лікарських засобів. Індивідуальні й цільові лікарські засоби отримують за технологією моноклональних антитіл у комбінації з технологією рекомбінантної ДНК. Таким чином з'явилися генна та клітинна терапії [20–23]. Рекомбінантні терапевтичні білки мають складну природу й утворюються в живих клітинах (клітинах бактерій, дріжджів, тварин). Характеристики лікарського засобу з рекомбінантним терапевтичним білком у складі визначаються процесом його виготовлення: вибір типу клітини, розвиток генетично модифікованої клітини для виробництва, процес виробництва й очищення, рецептура терапевтичного білка.

ЕМА ввело термін «біоподібні» – біоподібні продукти схожі на оригінальний продукт. Безпечне застосування біопрепаратів залежить від їх належного використання медичними працівниками й пацієнтами. Біосиміляри – це важко відтворювані дорого вартісні лікарські засоби, оскільки складні білки отримують із генетично модифікованих живих організмів. Біосиміляри потребують спеціально розробленого плану фармаконагляду. Біосиміляри повинні бути максимально близькими до ідентичних до вихідного інноваційного біологічного продукту.

Таким чином, до сучасних дефініцій СтЛЗ можна віднести такі:

Біосиміляр (подібний біологічний лікарський засіб, biosimilar) – біологічний лікарський засіб, подібний за якістю, ефективністю, безпекою до зареєстрованого референтного біологічного лікарського засобу, період патентного захисту якого закінчився [24].

Продукт-зв'язані домішки (product-related impurities) – молекулярні варіанти цільового продукту (прекурсори, продукти розпаду), які не мають властивостей, подібних до властивостей цільового продукту щодо активності, безпеки й ефективності [25].

Продукт-зв'язані речовини (product-related substances) – активні молекулярні варіанти цільо-

вого продукту (сплайсинг), що утворилися під час виробництва та/або зберігання та не спричиняють небажаного впливу на його безпеку та ефективність [25].

Процес-зв'язані домішки (process-related impurities) – домішки, які утворилися під час виробничого процесу (походять із клітинних субстратів, клітинних культур, утворюються на подальших стадіях виробництва) [25].

Ступінь активності (potency) – міра визначення біологічної активності з використанням придатного кількісного біологічного аналізу, що базується на тих властивостях продукту, які пов'язані з відповідними біологічними властивостями [25].

Висновки. За результатами аналізу сучасної нормативно-технічної документації МОЗ України, керівництв Європейського Союзу зі стандартизації лікарських засобів ідентифіковано сучасні дефініції СтЛЗ, які активно впроваджуються в термінологію науки та навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів», що є необхідною передумовою для якісного зростання теоретичного рівня і професійних якостей майбутніх майстрів фармації, підвищення їх обізнаності та здатності орієнтуватися в сучасних підходах до вдосконалених стандартизованих методів фармацевтичного аналізу й конкурентоспроможності на фармацевтичному ринку праці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Закон України «Про стандартизацію» [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.
2. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8): СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. [Чинний від 2014-07-24]. Київ : МОЗ України, 2014. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>.
3. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. [Чинний від 2009-02-16]. Київ : МОЗ України, 2009. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/>.
4. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. [Чинний від 2009-02-16]. Київ : МОЗ України, 2009. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011/>.
5. Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Чинний від 2009-02-16]. Київ : МОЗ України, 2009. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/>.
6. Закон України «Про лікарські засоби» [Електронний ресурс]. Режим доступу: [zakon.rada.gov.ua](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80). <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
7. Конвенція Ради Європи про підроблення медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я від 28.10.2011. [Чинний від 2016-01-01]. Київ : МОЗ України. Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91.
8. «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення». СТ МОЗУ 42-1.0:2005. [Чинний від 2011-04-12]. Київ : МОЗ України, 2012. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0521282-14#Text>.
9. World Health Organization. Geneva: WHO/EDM/TRM/; 2002. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-TRM-2002.1>.
10. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів : навчально-методичний посібник / за ред. проф. Н. О. Ветютневої. Вінниця : ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. 505 с.
11. Saida E. & Taibi N. ISO 9001 Quality Approach and Performance Literature Review. European Scientific Journal, 2021. 17 (1), 128 p. Режим доступу: <https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n1p128>.
12. Welchinska O. Features of the content of test tasks in the discipline “Standardization of Medicines” / O. Welchinska // Innovative methods of teaching, learning and management: the latest world and European practices. Professional development program. (Kyiv, 25–28 November 2021): Kyiv-Poland-France: East European Institute of Psychology, 2021. Issue 3. P. 86–96. Режим доступу: <https://doi.org/10.38014/ehs-ss.2021.3.07>.
13. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency and the European Commission. 2023. [Електронний ресурс]. Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
14. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization (WHO). 2009. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
15. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977. World Health Organization (WHO). 2013 (retrieved 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
16. WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products. World Health Organization. 2018 (retrieved 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/who-questions-and-answers-similar-biotherapeutic-products>.

17. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies (mAbs) as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004. World Health Organization. 2017 (retrieved 2019). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.who.int/publications/m/item/mAbs-trs-no-1004-a2>.
18. Biosimilar medicines: Overview. European Medicines Agency (EMA). 2018 (retrieved 2020). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.
19. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency (EMA) (Press release). 2022. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>.
20. Humira EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020. (retrieved 2024). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
21. Amgevita EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>.
22. Cyltezo EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020 (retrieved 2021). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyltezo>.
23. Halimatoz EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halimatoz>.
24. «Про затвердження Змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»: наказ МОЗ України № 1789. [Чинний від 2023-10-13]. Київ: МОЗ України, 2023. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1897-23#Text>.
25. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Q1A (R2) Note for Guidance on Stability testing of new drug substances and drug products, 2003. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>.

REFERENCES

1. Zakon Ukrainy “Pro standartizyatyu” [The Law of Ukraine “About standardization”]. (n.d.). zakon.rada.gov.ua. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text> [in Ukrainian].
2. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8) [Medicines. Pharmaceutical development (ICH Q8)] (2014). *ST-N MOZU 42-3.0:2011 from 24th July 2014*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/> [in Ukrainian].
3. Likarski zasoby. Upravlinnya ryzykamy dlya yakosti (ICH Q9). [Medicines. Quality risk management (ICH Q9)] (2009). *ST-N MOZU 42-4.2:2011 from 16th February 2009*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/> [in Ukrainian].
4. Likarski zasoby. Farmatsevtichna systema yakosti (ICH Q10). [Medicines. Pharmaceutical quality system (ICH Q10)] (2009). *ST-N MOZU 42-4.3:2011 from 16th February 2009*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011/> [in Ukrainian].
5. Likarski zasoby. Nalezhna praktyka zberihannya [Medicines. Good storage practices] (2009). *ST-N MOZU 42-5.1:2011 from 16th February 2009*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiyafarmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/> [in Ukrainian].
6. Zakon Ukrainy “Pro likarski zasoby” [The Law of Ukraine “About medicines”]. (n.d.). zakon.rada.gov.ua. Retrieved from <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80> [in Ukrainian].
7. Konventsiya Rady Yevropy pro pidroblennya medychnoyi produktsiyi ta podibni zlochyny, shcho zahrozhuyut okhoroni zdorovya vid 28.10.2011 [Council of Europe Convention on Counterfeiting Medical Products and Similar Crimes Threatening Health Protection dated October 28, 2011] from 1st January 2016. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91 [in Ukrainian].
8. Farmatsevtichna produktsiya. Systema standartyzatsiyi. Osnovni polozhennya [Pharmaceutical products. Standardization system. Substantive provisions] (2012). *ST-N MOZU 42-1.0:2005 from 12th April 2011*. Kyiv: MOZ Ukrainy. Retrieved from: <http://www.moz.gov.ua>. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0521282-14#Text> [in Ukrainian].
9. World Health Organization. Geneva: WHO/EDM/TRM/. 2002. (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-TRM-2002.1>.
10. Vetyutneva, N.O. (Eds.). (2016). *Zabezpechennya, kontrol yakosti i standartyzatsiya likarskykh zasobiv: navchalno-metodychnyy posibnyk [Provision, quality control and standardization of medicinal products: Educational and methodological manual]*. Vinnytsya: PP “TD Edel’veys i K” [in Ukrainian].
11. Saida, E. & Taibi, N. (2021). ISO 9001 Quality Approach and Performance Literature Review. *European Scientific Journal*, 17 (1), 128 p. Retrieved from: <https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n1p128>.
12. Welchinska, O. (2021). Features of the content of test tasks in the discipline “Standardization of Medicines”. *Innovative methods of teaching, learning and management: the latest world and European practices. Professional development program*. Issue 3, p. 86–96. Kyiv-Poland-France: East European Institute of Psychology. Retrieved from <https://doi.org/10.38014/ehss.2021.3.07>.

13. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency and the European Commission. 2023. (n.d.). Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
14. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization (WHO). 2009. (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
15. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 977. World Health Organization (WHO). 2013 (retrieved 2019). (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
16. WHO Questions and Answers: Similar Biotherapeutic Products. World Health Organization. 2018 (retrieved 2019). (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-questions-and-answers-similar-biotherapeutic-products>.
17. Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies (mAbs) as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2, Technical Report Series No. 1004. World Health Organization. 2017 (retrieved 2019). (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/mAbs-trs-no-1004-a2>.
18. Biosimilar medicines: Overview. European Medicines Agency (EMA). 2018 (retrieved 2020). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/biosimilar-medicines-overview>.
19. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency (EMA) (Press release). 2022. (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>.
20. Humira EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020. (retrieved 2024). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
21. Amgevita EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/amgevita>.
22. Cyltezo EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2020 (retrieved 2021). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cyltezo>.
23. Halimatoz EPAR. European Medicines Agency (EMA). 2019. (retrieved 2020). (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/halimatoz>.
24. Pro zatverdzhennya Zmin do Poryadku provedennya ekspertyzy reyestratsiynykh materialiv na likarski zasoby, shcho podayutsya na derzhavnu reyestratsiyu (perereyestratsiyu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennya zmin do reyestratsiynykh materialiv protyhom diyi reyestratsiynoho posvidchennya [On the approval of the Amendments to the Procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (re-registration), as well as examination of materials on making changes to registration materials during the validity of the registration certificate] (2023). *Nakaz MOZU № 1789 from 13th October 2023*. Kyiv: MOZ Ukrainy. (n.d.). Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1897-23#Text> [in Ukrainian].
25. CPMP/ICH/2736/99 (ICH Q1A (R2) Note for Guidance on Stability testing of new drug substances and drug products, 2003. (n.d.). Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q1a-r2-stability-testing-new-drug-substances-drug-products-scientific-guideline>.

УДК 61:378:615.1

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.17>

МОДЕЛЮВАННЯ ПРАКТИЧНОЇ ЧАСТИНИ ІНТЕРНАТУРИ – ШЛЯХ ДО ПОКРАЩЕННЯ ПІДГОТОВКИ КАДРІВ У СФЕРІ ФАРМАЦІЇ

Рев'яцький Іван Юрійович,

доцент кафедри ОЕФ, технології ліків та фармакоєкономіки ФПДО
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0002-4726-3639

Гриньків Ярина Орестівна,

доцент кафедри ОЕФ, технології ліків та фармакоєкономіки ФПДО
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0002-6977-6136

Підготовка фахівців у сфері фармації – це динамічний процес, який постійно еволюціонує, щоб відповідати мінливим потребам суспільства та світовим стандартам, а система інтернатури в Україні, як і в багатьох країнах – ключовий етап становлення фармацевта. Мета роботи – оцінити відповідність вимог законодавства України щодо стажування за спеціальністю «Фармація» потребам інтернів і практичних працівників; окреслити напрями формування моделі оптимального стажування для забезпечення отримання інтернами якісних теоретичних знань і практичних навичок.

Об'єкти дослідження: вимоги в нормативно-правових актах (НПА) щодо бази стажування (БС), її керівника та керівника / куратора інтернів (ККІ); результати анкетування інтернів і практичних працівників (ПП) з побажаннями (баченнями) респондентів щодо оптимальної БС.

Методи дослідження: порівняльний аналіз наукової літератури та НПА; анкетування інтернів та ПП; систематизація результатів.

Анонімне анкетування було проведено з 2021 по 2024 рік. Респондентами були 239 інтернів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та 263 ПП за спеціальностями «Організація і управління фармацією» та «Фармація».

Наявність окремого робочого місця для інтерна на БС прописана в кожному з НПА, що відповідає думці більшості інтернів (127 осіб), проте 67 ПП мають протилежну позицію. Більшість респондентів не підтримують обов'язкову участь аптек у певних програмах, включно з програмами реімбурсації. У деяких країнах світу інтерни мають можливість проходити стажування в кількох аптеках. 60% опитаних інтернів стажувалися в аптеці, яка не є складовою аптечної мережі. Починаючи з 2022 року частка інтернів, які проходять інтернатуру в аптечній мережі, постійно зростає у зв'язку зі змінами в законодавстві.

Близько 75% інтернів і ПП вважають, що екстемпоральне виготовлення ЛЗ повинно бути на БС, проте більшість із них не планують працювати фармацевтом-технологом. Цей парадокс свідчить про розбіжність між розумінням важливості екстемпорального виготовлення ЛЗ та кар'єрними прагненнями респондентів.

Ключові слова: практична частина інтернатури, стажування, база стажування, керівник бази стажування, керівник / куратор інтернів.

Ivan Revyatsky, Yaryna Hrynkiv. Modeling of internship practical component – a way to improve pharmaceutical personnel training

Training of pharmaceutical professionals is a dynamic process that constantly evolves to meet the changing needs of society and global standards. The internship system in Ukraine, as in many countries, is a key stage in the development of a pharmacist. Aim. To assess the compliance of the requirements of Ukrainian legislation on internship in the specialty "Pharmacy" with the needs and vision of interns and practicing pharmacists. To outline the directions for the formation of an optimal internship model to ensure that interns receive high-quality theoretical knowledge and practical skills.

Research objects: requirements in normative-legal acts (NLA) for the internship base (IB), its head, and the head / curator of interns (ICI); results of the survey of interns and practicing pharmacists (PP) on the wishes (visions) of respondents regarding the optimal IB.

Research methods: comparative analysis of scientific literature and NLA; survey of interns and PP; systematization of results.

An anonymous survey was conducted from 2021 to 2024. The respondents were 239 interns of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and 263 PP in the specialties "Organization and Management of Pharmacy" and "Pharmacy".

The presence of a separate workplace for an intern at the IB is prescribed in each of the NLA, which corresponds to the opinion of the majority of interns (127 people), but 67 PP have the opposite position.

The majority of respondents do not support the mandatory participation of pharmacies in certain programs, including reimbursement programs.

In some countries, interns have the opportunity to do internships in several pharmacies. 60% of the surveyed interns did their internship in a pharmacy that is not part of a pharmacy chain. Since 2022, the share of interns who do their internship in a pharmacy chain has been constantly increasing due to changes in the legislation.

Approximately 75% of interns and PP consider that extemporaneous medicine preparation should be done at the IB, but most of them do not plan to work as pharmaceutical technologists. This paradox indicates a discrepancy between respondents' understanding of the importance of extemporaneous medicine preparation and their career aspirations.

Key words: practical part of internship, internship, internship base, internship base supervisor, internship supervisor/curator.

Вступ. Підготовка фахівців у сфері фармації – це динамічний процес, який постійно еволюціонує, щоб відповідати мінливим потребам суспільства та світовим стандартам, а система інтернатури в Україні, як і в багатьох країнах – ключовий етап становлення фармацевта. Її реформування – модернізує підготовку кадрів і робить її орієнтованою на потреби ринку праці. Практична частина підготовки (далі – стажування) в аптеці є обов'язковою компонентою інтернатури, а її важливість важко переоцінити: набуття практичних навичок, адаптація до реальних умов роботи, співпраця між поколіннями тощо.

Метою роботи було оцінити відповідність вимог законодавства щодо проходження в Україні інтернатури за спеціальністю «Фармація» потребам і баченням респондентів – інтернів та практичних працівників; окреслити напрями формування моделі оптимального стажування для забезпечення отримання інтернами якісних теоретичних знань і практичних навичок.

Наукова новизна та практичне значення: дослідження комплексно оцінює відповідність чинних стандартів законодавства щодо стажування за спеціальністю «Фармація» в Україні потребам і баченням респондентів: інтернів та практичних працівників (ПП); результати дослідження можуть бути використані для вдосконалення системи стажування з метою покращення підготовки кадрів у сфері фармації та підвищення якості фармацевтичної допомоги населенню.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти дослідження: вимоги у нормативно-правових актах (НПА) (наказ МОЗ України від 20.06.1994 № 104 [1], наказ МОЗ України від 19.09.1996 № 291 [2]; наказ МОЗ України від 22.06.2021

№ 1254 [3]) щодо бази стажування (БС), її керівника та керівника / куратора інтернів (ККІ); результати анкетування інтернів і ПП з побажаннями (баченнями) респондентів щодо оптимальної БС. Методи дослідження: порівняльний аналіз наукової літератури та НПА; анкетування інтернів та ПП; систематизація результатів.

Результати дослідження. Першим етапом роботи був аналіз еволюції вимог до БС в НПА, які регламентують стажування за спеціальністю «Фармація» та стосуються вимог щодо: термінів проходження інтернатури; БС; керівника БС; відповідального за інтернатуру на БС; ККІ на БС.

Аналіз результатів ґрунтувався на контекстному та концептуальному розумінні критеріїв, а не лише на їх дослівному трактуванні. Вивчаючи НПА, які регламентують тривалість проходження інтернатури на БС, нами встановлено, що, крім тривалості навчання, відбулися зміни назв спеціальності та самого процесу. Дані наведено в табл. 1.

З 2021 року назва спеціальності та регламентування терміну проходження інтернатури в аптеці узгоджується зі світовою практикою [8, 9, 10].

Слід також зазначити, що відповідно до ст. 50 КЗпП України нормальна тривалість робочого часу працівників не може перевищувати 40 годин на тиждень [11]. Проте кількість годин стажування у Примірній навчальній програмі на один тиждень для інтернів становить 45 [7].

Для вивчення думок респондентів про деякі компоненти стажування нами було створено дві онлайн-анкети в сервісі Google Forms. Їх структура була сформована з кількох блоків питань, що стосувалися:

– узагальненої інформації про респондентів (вік, стать, стаж, місце роботи тощо);

Таблиця 1

Аспекти інтернатури у нормативно-правових актах

Наказ МОЗ України	Назва спеціальності	Термін проходження	Назва процесу
від 15.06.1994 № 101 [4]	провізор загального профілю	9 місяців	стажування
від 06.03.1996 № 50 [5]	загальна фармація	9 місяців	стажування
від 23.02.2005 № 81 [6]	загальна фармація	7 місяців	стажування
від 31.03.2022 № 556 [7]	фармація	8 місяців / 1440 годин	практична частина

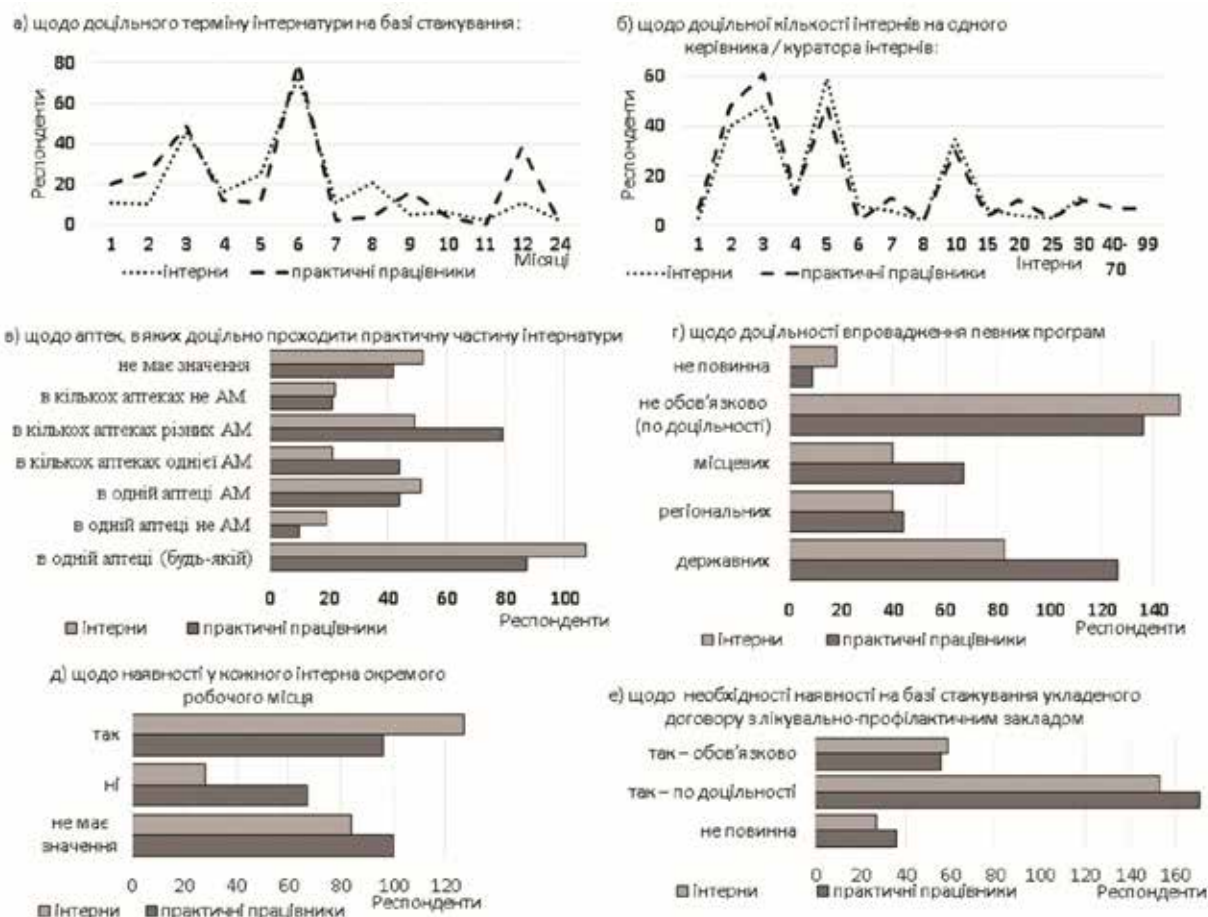


Рис. 1. Результати опитування респондентів

– аптечного закладу, у якому респондент працює / проходить інтернатуру;
 – моделювання БС;
 – оцінка аптеки як БС (лише в анкеті для інтернів).

Анонімне анкетування було проведено з 2021 по 2024 рік. Респондентами були інтерни ЛНМУ ім. Данила Галицького та ПП за спеціальностями «Організація і управління фармацією» та «Фармація» з аптек Волинської, Житомирської, Закарпатської, Івано-Франківської, Львівської, Рівненської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької областей.

Загалом в опитуванні взяли участь 239 інтернів і 263 ПП. Зазначимо, що з опитаних ПП не всі працюють в аптеках, які є БС.

Із 263 опитаних ПП 240 (91,3%) – жінки та 23 (8,7%) – чоловіки. За віком респонденти розподілені таким чином: до 26 років – 4 особи (1,5%), 26–30 років – 48 (18,3%), 31–40 років – 108 (41,1%), 41–50 років – 41 (15,6%), понад 50 років – 62 (23,5%). 119 респондентів (45,2%) займають посаду фармацевта, 27 (10,3%) – заступника

завідувача аптеки, 90 (34,2%) – завідувача аптеки, а 27 (10,3%) – інші посади. За рівнем кваліфікації 190 респондентів (72,2%) мають сертифікат спеціаліста, 13 (4,9%) – другу кваліфікаційну категорію, 18 (6,8%) – першу, а 42 (16,1%) – вищу. За місцем роботи: 236 (89,7%) респондентів працюють в аптеках (у тому числі: 25 (9,5%) – в аптечних пунктах; 17 (6,5%) – міжлікарняних / лікарняних / міжсанаторних; 11 (4,2%) – у фарммаркетах), а 27 (10,3%) мають інше місце роботи.

Із 239 інтернів нами було опитано 214 жінок (89,5%) і 25 чоловіків (10,5%), з них: 141 респондент (59%) денної форми навчання та 98 (41%) – заочної.

У зв'язку з даними, наведеними в табл. 1, нас зацікавила думка практичних працівників та інтернів про доцільну тривалість стажування. Це питання в анкеті було відкритим – без попередньо запропонованих варіантів відповідей. Бачення респондентів наведено на рис. 1а. Встановлено, що більшість респондентів (як інтернів, так і ПП) вважають, що 6-місячний термін стажування є оптимальним. Істотна частина інтернів та

ПП хотіли б скоротити термін до 3 місяців. Проте така ж кількість ПП мають думку, що термін стажування мав би становити 1 рік.

Країни Європейського Союзу, Канади та США мають свої особливості та вимоги щодо навчання інтернів за спеціальністю «Фармація», зокрема й до термінів – у закладі вищої освіти (ЗВО) та на БС. У Франції стажування інтерна становить 6 місяців [12] і триває 35 годин на тиждень [13]. У Польщі також 6 місяців і 40 годин на тиждень [8] і може відбуватися в одній або двох аптеках (лікарняній та загальній) [9]. У Канаді – 12 місяців (35 годин – орієнтація на місці практики, потім – 70 годин, щоб продемонструвати свою готовність працювати як фармацевт безпечним, ефективним і незалежним способом; після проходження цих двох фаз – самостійний період навчання та практики) [10].

Оскільки в деяких країнах світу інтерни мають можливість проходити стажування в кількох аптеках, нас цікавила думка респондентів, щодо доцільності / можливості такого її проходження в Україні. Результати опитування представлено на рис. 1в.

За отриманими результатами: 318 респондентів (177 інтернів та 141 ПП) вважають, що стажування має відбуватися в одній аптеці; 236 (92 інтерни та 144 ПП) – у кількох аптеках; для 94 респондентів цей критерій не має значення.

Наступним етапом дослідження був аналіз вимог у НПА щодо БС. Результати наведено в табл. 2.

Проаналізувавши динаміку зміни вимог до БС, ми встановили, що:

– критерії до БС із часом стають більш деталізованими;

– з 2021 року акцент робиться на сучасних технічних засобах, навчально-методичних матеріалах, а також наявності ліцензії на виробництво (виготовлення) ЛЗ або участі в державних соціальних програмах;

– вимогу про надання гуртожитку для інтернів вилучено у 2021 році.

Наявність окремого робочого місця для інтерна на БС прописана в кожному з аналізованих НПА. Бачення респондентів цієї вимоги наведено на рис. 1д. Абсолютна більшість інтернів (127 осіб) вважають, що вони повинні мати персональне робоче місце. Думки ж ПП досить різні: 96 мають таке ж бачення, як і більшість інтернів, проте 67 – протилежну позицію.

У Положенні про інтернатуру 2021 року затверджено оновлені вимоги до БС. Нами проаналізовано думки респондентів про доречність обов'язкового впровадження певних програм у діяльність закладу. Результати наведено на рис. 1г. Більшість респондентів не підтримують

Таблиця 2

Деякі вимоги до баз стажування в нормативно-правових актах

Вимоги		рік НПА		
		1994	1996	2021
Мати у своєму складі ...підрозділи, навчання у яких передбачено навчальним планом і програмою інтернатури		+	+	+
Має бути забезпечене (обладнане) ... необхідним для:	здійснення роботи в сучасному рівні відповідно до завдань даного закладу чи установи	+	+	–
	проходження практичної частини програми підготовки інтернів	–	–	+
Мати можливість надати інтернам робочі місця (обсяг роботи) відповідно до	...вимог навчальних планів і програм інтернатури	+	+	–
	...програми підготовки в інтернатурі	–	–	+
Мати навчальні приміщення, обладнані	...необхідними навчально-методичними посібниками, таблицями, макетами, стендами, сучасними технічними засобами навчання тощо	+	+	–
	...сучасними технічними засобами та забезпечені необхідними навчально-методичними матеріалами	–	–	+
Мати можливість забезпечити інтернів	гуртожитком	+	+	–
	житлово-побутовими умовами	+	–	–
Наявність ліцензії на діяльність з виробництва (виготовлення) лікарських засобів (ЛЗ) в умовах аптеки та/або участь у державних соціальних програмах, зокрема програмах реімбурсації вартості ЛЗ		–	–	+
Ведення господарської діяльності з виробництва (виготовлення) ЛЗ та/або роздрібною торгівлі ЛЗ не менше ніж 3 роки		–	–	+

обов'язкову участь аптек у певних програмах, включно з програмами реімбурсації. На їхню думку, вимога про обов'язкову участь усіх БС у таких програмах є недоцільною.

Нас також цікавила думка респондентів про доцільність укладання договорів про співпрацю між аптекою та лікувально-профілактичним закладом. Тому ми поставили питання респондентами про доцільність наявності такого договору у БС. Результати наведено на рис. 1е.

Ми також дослідили думку респондентів, що із запропонованих варіантів може бути на БС: виготовлення інфузійних розчинів; малосерійне виробництво; екстемпоральне виготовлення; оптика; косметика; спеціальні харчові продукти (СХП); аптечний робот (автоматизована система). Питання передбачало можливість вибору кількох варіантів відповідей. Як видно із представлених на рис. 2 результатів, побажання практичних працівників та інтернів збігаються.

Близько 3/4 інтернів і ПП вважають, що на БС повинно бути екстемпоральне виготовлення. Виникає парадоксальне питання-твердження: навіщо інтернам бажати вдосконалювати теоретичні знання та практичні навички з екстемпорального виготовлення ЛЗ, якщо в майбутньому майже ніхто з них не бажає працювати фармацевтом-технологом; ПП притримуються аналогічного твердження, проте значна їх більшість не працює фармацевтами-технологами. Схоже бачення респондентів наявне щодо виготовлення інфузійних розчинів.

Аптечні мережі (АМ) та аптеки, що працюють за франшизою, забезпечують інтернів роботою із сучасним обладнанням, зокрема автоматизованими системами обслуговування, і мають широкий асортимент продукції для реалізації, наприклад косметику, СХП, оптику тощо. Також із року в рік асортимент продукції в них розширюється, часто включаючи товари, можливість яких раніше навіть не розглядалася до реалізації. Стажування в таких аптеках дає можливість здобути інтернам відповідний досвід, зокрема освоєння корпоративних стандартів, можливість проходження тренінгів. Проте, згідно з отриманими даними від респондентів, жодна мережева аптека не має екстемпорального, інфузійного чи малосерійного виробництва. Тому одним з елементів анкетування було дослідження ставлення респондентів щодо приналежності БС до аптечної мережі (АМ) та роботи БС за франшизою. Результати наведено в табл. 3 і табл. 4.

60% опитаних інтернів проходили практичну частину інтернатури в аптеці, яка не є складовою АМ. Починаючи з 2022 року частка інтернів, які проходять інтернатуру в АМ, постійно зростає у зв'язку зі змінами в законодавстві (можливість стажування в аптеці, яка бере участь у державних соціальних програмах, а не лише в аптеках, які мають ліцензії на діяльність із виробництва (виготовлення) ЛЗ).

Важливим аспектом є дослідження у НПА вимог до посад, обов'язків і прав керівника БС, відповідального за інтернатуру та ККІ. У табл. 5 наведено вимоги й обов'язки керівника БС у НПА.

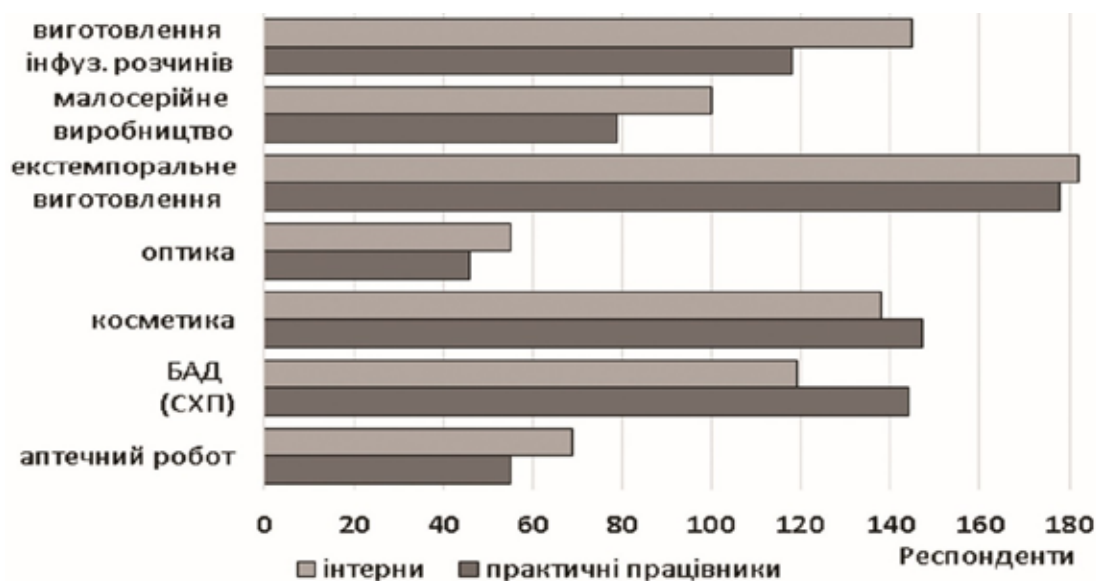


Рис. 2. Побажання респондентів щодо наявності на базі стажування запропонованих варіантів

Таблиця 3

Фактичне місце роботи / бази стажування респондентів

Чи аптека є складовою аптечної мережі?	Ні		Так, АМ <= 15 аптек		Так, АМ > 15 аптек	
Чи аптека працює за франшизою?	ні	так	ні	так	ні	так
практичні працівники – 263	102	7	12	7	91	44
інтерни – 239	144	13	9	5	49	19

Таблиця 4

Побажання респондентів щодо аптеки як бази стажування

Чи база стажування має бути складовою аптечної мережі?	Не має значення		Не повинна		Так, ТМ <= 15 аптек		Так, ТМ > 15 аптек	
Чи база стажування має працювати за франшизою?	ні	так	ні	так	ні	так	ні	так
практичні працівники – 263	66	116	11	7	4	13	12	34
інтерни – 239	48	123	16	19	3	12	2	16

Таблиця 5

Деякі вимоги до керівника бази стажування в нормативно-правових актах

Критерії	Рік НПА		
	1994	1996	2021
Вживає заходи щодо підвищення рівня санітарно-профілактичної (протиепідемічної) роботи та забезпечення всім необхідним	+	+	–
Видає наказ про зарахування випускників ЗВО на посади інтернів	+	+	–
Забезпечує проходження практичної частини інтернатури інтернами відповідно до програми підготовки	–	–	+
Інформує інтернів про діяльність бази стажування, ознайомлює з правилами внутрішнього трудового розпорядку, правилами охорони праці, техніки безпеки, правами й обов'язками інтернів тощо	+	+	+
Разом із завідувачем профільної кафедри затверджує індивідуальні навчальні плани підготовки в інтернатурі	+	+	–
Забезпечує залучення інтернів до участі в громадській, культурно-масовій, спортивній і санітарно-освітній роботі	+	+	–
Щорічно проводить обговорення стану стажування інтернів і виконання завдань МОЗ, структурних підрозділів та ЗВО щодо вдосконалення роботи бази стажування інтернів	+	+	–
Відряджає інтернів у відповідний ЗВО на навчання	+	+	+
Видає наказ про визначення	відповідального за загальне керівництво інтернами		+
	кураторів інтернів		–
Повідомляє про порушення виконання програми інтернатури інтерном МОЗ, структурні підрозділи та ЗВО	–	–	+

Керівник БС видає наказ про зарахування інтернів в аптеку; визначає ККІ та відряджає інтернів на навчання у ЗВО. Решта вимог перестали бути актуальними.

У Положенні про інтернатуру 2021 року [3] поняття «відповідальний за інтернатуру» відсутнє. У попередніх НПА [1, 2] до обов'язків цієї особи належали:

– організація та контроль стажування інтернів (затвердження графіків роботи, координування діяльності ККІ, організація методичної допомоги та контролю за стажуванням);

– співпраця із ЗВО та органами охорони здоров'я (налагоджування зв'язків з деканатами (відділами) інтернатури, профільними кафедрами ЗВО тощо);

– підготовка звітів та аналіз результатів стажування інтернів і вживання заходів щодо покращення фахової підготовки.

У НПА змінилася назва спеціаліста, який керує інтернами на БС: до 2021 року – керівник, а після – куратор. Також змінилися вимоги до наявності в такого спеціаліста кваліфікаційної категорії: до 2021 року вимагалася перша або вища категорія;

з 2021 року – не нижче першої кваліфікаційної категорії або необхідний стаж роботи за фахом не менше ніж 7 років. Критерій щодо кількості інтернів на одного ККІ у НПА залишився без змін: не більше ніж 7 осіб. У Польщі, відповідно до вимог НПА, ККІ може керувати лише одним інтерном на БС [9]. Думки респондентів із цього питання відображено на рис. 1б. Більшість вважають, що один ККІ може якісно керувати двома, трьома чи п'ятьма інтернами.

У всіх НПА ККІ організовує підготовку інтернів на БС, залучає до фармацевтичної роботи, контролює виконання програми та в разі порушень повідомляє керівника БС. Окремі обов'язки такого спеціаліста з аналізованих НПА наведені в табл. 6.

Слід зазначити, що цілком логічним є виключення пункту про систематичне підвищення професійного рівня ККІ у зв'язку з впровадженням системи безперервного професійного розвитку для всіх фахівців у сфері охорони здоров'я (постанова КМУ від 28.03.2018 № 302).

На нашу думку, пункт про те, що ККІ «контролює самостійну діяльність інтернів...» вартувало б залишити.

Бачення кадрового забезпечення стажування інтернами та ПП наведено на рис. 3.

Переважає більшість респондентів вважають, що весь штат працівників БС повинен мати вищу фармацевтичну освіту (є імовірність, що думка

респондентів є упередженою, оскільки вони мають такий ступінь освіти).

Цікавими, зокрема, є погляди респондентів щодо можливості однієї особи бути одночасно керівником і БС, і ККІ. Відповіді інтернів і ПП розподілилися рівномірно: близько 1/5 вважають, що одна особа не може виконувати ці дві функції одночасно; 2/5 – що це має бути одна особа; для 2/5 – це не має значення.

Бачення інтернів та ПП стосовно ККІ загалом збігаються – це має бути особа зі стажем роботи за спеціальністю 4–10 років, а також із вищою кваліфікаційною категорією або сертифікатом спеціаліста (кваліфікаційна категорія важлива не для всіх респондентів).

На основі проаналізованих вимог НПА й опрацьованих відповідей респондентів нами окреслено напрями формування моделі оптимального стажування.

Висновки. За результатами аналізу НПА, думок респондентів і міжнародного досвіду можна стверджувати, що система стажування в Україні загалом наближена до міжнародних практик. Думки респондентів у більшості випадків збігаються з наявними в Україні НПА та світовими тенденціями (75% респондентів).

На основі дослідження окреслені основні напрями формування моделі оптимального стажування:

Таблиця 6

Обов'язки керівника / куратора інтернів на базі стажування

Обов'язки	Рік НПА		
	1994	1996	2021
На початку стажування визначає базисний рівень знань і умінь в інтернів	+	+	–
Разом із викладачем профільної кафедри ЗВО на підставі типового навчального плану і програми складає індивідуальний навчальний план підготовки інтерна та подає на затвердження керівнику бази стажування та завідувачу профільної кафедри	+	+	–
Проводить з інтернами планові й тематичні співбесіди, семінари, практичні заняття для здобуття практичних навичок, передбачених індивідуальним навчальним планом	+	+	–
Контролює самостійну провізорську діяльність інтернів і якість оформлення ними службової документації, бере участь у проведенні річного та піврічного підсумкового контролю	+	+	–
Проводить з інтернами індивідуальну виховну роботу, прищеплює їм любов до вибраної професії, повагу до колег по роботі, принципи медичної етики і деонтології	+	+	–
Систематично підвищує свій професійний рівень, педагогічну майстерність, підтримує постійний зв'язок із професорсько-викладацьким складом профільної кафедри, бере участь у роботі навчально-методичних конференцій для керівників інтернатури, які проводяться ЗВО	+	+	–
Взаємодіє з керівником групи лікарів (фармацевтів / провізорів)-інтернів закладу вищої освіти для забезпечення виконання лікарями (фармацевтами / провізорами)-інтернами програми підготовки в інтернатурі	–	–	+

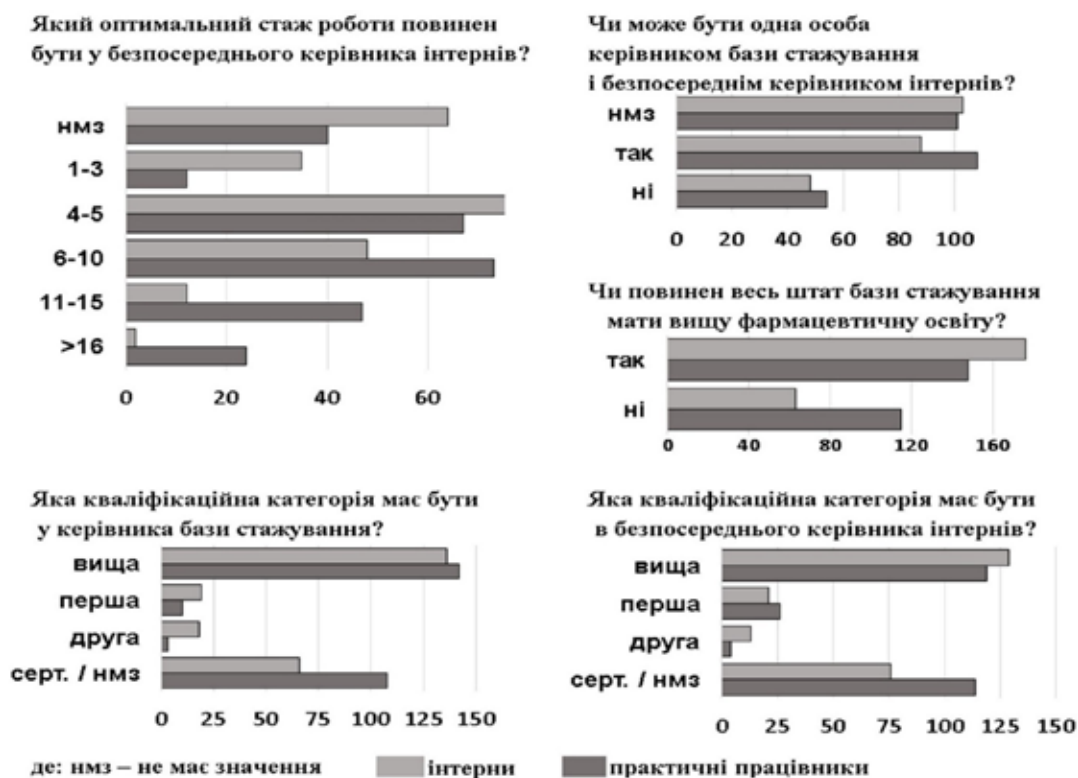


Рис. 3. Кадрове забезпечення практичної частини інтернатури

– тривалість інтернатури (65% респондентів вважають, що оптимальним терміном стажування є 6 місяців; 20% – 3 місяці; 15% – 1 рік);

– кількість баз стажування (55% вважають, що стажування має відбуватися в одній аптеці, 40% – у кількох аптеках);

– програми та договори з ЛПЗ (70% не підтримують обов'язкову участь аптек у певних програмах, але 60% вважають за доцільне укласти договори про співпрацю з ЛПЗ);

– вимоги до персоналу (85% вважають, що весь штат працівників БС повинен мати вищу фармацевтичну освіту, проте є імовірність, що думка респондентів є упередженою, оскільки вони мають такий ступінь освіти).

Думки респондентів щодо можливості однієї особи бути одночасно керівником і БС, і ККІ розподілилися таким чином: 40% – за, 20% – проти, 40% – не мають значення.

Бачення інтернів та ПП стосовно ККІ загалом збігаються. Це має бути особа зі стажем роботи 4–10 років, а також із вищою кваліфікаційною категорією або сертифікатом спеціаліста (квалі-

фікаційна категорія важлива не для всіх респондентів).

Більшість респондентів вважають, що ККІ може якісно керувати двома, трьома чи п'ятьма інтернами, що не суперечить критерію НПА – не більше ніж 7 осіб.

Близько 75% інтернів і ПП вважають, що екстемпоральне виготовлення ЛЗ повинно бути на БС, проте більшість із них не планують працювати фармацевтом-технологом. Цей парадокс свідчить про розбіжність між розумінням важливості екстемпорального виготовлення ЛЗ та кар'єрними прагненнями респондентів. За інформацією від респондентів, у АМ майже не зустрічається екстемпоральне, інфузійне та малосерійне виробництво. Проте стажування в таких аптеках дає можливість інтернам на практиці освоїти сучасні методи роботи, у тому числі з автоматизованими системами обслуговування та широким асортиментом продукції (косметика, СХП, оптика тощо).

Перспективою подальшого дослідження є вивчення НПА, думок респондентів, міжнародного досвіду щодо знань, які інтерни здобувають на БС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про затвердження Положення про первинну спеціалізацію (інтернатуру) випускників медичних (фармацевтичних) вищих навчальних закладів України : наказ МОЗ України від 20.06.1994 № 104. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0193-94#Text>.

2. Про затвердження Положення про спеціалізацію (інтернатуру) випускників вищих медичних і фармацевтичних закладів освіти III–IV рівня акредитації медичних факультетів університетів : наказ МОЗ України від 19.09.1996 № 291. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0696-96#Text>.
3. Про затвердження Положення про інтернатуру : наказ МОЗ України від 22.06.2021 № 1254. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1081-21#Text>.
4. Про спеціалізацію (інтернатуру) випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів : наказ МОЗ України від 15.06.1994 № 101. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0101282-94#Text>.
5. Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів : наказ МОЗ України від 06.03.1996 № 50. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0134-96#Text>.
6. Про затвердження Переліку спеціальностей та строки навчання в інтернатурі випускників медичних і фармацевтичних вищих навчальних закладів, медичних факультетів університетів : наказ МОЗ України від 23.02.2005 № 81. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0291-05#Text>.
7. Про затвердження примірних програм підготовки в інтернатурі за спеціальностями «Лабораторна діагностика, вірусологія, мікробіологія» та «Фармація» : наказ МОЗ України від 31.03.2022 № 556. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0556282-22#Text>.
8. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty. Kancelaria Sejmu. URL: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000097/U/D20210097Lj.pdf>.
9. 6-miesięczna praktyka w aptece. Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum. [Електронний ресурс]: URL: <https://farmacja.cm.uj.edu.pl/pl/studenci/stazysci/> (дата звернення: 02.03.2024).
10. Practice Assessment of Competence at Entry (PACE). Ontario College of Pharmacists. [Електронний ресурс]. URL: <https://www.ocpinfo.com/registration/registration-requirements/pace-2/> (дата звернення: 02.03.2024).
11. Кодекс законів про працю України від 10.12.1971 № 322-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08#Text>.
12. Provence-Alpes-Côte d’Azur Regional Health Agency. (n.d.). Choosing Internships for Internship. [Електронний ресурс]. URL: <https://www.paca.ars.sante.fr/choix-des-stages-pour-linternat> (дата звернення: 02.03.2024).
13. UFR des Sciences de Santé DIJON. (2019/2020). Internship Agreement in a Community Pharmacy. URL: https://sante.u-bourgogne.fr/images/stories/PH2_PH3_PH4_PH5/PH6_Convention-Stage-Pratique-pro.pdf.

REFERENCES

1. Pro zatverdzhennia Polozhennia pro pervynnu spetsializatsiiu (internaturu) vypuskniv medychnykh (farmatsevychnykh) vyshchykh navchalnykh zakladiv Ukrainy: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 104 (1996) (Ukraine) [On Approval of the Regulation on Primary Specialization (Internship) of Graduates of Medical (Pharmaceutical) Higher Educational Institutions of Ukraine, Order of the Ministry of Health No. 104 (1996) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0193-94#Text>.
2. Pro zatverdzhennia Polozhennia pro spetsializatsiiu (internaturu) vypuskniv vyshchykh medychnykh i farmatsevychnykh zakladiv osvity III–IV rivnia akredytatsii medychnykh fakultetiv universytetiv: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 291 (2022) (Ukraine) [On Approval of the Regulation on Specialization (Internship) of Graduates of Higher Medical and Pharmaceutical Educational Institutions of III–IV Accreditation Levels of Medical Faculties of Universities, Order of the Ministry of Health No. 291 (2022) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0696-96#Text>.
3. Pro zatverdzhennia Polozhennia pro internaturu ta vtorynnu likarsku (provizorsku) spetsializatsiiu, Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 1254 (2023) (Ukraine) [On Approval of the Regulation on Internship, Order of the Ministry of Health No. 1254 (2023) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1081-21#Text>.
4. Pro spetsializatsiiu (internaturu) vypuskniv medychnykh i farmatsevychnykh vyshchykh navchalnykh zakladiv: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 101 (1994) (Ukraine) [On Specialization (Internship) of Graduates of Medical and Pharmaceutical Higher Educational Institutions, Order of the Ministry of Health No. 101 (1994) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0101282-94#Text>.
5. Pro zatverdzhennia Pereliku spetsialnostei ta stroky navchannia v internaturi vypuskniv medychnykh i farmatsevychnykh vyshchykh navchalnykh zakladiv: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 50 (2005) (Ukraine) [On Approval of the List of Specialties and Terms of Internship for Graduates of Medical and Pharmaceutical Higher Educational Institutions, Order of the Ministry of Health No. 50 (2005) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0134-96#Text>.
6. Pro zatverdzhennia Pereliku spetsialnostei ta stroky navchannia v internaturi vypuskniv medychnykh i farmatsevychnykh vyshchykh navchalnykh zakladiv, medychnykh fakultetiv universytetiv: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 81 (2005) (Ukraine) [On Approval of the List of Specialties and Terms of Internship for Graduates of Medical and Pharmaceutical Higher Educational Institutions, Medical Faculties of Universities, Order of the Ministry of Health No. 81 (2005) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0291-05#Text>.
7. Pro zatverdzhennia prymirnykh prohram pidhotovky v internaturi za spetsialnostiamy “Laboratorna diahnostyka, virusolohiia, mikrobiolohiia” ta “Farmatsiia”: nakaz ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy № 556 (2022) (Ukraine) [On Approval of Exemplary Programs of Internship Training in the Specialties “Laboratory Diagnostics, Virology, Microbiology” and “Pharmacy”, Order of the Ministry of Health No. 556 (2022) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0556282-22#Text>.

8. Ustawa z dnia 10 grudnia 2020 r. o zawodzie farmaceuty (2020), Kancelaria Sejmu (Polska) [Act of December 10, 2020 on the Profession of Pharmacist (2020), Chancellery of the Sejm. (in Poland)]. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000097/U/D20210097Lj.pdf>.

9. 6-miesięczna praktyka w aptece. (b. d.) Wydział Farmaceutyczny. Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum. (Polska) [6-month Internship in a Pharmacy. (n.d.). Faculty of Pharmacy. Jagiellonian University – Collegium Medicum. (in Poland)]. <https://farmacja.cm.uj.edu.pl/pl/studenci/stazysci/> (Accessed on March 2, 2024).

10. Practice Assessment of Competence at Entry (PACE). (n.d.). Ontario College of Pharmacists. <https://www.ocpinfo.com/registration/registration-requirements/pace-2/> (Accessed on March 2, 2024).

11. Kodeks zakoniv pro pratsiu Ukrainy, Kodeks Ukrainy № 322-VIII (2023) (Ukraina) [Labor Code of Ukraine No. 322-VIII (2023) (in Ukrainian)]. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/322-08#Text>.

12. Choix des stages pour l'internat (n.d.). Agence régionale de santé - Provence-Alpes Côte d'Azur. (France). [Choice of internships for internship (n.d.). Regional health agency – Provence-Alpes Côte d'Azur. (in France)]. <https://www.paca.ars.sante.fr/choix-des-stages-pour-linternat> (Accessed on March 2, 2024).

13. Convention de stage en pharmacie d'officine (2019/2020). UFR des Sciences de Santé DIJON (France) [Internship agreement in community pharmacy (2019/2020). UFR of Health Sciences DIJON (in France)]. https://sante.u-bourgogne.fr/images/stories/PH2_PH3_PH4_PH5/PH6_Convention-Stage-Pratique-pro.pdf.

UDC 615.322:615.272

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.18>**ANTI-ATHEROSCLEROSIS EFFECT OF THE HERB *SPERANSKIA TUBERCVLATA* (BUNGE) BAILL****Sun Zeyuan,**

PhD Student at the Department of Industrial Pharmacy,

Kyiv National University of Technologies and Design

ORCID: 0000-0001-9848-0847

Derkach Tetiana Mykhailivna,

Doctor of Science in Pedagogy, Professor,

Dean of the Faculty of Chemical and Biopharmaceutic Technologies,

Kyiv National University of Technologies and Design

ORCID: 0000-0003-1087-8274

The article describes the inhibitory effect of extracts of the herb *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill on atherosclerosis of vessels. Crude extracts were prepared using petroleum ether (PE extracts). Subsequently, the dried extracts were dissolved in dimethyl sulfoxide to prepare working solutions with 12.5 to 75 µg/mL concentrations. RAW 264.7 cells, a macrophage cell line, were used as the research object. Atherosclerosis was induced in the cells by incubating oxidised low-density lipoproteins. The study of the influence of PE extract concentration was carried out in two experiments. The first included oil red O staining on macrophages with different concentrations of PE extract added, followed by a spectrophotometric examination of the solutions. Thus, the effect of PE extract concentration on lipid content in cells was investigated. The second method was based on flow cytometry and ended by measuring the intensity of fluorescent cholesterol in the cells of various samples. Cell samples additionally containing only oxidised low-density lipoproteins, as well as cells treated with PE extract and caffeic acid, were compared. PE extracts of *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill effectively inhibit the transition from macrophages to foam cells, as shown by labelling foam cells with neutral fat using Oil red O staining. The processes of cholesterol uptake by macrophages were investigated by flow cytometry using fluorescently labelled cholesterol. PE extract minimises cholesterol deposition in macrophages by inhibiting macrophage phagocytosis of cholesterol while promoting the effect of intracellular cholesterol outflux. Thus, the role of PE extracts in regulating the cholesterol balance in macrophages and inhibiting the transformation of macrophages into foam cells has been experimentally proven. Possible mechanisms for realising these effects are proposed.

Key words: *Speranskia Tuberculata*, atherosclerosis, RAW 264.7, oil red O staining, oxidised low-density lipoprotein, flow cytometry.

Цзеюань Сунь, Тетяна Деркач. Антиатеросклерозна дія трави *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill

У статті описано інгібуючий вплив екстрактів трави *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill на атеросклероз судин. Сирі екстракти отримано за допомогою петролейного ефіру (ПЕ екстракти). Надалі висушені екстракти були розчинені в диметилсульфоксиді для приготування робочих розчинів із концентраціями від 12,5 до 75 мкг/мл. Як дослідження об'єкта використано клітини RAW 264.7, лінія клітин макрофагів. Атеросклероз у клітини було внесено шляхом інкубації окислених ліпопротеїнів низької щільності. Дослідження впливу концентрації ПЕ-екстракту проводилося у двох експериментах. Перший з них включав спочатку фарбування масляним червоним О макрофагів із різними концентраціями ПЕ-екстракту з подальшим спектрофотометричним дослідженням розчинів. Таким чином, досліджено вплив концентрації ПЕ-екстракту на вміст ліпідів у клітинах. Другий метод базувався на використанні проточної цитометрії та завершувався вимірюванням інтенсивності флуорисцентного холестеролу в клітинах різних зразків. Разом зі зразками клітин, які додатково вмістили лише окислені ліпопротеїни низької щільності, досліджено клітини, оброблені екстрактом ПЕ та кафеїновою кислотою. ПЕ-екстракти *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill ефективно інгібують перехід від макрофагів до пінистих клітин, як показано міченням пінистих клітин нейтральним жиром за допомогою фарбування масляним червоним О. Процеси поглинання холестерину макрофагами досліджено проточною цитометрією із застосуванням холестерину з флуоресцентним міченням. ПЕ-екстракт мінімізує відкладення холестерину в макрофагах шляхом інгібування макрофагального фагоцитозу холестерину, одночасно сприяючи ефекту внутрішньоклітинного відтоку холестерину. Таким чином, експериментально доведено роль ПЕ-екстрактів у регуляції балансу холестерину в макрофагах і в інгібуванні трансформації макрофагів у пінисті клітини. Запропоновано можливі механізми реалізації цих ефектів.

Ключові слова: *Speranskia Tuberculata*, атеросклероз, клітини RAW 264.7, фарбування масляним червоним О, окислені ліпопротеїни низької щільності, проточна цитометрія.

Introduction. Atherosclerosis (AS) is a chronic progressive disease. The main symptom is the narrowing of the lumen of the arterial vessel due to the deposition of atherosclerotic plaques, which leads to impaired blood circulation [1, 2]. Eventually, this leads to ischemic damage in downstream tissues. AS not only directly threatens human life and health but can also cause many high-risk diseases such as aneurysm, aortic dissection, and coronary heart disease. It has a high morbidity and mortality rate, is difficult to treat, and the death rate is increasing every year.

In recent years, many pathogenic mechanisms of AS have been proposed. However, the debate is still ongoing. The most accepted pathogenic factors of AS are related to high blood pressure, hyperlipidemia, smoking, alcohol consumption, obesity, genetics and other factors. A well-known theory of the mechanism involves the imbalance of cholesterol metabolism and oxidative stress, which leads to endothelial dysfunction, inflammation, and so on [1].

Violation of lipid metabolism in AS leads to abnormal accumulation of cholesterol and other lipid substances in blood vessels and activation of the inflammatory response. It creates foam cells and plaque-forming lesions. As a result of inflammation, the plaque ruptures, forming a thrombus, compressing the artery cavity and narrowing the vessel's lumen [2].

The appearance of lipid fragments gives evidence of the beginning of the AS process. At the same time, endothelial cells proliferate and migrate after injury. They interact with smooth muscle cells, forming a fibrous network that covers a large number of lipid fragments and forms early plaques in the arteries. Plaque in the arteries builds up continuously, compressing the space in the blood vessel, causing blockage of blood flow, causing tissue damage and, in severe cases, tissue necrosis. Inflammation destroys the stability of plaque. Under the influence of inflammatory factors, macrophages infiltrate the lipid plaque. They secrete many proteolytic enzymes that destroy the fibrous surface of the plaque and cause plaque rupture and blood clot formation.

Currently, the clinical treatment of AS consists mainly of lowering the level of blood lipids in the body by adjusting the body's response. At the moment, there are relatively few medicines. They may participate in treating AS only by directly or indirectly inhibiting cholesterol synthesis or promoting cholesterol breakdown. They also have many side effects, such as loss of liver function, gastrointestinal dyspepsia, allergic reactions, etc., which cause some harm to the human body.

In Traditional Chinese Medicine (TCM), many AS treatments with low side effects are known [3–6]. The use of such drugs is possible as a medicine or food supplement to participate in the prevention or treatment of AS. At the same time, the thousand-year experience of TCM is a natural reason for the fact that not all traditional drugs are accepted and evaluated by scientific pharmacy. Many well-known medicinal plants are still not included in the pharmacopoeia of even the People's Republic of China and other countries. Such plants include the endemic Chinese herb *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill. Scientific medical information about this plant is quite limited [7; 8], while its use for medical purposes dates back many years.

The aim of the work was to study the effect of different concentrations of *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill herb extracts, produced by dissolution with petroleum ether at the stage of crude extract production, on atherosclerosis developing in RAW 264.7 cells.

Experimental. RAW 264.7 cells were used as the research object. RAW 264.7 is a macrophage cell line established from a male mouse tumour induced with the Abelson murine leukaemia virus. Cells of this type were studied in different conditions, namely, in the absence of signs of atherosclerosis, the presence of such signs caused by the incubation of oxidised low-density lipoprotein (oxLDL), as well as after treatment of cells with extracts of the herb *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill of different concentrations prepared with the help of petroleum ether (from now on PE extracts).

The study of antiatherosclerotic properties was preceded by an assessment of the effect of PE extracts of different concentrations ranging from 12.5 to 75 µg/mL on the viability of RAW 264.7 cells using the MTT test. The goal was to identify a possible significant killing effect of PE extract on macrophages. Methods of making raw and working solutions of PE extracts, sample preparation of cancer cells of various origins, and carrying out cytotoxic MTT tests were described in detail in [9].

Studies of antiatherosclerotic properties were carried out using two methods. Raw RAW264.7 cells without atherosclerosis were plated in 12-well plates in both cases. Cell density was controlled at $2 \sim 3 \times 10^4$ cells per well at 37°C, 5% CO₂. The sample was incubated until the cell became stable and completely adhered to the wall. The presence of atherosclerosis was ensured by adding oxLDL at a 50 µg/mL concentration to each well after stabilising the cells.

The first method was aimed to determine the possible effect of PE extract on the content of oxLDL in cells. Accordingly, samples of RAW264.7 cells with added lipids (from now on, DMSO+oxLDL samples) were prepared, as well as samples treated with either 10 µg/mL or 20 µg/mL PE extract (DMSO+oxLDL+PE). The purpose of the second method was to compare the effect of PE extract of 50 µg/mL concentration and caffeic acid (CA) on the behaviour of lipids in DMSO+50 µg/mL oxLDL. As is known [10–12], caffeic acid protects against atherosclerotic lesions.

The first experiment included Oil red O staining on macrophages with different PE extract concentrations (0–20 µg/mL). A fat-soluble dye, Oil Red O, dyes neutral fats (e.g., triglycerides). After staining the fat inside the foam cells, the red substance was dissolved in isopropyl alcohol. The solution has a strong absorbance at 518 nm, which is then measured for each sample on a spectrophotometer.

In more detail, the method of the first experiment included the following steps. After incubating the sample for 24 hours, the medium containing the samples was removed, and the cells were washed three times with Dulbecco's phosphate-buffered saline (PBS). A volume of 1 ml of 4% polyformaldehyde was added to each well for 10 min of fixation, three times washed with PBS and an appropriate amount of 60% isopropanol. 1 mL of 0.3% Oil Red O dye was added to each well for 15 min of staining, followed by two washes with 1 mL of 50% isopropanol. Finally, 500 µL of isopropanol was added to each well and shaken at room temperature for 10 min to completely dissolve the Oil red O in the cells. Absorbances of each sample were measured at 518 nm, obtaining relative absorbance values compared with the absorbance of blank controls to minimise noise's influence.

The second experiment focused on determining the content of oxLDL in the DMSO+oxLDL sample compared with the DMSO+oxLDL+PE and DMSO+oxLDL+CA samples. Blank control samples with 0.1% DMSO were also used. That is, the goal was to investigate a possible decrease in the accumulation of lipids in cells under the influence of PE extract, a change in the content of oxLDL in cells, as well as the possibility of inhibiting the absorption of cholesterol by macrophages.

The preparation of the samples began in the same way as described above. Then, 50 µg of fluorescently labelled oxLDL (Dil-oxLDL) was added to each well and removed after 6 hours of incubation. After Dil incubation, the medium containing Dil was removed and washed three times with PBS. Cells were split

with trypsin and blown into a suspension. The cytosol was collected and centrifuged for 5 min at 2500 rpm at room temperature. It was then washed twice with PBS. The centrifugation step was repeated, and the cell pellet was collected. The cell pellet was resuspended in 300 µL of PBS, vortexed, and the cells were collected for flow cytometry to analyse the fluorescence intensity in each cell.

The effect of PE extract on macrophage cholesterol uptake was also measured using fluorescently labelled cholesterol in the flow cytometry method. Fluorescently labelled oxLDL was used to measure the fluorescence intensity of Dil in cells after incubation of samples with oxLDL-only cells or after PE treatment.

All experiments were repeated three times, followed by the statistical analysis with the GraphPad Prism software. A comparison between the samples was evaluated using a t-test. Conventional designations of significance levels reached, * corresponds to $p < 0.05$, ** – $p < 0.01$, *** – $p < 0.001$, were given in the illustrations where appropriate.

Results and Discussion. MTT cytotoxicity test results are shown as a function of cell viability versus PE extract concentration in Fig. 1. PE extracts do not demonstrate a significant effect in destroying macrophages (RAW 264.7). Thus, if detected, the main effect of PE extracts is reduced to the impact on atherosclerotic structures.

The experiment with Oil red O staining was performed on macrophages with added PE extract concentrations of 0–20 µg/mL. During oxLDL incubation, macrophages swallow many cells and turn them into fat in the cells. The Oil red O dye stains the lipid-rich cells (Fig. 2a).

The resulting pattern of dye distribution in the DMSO+oxLDL sample was compared with similar patterns after the addition of 10 and 20 µg/mL PE extract (Fig. 2b and Fig. 2c). Stained fragments after incubation with PE extract were significantly smaller than in the DMSO+oxLDL sample. Such observation proves that PE extracts can reduce the accumulation of lipids in cells. They protect macrophages to some extent and reduce the formation of foam cells.

After observing the Oil Red O staining results, the red substance was dissolved in isopropyl alcohol, and the absorbance was measured at 518 nm for all samples (Fig. 3).

The relative absorption was directly proportional to the Oil red O content in the cells, which allowed one to estimate the fat content in the cells. It is also evident that, compared to the DMSO+oxLDL sample, the content of oil red O in the cells was significantly

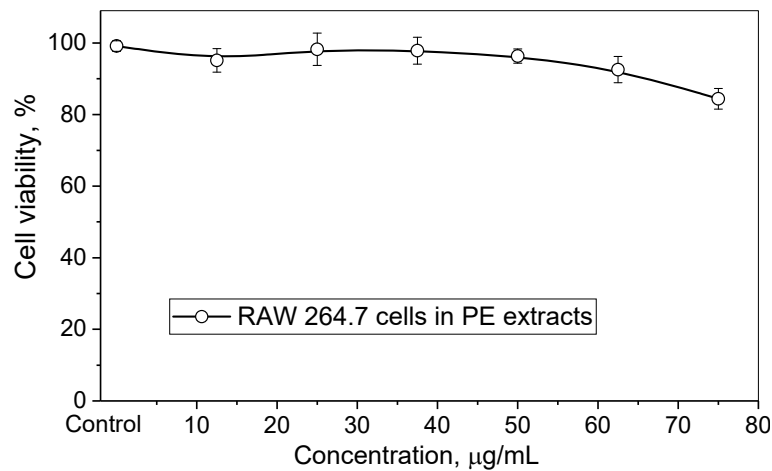


Fig. 1. The effects of PE extract concentrations on the viability of RAW 264.7 cells

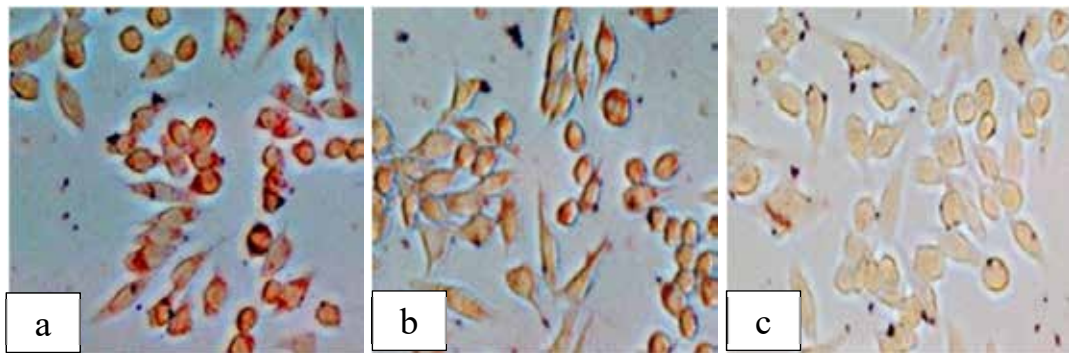


Fig. 2. Oil red O staining results: a – DMSO + 50 μg/mL oxLDL; b – 10 μg/mL PE + 50 μg/mL oxLDL; c – 20 μg/mL PE + 50 μg/mL oxLDL

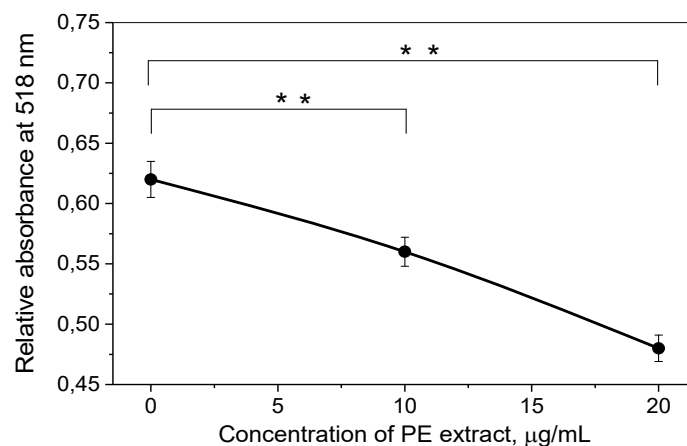


Fig. 3. Relative absorbance at 518 nm as a function of the concentration of added PE extract

lower in the samples with PE extract, but it fell with the increasing concentration of the extract. This observation made it possible to conclude that PE extract reduces the lipid content in macrophages compared to the sample without extract.

The results of experiments using the flow cytometry method confirm the above conclusion. In

this method, the state of the cell population is analysed by fluorescent labelling of cell nuclei in suspension, followed by analysis of the fluorescence property of each cell in the population. The fluorescently labelled Dil-OxLDL can be detected in cells of various origins. In turn, the fluorescence intensity of Dil is directly proportional to the content of oxLDL. The stronger

the fluorescence intensity, the higher the content of oxLDL. Blank control, DMSO+oxLDL samples, and DMSO+oxLDL samples with PE extract or caffeic acid after incubation were analysed. Dil fluorescent detection of the content of oxidised low-density lipoproteins in cells is illustrated in Fig. 4.

Blank control is an empty group without Dil-oxLDL. Accordingly, there is no fluorescence, and the curve is located to the left on the abscissa axis. The fluorescence of cells incubated with DMSO+oxLDL is maximal; that is, it is in the extreme right position. When PE extract was added, the fluorescence curve shifted significantly to the left relative to the group of cells incubated with DMSO+oxLDL. Thus, the fluorescence intensity decreased, and the content of oxLDL in cells decreased, indicating that PE extract can effectively reduce the level of oxLDL in cells.

Atherosclerosis begins with the deposition of lipids in macrophages, which significantly affects the cholesterol balance. Therefore, controlling the

balance of intracellular cholesterol is especially important for preventing and treating atherosclerosis. The effect of PE extract on macrophage cholesterol absorption is measured using fluorescently labelled cholesterol (Fig. 5).

The average fluorescence intensity in the cells of the PE extract group was lower than that of DMSO+oxLDL. In other words, PE extract and CA affect macrophages and phagocytosis of fluorescent cholesterol. They can effectively inhibit cholesterol absorption by cells and reduce the cholesterol content in cells.

Conclusions. This article focuses on the role of petroleum ether extracts of *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill in regulating cholesterol balance in macrophages and inhibiting the transformation of macrophages into foam cells and explores possible mechanisms for this.

PE extracts of *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill effectively inhibit the transition from

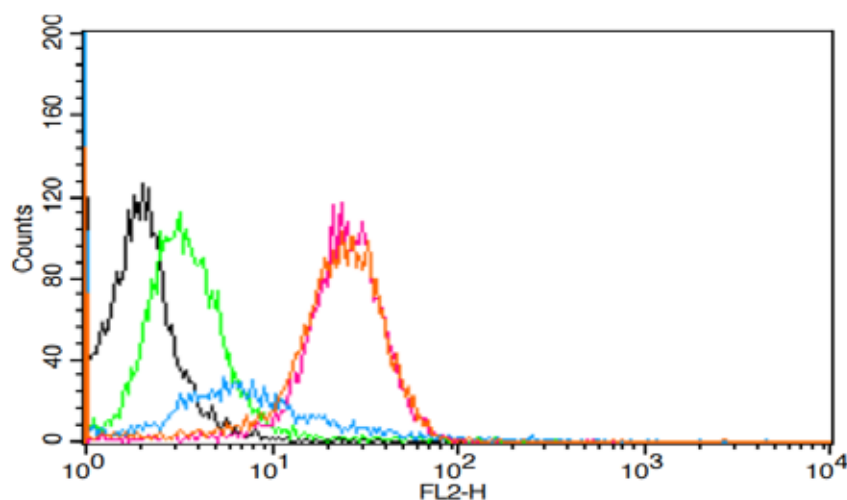


Fig. 4. Effect of PE and CA on the absorption of oxLDL by macrophages: black curve – blank control, red – DMSO+oxLDL, green – DMSO+oxLDL+PE, blue – DMSO+oxLDL+CA

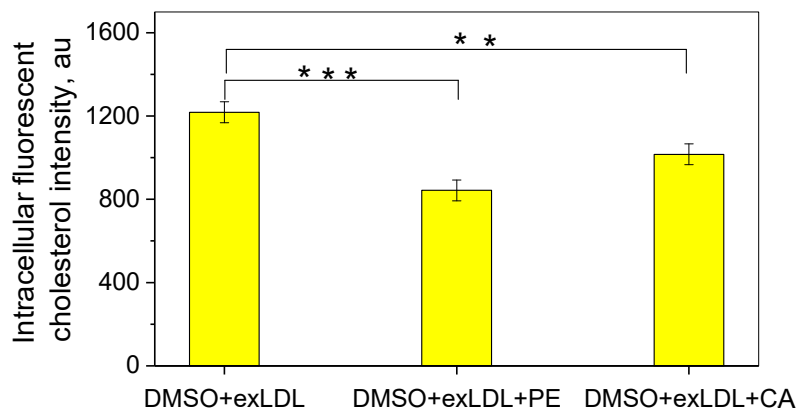


Fig. 5. The intensity of fluorescent cholesterol in the cells of different samples (excitation wavelength 482 nm and emission wavelength 515 nm)

macrophages to foam cells, as shown by labelling foam cells with neutral fat using Oil red O staining. The processes of cholesterol uptake by macrophages were investigated by flow cytometry using fluorescently

labelled cholesterol. PE extract minimises cholesterol deposition in macrophages by inhibiting macrophage phagocytosis of cholesterol while promoting the effect of intracellular cholesterol outflux.

BIBLIOGRAPHY

1. Gupta K.K., Ali S., Sanghera R.S. Pharmacological Options in Atherosclerosis: A Review of the Existing Evidence. *Cardiology and Therapy*. 2019. Vol. 8. № 1. P. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0123-0>.
2. Bergheanu S. C., Bodde M.C., Jukema J.W. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Heart Journal*. 2017. Vol. 25. P. 231–242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>.
3. Song L., Zhang J., Lai R., Li Q., Ju J., Xu, H. Chinese Herbal Medicines and Active Metabolites: Potential Antioxidant Treatments for Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Vol. 12. P. 675999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.675999>.
4. Zhi W., Liu Y., Wang X., Zhang H. Recent advances of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Journal of Ethnopharmacology*. 2023. Vol. 301. P. 115749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115749>.
5. Wang C., Niimi M., Watanabe T., Wang Y., Liang J., Fan J. Treatment of atherosclerosis by traditional Chinese medicine: Questions and quandaries. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 277. P. 136–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.039>.
6. Pawelzik S.-C., Bäck M. Eastern Remedies for Western-type diet induced atherosclerosis. *Annals of Translational Medicine*. 2020. Vol. 8. № 6. P. 258. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.39>.
7. Zhou Y.X., Wang S.J., Li Y., Xia W., Meng X.Y., Peng C., Zhang H. Evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of the ethanol extract from *Speranskia tuberculata*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2015. Vol. 12. № 3. P. 49–54. DOI: <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v12i3.6>.
8. Kim G., Gan R.-Y., Zhang D., Farha A.K., Habimana O., Mavumengwana V., Li H.-B., Wang X.-H., Corke H. Large-Scale Screening of 239 Traditional Chinese Medicinal Plant Extracts for Their Antibacterial Activities against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and Cytotoxic Activities. *Pathogens*. 2020. Vol. 9. № 3. P. 185. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030185>.
9. Zeyuan Sun, Derkach T.M. Biologically active compounds in the extracts from the *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill herb and their effect on the viability of cancer cells of five different lines. *Pharmaceutical Review*. 2024. №1. P. 23–34. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.1.14441>.
10. Wang Y., Kaur G., Kumar M., Kushwah A.S., Kabra A., Kainth R. Caffeic Acid Prevents Vascular Oxidative Stress and Atherosclerosis against Atherosclerogenic Diet in Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022. P. 8913926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8913926>.
11. Sun R., Wu T., Xing S., Wei S., Bielicki J.K., Pan X., Zhou M., Chen J. Caffeic acid protects against atherosclerotic lesions and cognitive decline in ApoE^{−/−} mice. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2023. Vol. 151. № 2. P. 110–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.12.006>.
12. Pavlíková N. Caffeic Acid and Diseases—Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. № 1. P. 588. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010588>

REFERENCES

1. Gupta, K. K., Ali, S. & Sanghera, R. S. (2019). Pharmacological Options in Atherosclerosis: A Review of the Existing Evidence. *Cardiology and Therapy*, 8(1), 5–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-018-0123-0>.
2. Bergheanu, S. C., Bodde, M. C. & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. *Netherlands Heart Journal*, 25, 231–242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>.
3. Song, L., Zhang, J., Lai, R., Li, Q., Ju, J. & Xu, H. (2021). Chinese Herbal Medicines and Active Metabolites: Potential Antioxidant Treatments for Atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 675999. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.675999>.
4. Zhi, W., Liu, Y., Wang, X. & Zhang, H. (2023). Recent advances of traditional Chinese medicine for the prevention and treatment of atherosclerosis. *Journal of Ethnopharmacology*, 301, 115749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115749>.
5. Wang, C., Niimi, M., Watanabe, T., Wang, Y., Liang, J. & Fan, J. (2018). Treatment of atherosclerosis by traditional Chinese medicine: Questions and quandaries. *Atherosclerosis*, 277, 136–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.039>.
6. Pawelzik, S.-C. & Bäck, M. (2020). Eastern Remedies for Western-type diet induced atherosclerosis. *Annals of Translational Medicine*, 8(6), 258. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.39>.
7. Zhou, Y. X., Wang, S. J., Li, Y., Xia, W., Meng, X. Y., Peng, C. & Zhang, H. (2015). Evaluation of analgesic, anti-inflammatory and antipyretic activities of the ethanol extract from *Speranskia tuberculata*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 12(3), 49–54. DOI: <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v12i3.6>.
8. Kim, G., Gan, R.-Y., Zhang, D., Farha, A. K., Habimana, O., Mavumengwana, V., Li, H.-B., Wang, X.-H. & Corke, H. (2020). Large-Scale Screening of 239 Traditional Chinese Medicinal Plant Extracts for Their Antibacterial Activities against

Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* and Cytotoxic Activities. *Pathogens*, 9(3), 185. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030185>.

9. Zeyuan Sun & Derkach, T. M. (2024). Biologically active compounds in the extracts from the *Speranskia Tuberculata* (Bunge) Baill herb and their effect on the viability of cancer cells of five different lines. *Pharmaceutical Review*, №1, 23–34. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.1.14441>.

10. Wang, Y., Kaur, G., Kumar, M., Kushwah, A. S., Kabra, A. & Kainth, R. (2022). Caffeic Acid Prevents Vascular Oxidative Stress and Atherosclerosis against Atherosclerogenic Diet in Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 8913926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/8913926>.

11. Sun, R., Wu, T., Xing, S., Wei, S., Bielicki, J. K., Pan, X., Zhou, M. & Chen, J. (2023). Caffeic acid protects against atherosclerotic lesions and cognitive decline in ApoE^{-/-} mice. *Journal of Pharmacological Sciences*, 151(2), 110–118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2022.12.006>.

12. Pavlíková, N. (2023). Caffeic Acid and Diseases—Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 588. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24010588>.

УДК 615.28. 615.45

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.19>

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ДОКСИЦИКЛІНУ В ПРОБЛЕМАТИЦІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Токменко Інна Ігорівна,кандидат хімічних наук, доцент,
доцент кафедри фармаціїНаціонального університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ORCID: 0000-0002-8796-8457**Гетало Ольга Володимирівна,**

кандидат фармацевтичних наук, доцент,

доцент кафедри фармацевтичної технології та біофармації

Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
ORCID: 0000-0003-1768-611X**Салій Олена Олександрівна,**

кандидат фармацевтичних наук, доцент,

доцент кафедри промислової фармації

Київського національного університету технологій та дизайну
ORCID: 0000-0001-7103-2083

Антибіотикорезистентність, тобто стійкість бактерій до певних антибіотиків, стає надзвичайно важливою проблемою сучасності. Оскільки наслідки безвідповідального ставлення до приймання антимікробних препаратів можуть бути непередбачуваними та надзвичайно складними. Водночас створення нових препаратів є трудомістким та дороговартісним процесом, тому одним із шляхів вирішення цієї проблематики є застосування вже вивчених антибіотиків зі збереженою активністю, що показали свою результативність і не мають поширеної резистентності, одним з представників яких є доксициклін. На сьогодні відповідно до Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою» доксициклін пропонується застосовувати для лікування пацієнтів із неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів, спричиненою MRSA; з інфекційними хворобами кісток та/або суглобів; у разі захворювання дихальних шляхів (у тому числі ЛОР-органів), що спричинене MRSA, легкого або середнього ступеня тяжкості, хоча численні наукові дослідження продемонстрували перспективність цього препарату в лікуванні нових бактеріальних захворювань, а також комбінованому лікуванні COVID-19. Особливо ефективним, як показали дослідження, в лікуванні цього захворювання є комбінація доксицикліну з колхіцином або івермектином. Аналіз асортименту лікарських засобів на основі доксицикліну показав, що на фармацевтичному ринку України такі препарати представлені лише двома лікарськими формами, таблетками та капсулами і лише в одному дозуванні, 100 мг. Водночас, наприклад, у Великій Британії зареєстровані таблетки та капсули доксицикліну в дозуваннях: 20 мг, 40 мг, 50 мг, 100 мг. Крім того, з'ясована наявність доксицикліну в інших лікарських формах, наприклад парентеральних, суспензіях для внутрішнього застосування, сиропах, на фармацевтичних ринках інших країн. Тому важливим є розробка та виробництво на території України препаратів на основі доксицикліну з іншим дозуванням і лікарською формою (аерозолі, гелі-емульсії, трансдермальні пластирі та ін.), оскільки цей препарат належить до засобів широкого спектра дії, який ще не має поширеної резистентності.

Ключові слова: доксицикліну хіклат, антибіотики, антибіотикорезистентність, COVID-19, SARS-CoV-2.

Inna Tokmenko, Olga Getalo, Olena Saliy. Prospects of the use of doxycycline for the antibiotic resistance

Antibiotic resistance, i.e. the resistance of bacteria to certain antibiotics, has become an extremely important problem nowadays. Because the consequences of an irresponsible attitude to taking antimicrobial drugs can be unpredictable and extremely complex. At the same time, the development of new drugs is a time-consuming and expensive process, therefore one of the ways to solve this problem is the use of already studied antibiotics with preserved activity, which have shown their effectiveness and do not have widespread resistance, one of the representatives of which is doxycycline. Currently, according to the Standard of Medical Care "Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes", doxycycline is recommended for the treatment of patients with uncomplicated lower urinary tract infection caused by MRSA; with infectious diseases of bones and/or joints; in respiratory tract disease (including ENT organs) caused by MRSA with a mild or moderate degree of severity, although numerous scientific studies have demonstrated the promise of this drug in the treatment of new bacterial diseases, as well as in the combined treatment of

COVID-19. Studies have shown that the combination of doxycycline with colchicine or ivermectin is especially effective in the treatment of this disease. Analysis of the assortment of doxycycline-based drugs showed that on the pharmaceutical market of Ukraine, such drugs are represented in only two dosage forms, tablets and capsules, and in only one dosage, 100 mg. At the same time, for example, in Great Britain, doxycycline tablets and capsules are registered in dosages: 20 mg, 40 mg, 50 mg, 100 mg. In addition, the presence of doxycycline in other medicinal forms, such as parenteral, suspensions for internal use, syrups on the pharmaceutical markets of other countries, was found out. Therefore, it is important to develop and manufacture in Ukraine drugs based on doxycycline with a different dosage and dosage form (aerosols, gel-emulsions, transdermal patches, etc.), since this drug is a broad-spectrum drug that does not yet have widespread resistance.

Key words: doxycycline hyclate, antibiotics, antibiotic resistance, COVID-19, SARS-CoV-2.

Вступ. Проблема антибіотикорезистентності з кожним роком стає все гострішою для всього світу, і Україна не є винятком. Статистичні дані, оприлюднені ВООЗ, засвідчують серйозність цієї проблематики, оскільки щороку помирає близько 700 тисяч пацієнтів у світі від резистентних до антибіотиків інфекцій. І якщо не змінити підходи до застосування та відпуску даних лікарських засобів, то, за прогнозами експертів ВООЗ, уже до 2050 року число загинувших пацієнтів через антибіотикорезистентність збільшиться до 10 мільйонів на рік. Основною причиною виникнення такої складної ситуації визначають безконтрольне застосування антибактеріальних препаратів пацієнтами без призначення лікаря [1]. Особливо гостро стала відчутною дана проблематика через нераціональне використання антибіотиків під час пандемії COVID-19. Навіть незважаючи на те, що антибіотики не лікують COVID-19, їх використовували через невизначеність у початковій діагностиці для пацієнтів із респіраторним захворюванням та через занепокоєння, що у хворих з підтвердженим COVID-19 відбудеться приєднання бактеріальної коінфекції або вторинної інфекції [2]. Не враховуючи навіть той факт, що частка пацієнтів із бактеріальною інфекцією серед хворих на COVID-19 поза відділенням інтенсивної терапії становила менше за 10% [3, 4], рівень призначення антибіотиків пацієнтам із діагностованим COVID-19 вражає своєю величиною – за даними, наведеними Б. Ж. Ленгфордом та ін. [5] становив приблизно 75%. Цією науковою групою було проаналізовано 28 досліджень із різних країн, які охопили 35 263 пацієнта, серед яких 30 623 було призначено лікування із застосуванням антимікробних засобів. Відповідно до проведених ними досліджень [5] найпоширенішими класами призначених антибіотиків були (рис. 1) фторхінолони, макроліди, β -лактамі антибіотики з інгібіторами β -лактамази та цефалоспорины, тоді як карбапенеми та тетрацикліни користувалися меншою популярністю. Хоча безпосередньо препарати тетрациклінового ряду, а саме доксициклін, належать до антибіотиків

зі збереженою активністю, що показали свою результативність і не мають поширеної резистентності.

Аналогічна ситуація спостерігалася і на території України. Так, Денис Кирсанов [6] у своїй роботі описав, як вплинула пандемія COVID-19 на фармацевтичний ринок України протягом першого 41 тижня з початку оголошення загальнонаціонального карантину. Як видно з наведеної в роботі динаміки обсягів аптечного продажу лікарських засобів за вказаний період, найбільше споживачі купували саме антибактеріальні засоби системного застосування. На другому місці за попитом виявилися протизапальні та протиревматичні засоби, а трійку лідерів замикають анальгетики. Якщо більш уважніше розглянути дані про антимікробні засоби, які найбільше купували українці, то на першому місці виявився препарат – азитроміцин (який належить до групи макролідів), на другому місці – цефтриаксон (β -лактамний антибіотик) і трійку лідерів замикає левофлоксацин (фторхінолон). Отже, наведені дані для України повністю збігаються зі світовою тенденцією. Тож у сучасну епоху стримування витрат споживачів на лікарські засоби особливо актуальним є перегляд старих недорогих анти-

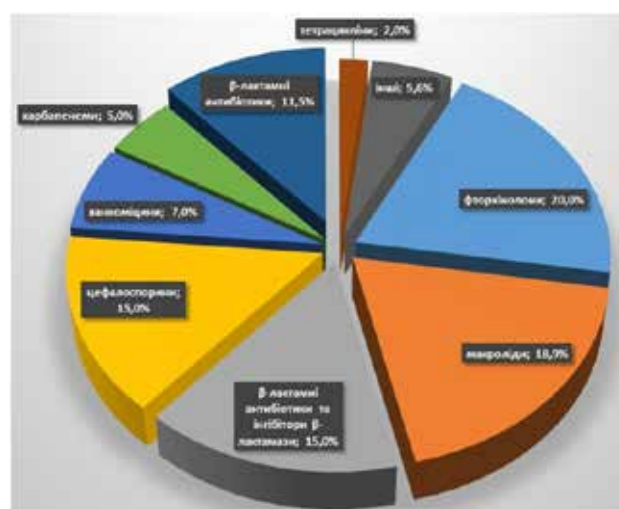


Рис. 1. Призначення антибіотиків пацієнтам з COVID-19

біотиків, щоб заново дослідити їхню роль перед загрозою появи резистентних мікроорганізмів.

Тому **метою цього дослідження** є здійснення аналізу даних про можливості й перспективи застосування доксицикліну у фармації як шляху для подолання проблематики антибіотикорезистентності, а також здійснення порівняльного аналізу асортименту лікарських засобів на основі доксицикліну на фармацевтичному ринку України та Великобританії.

Завдання. Проаналізувати публікації вітчизняних і зарубіжних науковців щодо проведених досліджень лікування хворих на COVID-19 із використанням антибіотиків. З'ясувати вплив на організм доксицикліну як монопрепарату, так і в комбінованій терапії для лікування пацієнтів з COVID-19. Визначити основні лікарські форми й дози доксицикліну в Україні та порівняти із фармацевтичним ринком Великої Британії. Виявити перспективи розробки нових лікарських форм доксицикліну та дозування для застосування на ринку України.

Методи дослідження. Дослідження проводили на основі даних публікацій вітчизняних і зарубіжних вчених, даних державного реєстру лікарських засобів України, The Electronic Medicines Compendium (EMC), наказів МОЗ України, статистичних даних сайту Worldometers щодо стану захворюваності на COVID-19 у світі. У роботі були використані такі методи, як інформаційний пошук, узагальнення, систематизація, порівняльний і контент-аналіз.

Результати дослідження. Доксициклін (альфа-6-дезокситетрациклін), що є напівсинтетичним аналогом окситетрацикліну і належить до групи тетрациклінових антибіотиків, давно використовується в клінічній практиці, починаючи ще з 1967 року. Особливістю цього антимікробного засобу є те, що він має ряд доведених переваг порівняно з іншими тетрацикліновими антибіотиками, а саме можливість до покращеного всмоктування в разі перорального приймання (майже 93%), подовжений період напіввиведення із сироватки крові (20–24 години, що дає змогу збільшити ефективність за мінімальних доз), добру переносимість організмом пацієнта та широкий спектр дії [7] (активність проти дуже широкого спектра грампозитивних, грамнегативних і «атипових» бактерій та проти кількох важливих потенційних бойових біологічних агентів: *Bacillus anthracis* (сибірської виразки), *Yersinia pestis* (чуми), *Francisella tularensis* (туляремії), *Coxiella burnetii* (лихоманки Ку) і *Brucella sp* (бруцельозу) [8]).

Відповідно до Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою» [9], затвердженого МОЗ України наказом № 1513 від 23.08.2023, доксициклін пропонується застосовувати для лікування пацієнтів із неускладненою інфекцією нижніх сечових шляхів, спричиненою MRSA; з інфекційними хворобами кісток та/або суглобів; у разі захворювання дихальних шляхів (у тому числі ЛОР-органів), що спричинене MRSA, легкого або середнього ступеня тяжкості. Водночас наукові дослідження останніх років свідчать про перспективність застосування доксицикліну і в інших випадках: наприклад, під час комбінованої терапії в лікуванні COVID-19, що дає можливість для розширення терапевтичного застосування цього препарату. Так, наприклад, М. Жендро та ін [10] дослідили активність доксицикліну *in vitro* проти клінічно ізолюваного штаму SARS-CoV-2 та порівняли її з активністю хлорохіну. За даними, отриманими цими дослідниками, було підтверджено, що доксициклін має високу антивірусну активність проти SARS-CoV-2 в дослідженнях *in vitro* на клітинах Vero E6, інфікованих клінічно ізолюваним штамом SARS-CoV-2 (IHUMI-3) із середньою ефективною концентрацією (EC_{50}) $4,5 \pm 2,9$ мкМ. Було показано, що доксициклін взаємодіє як із проникненням SARS-CoV-2, так і в разі реплікації після проникнення вірусу. Крім того, важливою характеристикою доксицикліну є здатність проявляти не тільки протівірусну активність *in vitro* проти SARS-CoV-2, а й протизапальну дію шляхом зниження експресії різних протизапальних цитокінів.

Завдяки тому, що доксициклін має кілька потенційних механізмів дії, а саме: здатний інгібувати металопротеїнази (MMP-9, яка потрібна для початкового проникнення вірусу всередину), пригнічувати інтерлейкін (IL-6), допомагає транспортувати цинк внутрішньоклітинно (підвищення клітинної концентрації цинку пригнічує реплікацію коронавірусу), пригнічує транскрипційний фактор NF- κ B (знижує ризик проникнення вірусу через пряме пригнічення рецептора клітинної поверхні DPP4 і зменшує гіперактивну відповідь після інфекції), пригнічує експресію CD147/EMMPRIN, він може застосовуватися для лікування або пом'якшення наслідків інфекції COVID-19. З огляду на це Пол А. Сйтс та ін. [11] провели дослідження впливу дії доксицикліну під час лікування чотирьох пацієнтів із діагностованим COVID-19, у яких був високий ризик захво-

рювання легень. Ці пацієнти проходили курс лікування доксицикліном протягом 5–14 днів, причому у їх лікуванні супутньо не застосовувалися будь-які інші антибіотики, противірусні засоби, протималарійні препарати, добавки цинку або інші засоби. У наведених дослідниками звітах показано, що всі пацієнти відчули покращення та/або легкий клінічний перебіг через вживання доксицикліну під час лікування.

Також описані численні дослідження про застосування комбінованої терапії за участю доксицикліну в лікуванні COVID-19. Одним із таких досліджень є робота Аль-Курайші та ін. [12], які проводили лікування п'яти пацієнтів із гострим ураженням легень унаслідок інфекції COVID-19. Під час лікування пацієнти вживали доксициклін (100 мг/добу) протягом першого тижня лікування та доксициклін (100 мг/добу) плюс колхіцин (1 мг/добу) протягом другого тижня. Під час лікування не застосовувалися жодні інші антибіотики або будь-які препарати, які вважаються корисними в разі пневмонії COVID-19. Після лікування протягом першого тижня в пацієнтів спостерігалися легкі клінічні та лабораторні покращення, але ще була наявна позитивна RT-PCR. Наприкінці другого тижня вже були наявні значні клінічні та лабораторні покращення з негативним RT-PCR.

Існують і інші дослідження, які продемонстрували значний ефект у лікуванні COVID-19 доксицикліном в комбінації, наприклад, з івермектином. Так, Реаз Махмуд та ін. [13] провели рандомізоване сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 400 пацієнтів із легкими та помірними симптомами COVID-19. Усі пацієнти були випадково розподілені на дві групи по 200 осіб. Група лікування отримувала разову дозу івермектину 12 мг і доксицикліну 100 мг двічі на день протягом 5 днів додатково до стандартного лікування. А група плацебо – лише стандартне лікування. Стандартне лікування передбачало призначення парацетамолу, антигістамінних препаратів, засобів, що пригнічують кашель, вітамінів і деяких інших препаратів для лікування супутніх захворювань. Результати дослідження показали, що пацієнти, які отримували лікування івермектином у поєднанні з доксицикліном, одужали раніше, ніж ті, хто отримував плацебо, та мали меншу ймовірність прогресування серйозного перебігу захворювання. Такий самий ефект отримали у своїй роботі науковці на чолі з М. Т. Аламом [14], у дослідженні яких взяли участь 100 пацієнтів із діагностованим COVID-19. Під час свого експерименту вони відзначили, що в разі комбінова-

ного лікування COVID-19 доксицикліном з івермектином симптоми захворювання покращилися вже після 72 годин, а одужування наставало протягом 4–18 днів. У своїй статті П. С. С. Гупта та М. К. Рана переконують, що комбінація препаратів доксицикліну з фамотидином та івермектином є ефективною терапією у лікуванні COVID-19.

У науковій роботі А. Malek та ін. [15] довели перспективність застосування доксицикліну в комбінованій терапії з гідроксихлорохіном або ремдесивіром у лікуванні COVID-19. Дослідники наголошують на унікальності доксицикліну, оскільки він виявляє протизапальну дію разом із противірусною активністю *in vitro* проти кількох РНК-вірусів. Отже, застосування доксицикліну в комбінованій терапії у лікуванні коронавірусної хвороби COVID-19 має ряд переваг, оскільки він забезпечує захист від атипової бактеріальної пневмонії (*Mycoplasma pneumoniae* та *Staphylococcus aureus*) і допомагає полегшити наслідки перенесеного захворювання для легень пацієнта.

У своїй публікації Л. Наредмакумар та ін. [16] наголошують на позитивному ефекті перепрофілювання існуючих препаратів (доксицикліну) з погляду економічних витрат та часу під час кризових ситуацій, таких як пандемія COVID-19, оскільки побічна й терапевтична дія таких препаратів вже вивчена і потрібно буде менше затрат і часу на клінічні дослідження стосовно використання їх для нових захворювань.

Який же асортимент лікарських засобів на основі доксицикліну пропонує фармацевтичний ринок України? На сьогодні (станом на 1 березня 2024 року) в Державному реєстрі лікарських засобів України [17] (таблиця 1) зареєстровано 5 лікарських засобів, які у своєму складі мають доксициклін. Як видно з даних, наведених у таблиці 1, серед п'яти лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, три виробляються національними виробниками, а два – іноземного виробництва. Також усі лікарські засоби, які зареєстровані в Україні, мають дозування 100 мг.

Після порівняння асортименту українського фармацевтичного ринку з асортиментом у Великій Британії стає зрозумілим, що ринок України досить забезпечений препаратами доксицикліну. Так, за даними Electronic Medicines Compendium (ЕМС) [18], на фармацевтичному ринку Великої Британії наявні також 5 лікарських засобів на основі доксицикліну (таблиця 2).

Але під час порівняння сегмента препаратів на основі доксицикліну на фармацевтичному ринку України та Великої Британії перше, на

Таблиця 1

Лікарські засоби зареєстровані в Україні на основі доксицикліну [17]

Назва	Лікарська форма	Виробник	Дата реєстрації
Доксициклін-Дарниця	капсули	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	03.01.2018
Доксицикліну гідрохлорид	капсули	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна	03.04.2019
Доксициклін	капсули	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»», Україна	17.12.2019
Доксициклін- Тева	таблетки	«Меркле ГмбХ», Німеччина	28.04.2021
Юнідокс Солютаб	таблетки, що диспергуються	«Астеллас Фарма Юрол Б.В.», Нідерланди	29.07.2022

Таблиця 2

Лікарські засоби, зареєстровані у Великій Британії, на основі доксицикліну [18]

Назва	Лікарська форма	Виробник
Доксициклін 100 мг	капсули	Sovereign Medical
Доксициклін 50 мг	капсули	Sovereign Medical
Efracea 40 мг	тверді капсули з модифікованим вивільненням	Galderma (U.K)
Periostat 20 мг	таблетки вкриті оболонкою	Alliance Pharmaceuticals
Vibramycin-D 100 мг	таблетки, що диспергуються	Pfizer Limited

що звертаєш увагу, це те, що всі препарати, які наявні в Україні, мають дозування 100 мг, тоді як на ринку Великої Британії спостерігається різноманіття, що дає можливість певної гнучкості й модифікації у їх застосуванні.

Іншим недоліком українського сегмента препаратів з доксицикліну є те, що наявні лише препарати у вигляді таблеток і капсул, тоді як у своїй роботі О. Салій та ін. [19] продемонстрували перспективи доксицикліну в розробці нових лікарських форм за допомогою модифікації доксицикліну хіклату. Прикладами таких нових форм виступають аерозолі, імпланти, гелі, ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Так, напри-

клад, гель на основі доксицикліну є надзвичайно ефективним засобом для лікування шкірних інфекцій, а вагінальний шлях введення доксицикліну застосовується для комплексної терапії уrogenітальних інфекцій, препарати доксицикліну у формі мазі мають великий потенціал як лікарські засоби для більш швидшого загоєння ран [20]. Тому саме у вигляді таких нових форм, як продемонстрували дослідники, препарати доксицикліну мають найбільшу ефективність і перспективність.

Також, на жаль, як наведено в таблиці 3, усі українські виробники готових лікарських засобів на основі доксицикліну використовують суб-

Таблиця 3

Субстанції доксицикліну хіклату, зареєстровані в [17]

Назва	Лікарська форма	Виробник	Заявник
Доксицикліну хіклат	порошок (субстанція)	«Янгджоу Ліберті Фармасьютікал Ко», ЛТД, Китай	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»», Україна
Доксицикліну хіклат	кристалічний порошок (субстанція)	«Кайфенг Фармас'ютікал (Гроул) Ко», ЛТД, Китай	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
Доксицикліну хіклат	кристалічний порошок (субстанція)	«Хебей Донгфенг Фармасьютікал Ко», ЛТД, Китай	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», Україна

станцію доксицикліну хіклату не українського виробництва, а китайського. І хоча держава регулює контроль якості даних субстанцій, для економічного розвитку країни є важливим налагодити виробництво такого лікарського засобу, як доксициклін, який, як показано, має широкий спектр дії, включно зі стадією українського виробництва субстанції доксицикліну хіклату.

Висновки:

1. Неконтрольоване використання антибіотиків серед населення та пацієнтів із COVID-19 загрожує сприянню антимікробної резистентності (AMR). Попри те, що антибіотики не лікують COVID-19, їх переважно використовують через невпевненість у першопочатковому діагнозі в пацієнтів із респіраторними захворюваннями та через хвилювання щодо бактеріальної коінфекції або вторинної інфекції у пацієнтів із підтвердженим COVID-19, через що погіршується проблематика антибіотикорезистентності у світі загалом і в Україні зокрема.

2. Доксициклін має добру переносимість і широкий спектр дії. Порівняно з іншими тетрацикліновими антибіотиками для перорального вживання можна зазначити такі переваги, як всмоктування 93% та період напіввиведення 20–24 години. Відповідно до Стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною і профілактичною метою» його радять призначати за наявності інфекцій нижніх сечових шляхів; інфекційних захворювань кісток та/або суглобів; інфекцій дихальних шляхів, спричинених MRSA, легкого або середнього ступеня тяжкості.

3. Науковими дослідженнями показано, що доксициклін проявляє протівірусну активність *in vitro* проти SARS-CoV-2 та протизапальну дію, тому може застосовуватися для лікування або пом'якшення наслідків інфекції COVID-19.

4. Комбінація доксицикліну з івермектином у комбінованому лікуванні COVID-19 покращує симптоми захворювання після 72 годин, одужування пацієнта відбувається в період 4–18 днів. Комбінація препаратів доксицикліну з фамотидином та івермектином є ефективною терапією у лікуванні COVID-19. Також доведено перспективність застосування доксицикліну в комбінованій терапії з гідроксихлорохіном або ремдесивіром у лікуванні COVID-19.

5. Побічна та терапевтична дія доксицикліну вже вивчена, тому затрати на клінічні дослідження для його використання в лікуванні нових захворювань у часовому вимірі будуть значно менші. Цінова політика порівняно з іншими антибіотиками позитивно вплине на доступність препарату для населення країни.

6. На українському ринку препаратів доксициклін представлено тільки двома лікарськими формами: таблетки та капсули. При цьому слід звернути увагу, що препарат є в одному дозуванні – 100 мг. Оскільки доксициклін належить до засобів широкого спектра дії, на який відсутня поширена антибіотикорезистентність, цей препарат має значні перспективи щодо пошуку й розробки інших дозувань і лікарських форм, як-от аерозолі, імпланти, ліофілізат для розчину для ін'єкцій, мазі, гелі-емульсії, дентикапи, букальні плівки, ранові пов'язки, плівки (гідрогелеві, бактеріальні), трансдермальні пластирі й інше.

ЛІТЕРАТУРА

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022. Vol. 399. P. 629–655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
2. Langford B.J., Soucy J.R., Leung V., So M., Kwan A.T.H., Portnoff J.S., Bertagnolio S., Raybardhan S., Mac Fadden D.R., Daneman N. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023. V. 29 (3). P. 302–309. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., Mac Fadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020. V. 26 (12). P. 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
4. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T., Leung F., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R., Soucy J.R. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect*. 2022. V. 28 (4). P. 491–501. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.008.
5. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021. V. 27 (4). P. 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
6. Кірсанов Д. Вплив пандемії COVID-19 на фармринок. *Аптека.ua* : вебсайт. 2021. URL: <https://www.apteka.ua/article/615423>.
7. Holmes N.E., Charles P.G.P. Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Clinical Medicine Therapeutics*. 2009. V. 1. P. 471–482. DOI: 10.4137/CMT.S2035.

8. Brouillard J.E., Terriff C.M., Tofen A., Garrison M.W. Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy*. 2006. V. 26 (1). P. 3–14. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.2006.26.1.3>.
9. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» : наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>.
10. Gendrot M., Andreani J., Jardot P., Hutter S., Delandre O., Boxberger M., Mosnier J., Le Bideau M., Duflet I., Fonta . et al. In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules*. 2020. V. 25. P. 5064. DOI: 10.3390/molecules25215064.
11. Yates P.A., Newman S.A., Oshry L.J., Glassman R.H., Leone A.M., Reichel E. Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2020. V. 14. DOI: 10.1177/1753466620951053.
12. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusty N., Cruz-Martins N., El-Saber Batiha G. Sequential doxycycline and colchicine combination therapy in Covid-19: The salutary effects. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021. V. 67. P. 102008. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102008.
13. Mahmud R., Rahman Md.M., Alam I. et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research*. 2021. V. 49 (5). DOI: 10.1177/03000605211013550.
14. Alam M.T., Murshed R., Bhiuyan E., Saber S., Alam R.F., Robin R.C. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. *J. Bangladesh Coll. Phys. Surg*. 2020. V. 38. P. 10–15. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512>.
15. Malek A.E., Granwehr B.P., Kontoyiannis D.P. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *ID Cases*. 2020. V. 21. P. e00864. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00864.
16. Narendrakumar L., Joseph I., Thomas S. Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021. V. 19 (8). P. 1001–1008. DOI: 10.1080/14787210.2021.1865803.
17. Інформаційно-пошукова система «Державного реєстру лікарських засобів України». URL: <http://www.drllz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>.
18. *The electronic medicines compendium (emc)*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=doxycycline>.
19. Салій О. О., Саченко Є. В., Пальчевська Т. А., Страшний В. В. Сучасні шляхи доставки доксицикліну та перспективи застосування у фармації. *Фармацевтична технологія*. 2022. Т. 77, № 4. С. 50–61. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.06.
20. Saliy O., Popova M., Tarasenko H., Getalo O. Development strategy of novel drug formulations for the delivery of doxycycline in the treatment of wounds of various etiologies. *Eur J Pharm Sci*. 2024 V. 195. 106636 DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106636.

REFERENCES

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. (2022). 399, 629–655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
2. Langford B.J., Soucy J.R., Leung V., So M., Kwan A.T.H., Portnoff J.S., Bertagnolio S., Raybardhan S., Mac Fadden D.R., Daneman N. (2023). Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 29 (3), 302–309. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.
3. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., Mac Fadden D.R., Soucy J.R., Daneman N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.*, 26 (12), 1622–1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
4. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T., Leung F., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R., Soucy J.R. (2022). Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clin Microbiol Infect*, 28 (4), 491–501. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.008.
5. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D., Daneman N., Mac Fadden D.R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 27 (4), 520–531. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
6. Kirsanov, D. (2021). Vplyv pandemii COVID-19 na farmrynok [Impact of the COVID-19 pandemic on the farm market]. *Pharmacy.ua*. URL: <https://www.apteka.ua/article/615423>.
7. Holmes N.E., Charles P.G.P. (2009). Safety and Efficacy Review of Doxycycline. *Clinical Medicine Therapeutics*, 1, 471–482. DOI: 10.4137/CMT.S2035.
8. Brouillard J.E., Terriff C.M., Tofen A., Garrison M.W. (2006). Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy*, 26 (1), 3–14. DOI: <https://doi.org/10.1592/phco.2006.26.1.3>.
9. Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою” [About the approval of the Medical Care Standard “Rational Use of Antibacterial and Antifungal Drugs for Therapeutic and Prophylactic Purposes”]. Nakaz MOZ Ukrainy 23.08.2023 № 1513. URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja>.

standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannya-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju.

10. Gendrot, M., Andreani, J., Jardot, P., Hutter, S., Delandre, O., Boxberger, M., Mosnier, J., Le Bideau, M., Duflot, I., Fonta, I. et al. (2020). In Vitro Antiviral Activity of Doxycycline against SARS-CoV-2. *Molecules*, 25, 5064. DOI: 10.3390/molecules25215064.

11. Yates, P.A., Newman, S.A., Oshry, L.J., Glassman, R.H., Leone, A.M., Reichel E. (2020). Doxycycline treatment of high-risk COVID-19-positive patients with comorbid pulmonary disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 14. DOI: 10.1177/1753466620951053.

12. Al-Kuraishy, H.M., Al-Gareeb, A.I., Qusty, N., Cruz-Martins, N., El-Saber Batiha G. (2021). Sequential doxycycline and colchicine combination therapy in Covid-19: The salutary effects. *Pulm Pharmacol Ther.*, 67, 102008. DOI: 10.1016/j.pupt.2021.102008.

13. Mahmud, R., Rahman, Md.M., Alam, I., et al. (2021). Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research.*, 49 (5). DOI: 10.1177/03000605211013550.

14. Alam, M.T., Murshed, R., Bhiuyan, E., Saber, S., Alam, R.F., Robin, R.C. (2020). A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of ivermectin and doxycycline. *J. Bangladesh Coll. Phys. Surg.*, 38, 10–15. DOI: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47512>.

15. Malek, A.E., Granwehr, B.P., Kontoyiannis, D.P. (2020). Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. *ID Cases*, 21, e00864. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00864.

16. Narendrakumar, L., Joseph, I., Thomas, S. (2021). Potential effectiveness and adverse implications of repurposing doxycycline in COVID-19 treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 19 (8), 1001–1008. DOI: 10.1080/14787210.2021.1865803.

17. Informatsiino-poshukova systema “Derzhavnoho reiestru likarskykh zasobiv Ukrainy” [Information and search system of the State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>.

18. *The Electronic Medicines Compendium (EMC)*. URL: <https://www.medicines.org.uk/emc/search?q=doxycycline>.

19. Saliy, O.O., Sachenko, Y.V., Palchevska, T.A., Strashnyi, V.V. (2022). Suchasni shliakhy dostavky doksytysklinu ta perspektyvy zastosuvannya u farmatsii [Modern ways of doxycycline delivery and prospects of application in pharmacy]. *Pharmaceutical technology*, 77, № 4, 50–61. DOI: 10.32352/0367-3057.4.22.06.

20. Saliy, O., Popova, M., Tarasenko H., Getalo O. (2024). Development strategy of novel drug formulations for the delivery of doxycycline in the treatment of wounds of various etiologies. *Eur J Pharm Sci.*, 195, 106636. DOI: 10.1016/j.ejps.2023.106636.

ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

УДК 615.8:616.8-009.18-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.20>

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ВЕЛИКИХ РУХОВИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ ІЗ ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ ПІД ВПЛИВОМ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Закаляк Наталія Романівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фізичної терапії, ерготерапії та здоров'я

Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка

ORCID: 0000-0002-9550-1961

Фігура Оксана Андріївна,

старший викладач кафедри фізичної терапії, ерготерапії та здоров'я

Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка

ORCID: 0000-0002-5711-0484

Чопик Роман Володимирович,

кандидат педагогічних наук,

доцент кафедри теорії та методики фізичного виховання

Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка

ORCID: 0000-0003-2707-8185

Герасименко Олександр Сергійович,

кандидат наук з фізичного виховання та спорту,

доцент кафедри фізичної терапії, ерготерапії та здоров'я

Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка

Масний Олег Олегович,

викладач кафедри фізичної терапії, ерготерапії та здоров'я

Дрогобицького державного педагогічного університету імені Івана Франка

ORCID: 0009-0005-4314-5925

У статті розглянуто дослідження динаміки великих рухових функцій у дітей із дитячим церебральним паралічем під впливом засобів фізичної терапії. Основним завданням реабілітації хворих на дитячий церебральний параліч є оптимальна адаптація дитини до наявного дефекту за допомогою своєчасної компенсації когнітивних, комунікативних і рухових порушень. У хворих на дитячий церебральний параліч рухові порушення проявляються у вигляді різних синдромів та їх поєднань. **Метою нашого дослідження** було підвищити ефективність фізичної терапії в реабілітації хворих на дитячий церебральний параліч із вираженими руховими порушеннями. Оцінити структурно-функціональні зміни у спастичних м'язах нижніх кінцівок і динаміку великих моторних функцій за шкалою GMFCS у хворих на дитячий церебральний параліч із вираженими руховими порушеннями. **Методи дослідження.** Нами було відібрано для педагогічного експерименту 126 дітей, хворих на ДЦП, із вираженими руховими порушеннями. Виділено три групи: основну групу (ОГ) – 40 хворих, контрольну групу (КГ) – 45 хворих, групу порівняння (ГП) – 41 хворий. Тривалість реабілітації – 21 день. ОГ пацієнтів отримували фізичні вправи, які розвивають м'язову силу, зміцнюють зв'язковий апарат, поліпшують рухливість у суглобах, а також отримували клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії; ГП отримувала фізичні вправи на координацію рухів, стимулюючи нервові центри, крім того, отримували клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії; КГ отримувала комплексне санаторно-курортне лікування, що передбачає клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії. Для динаміки реабілітаційного процесу застосовували тестування до і після курсу реабілітації. **Результати дослідження.** У пацієнтів контрольної групи не виявлено статистично достовірної динаміки в руховому статусі, й позитивної динаміки також не було виявлено за шкалою GMFCS. У ГП статистично достовірно знизилися

прояви спастичності попереочнозмугастої м'язової тканини, збільшився обсяг пасивних рухів у суглобах нижніх кінцівок, але є погіршення показників м'язової сили в антагоністах. Статистично достовірної динаміки за шкалою GMFCS не було виявлено. У ОГ статистично достовірно покращилися показники, що характеризують стійкість під час вставання, повороту, нахилу тулуба, зменшилися розгойдування й нестійкість у фронтальній площині; крокові рухи стали більш симетричними; достовірної динаміки за шкалою GMFCS не було виявлено, проте відзначено підвищення середнього показника.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, спастична диплегія, рухова активність дитини, система класифікації великих моторних функцій, фізична терапія.

Nataliia Zakaliak, Oksana Fihura, Poman Chopyk, Oleksandr Gerasimenko, Oleg Masnyi.
Investigation of the dynamics of large motor functions in children with cerebral palsy under the influence of physical rehabilitation means

*The article deals with the study of the dynamics of large motor functions in children with cerebral palsy under the influence of physical therapy. The main task of rehabilitation of patients with cerebral palsy is the optimal adaptation of the child to the existing defect through timely compensation of cognitive, communicative and motor disorders. In patients with cerebral palsy, motor disorders manifest themselves in the form of various syndromes and their combinations. **The aim of our study** was to increase the effectiveness of physical therapy in the rehabilitation of patients with cerebral palsy with severe motor disorders. To evaluate structural and functional changes in spastic muscles of the lower extremities and the dynamics of gross motor functions according to the GMFCS scale in patients with cerebral palsy with severe motor impairment. **Methods of the study.** We selected 126 children with cerebral palsy with severe motor disorders for the pedagogical experiment. There were three groups: the main group (MG) – 40 patients, the control group (CG) – 45 patients, and the comparison group (CG) – 41 patients. The duration of rehabilitation was 21 days. Patients in the OG received physical exercises that develop muscle strength, strengthen the ligamentous apparatus, improve joint mobility, and in addition received climate balneotherapy, peloid therapy, massage, and methods of hardware physiotherapy; GP received physical exercises for coordination of movements, stimulating nerve centers, in addition to receiving climate balneotherapy, peloid therapy, massage, methods of hardware physiotherapy; KG received comprehensive sanatorium treatment, including climate balneotherapy, peloid therapy, massage, methods of hardware physiotherapy. Testing before and after the rehabilitation course was used to determine the dynamics of the rehabilitation process. **Results of the study.** Patients in the control group did not show statistically significant dynamics in motor status, and no positive dynamics was found on the GMFCS scale. In the GP, the manifestations of spasticity of the transverse striated muscle tissue statistically significantly decreased, the volume of passive movements in the joints of the lower extremities increased, but there is a deterioration in muscle strength in the antagonists. No statistically significant dynamics was found in the GMFCS scale. In OG, statistically significant improvements were observed in indicators characterizing stability during standing, turning, tilting the torso, decreased swaying and instability in the frontal plane; step movements became more symmetrical; no significant dynamics was found on the GMFCS scale, but an increase in the average indicator was noted.*

Key words: cerebral palsy, spastic diplegia, motor activity of a child, gross motor function classification system, physical therapy.

Вступ. Нині дитячий церебральний параліч (ДЦП) превалює у структурі неврологічних захворювань, що призводять до дитячої інвалідності. У всьому світі визначається тенденція зростання захворюваності [1]. Упровадження нових діагностичних і терапевтичних технологій сприяло значному прогресу охорони здоров'я плода та новонародженого.

Розроблені й широко застосовуються в практиці методи інтенсивної терапії новонароджених, які народилися в асфіксії, з внутрішньочерепною травмою, недоношеними або з екстремально низькою масою. Завдяки науковим і практичним досягненням на цей час у багатьох клініках світу виживають 70% дітей, які народилися в терміни від 22-го до 28-го тижнів гестації. Це, зі свого боку, зумовлює збільшення кількості хворих на ДЦП, але призводить до зменшення можливості надання амбулаторного та стаціонарного лікування таких дітей [2].

Основним завданням реабілітації хворих на ДЦП є оптимальна адаптація дитини до наявного

дефекту за допомогою своєчасної компенсації когнітивних, комунікативних і рухових порушень [2, 4, 5, 6]. У хворих на ДЦП рухові порушення проявляються у вигляді різних синдромів та їх поєднань. Патологічний м'язовий тонус призводить до обмеження пасивних і активних рухів у сегментах кінцівок, формування контрактур і деформацій, що обмежує рухову сферу хворого [7, 8].

У літературі не описано методів і способів реабілітації щодо оптимального поєднання різних способів впливу на м'язовий апарат дитини, хворої на ДЦП, з метою розширення її рухових можливостей, що є особливо актуальним для розвитку рухових навичок.

Тому є потреба у вивченні впливу різних методів фізичної терапії хворих на структурно-функціональну активність м'язового апарату нижніх кінцівок, розвиток рухових можливостей хворих на ДЦП зі спастичною диплегією. Це дасть змогу підвищити ефективність реабілітації хворих на ДЦП з вираженими руховими порушеннями.

Існують різні визначення ДЦП. Численні автори у своїх роботах вказують, що рухові розлади у хворих на ДЦП пов'язані з ураженням головного мозку в перинатальний період [9, 10, 11, 12].

Кількість хворих на ДЦП становить у середньому 2,2–3,3 на 1000 новонароджених. Причиною захворювання можуть бути кілька патологічних чинників, як у комбінації, так і можливе виокремлення в окремих випадках провідної причини хвороби. Дія ушкоджувальних чинників безпосередньо залежить від термінів внутрішньоутробного розвитку плода. Найбільш критичними періодами є період імплантації (7–12-й дні), період утворення зачатків органів (3–6-й тижні), період формування плаценти (12-й тиждень), а також 20–24-й тижні вагітності [1, 13]. На думку дослідників, серед чинників, що призводять до розвитку ДЦП, найбільш значущим є асфіксія плода. Антенатальна гіпоксія призводить до трофічної фетоплацентарної недостатності, яка перебігає з порушенням всмоктуваності та засвоєння поживних речовин через плаценту, дефіцитом транспорту кисню, що проявляється синдромом затримки розвитку плода й ушкодженням найуразливіших структур, якою є центральна нервова система.

Внутрішньоутробна інфекція є одним із провідних чинників, що призводять до ризику розвитку ДЦП. Найбільшу увагу слід приділити так званим TORCH інфекціям, як-от токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірус, герпес, які сприяють збільшенню прозапальних факторів, цитокінів в амніотичній рідині, а це призводить до порушення мієлінізації нервових структур головного мозку, загибелі розгалужень дендритів і аксонів та порушення синаптичних зв'язків між структурами головного мозку [14].

Нейрогуморальні зміни, що виникають під час вагітності, можуть призвести до порушення її нормального розвитку й бути причиною патології плода [15]. Останнім часом багато даних про ризик розвитку ДЦП за аутоімунних процесів. Це зумовлено появою в крові вагітної матері антитіл до структур центральної нервової системи та виникненням аутоімунного конфлікту між вагітною матір'ю і плодом [16].

Метою дослідження було підвищити ефективність фізичної терапії в реабілітації хворих на ДЦП з вираженими руховими порушеннями. **Завданнями нашого дослідження** було оцінити вплив фізичної терапії на динаміку рухових порушень у хворих на ДЦП. Оцінити структурно-

функціональні зміни у спастичних м'язах нижніх кінцівок і динаміку великих моторних функцій за шкалою GMFCS у хворих на ДЦП з вираженими руховими порушеннями.

Методи дослідження. Для проведення клінічної частини роботи було відібрано 126 дітей, хворих на ДЦП зі спастичною диплегією. З метою визначення ефективності фізичної терапії хворих на ДЦП з вираженими руховими порушеннями відповідно до принципів рандомізації було виділено три групи: першу – основну групу (ОГ) – становили 40 хворих; друга група – контрольна (КГ) – 45 пацієнтів; третя група порівняння (ГП) – 41 хворий. Тривалість реабілітації – 21 день.

Перша група і третя група отримували фізичну терапію, де основним засобом була активна фізична вправа. Основна група пацієнтів отримувала фізичні вправи, які розвивають м'язову силу, зміцнюють зв'язковий апарат, поліпшують рухливість у суглобах. Група порівняння отримувала фізичні вправи на координацію рухів, стимулюючи нервові центри. Крім того, ОГ і ГП отримували клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії. Друга група, контрольна, отримувала тільки комплексне санаторно-курортне лікування, що передбачає клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії.

Для вирішення поставленої мети й завдань у всіх пацієнтів проводилося клініко-неврологічне обстеження. З метою визначення динаміки реабілітаційного процесу застосовували тестування до і після курсу відновного лікування.

Рухову активність дитини досліджували за системою класифікації великих моторних функцій за наявності церебральних паралічів (Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS) [17, 18, 19]. Усі глобальні моторні функції поділялися на відповідні рівні: рівень 1 – пересуваються самостійно без обмежень; рівень 2 – пересуваються самостійно з обмеженнями; рівень 3 – пересування по рівній поверхні з використанням додаткових пристосувань; рівень 4 – можуть самостійно сидіти, але не можуть ходити, пересування здійснюється в кріслі активного типу; рівень 5 – пересування без сторонньої допомоги неможливе.

Ступінь порушення рівноваги й рухової активності пацієнта вимірювали за шкалою рухової активності та стійкості Тінетті [20]. Під час роботи із субшкалою «Загальна стійкість» оцінювали утримання рівноваги за допомогою або без допомоги рук чи допоміжних засобів, а також

стійкість у разі зміни положення тіла. Під час роботи із субшкалою «Хода» оцінювали швидкість початку рухів, наявність «пропульсій» і «ретропульсій», темп ходьби, стійкість під час ходьби, використання допоміжних засобів. Ступінь порушення ходи (бали): 0–10 – значний; 11–13 – помірний; 14–15 – легкий; 16 – норма.

Ступінь обмеження рухової активності та здатності зберігати рівновагу (бали): 0–20 – значний; 21–33 – помірний; 34–38 – легкий; 39–40 – норма.

Об'єм пасивних рухів у суглобах проводили за допомогою кутоміра [21]. Обмеження пасивних рухів оцінювали за ступенями:

– I ступінь – обсяг пасивних рухів повний (наявність підвищеного м'язового тону, що долається ручною маніпуляцією);

– II ступінь – обмеження обсягу рухів до 50 %;

– III ступінь – обмеження обсягу рухів понад 50%;

– IV ступінь – відсутність рухів у суглобі, зумовлена вираженою зміною кістково-м'язового апарату (артро-остеогенні контрактури).

Для об'єктивізації оцінки м'язової спастичності використовували модифіковану шкалу Ешворта [21]:

– 0 балів – відсутність підвищення м'язового тону (нормотонус);

– 1 бал – незначне підвищення м'язового тону, що проявляється хапанням, напруженням і розслабленням за мінімального опору наприкінці руху, коли уражена частина (частини) тіла здійснює рух у згиначах або розгиначах, абдукторах або аддукторах, зовнішніх і внутрішніх ротаторах, пронаторах і супінаторах;

– 2 бали – підвищення м'язового тону в більшій частині обсягу рухів, проте пасивні рухи не утруднені;

– 3 бали – пасивні рухи ускладнені, значне підвищення м'язового тону;

– 4 бали – ригідне згинальне або розгинальне положення кінцівки.

М'язова сила (ступінь парезу) оцінювалася за 5-бальною шкалою (під час виконання активних рухів і з опором) [21]: 5 балів – нормальна м'язова сила; 4 бали – хворий здійснює активні рухи проти опору лікаря, але сила була знижена; розцінювався як парез легкого ступеня; 3 бали – помірний

парез – хворий здатний піднімати кінцівку, але не проти опору; 2 бали – глибокий парез – рухи можливі тільки у фронтальній площині, подолання сили гравітації неможливе; 1 бал – рухи здійснюються лише пальцями, сегментарний рух кінцівки відсутній; 0 балів – плегія – активні рухи відсутні.

З метою визначення інтенсивності больового фактора, що виникає під час пасивного розтягання м'язового волокна, застосовували шкалу болю (ВАШ) [21]: 0 балів – відсутність болю; від 1 до 3 балів – слабкий біль; 4–6 – помірний біль; 7–9 – сильний біль; 10 балів – виражений больовий синдром.

Ступінь функціонального порушення гігієни пацієнта, одягання, положення кінцівки оцінювали за шкалою інвалідизації (Disability Assessment Scale (DAS) [22] (таблиця 1).

Критеріями порушень були: 0 – немає порушення; 1 – незначне порушення; 2 – виражене порушення; 3 – вкрай виражене порушення (важка інвалідизація).

Отримані дані піддавалися статистичній обробці за допомогою пакета прикладних програм Microsoft Excel 2007. Були застосовані методи варіаційної статистики, а саме варіаційний аналіз усіх досліджуваних параметрів із визначенням середнього значення (M), стандартної помилки середнього (m); достовірність відмінностей між відносними частотами оцінювали за допомогою використання критерію Стюдента.

Результати дослідження. Дитячий церебральний параліч – важке захворювання центральної нервової системи, яке проявляється спастичним парезом або паралічем центрального походження [2]. У більшості випадків встановити точну причину ДЦП складно, дуже часто ураження пов'язане з багатьма факторами. Основні фактори ризику, які підвищують імовірність розвитку церебрального паралічу, наведено в таблиці 2 [1].

Перші передвісники ДЦП можуть проявлятися відразу після народження дитини, а явні ознаки – уже в грудному віці [2]. Основні клінічні симптоми ДЦП – зміна тону м'язів, спазм м'язів, зниження сили м'язів, гіперкінези, поява патологічних рефлексів, підвищення сухожильних рефлексів, розлади координації рухів.

Таблиця 1

Параметри оцінки ступеня інвалідизації за шкалою DAS

Гігієна	Оцінка ступеня мацерації, виразки та/або інфекції в ділянці суглобів; легкість здійснення гігієни
Одягання	Оцінка утруднення або відсутності проблем під час одягання
Положення кінцівки	Оцінка патологічного положення нижньої кінцівки

Таблиця 2

Фактори ризику ДЦП (за Козьявкіним В. І.)

Пренатальні	Натальні	Постнатальні (0–2 роки)
Недоношеність (вік гестації менше ніж 36 тижнів)	Ускладнення вагітності: гестози, кровотечі в третьому триместрі, недостатність шийки матки, недостатність плаценти, багатоплідна вагітність	Інфекції ЦНС (енцефаліт, менінгіт)
Низька (менше за 2500 г) і дуже низька вага (менше за 1500 г) при народженні	Затяжні і важкі пологи, застосування акушерських засобів	Постнатальна гіпоксія
Захворювання і стан матері (епілепсія, гіпертиреоз, TORCH-інфекції, травми, шкідливі звички)	Аномалії передлежання плоду, вагінальні кровотечі під час пологів	Судомний синдром
Інфекції і токсичні впливи на плід	Брадикардія, гіпоксія, асфіксія	Коагулопатії
Ускладнення вагітності: гестози, кровотечі в третьому триместрі, недостатність шийки матки, недостатність плаценти, багатоплідна вагітність	Пологова травма головного і спинного мозку, травма хребта	Черепно-мозкова травма

Середні показники даних клінічного огляду за параметрами спастичності, м'язової сили і ступеня обмеження рухів у суглобах кінцівок наведено в таблиці 3.

Вивчення м'язового тону проводили за модифікованою шкалою Ashwort. Підвищення м'язового тону було діагностоване у всіх пацієнтів (100%) з переважним превалюванням у ниж-

Таблиця 3

Характеристика клінічних симптомів у хворих на ДЦП до початку реабілітації, бали, (М ± m)

Групи хворих на ДЦП	Спастичність	Ступінь обмеження руху	Ступінь парезу м'язів – антагоністів
ОГ (n = 40)	3,28 ± 0,09	3,05 ± 0,1	2,83 ± 0,06
ГП (n = 41)	3,4 ± 0,1	2,98 ± 0,09	2,83 ± 0,08
КГ (n = 45)	3,6 ± 0,2	2,82 ± 0,26	2,76 ± 0,17

ніх кінцівках. Підвищення м'язового тону було в діапазоні від 3 до 4 балів, що розцінювалося як значне підвищення м'язового тону з розвитком вираженого обмеження амплітуди пасивних рухів у сегментах кінцівок.

Наявність постійної спастичності призводила до утруднення під час виконання рухів, супроводжуючись больовим синдромом. Больовий симптом у хворих на ДЦП за пасивного розтягування м'язів за ВАШ становив у середньому $6,19 \pm 0,06$ бала й розцінювався як виражений. Такий високий рівень больових відчуттів був характерний для всіх хворих на ДЦП, включених у дослідження. Наявність больового компонента ускладнювала роботу фахівців, і біль був одним з основних чинників, що перешкоджають ефективній реабілітації.

З метою опису ступеня розвитку локомоторних функцій, обмеження об'єму повсякденних

рухів, а також верифікації тяжкості рухових порушень в обстежених пацієнтів нами використовувалася описова система GMFCS. Вона дала змогу вивчити рухові можливості в різних вікових групах і дати оцінку глобальному моторному розвитку дитини (таблиця 4).

Таблиця 4

Розподіл хворих на ДЦП за віком і ступенем розвитку великих моторних функцій (GMFCS)

Рівень розвитку великих моторних функцій	Хворі на ДЦП (n = 126)
I	0
II	0
III	69
IV	56
V	1
Усього	126

Згідно з наведеними в таблиці даними, середній рівень GMFCS становив $3,48 \pm 0,045$, що характеризувалося грубою затримкою розвитку моторних навичок. Самостійне пересування в усіх хворих на ДЦП зі спастичною диплегією, включених у дослідження, було неможливим. Переважав III і IV рівні. Визначалася динаміка до переходу на IV рівень, що розцінювалося як необхідність постійного супроводу дитини та різко знижене самообслуговування.

Результати аналізу за шкалою інвалідизації (Disability Assessment Scale (DAS)) наведені в таблиці 5.

У хворих на ДЦП було виявлено значний ступінь функціонального порушення гігієни пацієнта, одягання, положення кінцівки. Дитина потребувала постійного догляду батьків або інших людей, що також погіршувало соціально-економічний стан сім'ї, вимагало збільшення матеріальних витрат.

З огляду на постійно діючий патологічний м'язовий тонус, обмеження рухової активності таких пацієнтів і, як наслідок, наростання гіпотрофії сполучнотканинної перебудови м'язів у всіх обстежуваних пацієнтів було виявлено багатокомпонентні комбіновані контрактури.

Під час дослідження рухової сфери пацієнтів оцінювали показники стійкості й утримання рівноваги (таблиця 6).

Згідно з отриманими даними, у пацієнтів різних досліджуваних груп показники порушення рівноваги і стійкості достовірно не відрізнялися. Ступінь порушення рівноваги й рухової активності пацієнтів за шкалою Тінетті становив за субшкалою загальної стійкості $9,45 \pm 0,17$ бала.

Таким чином, ступінь порушення загальної стійкості був значним. Утримання рівноваги у хворих на ДЦП здійснювалося за допомогою рук або

допоміжних засобів. Були порушені можливості вставання, поворотів, нахилів тулуба. Кількість балів за шкалою ходи – $7,49 \pm 0,05$. У хворих на ДЦП були значно ускладнені параметри початку ходьби. Крок був несиметричний, ходьба – переривчастою з коливаннями у всіх площинах, що посилюються з поворотами. Поза тулуба під час ходьби була в положенні «потрійного згинання» й розгинання. Обмеження рухової активності та здатності зберігати рівновагу у хворих на ДЦП зі спастичною диплегією були значними.

Отже, у всіх обстежених хворих на ДЦП були виражені рухові порушення. Сформований руховий стереотип значно ускладнював соціальну адаптацію пацієнтів, необхідний був постійний супровід дитини, догляд сторонніми особами. Реабілітаційні заходи були обмежені больовим синдромом. Таким чином, можливості ефективного лікування рухових порушень були мінімальні.

За результатами педагогічного експерименту з пацієнтами контрольної групи (КГ), з групою порівняння (ГП) та з основною групою (ОГ) ми отримали дані, які далі будуть нами розглядатися.

Динаміка середніх показників клінічних симптомів у хворих на ДЦП після проведеної реабілітації (бали, $(M \pm m)$) у контрольній групі. Після проведеного курсу санаторно-курортної реабілітації (що передбачає клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії) не виявлено статистично достовірної динаміки в руховому статусі пацієнтів контрольної групи ($p > 0,05$): спастичність – $3,16 \pm 0,2$ і $3,13 \pm 0,18$; ступінь обмеження руху – $2,82 \pm 0,26$ і $2,76 \pm 0,26$; ступінь парезу м'язів-антагоністів – $2,76 \pm 0,17$ і $2,87 \pm 0,13$ (до початку і після реабілітації).

Больовий симптом у хворих на ДЦП обмежував проведення реабілітаційних заходів і, як наслі-

Таблиця 5

Ступінь інвалідизації хворих на ДЦП зі спастичною диплегією, $(M \pm m)$

Показники	Бали		
	ОГ (n = 40)	ГП (n = 41)	КГ (n = 45)
Гігієна	$2,75 \pm 0,08$	$2,63 \pm 0,08$	$2,71 \pm 0,08$
Одягання	$2,70 \pm 0,07$	$2,66 \pm 0,07$	$2,58 \pm 0,07$
Положення кінцівки	$2,73 \pm 0,07$	$2,61 \pm 0,08$	$2,67 \pm 0,07$

Таблиця 6

Характеристика рухів у хворих на ДЦП зі спастичною диплегією (шкала Тінетті), $(M \pm m)$

Загальна стійкість (бали)			
Шкала Тінетті	ОГ (n = 40)	ГП (n = 41)	КГ (n = 45)
Сумарний бал за субшкалою «Загальна стійкість»	$9,53 \pm 0,16$	$9,12 \pm 0,2$	$9,69 \pm 0,17$
Сумарний бал за субшкалою «Хода»	$7,45 \pm 0,13$	$7,59 \pm 0,16$	$7,44 \pm 0,15$

док, знижував реабілітаційний потенціал. Рівень больових відчуттів у пацієнтів КГ зберігався під час реабілітації і становив $7,09 \pm 0,38$ бала ($p < 0,01$), що відповідало сильним больовим відчуттям.

Аналіз отриманих даних виявив статистично недостовірне збільшення обсягу пасивних і самостійно виконуваних пацієнтами рухів у суглобах кінцівок ($p > 0,05$).

Результати повторного тестування рухових функцій за шкалою Тінетті: сумарний бал за субшкалою «Загальна стійкість» – $9,69 \pm 0,17$ і $10,02 \pm 0,15$; сумарний бал за субшкалою «Хода» – $7,44 \pm 0,15$ і $7,73 \pm 0,14$ (до початку і після реабілітації). Згідно з отриманими даними, у пацієнтів КГ після проведеної комплексної санаторно-курортної реабілітації покращилися показники рівноваги. Пацієнти стали стійкішими в положенні сидючи, стоячи із заплученими очима та під час спроби встати із сидячого положення. Однак статистично достовірної позитивної динаміки параметрів ходьби і стійкості не було виявлено ($p > 0,05$).

Результати аналізу за шкалою інвалідизації (Disability Assessment Scale (DAS) після проведеної реабілітації у хворих КГ: гігієна – $2,71 \pm 0,07$ і $2,69 \pm 0,07$; одягання – $2,6 \pm 0,07$ і $2,58 \pm 0,07$; положення кінцівки – $2,67 \pm 0,07$ і $2,71 \pm 0,0$ (до початку і після реабілітації). Статистично достовірної різниці в показниках інвалідизації не виявлено ($p > 0,05$).

Динаміки також не було виявлено за шкалою GMFCS – $3,89 \pm 0,16$.

Отримані дані свідчили про збереження у пацієнтів КГ виражених рухових порушень, незважаючи на проведений курс санаторно-курортного реабілітації (клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методів апаратної фізіотерапії). Зменшення патологічного тонуусу і збільшення об'єму рухів у нижніх кінцівках було статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Результати фізичної терапії хворих на дитячий церебральний параліч у групі порівняння (ГП). Результати огляду пацієнтів ГП після проведеної реабілітації (застосовувалися фізичні вправи на координацію рухів, стимулюючі нервові центри і комплексний курс санаторно-курортної реабілітації – клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапія, масаж, методи апаратної фізіотерапії): спастичність – $3,4 \pm 0,1$ і $2,56 \pm 0,08$; ступінь обмеження руху – $2,98 \pm 0,09$ і $2,37 \pm 0,08$; ступінь парезу м'язів-антагоністів – $2,83 \pm 0,08$ і $2,1 \pm 0,09$ (до початку і після реабілітації). Під

впливом курсу фізичної терапії в корекції рухових порушень у пацієнтів ГП статистично достовірно знизилися прояви таких клінічних симптомів, як спастичність поперечносмугастої м'язової тканини. Збільшився обсяг пасивних рухів у суглобах нижніх кінцівок. Однак варто відзначити статистично достовірне погіршення показників м'язової сили в антагоністах.

Больовий симптом у хворих на ДЦП в групі порівняння після проведеної фізичної терапії становив $7,12 \pm 0,09$ бала, що розцінювалося нами як виражений. Цей показник статистично не відрізнявся від відповідного показника КГ ($p > 0,05$) і був достовірно вищим за первинний показник під час надходження дитини на реабілітацію ($p < 0,01$). Больовий симптом обмежував можливості комплексної реабілітації і передбачав систематичне застосування медикаментозної терапії, спрямованої на зниження болю, м'язового гіпертонуусу.

За результатами проведеної реабілітації відзначалося статистично достовірне відновлення об'єму пасивних рухів у суглобах кінцівок, проте відзначалося статистично достовірне зменшення об'єму активних рухів у суглобах нижніх кінцівок ($p < 0,05$). На нашу думку, це зумовлено тривалою гіпсовою іммобілізацією і, як наслідок, зниженням м'язової сили ($2,1 \pm 0,09$ бала).

Динаміка показників стійкості й утримання пози у пацієнтів ГП після проведеної реабілітації, ($M \pm m$): сумарний бал за субшкалою «Загальна стійкість» – $9,2 \pm 0,2$ і $11,85 \pm 0,21$ і сумарний бал за субшкалою «Хода» – $7,59 \pm 0,6$ і $7,78 \pm 0,6$ (до початку і після реабілітації). Аналізуючи отримані дані, зазначимо, що у пацієнтів ГП відмічалася статистично достовірна позитивна динаміка показників загальної стійкості під час присідання на стілець, вставання з положення лежачи, а також покращилася рівновага під час стояння на одній нозі протягом 5 секунд. Відновилася правильна біомеханічна локомоція під час початку руху ($p < 0,05$). Достовірної позитивної динаміки інших параметрів ходьби не було виявлено ($p > 0,05$). У всіх пацієнтів зберіглося пересування з використанням допоміжних засобів.

Результати аналізу за шкалою інвалідизації (DisabilityAssessmentScale (DAS) після проведеної реабілітації ($M \pm m$), у хворих на ГП: гігієна – $2,63 \pm 0,08$ і $2,27 \pm 0,09$; одягання – $2,66 \pm 0,07$ і $2,2 \pm 0,08$; положення кінцівки – $2,61 \pm 0,08$ і $2,12 \pm 0,11$ (до початку і після реабілітації). Статистично достовірна різниця в показниках інвалідизації була виявлена за всіма параметрами.

Показники відрізнялися достовірно від аналогічних у КГ. Усі гігієнічні процедури, одягання, положення кінцівки стали більш вільними.

Статистично достовірної динаміки за шкалою GMFCS не було виявлено, проте відмічено підвищення середнього показника до рівня $3,39 \pm 0,08$.

Динаміка клінічних симптомів у хворих на ДЦП зі спастичною диплегією в основній групі (ОГ). Основна група (ОГ) пацієнтів отримувала фізичні вправи, які розвивають м'язову силу, зміцнюють зв'язковий апарат, поліпшують рухливість у суглобах, і курс санаторно-курортної реабілітації (клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії). Динаміка клінічних симптомів у хворих на ДЦП зі спастичною диплегією ОГ після проведеної реабілітації (бали ($M \pm m$)): ступінь спастичності – $3,28 \pm 0,09$ і $2,48 \pm 0,08$; ступінь обмеження рухів – $3,05 \pm 0,11$ і $2,4 \pm 0,08$; ступінь парезу м'язів-антагоністів – $2,83 \pm 0,06$ і $3,30 \pm 0,1$ (до початку і після реабілітації).

Згідно з отриманими результатами втручання фізіотерапевта дало змогу усунути обмеження рухів у суглобах кінцівок, зменшити спастичність м'язів нижніх кінцівок, що, мабуть, пов'язано, зокрема, зі зниженням рівня патологічної імпульсації до м'язових груп, які беруть участь в утворенні контрактур і підвищенні сили м'язів-антагоністів. Слід зазначити достовірне збільшення показників м'язової сили антагоністів у пацієнтів ОГ після фізичної терапії.

Вираженість больового фактора у хворих на ДЦП під час пасивного розтягування м'язів становила $6,04 \pm 0,21$ бала за ВАШ, що є достовірно нижчим, якщо порівняти з аналогічними показниками в ГП і КГ ($p < 0,05$).

Згідно з отриманими даними, відзначалося статистично достовірне відновлення об'єму пасивних рухів у суглобах кінцівок і збільшення об'єму активних рухів ($p < 0,05$). Також відзначалося статистично достовірна різниця між об'ємом активних рухів у сегментах нижніх кінцівок у пацієнтів ОГ порівняно з ГП ($p < 0,05$). Це пов'язано з обмеженням виконання самостійних рухів пацієнтами цієї групи.

Динаміка показників стійкості та утримання пози: сумарний бал за субшкалою «Загальна стійкість» – $9,53 \pm 0,6$ і $15,43 \pm 0,26$, сумарний бал за субшкалою «Хода» – $7,45 \pm 0,3$ і $9,03 \pm 0,6$ (до початку і після реабілітації). Достовірність відмінностей до і після проведеної реабілітації: порівняно з аналогічними показниками КГ після лікування – $p < 0,05$; порівняно з показниками ГП після реабілітації – $p < 0,05$.

Після проведеної реабілітації в основній групі статистично достовірно покращилися показники, що характеризують стійкість під час вставання, повороту, нахилу тулуба, зменшилося розгойдування і нестійкість у фронтальній площині. Крокові рухи стали більш симетричними.

Результати аналізу за шкалою інвалідизації (Disability Assessment Scale (DAS) після проведеної фізичної терапії у хворих ОГ ($M \pm m$): гігієна – $2,63 \pm 0,08$ і $2,23 \pm 0,07$; одягання – $2,70 \pm 0,07$ і $2,8 \pm 0,06$; положення кінцівки – $2,73 \pm 0,07$ і $2,2 \pm 0,06$ (до початку і після реабілітації). Достовірність відмінностей до і після проведеної реабілітації: $p < 0,05$; порівняно з аналогічними показниками КГ після лікування: $p < 0,05$.

Статистично достовірну різницю в показниках інвалідизації було виявлено за всіма параметрами. Усі гігієнічні процедури, одягання, положення кінцівки стали більш вільними.

Достовірної динаміки за шкалою GMFCS не було виявлено, проте відзначено підвищення середнього показника до рівня $3,35 \pm 0,08$ ($p > 0,05$).

Висновки:

1. Після проведеного курсу реабілітації в КГ (що передбачала клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії) із вираженими руховими порушеннями за наявності ДЦП не відбулося позитивної динаміки на рівень спастичності ($3,13 \pm 0,18$ бала, $p > 0,05$), силу м'язів-антагоністів ($2,87 \pm 0,13$ бала, $p > 0,05$) і параметри ходьби за Тінетті (субшкала «Хода» – $7,73 \pm 0,14$ бала, $p > 0,05$). У хворих на ДЦП зі спастичною диплегією з вираженими порушеннями функції ходьби, нейрогенними контрактурами, рівнем GMFCS III–IV–V, санаторно-курортна реабілітація є малоефективною і супроводжувалася збереженням порушень рухової активності.

2. В основній групі (ОГ) пацієнтів, які отримували фізичну терапію, що розвиває м'язову силу, зміцнює зв'язковий апарат, поліпшує рухливість у суглобах, а також отримували курс санаторно-курортної реабілітації (що передбачає клімато-бальнеолікування, пелоїдотерапію, масаж, методи апаратної фізіотерапії), вдалося збільшити силу м'язів-антагоністів пацієнтів (з $2,83 \pm 0,06$ бала до $3,30 \pm 0,1$ бала, $p < 0,05$), збільшити обсяг пасивних рухів у нижніх кінцівках за допомогою зменшення рівня спастичності (з $3,28 \pm 0,09$ бала до $2,48 \pm 0,08$ бала, $p < 0,05$), поліпшити показники стійкості й параметри ходьби за шка-

лою Тінетті (субшкала «Загальна стійкість» – «Хода» – з $7,45 \pm 0,13$ бала до $9,03 \pm 0,16$ бала, з $9,53 \pm 0,16$ бала до $15,43 \pm 0,26$ бала; субшкала $p < 0,05$ відповідно).

ЛІТЕРАТУРА

1. Козьявкін В. І., Шестопалова Л. Ф., Волошин Т. Б. Динаміка показників психічного та моторного розвитку дітей з аутизмом в ході їх лікування за системою інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації. Український вісник психоневрології. 2015. № 1 (82). С. 12–16.
2. Мартинюк В. Ю., Моїсеєнко Р. О., Зінченко С. М. Основи медико-соціальної реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи. Київ : Інтермед, 2005. 416 с.
3. Козьявкін В. І. Основи системи інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації пацієнтів з дитячим церебральним паралічем. Український вісник психоневрології. 1995. № 3 (2). С. 376–378.
4. Бадалян Л. О., Журба О. В., Тимоніна О. В. Дитячі церебральні паралічі. Київ : Здоров'я, 1988. 228 с.
5. Дерябін А. В. Рання профілактична оригінальна методика хірургічної корекції еквіно-плоско-вальгусної деформації стоп у дітей з церебральним паралічем у бальнеологічному санаторію / А. В. Дерябін, А. М. Ненько, А. А. Андрианов. Вісник фізіотерапії та курортології. 2011. № 4. С. 98–100.
6. Мартинюк В. Ю. Дитячий церебральний параліч. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2012. № 1 (2). С. 18–23.
7. Мартинюк В. Ю., Назар О. В. Застосування різних методик в реабілітації дітей з органічним ураженням нервової системи згідно з засадами доказової медицини : тези IV Нац. конгр. неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (Харків, 3–5 жовтня 2012 р.). Український вісник психоневрології. 2012. Т. 20, вип. 3 (72). С. 118.
8. Мартинюк В. Ю. Реабілітація дітей хворих на церебральний параліч. Соціальна педіатрія та реабілітологія. 2014. № 1 (1). С. 27–31.
9. Система інтенсивної нейрофізіологічної реабілітації – метод проф. Козьявкіна : посібник реабілітолога / під ред. В. І. Козьявкіна. Львів : Дизайн-студія «Папуга», 2011. 240 с.
10. Barrett R.S. Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review / R.S. Barrett, G.A. Lichtwark // Dev Med Child Neurol. 2010. Vol. 52, № 9. P. 794–804.
11. Panteliadis C.P. Classification // In Cerebral Palsy: Principles and Management / Eds. C.P. Panteliadis, H.M. Strassburg. – Stuttgart Thieme, 2004. 249 p.
12. Pueyo R. Neuropsychologic impairment in bilateral cerebral palsy / R. Pueyo, C. Junque, P. Vendrell // Pediatric Neurology. 2009. Vol. 40. No 1. P. 19–26.
13. Сидорук І. О., Подолячук І. С., Ніколенко О. І. Методи фізичної реабілітації дітей із церебральним паралічем. Реабілітаційні та фізкультурно-рекреаційні аспекти розвитку людини. 2019. № 5. С. 39–45.
14. Михайленко В. Е. Диференційований підхід у комплексному лікуванні дітей зі спастичними церебральними паралічами. Український бальнеологічний журнал. 2004. № 3/4. С. 68–73.
15. Альошина А. І. До проблеми дитячого церебрального паралічу. Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві. 2014. № 3. С. 76–79.
16. Структурно-функціональні взаємовідносини при перинатально зумовлених ураженнях нервової системи у дітей раннього віку : тези IV Нац. конгр. неврологів, психіатрів та наркологів України «Доказова медицина в неврології, психіатрії та наркології. Сьогодні й майбутнє» (Харків, 3–5 жовтня 2012 р.) / Т. І. Померанцева [та ін.]. Український вісник психоневрології. 2010. Т. 20, вип. 3 (72). С. 131.
17. Rosenbaum P.L. Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy / P.L. Rosenbaum, R.J. Palisano, D.J. Bartlett // Dev. Med. Child. Neurol. 2008. Vol. 50. P. 249–253.
18. Russel D.J. Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88) : Users Manual / D.J. Russel, P.L. Rosenbaum. London : MacKeith Press. 2013. P. 70.
19. Schrank J. Constraint-induced movement therapy effects on gross motor function of a child with triplegic cerebral palsy / J. Schrank // Pediatr Phys Ther. 2013. Vol. 25, № 1. P. 71–78.
20. Tinetti Test. Посилання на купе Physiopedia: https://www.physio-pedia.com/Tinetti_Test.
21. Основи діагностичних досліджень у фізичній реабілітації : навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / Т. Бойчук, М. Голубева, О. Левандовський, Л. Войчишин. Львів : ЗУКЦ, 2010. 240 с.
22. Brashear, A., Zafonte, R., Corcoran, M., Galvez-Jimenez, N., Gracies, J-M., Gordon, M.F., et al. (2002). Inter- and Intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. Archives of Physical Medicine Rehabilitation, 83, 1349–1351.

REFERENCES

1. Koziavkin, V.I., Shestopalova, L.F., Voloshyn, T.B. (2015). Dynamika pokaznykiv psykhychnoho ta motornoho rozvytku ditei z autyzmom v khodi yikh likuvannya za systemoiu intensyvnoi neirofiziologichnoi reabilitatsii [Dynamics of indicators of mental and motor development of children with autism in the course of their treatment in the system of intensive neurophysiological rehabilitation]. Kharkiv: Ukrainian Journal of Psychoneurology, 1 (82), 12–16 [in Ukrainian].
2. Martyniuk, V.Iu., Moiseienko, R.O., Zinchenko, S.M. (2005). Osnovy medyko-sotsialnoi reabilitatsii ditei z orhanichnym urazhenniam nervovoi systemy [Fundamentals of medical and social rehabilitation of children with organic lesions of the nervous system]. Kyiv: Intermed, 416 [in Ukrainian].

3. Koziavkin, V.I. (1995). Osnovy systemy intensyvnoi neirofiziolohichnoi reabilitatsii patsientiv z dytiachym tserebralnym paralichem [Fundamentals of the system of intensive neurophysiological rehabilitation of patients with cerebral palsy]. Kharkiv: Ukrainian Journal of Psychoneurology, 3 (2), 376–378 [in Ukrainian].
4. Badalian, L.O., Zhurba, O.V., Tymonina, O.V. (1998). Dytiachi tserebralni paralichi [Cerebral palsy in children]. Kyiv: Zdorovia, 228 [in Ukrainian].
5. Deriabin, A.V., Nenko, A.M., Andrianov, A.A. (2011). Rannia profilaktychna oryhinalna metodyka khirurhichnoi korektsii ekvino-plosko-valhusnoi deformatsii stop u ditei z tserebralnym paralichem u balneolohichnomu sanatorii [Early preventive original method of surgical correction of equino-plano-valgus foot deformity in children with cerebral paralysis in a balneological sanatorium]. Vestnyk fizyoterapyi ta kurortolohyy. 4, 98–100 [in Ukrainian].
6. Martyniuk, V.Iu. (2012). Dytiachyi tserebralnyi paralich [Infantile cerebral palsy]. Sotsialna pediatriia ta reabilitolohiia. 1 (2), 18–23 [in Ukrainian].
7. Martyniuk, V.Iu., Nazar, O.V. (2010). Zastosuvannia riznykh metodyk v reabilitatsii ditei z orhanichnym urazhenniam nervovoi systemy zghidno z zasadamy dokazovoi medytsyny : tezy IV Nats. konhr. nevrolohiv, psykhiatriv ta narkolohiv Ukrainy “Dokazova medytsyna v nevrolohii, psykhiatrii ta narkolohii. Sohoddennia y maibutnie” [Application of different methods in the rehabilitation of children with organic lesions of the nervous system in accordance with the principles of evidence-based medicine: abstracts of the IV National Congress of Neurologists, Psychiatrists and Narcologists of Ukraine “Evidence-based medicine in neurology, psychiatry and narcology. Present and Future”]. Kharkiv: Ukrainian Journal of Psychoneurology, 20, 3 (72), 118 [in Ukrainian].
8. Martyniuk, V.Iu. (2014). Reabilitatsiia ditei khvorykh na tserebralnyi paralich [Rehabilitation of children with cerebral palsy]. Sotsialna pediatriia ta reabilitolohiia. 1 (1), 27–31 [in Ukrainian].
9. Koziavkin, V.I. (2011). Systema intensyvnoi neirofiziolohichnoi reabilitatsii – Metod prof. Koziavkina [System of intensive neurophysiological rehabilitation – Method of Prof. Kozyavkin]. Lviv: Dydzain-studiia “Papuha”, 240 [in Ukrainian].
10. Barrett, R.S., Lichtwark, G.A. (2010). Gross muscle morphology and structure in spastic cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol, 52, 9, 794–804.
11. Panteliadis, C.P. (2004). Classification. In Cerebral Palsy: Principles and Management / Eds. C.P. Panteliadis, H.M. Strassburg. – Stuttgart: Thieme, 249.
12. Pueyo, R., Junque, C., Vendrell, P. (2009). Neuropsychologic impairment in bilateral cerebral palsy. Pediatric Neurology. 40, 1, 19–26.
13. Sydoruk, I.O., Podolanchuk, I.S., Nikolenko, O.I. (2019). Metody fizychnoi reabilitatsii ditei iz tserebralnym paralichem [Methods of physical rehabilitation of children with cerebral palsy]. Reabilitatsiini ta fizykulturno-rekreatsiini aspekty rozvytku liudyny. 5. 39–45 [in Ukrainian].
14. Mykhailenko, V.E. (2004). Dyferentsiiiovanyi pidkhid u kompleksnomu likuvanni ditei zi spastychnymy tserebralnymy paralichamy [Differentiated approach in the complex treatment of children with spastic cerebral palsy]. Ukrainyski balneolohichni zhurnal. 3/4. 68–73 [in Ukrainian].
15. Alosyna, A.I. (2014). Do problemy dytiachoho tserebralnoho paralichu [On the problem of cerebral palsy]. Fizychnye vykhovannia, sport i kultura zdorov'ia u suchasnomu suspilstvi. 3. 76–79 [in Ukrainian].
16. Pomerantseva, T.I. (2010). Strukturno-funktsionalni vzaimovidnosyny pry perynatalno zumovlenykh urazhenniakh nervovoi systemy u ditei rannoho viku: tezy IV Nats. konhr. nevrolohiv, psykhiatriv ta narkolohiv Ukrainy “Dokazova medytsyna v nevrolohii, psykhiatrii ta narkolohii. Sohoddennia i maibutnie” [Structural-functional relationships in perinatally determined lesions of the nervous system in young children: theses of the IV Nats. konhr. nevrolohiv, psykhiatriv ta narkolohiv Ukrainy “Dokazova medytsyna v nevrolohii, psykhiatrii ta narkolohii. Sohoddennia i maibutnie”]. Kharkiv: Ukrainian Journal of Psychoneurology, 20, 3 (72), 131 [in Ukrainian].
17. Rosenbaum, P.L., Palisano, R.J., Bartlett, D.J. (2008). Development of the Gross Motor Function Classification System for cerebral palsy. Dev. Med. Child. Neurol. 50. 249–253.
18. Russel, D.J., Rosenbaum, P.L. (2013). Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88): Users Manual. London: MacKeithPress. 70.
19. Schrank, J. (2013). Constraint-induced movement therapy effects on gross motor function of a child with triplegic cerebral palsy. Pediatr Phys Ther. 25. 1. 71–78.
20. Tinetti Test. Physiopedia. Retrieved from https://www.physio-pedia.com/Tinetti_Test_
21. Boichuk, T., Holubieva, M., Levandovskyi, O., Voichyshyn, L. (2010). Osnovy diagnostychnykh doslidzhen u fizychnii reabilitatsii: navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshcheykh navchalnykh zakladiv [Fundamentals of diagnostic research in physical rehabilitation: a textbook for students of higher educational institutions]. Lviv: ZUKTs, 240 [in Ukrainian].
22. Brashear, A., Zafonte, R., Corcoran, M., Galvez-Jimenez, N., Gracies, J-M., Gordon, M.F., et al. (2002). Inter- and Intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. Archives of Physical Medicine Rehabilitation. 83. 1349–1351.

УДК 364-786+616.14-007.64:616.727/.728

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.21>

ВПЛИВ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ І ДИНАМІКУ УСКЛАДНЕНЬ ЗА ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ НИЖНІХ КІНЦІВОК У СТАДІЇ СУБКОМПЕНСАЦІЇ

Маркович Олексій Володимирович,

кандидат педагогічних наук, доцент,
доцент кафедри фізичної терапії, ерготерапії
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0001-7917-3382

Прокопчук Віта Юріївна,

кандидат педагогічних наук,
в.о. завідувачки кафедри фізичної терапії, ерготерапії,
професор кафедри фізичної терапії, ерготерапії
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0002-0562-9508

Коробко Лариса Ростиславівна,

кандидат медичних наук, доцент,
деканеса медико-фармацевтичного факультету,
професорка кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0001-8054-1461

Рижковський Володимир Олегович,

кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри фізичної терапії, ерготерапії
КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради
ORCID: 0000-0002-6911-8977

Мета дослідження – обґрунтувати ефективність цілеспрямованих фізичних навантажень на м'язову систему нижніх кінцівок за варикозної хвороби для покращення в них кровообігу та з'ясувати ефективність засобів фізичної терапії на динаміку якості життя пацієнтів і частоту трофічних ускладнень.

Дослідження проводилось на базі обласного центру судинної та ендоваскулярної терапії КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» РОР. Усі деталі проведення експерименту були узгоджені з лікарями і пацієнтами.

До проведення педагогічного експерименту було долучено 46 пацієнтів з клінічно підтвердженим варикозним розширенням вен нижніх кінцівок на рівні гомілок на стадії субкомпенсації. Половина тестованих (контрольна група, n=23) лікувались за прийнятою в даному відділенні схемою (компресійна терапія, ангіопротектори, вено-тоніки), інша половина – (основна група, n=23) – на додаток до зазначеної терапії займалась щоденними пішми прогулянками – з елементами «венозної ходи» і фізичними вправами з акцентом на напруження підшовових та литкових м'язів з метою виштовхування з них крові, за принципом роботи насосної помпи, в напрямку до серця.

Під час оцінювання динаміки якості життя пацієнтів усі показники виявились кращими в пацієнтів основної групи, а саме: больові відчуття зменшились в 17 пацієнтів основної групи проти 2 – контрольної (на 65,2%); важкість у ногах – відповідно 13 проти 2 (на 47,8%); парестезії і судоми – 7 проти 0 (на 30,4%).

За об'єктивними візуальними ознаками, клінічна картина в пацієнтів основної групи в порівнянні з контрольною також покращилась за всіма показниками, а саме: розміри венозних вузлів і їх напруження зменшились в 11 осіб основної групи проти жодного – у контрольній (на 47,7%); інтенсивність набряків – відповідно 16 проти 2 (на 69,9%); пігментація та індурація шкіри – 9 проти 1 (на 34,7%).

Фізичні навантаження на м'язи підшови і литок, як-от венозна ходьба і «м'язово-насосні» вправи, значно покращують суб'єктивні й об'єктивні прояви варикозної хвороби нижніх кінцівок. Це не є кардинальним вирішенням проблеми, але їх можна рекомендувати як один із варіантів покращення якості життя пацієнтів.

Ключові слова: варикозне розширення вен, фізична терапія, м'язово-насосна дія м'язів.

Oleksii Markovych, Vita Prokopchuk, Larysa Korobko, Volodymyr Ryzhkovskiy. The effect of physical rehabilitation measures on the quality of life of patients and the dynamics of complications in various diseases of the lower extremities in the subcompensation stag

The aim of the study was to substantiate the effectiveness of targeted physical activity on the muscular system of the lower extremities in varicose veins to improve blood circulation, and to determine the effectiveness of physical therapy on the dynamics of patients' quality of life and the incidence of trophic complications.

The study was conducted at the Regional Center for Vascular and Endovascular Therapy of the Rivne Regional Clinical Hospital named after Yurii Semeniuk. All details of the pedagogical experiment were agreed with doctors and patients.

Materials and methods. *The pedagogical experiment involved 46 patients with clinically confirmed varicose veins of the lower extremities at the level of the lower legs at the stage of subcompensation. Half of the patients (control group, n=23) were treated according to the scheme adopted in this department (compression therapy, angioprotectors, venotonics), the other half (main group, n=23) – in addition to the above therapy, was engaged in daily walking – with elements of “venous gait” and physical exercises with an emphasis on tension of the soleus and calf muscles in order to push blood from them, according to the principle of the pump, towards the heart.*

Results. *When assessing the dynamics of patients' quality of life, all the indicators for which the assessment was conducted were better in patients of the main group, namely: pain decreased in 17 patients of the main group against 2 patients of the control group (by 65.2%); heaviness in the legs – 13 against 2 (by 47.8%); paresthesias and cramps – 7 against 0 (by 30.4%).*

According to objective visual signs, the clinical picture in patients of the main group, compared with the control group, also improved in all indicators, namely: the size of venous nodes and their tension decreased in 11 patients of the main group, against none in the control group (by 47.7%); the intensity of edema – 16 against 2 (by 69.9%); skin pigmentation and induration – 9 against 1 (by 34.7%).

Conclusions. *Physical activities on the muscles of the soleus and calves, such as venous walking and muscle-pumping exercises, significantly improve the subjective and objective manifestations of varicose veins of the lower extremities. This is not a cardinal solution to the problem, but they can be recommended as one of the options for improving the quality of life.*

Key words: *varicose veins, physical therapy, muscle pumping action of muscles.*

Вступ. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок, переважно гомілок, є досить розповсюдженим захворюванням, яким страждають біля 30% населення планети [8]. Історично вважалося, що варикозна хвороба є передусім косметичною проблемою, однак прогрес у медичній візуалізації, зокрема впровадження кольорової дуплексної ультразвукової діагностики, кардинально змінив наше розуміння природи даного захворювання. Було з'ясовано, що це не є лише питанням доброякісних косметичних проявів, а й небезпечних ускладнень з ризиками для здоров'я.

Причиною цієї патології є насамперед дисфункція венозних клапанів, або клапанна недостатність. Стулки венозних клапанів, які перестають щільно змикатися, не затримують кров протягом вени. Відбувається так званий венозний рефлюкс – зворотний потік крові, яка, повертаючись у нижні відділи ніг, починає переповнювати венозне русло. Відбувається порушення ефективного венозного повернення крові з ураженої кінцівки, підвищення внутрішньовенозного тиску, стоншення венозної стінки, просочування елементів крові крізь неї, пігментація шкіри [1].

Хвороба має тенденцію до прогресування, з порушенням діяльності тканин і виникненням різних ускладнень. Цьому сприяють різноманітні фактори: малорухливий спосіб життя, тривале

стояння на одному місці або постійне сидіння, вагітність, гормональний фон, ожиріння та ін. [2; 3; 4].

У разі прогресування хвороби поступово зростає кількість і важкість скарг у пацієнтів і візуальних проявів. Скарги пацієнта варіюють від відчуття важкості до болю, що виникають спочатку після фізичних навантажень, а згодом і в спокої та під час сну [5]. На проблемній кінцівці (кінцівках) поступово відбувається розширення стінки вен – від малопомітних телеангіоектазій, до грубих, напружених венозних вузлів. З'являються трофічні порушення – від малопомітної зміни кольору шкіри та її лущення до важкої екземи і виразок. Також спостерігається ослаблення діяльності (гіпотрофія) м'язів, зниження рухливості суглобів, ущільнення шкірних покривів тощо [6; 7].

Запропоновано велику кількість методів лікування варикозної хвороби. Однак ні традиційні оперативні втручання (видалення і перев'язування вен), ні сучасні методи ендовенозної терапії (лазерна, радіочастотна і мікрохвильова абляція, склеротерапія) не гарантують довготривалого успіху і кардинального вирішення проблеми, особливо за наявності товстостінних вен. Тому фахівці дуже часто, особливо в стадії субкомпенсації, рекомендують надавати перевагу терапевтичним

методам лікування, як-от: медикаментозна і компресійна терапія; корекція способу життя і контроль ваги; помірні фізичні навантаження на м'язовий апарат нижніх кінцівок – дозована ходьба, їзда на велосипеді; плавання і виконання цілеспрямованих терапевтичних вправ та ін. [8].

На жаль, ні фізичні вправи, ні інші методи консервативного лікування не в змозі відновити венозний клапан або стоншену і розширену вену, але як альтернативні тимчасові чи постійні способи допомоги вони мають право на існування.

За даними вітчизняних і зарубіжних джерел, надзвичайно перспективним напрямом профілактики прогресування варикозної хвороби і покращення якості життя пацієнтів є застосування засобів фізичного впливу на м'язовий апарат уражених варикозом кінцівок. Було експериментально доведено, що під час хронічної варикозної хвороби (на рівні гомілки) в субкомпенсованій стадії, в разі цілеспрямованого скорочення литкових м'язів включається один із важливих механізмів руху крові в гору по венах нижніх кінцівок – активується злагоджена робота так званого ланцюжка «м'язових венозних насосів» – підшовного, литкового, стегнового і сідничного [9].

Дослідження показали, що дозована ходьба, фізичні вправи, інші м'язові скорочення і розслаблення м'язів кінцівки покращують функцію не тільки магістральних судин, а й мікросудинного ендотелію, що призводить до збільшення венозного потоку шляхом відновлення кровотоку в міжм'язових венах і внутрішньом'язовій венозній мережі [10; 11].

Покращення венозного відтоку крові від ураженої варикозним процесом кінцівки до серця значно покращує якість життя пацієнтів (зменшення болю, стомлюваності, парестезій, нічних судом), а також об'єктивних проявів хвороби (зменшення набряків ніг у ділянці гомілки і дистрофічних змін – пігментації гомілки, лущення шкіри) [12; 13]. Доведено, що застосування засобів фізичної терапії не тільки покращує венозний і лімфатичний відтік, але й зміцнює силу м'язів, покращує функціонування гомілковостопного суглобу і суглобів стопи, зменшує ймовірність розростання сполучної тканини, покращує результати інших способів терапевтичного лікування зазначеної патології [14; 15].

Мета та завдання. Мета дослідження – з'ясувати ефективність запропонованих засобів фізичної терапії на динаміку трофічних ускладнень варикозної хвороби і підвищення рівня якості життя пацієнтів.

Завданнями дослідження є: ознайомлення із сучасними дослідженнями про механізм і фактори розвитку варикозної хвороби нижніх кінцівок; визначення методів та засобів фізичної реабілітації для покращення венозного відтоку крові в разі варикозного розширення вен нижніх кінцівок; обґрунтування ефективності цілеспрямованих фізичних навантажень на підшовові і литкові м'язи під час заняття «венозною ходьбою» й активно-статичними фізичними вправами на функціонування «м'язово-венозної помпи», покращення кровообігу в ураженій кінцівці.

Методи дослідження. У роботі використовувалися наукові методи аналізу, синтезу та узагальнення науково-методичної літератури.

Практичний етап дослідження проводився на базі кабінету судинної хірургії поліклінічного відділення КП «Рівненська обласна клінічна лікарня імені Юрія Семенюка» РОР. До експерименту було долучено 46 пацієнтів із клінічно та інструментально підтвердженим діагнозом «Варикозне розширення вен гомілки субкомпенсованого ступеню важкості», які перебували на диспансерному обліку і виявили бажання взяти в ньому участь. Для педагогічного експерименту пацієнтів шляхом випадкового відбору було поділено на дві приблизно рівноцінні групи: контрольна (23 особи), пацієнтам якої проводилось консервативне лікування за схемою, прийнятою в цьому лікувальному закладі (медикаментозне лікування – венотоніки та ангіопротектори – для зміцнення стінок кровоносних судин і венозних клапанів; носіння компресійного трикотажу – для профілактики надлишкового наповнювання вен кров'ю, їх надмірного розширення, для покращення ефективності роботи наявних венозних клапанів); основна (23 особи), де пацієнти, крім описаної вище базової профілактичної терапії, згодні додатково виконувати рухові фізичні навантаження на нижні кінцівки за пропонованою нами методикою.

Для відбору пацієнтів для проведення педагогічного експерименту і формування приблизно рівноцінних груп ми використали шкалу визначення ступеня венозної недостатності, запропоновану Вілалті.

Згідно зі шкалою визначення ступеня венозної недостатності Вілалті виділяють 3 ступені венозної недостатності:

– 5–9 балів, перший ступінь венозної недостатності за варикозного розширення вен нижніх кінцівок – слабовиражений;

– 10–14 балів, другий ступінь венозної недостатності – помірний;

– більше 14 балів, третій – сильновиражений ступінь венозної недостатності.

За шкалою важкості венозної недостатності Вілалті ми визначали ступінь захворювання з урахуванням симптоматики захворювання і об'єктивної клінічної картини. За першою ознакою враховувались гострота прояву п'яти базових клінічних симптомів варикозу – відчуття важкості в ногах, свербіж, парестезії судоми і больові відчуття, а за об'єктивними даними шість клінічних ознак – розширення вен, набряк, почервоніння, індурація (ущільнення тканин), стискання гомілки ущільненими тканинами, гіперпігментація.

Кожен із можливих симптомів захворювання за гостротою проявів оцінювався в балах – від 0 до 3, і за сумою встановлювався ступінь важкості венозної недостатності. Усі пацієнти контрольної та основної групи для педагогічного експерименту відбирались у стадії субкомпенсації захворювання з показниками венозної недостатності 6–7 балів.

Учасники експерименту отримали детальний його опис і напередодні оформили письмову згоду відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації. Усі методики проводились згідно із затвердженим планом дослідження, а також відповідними методичними рекомендаціями та нормативними документами.

За даними вітчизняних та зарубіжних джерел досліджувались характеристики засобів фізичної реабілітації, що використовуються за варикозного розширення вен нижніх кінцівок, визначались форми рухової активності, заходи з корекції способу життя. Було помічено дієві методи та засоби реабілітації хворих із варикозним розширенням вен на рівні гомілок у субкомпенсованій стадії захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження тривало протягом 3 місяців. Двічі – на його початку і після закінчення – проводилися контрольні зрізи в обох групах за двома напрямками: 1) шляхом анкетування з'ясовувалась якість життя пацієнтів за трьома основними скаргами, які найбільше турбували пацієнтів: інтенсивністю болю, силою важкості в ногах і наявністю парестезій та судом; 2) шляхом огляду пацієнтів основної і контрольної груп оцінювалась зміна величини та напруження варикозних вузлів, динаміка набряку в ділянці гомілковостопного суглобу і передньої поверхні гомілки та проявів ущіль-

нення і забарвлення шкірних покривів уражених варикозом кінцівок (індурація та пігментація).

Пацієнтам основної групи було запропоновано два види фізичного впливу на м'язово-суглобову систему нижніх кінцівок (переважно на м'язи підшви і литок та гомілковостопні і колінні суглоби), а саме – дозовану ходьбу і спеціально розроблений комплекс фізичних вправ. І ходьбу, і вправи пацієнти виконували в панчішно-шкарпеткових компресійних виробках, які створюють II–III клас компресії в ділянці щиколоток. Це пов'язано насамперед з більшою ефективністю дії «венозних м'язових насосів» під компресійними прикриттям.

1. Дозовану ходьбу пацієнти виконували у вигляді щоденної прогулянки протягом 30–40 хвилин, у змінному темпі, з використанням техніки так званої «венозної ходи». Що стосується темпу, то пацієнти повинні були розділяти пройдену відстань на три приблизно однакові етапи: перші 10–15 хв. – повільна, розігрівуюча хода (швидкість приблизно 2–3 км/год); інші 10–15 хвилин – функціональна хода (швидкість 3–6 км/год.); заключні 10 хвилин – оздоровча хода (швидкість 6–8 км/год. або за спроможністю пацієнта). Після закінчення зазначеної прогулянки ми рекомендували пацієнтам відпочинок, лежачи на спині з піднятими догори на 30–40° ногами, для кращого венозного відтоку.

У процес зазначеної вище ходьби пацієнти повинні були включити 3–4 періоди 2–3-х хвилинної «венозної ходи» для періодичного збільшення спроможності м'язово-венозної помпи кінцівок переганяти венозну кров у висхідні венозні судини. Кожен пацієнт основної групи отримав інструкції такої ходьби, суть якої полягає в такому: пацієнти під час «венозної ходи» намагаються не перекочувати (або майже не перекочувати) підшви з носків на п'ятку, як це відбувається у фізіологічній ходьбі, а відривати їх і ступати на прямі (майже прямі) стопи. Така хода вимагає більших затрат енергії, залучення до процесу пересування м'язів тулуба і максимального напруження м'язів стопи та задніх м'язів гомілки і стегна. Саме така техніка ходьби максимально використовує насосну функцію м'язів.

У разі бажання пацієнтів ми дозволяли їм замінити звичайну ходьбу на скандинавську (ходьбу з палицями), яка, крім більш ефективної дії на руховий апарат і внутрішні органи, призводить до меншої їх травматизації, оскільки палки поглинають до третини ударів, які за звичайної ходьби

припадають на спину і суглоби ніг, включаючи й уражену кінцівку.

2. Для виконання щоденної гігієнічної гімнастики нами було складено комплекс фізичних вправ, які пацієнти повинні були виконувати щоденно, протягом 40–45 хвилин, і всі пацієнти основної групи отримали детальні інструкції щодо їх виконання. Гімнастичні вправи, як і ходьба, були направлені на скорочення м'язів проблемних зон для покращення їх насосної функції. Вони виконувались у різних положеннях (лежачи, сидячи і стоячи), за таким принципом:

– вправи в положенні лежачи виконувались на спині, на одному та іншому боці, на животі. У різних комбінаціях і послідовностях пацієнти піднімали ноги й опускали їх дотолу; піднімали ноги догори і затримували їх в ізометричному напруженні; рухали колінами і стопами в різних напрямках і варіантах – у динамічному і статичному тощо;

– у положенні сидячи вправи були направлені на рухи в гомілковостопних суглобах, з метою почергово максимально витягувати носки стопи вгору, вниз, вліво і вправо – в ізометричному і динамічному варіантах; на кругові оберти стопою, статичні напруження і розслаблення м'язів литок та ін.;

– стоячи, притримуючись за опору, пацієнти імітували ходьбу на місті, робили перекати стопою з п'ятки на носок і навпаки, піднімали тіло догори лише на носках чи п'ятках, ізометрично напружували і розслабляли м'язи гомілок і стегон та ін.

Після виконання вищеперерахованих та інших подібних вправ ми рекомендували пацієнтам лягти на спину, підняти ноги на 30–40° (підклавши під них відповідної висоти предмет) і залишатись у такому положенні протягом 5–10 хвилин для покращення відтоку венозної крові.

Суб'єктивні й об'єктивні дані, отримані на початку і після закінчення експерименту, заносились нами у відповідні таблиці, узагальнювальні дані з яких надано в таблиці 1 і таблиця 2.

Узагальнюючи результати проведеного експерименту, можемо зробити висновок, що після проведеного курсу лікування суб'єктивні відчуття і об'єктивний стан нижніх кінцівок, уражених варикозом, значно покращились у пацієнтів основної групи, порівняно з контрольною. Під час оцінювання динаміки якості життя пацієнтів усі показники, за якими проводилось оцінювання, виявились кращими у пацієнтів основної групи, а саме: больові відчуття зменшились в 17 пацієнтів основної групи проти 2 – контрольної (на 65,2%); важкість у ногах – відповідно 13

Таблиця 1

Результати динаміки оцінювання якості життя пацієнтів

Показники	Контрольна група n= 23			Основна група n= 23		
Біль	Зменшився у 2-х осіб	На 8,7%	При P < 05*	Зменшилась в 17-ти осіб	На 73,9%	При P < 05
Важкість у ногах	Зменшилась у 2-х осіб	На 8,7%	При P < 05	Зменшилась в 13-ти осіб	На 56,5%	При P < 05
Парестезії і судоми	Без змін	0%	При P < 05	Зменшились в 7-ми осіб	На 30,4%	При P < 05

Примітка Р* – достовірність різниці показників основної та контрольної груп

Таблиця 2

Оцінювання динаміки візуальних змін у тканинах кінцівок, уражених варикозом

	Контрольна група n= 23			Основна група n= 23		
Стан вузлів	Не змінився	0%	При P < 05*	Покращився в 11-ти осіб	На 47,7%	При P < 05
Набряки	Зменшились у 2-х осіб	На 8,7%	При P < 05	Зменшились в 16 осіб	На 60,3%	При P < 05
Індурація та пігментація	Зменшилась в 1 особи	4,3%	При P < 05	Зменшився в 9-ти осіб	29,1%	При P < 05

Примітка Р* – достовірність різниці показників основної та контрольної груп

проти 2 (на 47,8%); парестезії і судоми – 7 проти 0 (на 30,4%).

За об'єктивними візуальними ознаками, клінічна картина в пацієнтів основної групи, в порівнянні з контрольною, також покращилась за всіма показниками, а саме: розміри венозних вузлів і їх напруження зменшились в 11 осіб основної групи, проти жодного – в контрольній (на 47,7%); інтенсивність набряків – відповідно 16 проти 2 (на 69,9%); пігментація та індурація шкіри – 9 проти 1 (на 34,7%).

Отриманий результат частково збігається з аналогічними вітчизняними і зарубіжними висновками, що цілеспрямовані фізичні навантаження дещо покращують венозний кровоток в уражених варикозною хворобою кінцівках. Принцип дії висхідного переміщення крові по венах (м'язовий венозний насос) є досить ефективним – у разі розслаблення м'язових волокон міжм'язові вени і судини внутрішньом'язової венозної мережі заповнюються кров'ю, а за їх скорочення відбувається стискання вен, і кров із них виштовхується догори. Але цей механізм працює лише в разі нормальної внутрішньої ширини вен і повноцінності венозних клапанів [16].

У разі венозної хвороби нижніх кінцівок спостерігається недостатність клапанів, що призводить до того, що вже виштовхнута м'язами кров

повертається по венах назад, створюючи додатковий тиск на венозну систему. Вени поступово розширюються, їхня стінка стоншується, венозні м'язи атрофуються, виникає параліч венозних нервових рецепторів, що спричиняє венозну недостатність [17].

Засоби фізичної терапії не є способом радикального вирішення проблеми за варикозної хвороби, тому що описаний вище механізм крововідведення триває лише під час занять, але як елемент профілактики ускладнень вони є досить ефективними.

Висновки. Натепер розповсюдженість варикозного розширення вен нижніх кінцівок сягнула значних показників в усьому світі та є серйозною медичною, соціальною й економічною проблемою. Зростання цієї патології пов'язано з малорухливим способом життя, тривалою статичною роботою в положенні стоячи або сидячи, надмірною вагою. Сучасні медикаментозні та інвазивні методи лікування варикозної хвороби не завжди вирішують усі проблеми, пов'язані з таким захворюванням, особливо в тривалій перспективі.

З огляду на механізм дії засобів фізичної терапії, які в певній мірі заміщають утрачену фізіологічну м'язово-насосну функцію венозного повернення з нижніх кінцівок застійної крові, їх застосування виглядає досить виправданим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Moses S. L. A comparative study between aerobic exercise and onshore exercise on severity of pain and quality of life in women with varicose veins. IJMAES.2021.
2. Shadrina A.S., Sharapov S.Z., Shashkova T.I., Tsepilov Y.A. Large-scale genetic study provides new insights into genetics and etiology of varicose veins. EurJHumanGenet. 2019; 27:1331-2.
3. Elamrawy, S.; Darwish, I.; Moustafa, S.; Elshaer, N.; Ahmed, N. Epidemiological, lifestyle, and occupational factors associated with lower limb varicose veins: A case control study. J. Egypt Public Heal. Assoc. 2021, 96, 19.
4. Łastowiecka-Moras, E. Standing and sitting postures at work and symptoms of venous insufficiency results from questionnaires and a Doppler ultrasound study. Int. J. Occup. Saf.Ergon. 2021, 27, 963–969.
5. Nonthermal endovenous procedures for varicose veins: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2021, 21:1–188.
6. Ibrahim A, ZeynepVildanOkudan A, Mehmet A, Vildan Y. Sleep quality and Laboratory Findings in Patients with Varicose Vein Leg Pain. JNeurosciNeurolDisord. 2023;7: 022–026.
7. Courtois MC, Zambon J. Várices e insuficiencia venosa crónica. EMC-Tratado de Medicina. 2019; 23(1): 1–11.
8. Raetz J, Wilson M, Collins K: Varicose veins: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2019, 99: 682-8.
9. Amorese, A.J.; Ryan, A.S. Home-Based Tele-Exercise in Musculoskeletal Conditions and Chronic Disease: A Literature Review. Front.Rehabil. Sci. 2022. 3, 811465.
10. Silva J.L., LimaNeta A.G., Diniz N.R., Leite J.C. Effectiveness of therapeutic exercises for improving the quality of life of patients with chronic venous insufficiency: a systematic review. J Vasc Bras. 2021; 20: e20200248.
11. Бочковська Н.Л., Сатановська К.А. Використання фізичної реабілітації для покращення венозного відтоку крові при варикозному розширенні вен нижніх кінцівок. Науковий часопис НПУ ім. М. П. Драгоманова. Випуск 3 К (162), 2023.
12. Thibert, A.; Briche, N.; Vernizeau, B.D.; Mougin-Guillaume, F.; Béliard, S. Therapeutic Patient Education Working Group of the French Society of Vascular Medicine. Systematic review of adapted physical activity and therapeutic education of patients with chronic venous disease. J.Vasc.Surg.VenousLymphat.Disord. 2022.10, 1385–1400.
13. Мальцева О.Б. Варикозна хвороба: особливості фізичної реабілітації. *Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Вітчизняна наука на зламі епох: проблеми та перспективи розвитку»*: зб. наук. Праць (Переяслав-Хмельницький, 16 лютого 2018). 2018. Вип. 40. С. 215–218.

14. Maeseneer M.G, Kakkos S.K, Aherne T, et al. Editor's Choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2022; 63(2) :184–267.

15. Попадюк М., Говоров О., Соколюк М., Яковишен Р. Фізична терапія при варикозному розширенні вен. *Збірник статей учасників тридцять першої всеукраїнської практично-пізнавальної конференції «Наукова думка сучасності і майбутнього» (25 вересня– 4 жовтня 2019 р.)*. С. 19–21.

16. Amorese, A.J.; Ryan, A.S. Home-Based Tele-Exercise in Musculoskeletal Conditions and Chronic Disease: A Literature Review. *Front.Rehabil.Sci.* 2022, 3, 811465.

17. Guürdal Karakelle, S.; Ipek, Y.; Tulin, O.; Alpagut, I.U. The efficiency of exercise training in patients with venous insufficiency: A double blinded, randomized controlled trial. *Phlebology.* 2021, 36, 440–449.

REFERENCES

1. Moses S. L. A comparative study between aerobic exercise and onshore exercise on severity of pain and quality of life in women with varicose veins. *IJMAES.*2021.

2. Shadrina A.S., Sharapov S.Z., Shashkova T.I., Tsepilov Y.A. Large-scale genetic study provides new insights into genetics and etiology of varicose veins. *EurJHumanGenet* 2019; 27: 1331-2.

3. Elamrawy, S.; Darwish, I.; Moustafa, S.; Elshaer, N.; Ahmed, N. Epidemiological, lifestyle, and occupational factors associated with lower limb varicose veins: A case control study. *J. Egypt Public Heal. Assoc.* 2021, 96, 19.

4. Łastowiecka-Moras, E. Standing and sitting postures at work and symptoms of venous insufficiency results from questionnaires and a Doppler ultrasound study. *Int. J. Occup. Saf.Ergon.* 2021, 27, 963–969.

5. Nonthermal endovenous procedures for varicose veins: a health technology assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021, 21: 1-188.

6. Ibrahim A, ZeynepVildanOkudan A, Mehmet A, Vildan Y. Sleep quality and Laboratory Findings in Patients with Varicose Vein Leg Pain. *JNeurosciNeurolDisord.* 2023; 7: 022-026.

7. Courtois MC, Zambon J. Várices e insuficiencia venosa crónica. *EMC-Tratado de Medicina.* 2019; 23(1): 1–11.

8. Raetz J, Wilson M, Collins K: Varicose veins: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2019, 99: 682-8.

9. Amorese, A.J.; Ryan, A.S. Home-Based Tele-Exercise in Musculoskeletal Conditions and Chronic Disease: A Literature Review. *Front.Rehabil.Sci.* 2022, 3, 811465.

10. Silva J.L., LimaNeta A.G., Diniz N.R., Leite J.C. Effectiveness of therapeutic exercises for improving the quality of life of patients with chronic venous insufficiency: a systematic review. *J Vasc Bras.* 2021; 20: e20200248.

11. Bochkovska N. L., Satanovska K. A. (2023) Vykorystannya fizychnoi rehabilitatsii dlya pokrashchennya venoznogo vidtoku krovi pry varykoznomu rozshyrenni ven nyzhnikh kintsivok [Use of physical rehabilitation to improve venous blood flow in varicose veins of the lower extremities]. *Kyiv: Naukovyy chasopys NPU im. M. P. Dragomanova*, 3, 162 [In Ukrainian].

12. Thibert, A.; Briche, N.; Vernizeau, B.D.; Mougin-Guillaume, F.; Béliard, S. Therapeutic Patient Education Working Group of the French Society of Vascular Medicine. Systematic review of adapted physical activity and therapeutic education of patients with chronic venous disease. *J.Vasc.Surg.VenousLymphat.Disord.* 2022, 10, 1385–1400.

13. Maltseva O.B. (2018). Varikozna khvoroba: osoblivosti fizichnoi rehabilitatsii [Varicose veins: features of physical rehabilitation]. *Materialy Vseukrainskoi naukovo-praktichnoi internet-konferentsii "Vitchiznyana nauka na zlami epokh: problemy ta perspektyvy rozvytku"* – Materials of All-Ukrainian scientific and practical internet conference "Native science at the turn of the century: problems and prospects for development" (A collection of articles). 40. pp. 215–218. Pereiaslav [In Ukrainian].

14. Maeseneer M.G, Kakkos S.K, Aherne T, et al. Editor's Choice–European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J VascEndovasc Surg.* 2022; 63(2): 184–267.

15. Popadyuk M., Govorov O., Sokolyuk M., Yakovishen R. (2019) Fizichna terapiia pry varykoznomu rozshirenni ven [Physical therapy for varicose veins]. *Zbirnik statey uchastnykiv tridtsyat pershoi vseukrainskoi praktichno-piznavalnoi konferentsii "Naukova dumka suchasnosti i maybutnogo"* – A collection of articles by the participants of the thirty-first All-Ukrainian practical and cognitive conference "Scientific thought of the present and the future" pp. 19–21 [In Ukrainian].

16. Amorese, A.J.; Ryan, A.S. Home-Based Tele-Exercise in Musculoskeletal Conditions and Chronic Disease: A Literature Review. *Front.Rehabil.Sci.* 2022, 3, 811465.

17. Guürdal Karakelle, S.; Ipek, Y.; Tulin, O.; Alpagut, I.U. The efficiency of exercise training in patients with venous insufficiency: A double blinded, randomized controlled trial. *Phlebology.* 2021, 36, 440–449.

УДК 616.71-001.514

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.22>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ВТРУЧАННЯ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ОЗНАК ПОРУШЕННЯ ЖУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ПЕРЕЛОМНОМ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Нестерчук Наталія Євгенівна,доктор наук з фізичного виховання і спорту, професор,
завідувач кафедри фізичної терапії, ерготерапії

Навчально-наукового інституту охорони здоров'я

Національного університету водного господарства та природокористування

ORCID: 0000-0003-2199-3403

Блайда Іванна Миколаївна,

кандидат сільськогосподарських наук,

асистент кафедри реабілітації та здоров'я людини

Львівського національного університету ветеринарної медицини

та біотехнологій імені С. З. Гжицького

ORCID: 0009-0000-7302-102X

Мета – дослідити динаміку показників жувальної функції як критеріїв ефективності реабілітаційного втручання, спрямованого на корекцію наслідків переломів нижньої щелепи у пацієнтів старших вікових груп.

Методи. У процесі дослідження взяли участь 42 особи похилого та старечого віку. Групу 1 становили 23 особи, у яких анамнез не був обтяжений переломом кісток лицьового черепа. До групи 2 ввійшли 19 осіб із наслідками перелому нижньої щелепи. Для них було розроблено програму фізичної терапії, спрямовану на корекцію ознак погіршення жувальної функції тривалістю 1 місяць. Вона передбачала активні та пасивні техніки мобілізації нижньої щелепи й покращення жувальної функції. Ефективність програми оцінювали за амплітудою рухів нижньої щелепи, інтенсивністю болю, мануальним м'язовим тестуванням, опитувальником Jaw Functional Limitation Scale.

Результати. У пацієнтів похилого та старечого віку з наслідками перелому нижньої щелепи визначається порушення жувальної функції, що характеризується болем, обмеженням величини відкривання рота, зниженням сили жувальних м'язів (за ММТ), погіршенням жування, мобільності нижньої щелепи, вербальної та емоційної комунікації (за Jaw Functional Limitation Scale). Величина відкривання рота в осіб групи 2 під впливом реабілітації зросла з $2,83 \pm 0,11$ см до $3,67 \pm 0,15$ см, латеральної девіації – з $0,10 \pm 0,02$ см до $0,21$ см ($p < 0,05$ відносно вихідного рівня). Інтенсивність больового синдрому зменшилася, біль за навантаження становив $1,42 \pm 0,04$ бала за ВАШ, що засвідчило формування міцного кісткового мозолу. Сила жувальних м'язів осіб групи 2 зросла до $2,75 \pm 0,05$ бала, скроневих – до $2,64 \pm 0,06$ бала, латеральних крилоподібних – до $2,55 \pm 0,06$ бала, медіальних крилоподібних – до $2,43 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$ відносно вихідного результату). Повторні результати JFLS продемонстрували поліпшення функції жування до $36,17 \pm 2,11$ бала, мобільності нижньої щелепи – до $28,42 \pm 1,45$ бала, вербальної та емоційної комунікації – до $85,13 \pm 2,13$ бала, загальний бал – до $149,72 \pm 2,12$ ($p < 0,05$ порівняно з вихідними даними).

Висновки. Розроблена комплексна програма реабілітації продемонструвала статистично значущий вплив ($p < 0,05$) на досліджувані показники жувальної функції, що підтверджує необхідність застосування спеціалізованого відновлення у пацієнтів старших вікових груп із травмами нижньої щелепи тривалий час.

Ключові слова: перелом кістки, нижня щелепа, геронтологія та геріатрія, реабілітація у стоматології, фізична терапія.

Nataliia Nesterchuk, Ivanna Blayda. Study of the effectiveness of rehabilitation intervention for the correction of signs of disorder of chewing function in older age group persons with the lower jaw fracture

Purpose: to investigate the dynamics of masticatory function indicators as criteria for the effectiveness of rehabilitation intervention aimed at correcting the consequences of the lower jaw fractures in patients of older age groups.

Methods. 42 elderly and senile people took part in the research process. Group 1 consisted of 23 individuals whose history was not burdened by a fracture of the bones of the facial skull. Group 2 included 19 people with the consequences of the lower jaw fractures. A physical therapy program was developed for them, aimed at correcting the signs of deterioration of chewing function lasting 1 month. It included active and passive techniques to mobilize the lower jaw and improve masticatory function. The effectiveness of the program was evaluated by the amplitude of movements of the lower jaw, pain intensity, manual muscle testing, and the Jaw Functional Limitation Scale questionnaire.

The results. In elderly and senile patients with the consequences of a the lower jaw fractures, a violation of the masticatory function is determined, which is characterized by pain, limitation of the opening of the mouth, a decrease

in the strength of the masticatory muscles (according to MMT), deterioration of chewing, mobility of the lower jaw, verbal and emotional communication (according to Jaw Functional Limitation Scale). The amount of mouth opening in individuals of group 2 under the influence of rehabilitation increased from 2.83 ± 0.11 cm to 3.67 ± 0.15 cm, the lateral deviation increased from 0.10 ± 0.02 cm to 0.21 cm ($p < 0.05$ relative to the initial level). The intensity of the pain syndrome decreased, the pain during exercise was 1.42 ± 0.04 VAS points, which testified to the formation of a strong bone callus. The strength of the masticatory muscles of group 2 individuals increased to 2.75 ± 0.05 points, temporal muscles – to 2.64 ± 0.06 points, lateral pterygoid muscles – to 2.55 ± 0.06 points, medial pterygoid muscles – to 2.43 ± 0.05 points ($p < 0.05$ relative to the original result). Repeated results of JFLS showed improvement of chewing function up to 36.17 ± 2.11 points, mandibular mobility – up to 28.42 ± 1.45 points, verbal and emotional communication – up to 85.13 ± 2.13 points, total score – up to 149.72 ± 2.12 ($p < 0.05$ compared to the original data).

Conclusions. The developed complex rehabilitation program demonstrated a statistically significant effect ($p < 0.05$) on the studied indicators of masticatory function, which confirms the need for the use of specialized rehabilitation in patients of older age groups with injuries of the lower jaw for a long time.

Key words: bone fracture, jaw, gerontology and geriatrics, rehabilitation in stomatology, physical therapy.

Вступ. Упродовж останніх років паралельно із зростанням загального травматизму неухильно збільшується кількість ушкоджень щелепно-лицьової ділянки. Переломи нижньої щелепи становлять від 70 до 85% всіх переломів кісток обличчя [1, с. 425–436; 2, с. 62–68]. Незважаючи на досягнуті успіхи в їх лікуванні, різноманітні ускладнення постімобілізаційного періоду та наслідки хірургічної корекції запального, дистрофічного характеру сягають 35–40%, а порушення функціональної здатності за типом обмеження амплітуди рухів у скронево-нижньощелепному суглобі є характерною особливістю таких ушкоджень [2, с. 62–70; 3, с. 220–223].

Збільшення тривалості життя населення у всьому світі призводить до посилення навантаження на різнопрофільні заклади охорони здоров'я. Зокрема, зростання прошарку осіб старших вікових груп призвело до появи спеціалізованого напрямку стоматології – геронтостоматології, пов'язаного із здійсненням специфічних втручань в умовах вікових змін кісток щелеп і слизових оболонок: атрофії, остеопорозу, змін висоти зубного ряду, часткової або повної адентії тощо [4, с. 317–320; 5, с. 167–170].

Питома вага людей похилого віку в загальній структурі, постраждалих із переломами кісток обличчя коливається від 7,0 до 11,3% [6, с. 47–50]. У зв'язку із цим питання діагностики, вибору методу лікування й подальшої реабілітації переломів кісток лицьового скелета у пацієнтів похилого та старечого віку становлять особливу важливість та інтерес.

Належність до старших вікових груп визначає головні особливості та складність ортопедичного лікування цієї групи хворих у зв'язку із значним зменшенням кількості зубів, зниженням адаптаційних можливостей організму, коморбідною патологією. Ортопедичне лікування людей похилого та старечого віку з переломами нижньої щелепи вимагає врахування психічного й соматич-

ного статусу цих пацієнтів (що можуть негативно впливати на формування кісткового мозолу), стану органів і тканин порожнини рота та зубо-щелепної системи внаслідок появи у них вікових змін та порушень [6, с. 47–50; 7, с. 487–494; 8, с. e815–e818].

Захворювання стоматологічного профілю, які супроводжуються втратою зубів, ослабленням сили жувальних м'язів, болем у осіб старших вікових груп є предиктором виникнення та прогресування небезпечного геріатричного синдрому – мальнутріції [9, с. 197–200].

У літературі є багато відомостей про хірургічні методи лікування переломів кісток лицьового черепа. Пропонуються різні види остеосинтезу: кістковий дротяний шов, застосування спиць Кіршнера в комбінації зі швом із дроту або полімерних матеріалів, накісткові мініпластини з метою іммобілізації уламків внутрішньоротовим доступом тощо [2, с. 62–65; 4, с. 317–325; 8, с. e815–e816].

Уніфікований розгляд порушень стану здоров'я пацієнтів стоматологічного профілю з позицій доказової реабілітації, зокрема фізичної терапії, є відносно малодослідженим напрямом сучасної реабілітаційної практики в Україні. Було продемонстровано ефективність застосування терапевтичних вправ, мануальних технік, кінезіологічного тейпування для корекції змін, які виникають в орофациальній ділянці внаслідок запальних і травматичних ушкоджень [3, с. 220–222; 10, с. 188–190; 11, с. 34569].

Виходячи з вищевикладеного, питання вдосконалення лікування та подальшої реабілітації наслідків переломів кісток скелета обличчя у пацієнтів похилого та старечого віку залишаються значущими й актуальними, що лягло в основу наших досліджень.

Мета та завдання – дослідити динаміку показників жувальної функції як критеріїв ефективності реабілітаційного втручання, спрямова-

ного на корекцію наслідків переломів нижньої щелепи у пацієнтів старших вікових груп.

Методи дослідження. У процесі дослідження взяли участь 42 особи похилого та старечого віку.

Групу 1 (Гр1) становили 23 особи, у яких анамнез не був обтяжений переломом кісток лицьового черепа. Серед них було обстежено 14 осіб похилого віку (8 чоловіків, 6 жінок, $67,7 \pm 2,5$ року) і 9 осіб старечого віку (4 чоловіки, 5 жінок, $77,5 \pm 1,4$ року).

До групи 2 (Гр2) ввійшли 19 осіб із наслідками перелому нижньої щелепи: 13 осіб похилого віку (8 чоловіків, 5 жінок, $65,2 \pm 0,8$ року) і 6 осіб похилого віку (3 чоловіка, 3 жінки, $77,3 \pm 0,8$ року). Тактика лікування переломів відповідала принципам Клінічної настанови, заснованої на доказах «Травми щелепно-лищевої ділянки» [12] та Стандарту медичної допомоги «Невогнепальні переломи нижньої щелепи (виросткового відростка, гілки, кута, тіла та симфізу)» [13]. Пацієнти були обстежені через 1–1,5 місяця після травми, після рентгенологічно підтвердженого формування первинного кісткового мозоля (після консультації лікаря-стоматолога).

Для осіб групи 2 було розроблено програму фізичної терапії, спрямовану на корекцію ознак погіршення жувальної функції, тривалістю 1 місяць. Вона передбачала активні та пасивні техніки мобілізації нижньої щелепи й покращення жувальної функції. До активних технік належали терапевтичні вправи для жувальної та мимічної мускулатури, язика, шиї, їх постізометрична релаксація. Пасивні техніки – це масаж жувальних м'язів, пасивна мобілізація скронево-нижньощелепного суглоба (самостійно або за допомогою адаптованих засобів, які статично утримували рот у відкритому положенні). Реабілітаційні втручання проводилися тричі на тиждень, тривали 1 годину. У процесі виконання реабілітаційного втручання враховували, що внаслідок остеопорузу й атрофії кісткової тканини існує високий ризик повторної травми, особливо у випадку багатоуламкових переломів, тому навантаження на щелепу в процесі корекції контрактури скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) виконували обережно, орієнтуючись на суб'єктивні відчуття хворого. Обов'язковою частиною роботи з пацієнтами було їх консультування, спрямоване на формування щадного за фізичними якостями раціону (насамперед за твердістю їжі), уникання надмірного навантаження під час відкушування – нарізання продуктів на дрібні шматочки, вживання їжі пюреподібної консистенції тощо.

Клінічне обстеження пацієнтів проводили з метою виявлення сприяючих щодо виникнення перелому щелепи факторів. Можливість здійснення жувальної функції оцінювали за амплітудою рухів у скронево-нижньощелепному суглобі (величина відкривання рота, бокова девіація нижньої щелепи); болем у місці перелому за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Силу жувальних м'язів (скроневих, жувальних, латеральних і медіальних крилоподібних) визначали за їх мануальним м'язовим тестуванням (ММТ) за специфічними функціональним навантаженням, що оцінювали за такою шкалою: 0 балів – відсутність руху, 1 бал – нефункціональний м'яз, важке ураження, 2 – слабкий функціональний м'яз, помірне порушення, 3 бали – функціональний, нормальна функція або легке порушення [14]. Функціональні обмеження нижньої щелепи характеризували за опитувальником Jaw Functional Limitation Scale (JFLS) [15, с. 213–230].

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження». У всіх осіб, залучених у дослідження, було отримано інформовану згоду на участь у ньому.

Обробка даних (розрахунок середнього арифметичного значення ($\bar{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Стюдента) проводилася за допомогою пакету статистичних програм Statistica 10. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез у цьому дослідженні вважали рівним 0,05.

Результати дослідження. Серед етіологічних факторів виникнення переломів нижньої щелепи в осіб похилого віку з Гр2 найчастіше визначалася побутова травма – 89,5% (17 пацієнтів), інші причини – автомобільна травма, насильство – у 10,5% (2 хворих). Повна відсутність зубів (компенсовані знімними протезами) була відзначена у 36,8% (7 осіб) і наявність повного або часткового зубного ряду – у 63,1% (12 осіб) пацієнтів похилого та старечого віку. Стан адентії переважно асоціювався з уламковими переломами, хоча б частково збережений зубний ряд – з однією лінією перелому.

Серед супутніх захворювань, що могли впливати на стан пацієнта, та загальносоматичної патології в обстежених хворих старших вікових груп із переломами нижньої щелепи попередньо

були діагностовані захворювання серцево-судинної системи (100%), шлунково-кишкового тракту (52,6%), ендокринної системи (57,8%), остеопороз (63,8%).

Під час первинного обстеження осіб похилого віку було встановлено обмеження амплітуди рухів у СНЩС за можливістю відкривання рота та зсування щелепи вбік (рис. 1). Відсутність нормального руху щелепи може призводити до погіршення функцій відкушування шматків їжі, жування та ковтання, негативно впливаючи на нутритивний статус пацієнтів. Крім того, зменшена величина відкривання рота впливає на можливість повноцінного використання повного або часткового знімного зубного протеза, що є запорукою виконання наближеної до норми функції жування.

Скарги на больові відчуття в ділянці перелому у спокої та під час говоріння обстежені особи Гр2 не подавали. Але в разі жування пацієнти відмічали виникнення болю ($3,15 \pm 0,17$ бала за ВАШ), незважаючи на те, що на момент початку дослідження вони дотримувалися механічно щадної

дієти. Це може свідчити про формування функціонально недостатньо щільного кісткового мозоля внаслідок наявності атрофічних та остеопоротичних змін щелепи у старших вікових групах.

ММТ дало можливість оцінити силу жувальних м'язів. Особливістю їх діагностики було оцінювання з погляду виконання функціональних завдань, що є специфічним для м'язів, іннервованих черепно-мозковими нервами [14]. У нормі жувальні м'язи є сильною м'язовою групою, оскільки беруть участь у процесах відкушування та подрібнення їжі, зокрема твердої. Але під час аналізу ММТ осіб Гр1 було встановлено, що навіть збереженість цілісності кістки не була запорукою повноцінного функціонування м'язів у старших вікових групах. У пацієнтів Гр2 відмічалось погіршення сили всіх м'язів – жувального ($2,25 \pm 0,16$ бала), скроневого ($2,19 \pm 0,12$ бала), латерального ($1,86 \pm 0,09$ бала) та медіального ($1,76 \pm 0,13$ бала) крилоподібних статистично достовірно відносно показників нетравмованих осіб ($p < 0,05$) (табл. 1). Найгірший функціональ-

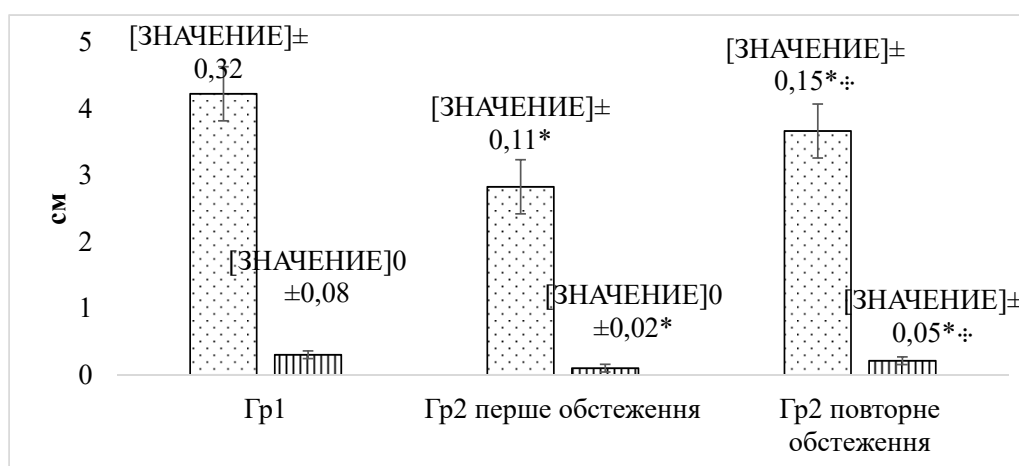


Рис. 1. Динаміка амплітуди рухів нижньої щелепи (см) під впливом реабілітаційних заходів у пацієнтів похилого віку з травмою нижньої щелепи, ($\bar{x} \pm S$) (* – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між параметрами Гр1 та Гр2; ÷ – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між параметрами Гр2 під час першого й повторного обстеження)

Таблиця 1

Динаміка жувальних м'язів за ММТ під впливом реабілітаційних заходів у пацієнтів похилого віку з травмою нижньої щелепи ($\bar{x} \pm S$)

Результати ММТ м'яза, бали	Гр1	Гр2	
		Перше обстеження	Повторне обстеження
Жувальні	$2,84 \pm 0,07$	$2,25 \pm 0,16^*$	$2,75 \pm 0,05^{\div}$
Скроневі	$2,90 \pm 0,03$	$2,19 \pm 0,12^*$	$2,64 \pm 0,06^{\div}$
Латеральні крилоподібні	$2,46 \pm 0,08$	$1,86 \pm 0,09^*$	$2,55 \pm 0,06^{\div}$
Медіальні крилоподібні	$2,53 \pm 0,06$	$1,76 \pm 0,13^*$	$2,43 \pm 0,05^{\div}$

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між параметрами Гр1 та Гр2;

÷ – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між параметрами Гр2 під час першого й повторного обстеження.

ний результат виявили обидва крилоподібних м'язи.

Функціональне обмеження нижньої щелепи та жувальних м'язів внаслідок травми в осіб Гр2 проявлялось у вигляді погіршення процесу жування – $20,13 \pm 2,11$ бала (у Гр1 – $50,18 \pm 2,13$ бала, $p < 0,05$), мобільності нижньої щелепи – $10,52 \pm 1,16$ бала (у Гр1 – $41,32 \pm 1,08$, $p < 0,05$), вербальної та емоційної комунікації – $65,14 \pm 2,01$ бала (у Гр1 – $90,44 \pm 2,01$, $p < 0,05$), загальний бал – $95,79 \pm 1,53$ (у Гр1 – $181,94 \pm 1,48$, $p < 0,05$) (табл. 2).

Розроблена з позицій вікових особливостей загоснення кісткової тканини та потреб функціонального навантаження програма реабілітації сприятливо вплинула на жувальну функцію осіб похилого та старечого віку з наслідками перелому нижньої щелепи, що під час повторного обстеження проявилось у вигляді покращення досліджуваних показників.

Величина відкривання рота в осіб Гр2 зросла з $2,83 \pm 0,11$ см до $3,67 \pm 0,15$ см, латеральної девіації – з $0,10 \pm 0,02$ см до $0,21 \pm 0,05$ см ($p < 0,05$ відносно вихідного рівня), але не досягнула

Таблиця 2

Динаміка функціональної активності нижньої щелепи за JFLS під впливом реабілітаційних заходів у пацієнтів похилого віку з травмою нижньої щелепи ($\bar{x} \pm S$)

Підшкала, бали	Гр1	Гр2	
		Перше обстеження	Повторне обстеження
Жування	$50,18 \pm 2,13$	$20,13 \pm 2,11^*$	$36,17 \pm 2,11^{*÷}$
Мобільність нижньої щелепи	$41,32 \pm 1,08$	$10,52 \pm 1,16^*$	$28,42 \pm 1,45^{*÷}$
Вербальна й емоційна комунікація	$90,44 \pm 2,01$	$65,14 \pm 2,01^*$	$85,13 \pm 2,13^{*÷}$
Загальний бал	$181,94 \pm 1,48$	$95,79 \pm 1,53^*$	$149,72 \pm 2,12^{*÷}$

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично достовірна різниця між параметрами Гр1 і Гр2;

÷ – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між параметрами Гр2 під час першого й повторного обстеження.

показників Гр1 ($p > 0,05$) (рис. 1). Така динаміка, зокрема, засвідчує про полегшення кусання та жування їжі.

Інтенсивність больового синдрому зменшилася, біль за навантаження майже не визначався і становив $1,42 \pm 0,04$ бала за ВАШ, що засвідчило формування міцного кісткового мозолу.

Покращення сили жувальних м'язів, що також полегшувало пережовування, було виявлено за результатами ММТ. Сила жувальних м'язів осіб Гр2 зросла до $2,75 \pm 0,05$ бала (досягнувши рівня Гр1), скроневого – до $2,64 \pm 0,06$ бала, латерального крилоподібного – до $2,55 \pm 0,06$ бала, медіального крилоподібного – до $2,43 \pm 0,05$ бала ($p < 0,05$ відносно вихідного результату) (табл. 1).

Повторні результати JFLS продемонстрували полегшення функції жування до $36,17 \pm 2,11$ бала, мобільності нижньої щелепи – до $28,42 \pm 1,45$ бала, вербальної та емоційної комунікації – до $85,13 \pm 2,13$ бала, загальний бал – до

$149,72 \pm 2,12$ ($p < 0,05$ порівняно з вихідними даними); за підшкалою комунікації досягнуто показників Гр1 ($p > 0,05$) (табл. 2).

Висновки. У пацієнтів похилого та старечого віку з наслідками перелому нижньої щелепи визначається порушення жувальної функції, що характеризується болем, обмеженням величини відкривання рота, зниженням сили жувальних м'язів (за мануальним м'язовим тестуванням), погіршенням жування, мобільності нижньої щелепи, вербальної та емоційної комунікації (за Jaw Functional Limitation Scale). Розроблена комплексна програма реабілітації продемонструвала статистично значущий позитивний вплив ($p < 0,05$) на всі досліджувані показники жувальної функції порівняно з вихідними даними (хоча рівня нетравмованих осіб не було досягнуто), що підтверджує необхідність застосування спеціалізованого відновлення у пацієнтів із травмами нижньої щелепи тривалий час.

ЛІТЕРАТУРА

- Adik K., Lamb P., Moran M., Childs D., Francis A., Vinyard C.J. Trends in mandibular fractures in the USA: A 20-year retrospective analysis. Dent Traumatol. 2023. № 39 (5). P. 425–436. DOI: 10.1111/edt.12857
- Boffano P., Rocca F., Zavatiero E., et al. European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: a multicentre and prospective study. J Craniomaxillofac Surg. 2015. № 43 (1). P. 62–70. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.10.011
- Саенко О. В., Аравіцька М. Г. Оцінювання ефективності програми реабілітації хворих із дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба у постімобілізаційному періоді після переломів нижньої щелепи за показниками кінезіофобії та якості життя. Health & Education. 2023. № 4. С. 220–225. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.31>.

4. Bera R.N., Tiwari P. Current Evidence for the Management of Edentulous Atrophic Mandible Fractures: A PRISMA-SWIM Guided Review. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2023. № 16 (4). P. 317–332. DOI: 10.1177/19433875221115585.
5. Grygus I., Kostyshyn A., Ilnytska O., Ornat H. The condition of the masticatory muscle group in the treatment of patients with reduced occlusion height. *Health Prob Civil.* 2022. № 16 (2). P. 164–172. <https://doi.org/10.5114/hpc.2022.115000>.
6. Kannari L., Marttila E., Oksa M., Furuholm J., Snäll J. Non-Surgical Site-Related Complications in Mandibular Fracture Surgery – A Problem of Elderly Patients? *J Oral Maxillofac Surg.* 2024. № 82 (1). P. 47–55. DOI: 10.1016/j.joms.2023.10.004.
7. Kannari L., Marttila E., Thorén H., Toivari M., Snäll J. Mandibular fractures in aged patients – Challenges in diagnosis. *Dent Traumatol.* 2022. № 38 (6). P. 487–494. DOI: 10.1111/edt.12778.
8. Kim T.G., Chung K.J., Lee J.H., Kim Y.H., Lee J.H. Clinical Outcomes Between Atrophic and Nonatrophic Mandibular Fracture in Elderly Patients. *J Craniofac Surg.* 2018. № 29 (8). P. e815–e818. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004863.
9. Petronis Z., Spaiczyte N., Sakalys D., Januzis G. Functional Rehabilitation after Mandibular Fracture – A Systematic Review. *Ann Maxillofac Surg.* 2022. № 12 (2). P. 197–202. DOI: 10.4103/ams.ams_99_22.
10. Аравіцька М. Г., Шеремета Л. М., Данильченко С. І., Довгань О. В. Ефективність засобів фізичної терапії у корекції функціонального статусу скронево-нижньощелепного суглоба при артрозі. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2021. № 6 (34). С. 188–193. DOI: 10.26693/jmbs06.06.188.
11. Azam I., Chahal A., Kapoor G., et al. Effects of a program consisting of strain/counterstrain technique, phonophoresis, heat therapy, and stretching in patients with temporomandibular joint dysfunction: A pilot study. *Medicine (Baltimore).* 2023. № 102 (32). P. e34569. DOI: 10.1097/MD.00000000000034569.
12. Стандарт медичної допомоги. Невогнепальні переломи нижньої щелепи (виросткового відростка, гілки, кута, тіла та симфізу) [web source]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/1096_16062023_smd.pdf.
13. Травми щелепно-лицевої ділянки. Клінічна настанова, заснована на доказах [web source]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023_kn_travma.pdf.
14. Hislop H., Avers D., Brown, M. Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination: Principles of Manual Muscle Testing. Elsevier Health Sciences, Amsterdam, 2013.
15. Ohrbach R., Larsson P., List T. The jaw functional limitation scale: development, reliability, and validity of 8-item and 20-item versions. *J Orofac Pain.* 2008. № 22 (3). P. 219–230.

REFERENCES

1. Adik, K., Lamb, P., Moran, M., Childs, D., Francis, A., & Vinyard, C. J. (2023). Trends in mandibular fractures in the USA: A 20-year retrospective analysis. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*, 39 (5), 425–436. <https://doi.org/10.1111/edt.12857>.
2. Boffano, P., Roccia, F., Zavattero, E., Dediol, E., Uglešić, V., Kovačić, Ž., Vesnaver, A., Konstantinović, V. S., Petrović, M., Stephens, J., Kanzaria, A., Bhatti, N., Holmes, S., Pechalova, P. F., Bakardjiev, A. G., Malanchuk, V. A., Kopchak, A. V., Galteland, P., Mjølén, E., Skjelbred, P., ... Forouzanfar, T. (2015). European Maxillofacial Trauma (EURMAT) project: a multicentre and prospective study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43 (1), 62–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.10.011>.
3. Sayenko, O.V., & Aravitska M.G. (2023). Dynamika postimmobilizatsiynykh funktsionalnykh obmezhen orofatsialnoyi zony u patsiyentiv pislya perelomu nyzhnoyi shchelepy pid vplyvom reabilitatsiynykh zasobiv [Assessment of the effectiveness of the rehabilitation program for patients with temporomandibular dysfunction in the post-immobilization period after a mandibular fracture by the indicators of kinesiophobia and quality of life]. *Art of Medicine*, 4 (28), 115–120. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.115 [in Ukrainian].
4. Bera, R.N., & Tiwari, P. (2023). Current Evidence for the Management of Edentulous Atrophic Mandible Fractures: A PRISMA-SWIM Guided Review. *Cranio-maxillofacial trauma & reconstruction*, 16 (4), 317–332. <https://doi.org/10.1177/19433875221115585>.
5. Grygus, I., Kostyshyn, A., Ilnytska, O., & Ornat, H. (2022). The condition of the masticatory muscle group in the treatment of patients with reduced occlusion height. *Health Prob Civil*, 16 (2), 164–172. <https://doi.org/10.5114/hpc.2022.115000>.
6. Kannari, L., Marttila, E., Oksa, M., Furuholm, J., & Snäll, J. (2024). Non-Surgical Site-Related Complications in Mandibular Fracture Surgery – A Problem of Elderly Patients? *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 82 (1), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2023.10.004>.
7. Kannari, L., Marttila, E., Thorén, H., Toivari, M., & Snäll, J. (2022). Mandibular fractures in aged patients – Challenges in diagnosis. *Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology*, 38 (6), 487–494. <https://doi.org/10.1111/edt.12778>.
8. Kim, T.G., Chung, K.J., Lee, J.H., Kim, Y.H., & Lee, J.H. (2018). Clinical Outcomes Between Atrophic and Nonatrophic Mandibular Fracture in Elderly Patients. *The Journal of craniofacial surgery*, 29 (8), e815–e818. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004863>.
9. Petronis, Z., Spaiczyte, N., Sakalys, D., & Januzis, G. (2022). Functional Rehabilitation after Mandibular Fracture – A Systematic Review. *Annals of maxillofacial surgery*, 12(2), 197–202. https://doi.org/10.4103/ams.ams_99_22.
10. Aravitska, M.G., Sheremeta, L.M., Danylchenko, S.I., & Dovgan, O.V. (2021). Efektyvnist zasobiv fizychnoyi terapiyi u korektsiyi funktsionalnogo statusu skronevo-nyzhnoshchelepnogo sugloba pry artrozi [The effectiveness of physical therapy in the correction of the functional status of the temporomandibular joint in arthrosis]. *Ukrayinskyi zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*, 6 (34), 188–193. DOI: 10.26693/jmbs06.06.188 [in Ukrainian].

11. Azam, I., Chahal, A., Kapoor, G., Chaudhuri, P., Alghadir, A.H., Khan, M., Kashoo, F.Z., Esht, V., Alshehri, M. M., Shaphe, M.A., Khan, A.R., & Singh, G. (2023). Effects of a program consisting of strain/counterstrain technique, phonophoresis, heat therapy, and stretching in patients with temporomandibular joint dysfunction: A pilot study. *Medicine*, 102 (32), e34569. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034569>.
12. Travmy shchelepno-lytsevoyi dilyanky. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Injuries of the maxillofacial region. Evidence-based clinical practice]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2023_kn_travma.pdf [in Ukrainian].
13. Standart medychnoyi dopomogy. Nevognepalni perelomy nyzhnoyi shchelepy (vyrostkovogo vidrostka, gilky, kuta, tila ta symfizu) [Standard of medical care. Non-inflammatory fractures of the lower jaw (condylar process, branch, angle, body and symphysis)]. [web source]. Retrieved from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/1096_16062023_smd.pdf [in Ukrainian].
14. Hislop, H., Avers, D. and Brown, M. Daniels and Worthingham's Muscle Testing: Techniques of Manual Examination: Principles of Manual Muscle Testing. Elsevier Health Sciences, Amsterdam, 2013.
15. Ohrbach, R., Larsson, P., & List, T. (2008). The jaw functional limitation scale: development, reliability, and validity of 8-item and 20-item versions. *Journal of orofacial pain*, 22 (3), 219–230.

УДК 616.831

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.23>

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ ІЗ СПАСТИЧНИМ ГЕМІПАРЕЗОМ

Пришляк Мирослав Олегович,
магістр фізичної терапії та ерготерапії, аспірант
Львівського державного університету імені Івана Боберського
ORCID: 0009-0001-6232-5906

Коритко Зоряна Ігорівна,
доктор біологічних наук, професор,
магістр фізичної терапії та ерготерапії, професор
Львівського державного університету імені Івана Боберського
ORCID: 0000-0002-7262-4723

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) – комплексне захворювання нервової системи, серед проявів якого найпоширенішим є геміпарез (понад 38%). У дітей із церебральним паралічем, крім порушень рухової системи (м'язового тонусу, структури рухів, постави), спостерігається також велика варіабельність інших клінічних проявів залежно від ступеня й локалізації ураження мозку. Дитячий церебральний параліч може викликати порушення когнітивного розвитку, мови, слуху, зору й інші патології, які з часом можуть прогресувати. З огляду на це прийняття рішення про шляхи відновлення здоров'я дітей із ДЦП потребує комплексної оцінки багатьох фахівців мультидисциплінарної команди, на основі якої розробляється індивідуальна програма реабілітації. Значна частка успіху в реабілітаційному відновленні здоров'я дітей із ДЦП належить роботі фізичного терапевта, залучення якого допомагає вирішити численні проблеми, пов'язані з розладами роботи рухового апарату. Разом із тим для забезпечення сприятливого результату від реалізації реабілітаційної програми фізичному терапевту потрібно не лише підібрати адекватний комплекс реабілітаційних заходів з урахуванням індивідуальних проблем дитини з ДЦП, а й володіти комплексною оцінкою ефективності реабілітаційного втручання на основі надійних діагностичних тестів.

Тому **метою дослідження** є вивчення підходів до оцінки ефективності реабілітації дітей шкільного віку, хворих на дитячий церебральний параліч зі спастичним геміпарезом.

Проведено пошук та аналіз статей із Cochrane Database, Google Scholar, MEDLINE PubMed за останні 10 років і вивчено методи та засоби контролю для виявлення факторів ризику розвитку та прогресування проблем опорно-рухового апарату в дітей із ДЦП з метою своєчасного втручання та корекції. Зроблено спробу проаналізувати основні завдання фізичного терапевта в процесі реабілітаційного втручання за наявності ДЦП із спастичним геміпарезом, а також окреслено відповідні методи, за допомогою яких можна оцінити ефективність фізичної реабілітації.

Ключові слова: неврологічні рухові розлади, церебральний параліч, моторний розвиток, фізична терапія, діти.

Myroslav Pryshliak, Zoryana Korytko. Assessment of the effectiveness of rehabilitation for school-aged children with cerebral palsy with spastic hemiparesis

Cerebral Palsy (CP) is a complex disorder of the nervous system, among the most common manifestations of which is hemiparesis (over 38%). In children with cerebral palsy, in addition to impairments in the motor system (muscle tone, movement structure, and posture), there is a wide variability of other clinical manifestations depending on the degree and localization of brain damage. Cerebral palsy in children can cause disorders in cognitive development, speech, hearing, vision, and other pathologies that may progress over time. Therefore, making decisions about the ways to restore the health of children with cerebral palsy requires a comprehensive assessment by many specialists in a multidisciplinary team, based on which an individual rehabilitation program is developed. A significant portion of success in rehabilitating children with CP belongs to the work of a physical therapist, whose involvement helps address numerous problems related to motor system disorders and restore its function. However, to ensure a favorable outcome from implementing a rehabilitation program, the physical therapist needs to select not only an adequate complex of rehabilitation measures and interventions tailored to the individual problems of the child with CP but also possess a comprehensive assessment of the effectiveness of rehabilitation intervention based on reliable diagnostic tests.

Therefore, **the aim of the research** is to study approaches to assessing the effectiveness of rehabilitation in school-age children with cerebral palsy with spastic hemiparesis. A search and analysis of articles from the Cochrane Database, Google Scholar, MEDLINE PubMed for the last 10 years were conducted, and methods and means of control to identify risk factors for the development and progression of musculoskeletal problems were studied to enable timely intervention and correction. An attempt was made to analyze the main tasks of a physical therapist in the process

of rehabilitation intervention for CP, as well as relevant methods that can be used to assess the effectiveness of physical rehabilitation.

Key words: neurological movement disorders, cerebral palsy, motor development, physical therapy, children.

Вступ. Дитячий церебральний параліч (ДЦП) – це складний розлад нервової системи, який виникає через ураження головного мозку та є однією з найважливіших причин інвалідності дітей. ДЦП характеризується порушенням м'язового тону (спастичність, ригідність, м'язова слабкість) і порушенням структури рухів і постави. Рухові розлади за наявності ДЦП часто супроводжуються порушеннями сприйняття, відчуття, пізнання, спілкування та поведінки. ДЦП може викликати також розлади розумового розвитку, порушення мовлення, слуху, зору й інші патології, які можуть із часом прогресувати [1].

Найпоширенішим проявом серед усіх проявів ДЦП є геміпарез (геміплегія) (понад 38% випадків) [2]. Геміпарез – це переважно центральний «односторонній» параліч, який вражає одну сторону тіла, майже завжди «спастичного» типу. У дітей із ДЦП розрізняють геміпарез двох типів: вроджена форма геміпарезу (70–90%) і набута (10–30%) [3].

Геміпарез у дітей із ДЦП може супроводжуватися найрізноманітнішими порушеннями, у тому числі й порушеннями когнітивного розвитку, мови, слуху, зору, порушеннями кардіореспіраторної системи й іншими патологіями. Наявність і вираженість цих порушень залежить від ступеня важкості та локалізації ураження головного мозку. Доведено, що ступінь ураження сірої та білої речовини тісно корелює з моторною і когнітивною функціями [4].

Порушення, які найчастіше зустрічаються у дітей із ДЦП з геміпарезом [5, 6], наведені в таблиці 1.

Ці порушення можуть варіювати залежно від ступеня ураження головного мозку, локалізації ураження та від індивідуальних особливостей кожної дитини, тому для кожної дитини потрібна індивідуальна програма реабілітації.

Оцінка ефективності реабілітаційної програми для дітей зі спастичним геміпарезом за наявності ДЦП є ключовим етапом у забезпеченні оптимальних результатів.

Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення підходів до оцінки ефективності реабілітації дітей шкільного віку з дитячим церебральним паралічем із спастичним геміпарезом.

Здійснено пошук і проаналізовано статті з Кокранівської бази даних, Google Scholar, MEDLINE PubMed за останні 10 років і вивчено методи та засоби контролю для виявлення проявів ДЦП, а також виявлення факторів ризику розвитку та прогресування проблем з опорно-руховим апаратом у дітей із ДЦП із спастичним геміпарезом із метою своєчасного реабілітаційного втручання та корекції програми реабілітації.

Результати дослідження. Відомо, що більший ступінь моторних порушень пов'язаний із більшою часткою супутніх патологій [7]. Тяжкість моторних порушень оцінюється за системою класифікації загальної моторної функції (GMFCS), і це найбільш широко вживаний

Таблиця 1

Найбільш поширені порушення у дітей із ДЦП з геміпарезом

Вид порушень	Наслідки порушень
Спастичність м'язів	Виникає відчуття скорочення або напруження м'язів, що може перешкоджати нормальному руху та спричиняти дискомфорт
Моторні порушення	Проблеми з рухом, координацією, збалансуванням і контролем м'язів. При цьому виникають опорно-рухові порушення, проблеми зі статикою та динамікою стійкості, що може призвести до частого падіння та травм
Розвиток рухових навичок	Через обмежену функціональність і контроль над м'язами виникає затримка в розвитку рухових навичок
Проблеми з мовою	Через вплив геміпарезу на м'язи обличчя та ротової порожнини виникають проблеми з мовою, у тому числі з розумінням мови та вимовою
Порушення з обробкою сенсорної інформації	Порушення із сприйняттям та обробкою подразників навколишнього середовища може впливати на здатність дітей із геміпарезом формувати відчуття
Порушення психічного розвитку	Впливає на самопочуття, соціальну взаємодію та загальний психосоціальний розвиток дитини

стандартний показник моторної функції. Незважаючи на те що проблеми зі здоров'ям присутні у дітей із ДЦП на всіх функціональних рівнях, найбільшу кількість патологій мають пацієнти з класифікації загальної моторної функції (GMFCS) IV–V [8]. У них спостерігаються ще й проблеми з диханням, проблеми зі сном, серцево-судинною системою, функцією нирок і сечовидільних шляхів, функцією травного тракту, проблеми з кров'ю та імунною системою, ендокринною системою та обміном речовин, проблеми кістково-м'язової системи з розвитком деформацій хребта (90%), вивихом стегна (15–20%) тощо [9].

Зрозуміло, що за такої кількості проблем, які треба вирішувати у дітей із ДЦП із геміпарезом, лікування хворих передбачає комплексний підхід роботи мультидисциплінарної команди, яка надає медичну, реабілітаційну та психосоціальну підтримку [10].

Загальні підходи до лікування передбачають медикаментозні засоби для зменшення спастичності м'язів або для полегшення болю, а також у деяких випадках можуть передбачати хірургічні втручання для поліпшення функції та зменшення спастичності м'язів.

Психосоціальна підтримка дітей із ДЦП має на меті допомогти їм та їхнім сім'ям у впорядкуванні їх емоційних, соціальних і психологічних проблем, які пов'язані з ураженням мозку та фізичними обмеженнями, а саме: «підтримка емоційного благополуччя» (техніки релаксації, дихальні вправи та позитивне мислення); «підтримка самопізнання та самоприйняття» (позитивне ставлення до себе та розвиток самоповаги); «розвиток соціальних навичок» (встановлення

взаємозв'язків і взаємодії з іншими людьми), «підтримка родини» тощо.

Значну частку роботи над поліпшенням якості життя дітей зі спастичним геміпарезом за наявності ДЦП виконують фізичні терапевти й ерготерапевти, які застосовують вправи, спрямовані на покращення м'язового тону, зміцнення м'язів, поліпшення рухових навичок і збільшення рухового обсягу; використовують вправи та засоби (різних технологічних засобів, таких як ортези, ходунки, мобільні пристрої тощо), спрямовані на покращення навичок самообслуговування та розвиток функціональної незалежності, а також спеціалізований масаж, який може допомогти знизити спастичність м'язів, поліпшити кровообіг і збільшити руховий обсяг.

На основі аналізу сучасної літератури здійснено спробу визначення основних завдань фізичного терапевта в процесі реабілітаційного втручання в разі захворювання на ДЦП і відповідні методи, які можуть бути використані для оцінки ефективності фізичної реабілітації (таблиця 2).

Таким чином, після встановлення діагнозу можна використовувати різні інструменти для оцінки тяжкості церебрального паралічу та реакції пацієнта на реабілітаційне втручання. Разом із тим з метою забезпечення стандартизованого способу оцінки «активності та участі» (згідно з МКФ) дітей із церебральним паралічем найбільш доцільним є використання чотирьох систем функціональної класифікації, одна з яких – це система класифікації великої моторики (GMFCS). Вважають, що ця система є найпоширенішим інструментом оцінки, який заснований на доказах [22, 23].

Таблиця 2

Мета, завдання реабілітаційного втручання за наявності ДЦП для відновлення рухової функції та методи і засоби контролю

Завдання реабілітаційного втручання	Мета реабілітаційного втручання	Методи та засоби контролю
1	2	3
Оцінка функціональних навичок	Визначається рівень функціональних навичок дитини в різних напрямках, таких як рух, баланс і координація	Стандартизована шкала оцінки функціональних навичок: - <i>система класифікації великої моторики (GMFCS)</i> – оцінка функції грубої моторики (здатність ходити); - <i>шкала Гросса функціонального розвитку (Gross Motor Function Measure – GMFM)</i> ; - <i>мануальна система класифікації здібностей (MACS)</i> (оцінка використання верхніх кінцівок) [11]; - опитувальник PEDI – (Pediatric Evaluation Disability Inventory) (кількісне визначення дитячої неповносправності) [12]

1	2	3
Оцінка спастичності	Визначення систематичного комплексного підходу до оцінки спастичності в разі геміплегії (спастичному геміпарезі)	Стандартизовані шкали оцінки: - <i>Ashworth Scale</i> (найбільш поширена, вимірює рівень опору під час руху у м'язах, коли вони стають піддатливими до пасивного розтягування); - <i>Modified Ashworth Scale</i> (модифікована версія шкали <i>Ashworth</i> , яка дозволяє уникнути недоліків оцінки, пов'язаних із силовим спостереженням); - <i>Tardieu Scale</i> (оцінює не лише рівень спастичності, але і швидкість розтягнення м'яза за різних умов (наприклад, повільне або швидке розтягнення). Вона надає більше інформації про характер спастичності); - <i>Modified Tardieu Scale</i> (модифікована шкала <i>Тардье</i> , яка вимірює опір за пасивного руху кінцівкою і надає більше інформації про характер спастичності) [13]
Оцінка порушень ходи	Дати характеристику різних методів, що дають змогу оцінити функціональний стан і рівень обмежень у дітей із цією патологією	Використовуються окремо або в комплексі такі методи: - <i>візуальна оцінка ходи</i> (оцінка ходу дитини, симетрії кроку, довжини кроку, стабільності та координації рухів); - <i>шкала Гросса і функціональна класифікація хвороби (GMFCS)</i> (шкала використовується для класифікації функціональної здатності дітей із ДЦП і відображає рівень фізичних обмежень та потреби в підтримці під час ходи); - <i>аналіз біомеханіки ходи</i> (біомеханічний аналіз ходи за допомогою систем зйомки руху, підвищених підлог та інших методів, що дає детальну інформацію про аномалії у рухових паттернах і механіці ходи) [14]
Оцінка функціональної мобільності	Вивчення здатності дітей із ДЦП виконувати різноманітні рухи та пересуватися в просторі	Стандартизовані тести: - <i>тест на швидкість та витривалість ходи (Timed Up and Go test)</i> ; - <i>тест Берга (Berg Balance Scale)</i> ; - <i>шкала функціональної мобільності (Functional Mobility Scale)</i> (оцінка функціональної мобільності та стабільності під час ходи) [15]
Вимірювання м'язового тону	Використовується з метою об'єктивного вимірювання активності м'язів і спостереження за змінами в електричній активності м'язів під час руху	Шкали та методи: - <i>м'язова електроміографія (EMG)</i> ; - <i>міотонометрія</i> ; - <i>modified Ashworth Scale</i> (модифікована шкала <i>Ashworth</i>) (найбільш часто в клініці використовується для оцінки тону і ступеня спастичності м'яза) [16]
Вимірювання м'язової сили	Методи вимірюють силу м'язів під час їх активного скорочення та можуть використовуватися для оцінки спастичності	Шкали та методи: - динамометрія; - <i>оксфордська шкала Medical Research Council Weakness Scale (MRC)</i> (дає змогу оцінити силу окремо взятого м'яза в балах від 0 до 5); - <i>м'язова сила за шкалою Lovett</i> ; - <i>тест Л. Д. Потехіна</i> ; - <i>шестибальна шкала оцінки м'язової сили (L. Mc. Peak, 1996 M. Вейсс, 1986)</i> [17]
Оцінка рухового обсягу	Вимірювання рухового обсягу у важливих суглобах і площинах може надати інформацію про зміни в руховій активності та гнучкості після реабілітації	Шкали та методи: - гоніометрія; - <i>методика SFTR (сагітальна, фронтальна, трансверзальна ротація)</i> (найбільш повний варіант стандартної методики виміру об'єму рухів суглобів кінцівок і хребта) [18]

1	2	3
Суб'єктивні відчуття та оцінка болю	Оцінка суб'єктивних відчуттів дитини щодо рівня болю та комфорту може допомогти зрозуміти вплив реабілітації на її самопочуття	Шкали для оцінки інтенсивності болю: - шкала візуальної аналогової шкали болю (VAS); - числової шкали болю (NRS); - шкала оцінки болю за обличчям (Faces Pain Scale); а також «самозвітність» (відчуття дитиною болю, інтенсивності, місця розташування та тривалості болю), «спостереження за поведінкою» (поведінкові зміни, такі як сон, апетит, активність та інші, також можуть свідчити про біль чи дискомфорт) [19]
Оцінка психосоціального функціонування	Важливо оцінити вплив реабілітаційної програми на психосоціальне функціонування дитини, таке як самооцінка, соціальна взаємодія та якість життя	Стандартизовані шкали та анкети, такі як: - <i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i> (оцінює фізичне, емоційне, соціальне та шкільне функціонування дитини та дає змогу отримати загальну оцінку якості її життя); - <i>Child and Adolescent Life Profile (CALP)</i> (самооцінка, соціальна підтримка, статус здоров'я та інші); - <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI)</i> (оцінює фізичне, емоційне й соціальне функціонування); - <i>Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire for Children (CP QOL-Child)</i> (спеціально розроблена для оцінки якості життя дітей із ДЦП, оцінює фізичне, соціальне, шкільне, емоційне та загальне функціонування); - <i>Pediatric Quality of Life Inventory Cerebral Palsy Module (PedsQL CP Module)</i> (спеціально орієнтована на оцінку якості життя дітей із церебральним паралічем, оцінює фізичні симптоми, емоційне й соціальне функціонування) [20]
Моніторинг досягнень і поставлення цілей	Важливо постійно відстежувати прогрес дитини та забезпечувати, щоб реабілітаційна програма належним чином відповідала її потребам і мала позитивний вплив на фізичний і психологічний розвиток дитини	«Постановка цілей» (конкретних, досяжних, реалістичних та із часовим обмеженням, які можна охарактеризувати кількісно); «Моніторинг прогресу» і «Корекція» (регулярні оцінки функціональних навичок, вимірювання м'язового тону, оцінка рухового обсягу й інших параметрів); «Звітність та спілкування» і «Стимулювання мотивації» (документація про досягнення та стимуляція мотивації дитини, підтримання позитивного настрою, що сприятиме досягненню ще більших успіхів) [21]

При цьому доцільним є використання комбінації методів і засобів контролю відповідно до завдань, які реалізуються фізичним терапевтом (таблиця 2), що може надати повну картину ефективності реабілітаційної програми й допомогти у внесенні корективів для досягнення оптимальних результатів для дитини зі спастичним геміпарезом при ДЦП.

Крім фізіотерапевтичних методів контролю ефективності реабілітаційної програми, слід використовувати різноманітні критерії адекватності фізичних навантажень за показниками різних фізіологічних систем організму [24–27] для моніторингу загального стану організму пацієнтів. При цьому слід враховувати, що кожен випадок є індивідуальним, тому підхід до відновного

лікування повинен бути спеціалізованим і адаптованим до конкретних потреб кожної дитини.

Висновки. Отже, результат високої ефективності відновного лікування дітей шкільного віку із церебральним паралічем із спастичним геміпарезом значною мірою залежить від підходу й адекватності оцінки фізичної терапії на етапах реабілітації. Використання комбінації різних методів оцінки відповідно до завдань реабілітації, використання критеріїв адекватності фізичних навантажень за показниками різних фізіологічних систем організму дасть змогу забезпечити індивідуальний підхід до лікування та реабілітації, а також відслідковувати позитивний перебіг і вносити корекції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sarathy K., Doshi C., & Aroojis A. Clinical Examination of Children with Cerebral Palsy. *Indian journal of orthopaedics*. 2019; 53 (1): 35–44. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_409_17.
2. Cioni G., Sgandurra G., Muzzini S., Paolicelli P.B., Ferrari A. Forms of Hemiplegia. In: *The Spastic Forms of Cerebral Palsy*. Springer, Milano. 2010. https://doi.org/10.1007/978-88-470-1478-7_16.
3. Aicardi J., Bax M. Gillberg C. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. 3rd ed. Mac Keith Press. 2009.
4. Pagnozzi A.M., Dowson N., Doecke J., Fiori S., Bradley A.P., Boyd R.N., et al. Automated, quantitative measures of grey and white matter burden correlates with motor and cognitive function in children with unilateral cerebral palsy. *NeuroImage: Clin*. 2016; 11: 751–9. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.018>.
5. Kirsten Vitrikas, Heather Dalton, Dakota Breish. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician*. 2020; 101 (4): 213–220.
6. Patel D.R., Neelakantan M., Pandher K., & Merrick J. Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational pediatrics*. 2020; 9 (1): 125–135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
7. Shevell M.I., Dagenais L., Hall N.N. Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level. *Neurology*. 2009; 72: 2090–2096. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aa537b>.
8. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E., Palisano R.J., Russell D.J., Raina P., et al. Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*. 2002; 288: 1357–1363. <https://doi.org/10.1001/jama.288.11.135>.
9. Allen John, Zareen Zunera, Doyle Samantha et al. Multi-Organ Dysfunction in Cerebral Palsy. *Frontiers in Pediatrics*. 2021; 9: 2296–2360. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.668544>.
10. Senst S. Unilaterale spastische Zerebralparese (Hemiparese) [Unilateral spastic cerebral palsy (hemiparesis)]. *Der Orthopäde*. 2014; 43 (7): 649–655. <https://doi.org/10.1007/s00132-013-2219-5>.
11. Wolan-Nieroda A., Łukasiewicz A., Leszczak J., Drużbicki M., & Guzik A. Assessment of Functional Performance in Children with Cerebral Palsy Receiving Treatment in a Day Care Facility: An Observational Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2022; 28: e936207. <https://doi.org/10.12659/MSM.936207>.
12. Диван С., Диван Дж., Патель П., Бансал А.Б. Перевірка гуджаратської версії анкети ABILOCO-Kids. *J Clin Diagn Res*. 2015; 9 (10): YC01-4.
13. Sarathy K., Doshi C., & Aroojis A. Clinical Examination of Children with Cerebral Palsy. *Indian journal of orthopaedics*, 2019; 53 (1): 35–44. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_409_17.
14. Колонюк К. Огляд сучасних інструментів оцінки ходи при обмеженні дітей із церебральним паралічем. *Молодий вчений*. 2023; 1 (113): 28–34. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2023-1-113-7>.
15. Albalwi A.A., Saleh M.N., Alharbi A.A., Al-Bakri Q., & Alatawi S.F. Translation and cross-cultural adaptation of the functional mobility scale in children with cerebral palsy into Arabic. *Frontiers in public health*. 2023; 11: 1199337. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1199337>.
16. Harb A., Kishner S. Modified Ashworth Scale. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554572>.
17. Kiper P., Rimini D., Falla D., Baba A., Rutkowski S., Maistrello L., Turola A. Does the Score on the MRC Strength Scale Reflect Instrumented Measures of Maximal Torque and Muscle Activity in Post-Stroke Survivors? *Sensors*. 2021; 21 (24): 8175. <https://doi.org/10.3390/s21248175>.
18. Ching C.T., Liao S.Y., Cheng T.Y., Cheng C.H., Sun T.P., Yao Y.D., Hsiao C.S., & Chang K.M. A Mechanical Sensor Designed for Dynamic Joint Angle Measurement. *Journal of healthcare engineering*. 2017: 8465212. <https://doi.org/10.1155/2017/8465212>.
19. Emily Williams, Joanna Coghill. Understanding and managing pain in children with cerebral palsy. *Paediatrics and Child Health*. 2023; 33 (1): 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2022.10.009>.
20. Chen K.L., Wang H.Y., Tseng M.H., Shieh J.Y., Lu L., Yao K.P., & Huang C.Y.. The Cerebral Palsy Quality of Life for Children (CP QOL-Child): evidence of construct validity. *Research in developmental disabilities*. 2013; 34 (3): 994–1000. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.11.025>.
21. Javvaji C.K., Vagha J.D., Meshram R.J., & Taksande A. Assessment Scales in Cerebral Palsy: A Comprehensive Review of Tools and Applications. *Cureus*. 2023; 15 (10): e47939. <https://doi.org/10.7759/cureus.47939>.
22. Compagnone E., Maniglio J., Campoese S., et al. Functional classifications for cerebral palsy: correlations between the Gross Motor Function Classification System (GMFCS), the Manual Ability Classification System (MACS) and the Communication Function Classification System (CFCFS). *Res Dev Disabil*. 2014; 35 (11): 2651–2657.
23. Pryshliak M., & Korytko Z. Approaches to assessing spasticity in the rehabilitation process of school-aged children with cerebral palsy with hemiparesis. *The Science of Tomorrow: Innovative Approaches and Forecasts*. 2024: 113–117. Futurity Research Publishing. <https://futurity-publishing.com/the-science-of-tomorrow-innovative-approaches-and-forecasts-archive/>.
24. Korytko Z., Maistruk M., Pavlyuk O., Chopyk T., Haiduk O., Prymachok L., Hreid N., Stelmashchuk O. Utilizing hemogram indicators and coagulation homeostasis as key markers for precision dosing of physical exertion. *Journal of Physical Education and Sport*. 2023; 23 (11): 2931–2939. <https://doi.org/10.7752/jpes.2023.11334>.
25. Коритко З., Русин Л., Чорненька Г., Західний В., Кулітка Е., Матвіїв В. Критерії адекватності фізичної активності за показниками крові. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я в сучасному суспільстві*. 2021; 4 (56): 43–51. <https://doi.org/10.29038/10.29038/2220-7481-2021-04-43-51>.

26. Korytko Z., Kulitka E., Bas O., Chornenka, H., Zahidnyy V., & Yakubovskiy T. Adequacy criteria of physical loadings and their use in sports, physical education, and physical rehabilitation. *Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*. 2020; 2 (50): 68-77. <https://doi.org/10.29038/2220-7481-2020-02-68-77>.
27. Коритко З. Медико-біологічні основи рухової активності : навч. посіб. Львів : ЛДУФК ім. Івана Боберського, 2020. 223 с. <http://repository.ldufk.edu.ua/handle/34606048/27946>.

REFERENCES

1. Sarathy, K., Doshi, C., & Aroojis, A. (2019). Clinical Examination of Children with Cerebral Palsy. *Indian journal of orthopaedics*, 53 (1), 35–44. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_409_17.
2. Cioni, G., Sgandurra, G., Muzzini, S., Paolicelli, P.B., Ferrari, A. (2010). Forms of Hemiplegia. In: *The Spastic Forms of Cerebral Palsy*. Springer, Milano. https://doi.org/10.1007/978-88-470-1478-7_16.
3. Aicardi, J., Bax, M., Gillberg, C. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. 3rd ed. Mac Keith Press. 2009.
4. Pagnozzi, A.M., Dowson, N., Doecke, J., Fiori, S., Bradley, A.P., Boyd, R.N., et al. (2016). Automated, quantitative measures of grey and white matter lesion burden correlates with motor and cognitive function in children with unilateral cerebral palsy. *NeuroImage: Clin*, 11, 751759. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.05.018>.
5. Kirsten Vitrikas, Heather Dalton, Dakota Breish. (2020). Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician*, 101 (4), 213–220.
6. Patel, D.R., Neelakantan, M., Pandher, K., & Merrick, J. (2020). Cerebral palsy in children: a clinical overview. *Translational pediatrics*, 9 (1), 125–135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>.
7. Shevell, M.I., Dagenais, L., Hall, N.N. (2009). Comorbidities in cerebral palsy and their relationship to neurologic subtype and GMFCS level. *Neurology*, 72, 2090–2096. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181aa537b>.
8. Rosenbaum, P.L., Walter, S.D., Hanna, S.E., Palisano, R.J., Russell, D.J., Raina P., et al. (2002). Prognosis for gross motor function in cerebral palsy: creation of motor development curves. *JAMA*, 288, 1357–1363. <https://doi.org/10.1001/jama.288.11.1357>.
9. Allen John, Zareen Zunera, Doyle Samantha et al. (2021). Multi-Organ Dysfunction in Cerebral Palsy. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 2296–2360. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.668544>.
10. Senst, S. (2014). Unilaterale spastische Zerebralparese (Hemiparese) [Unilateral spastic cerebral palsy (hemiparesis)]. *Der Orthopäde*, 43 (7), 649–655. <https://doi.org/10.1007/s00132-013-2219-5>.
11. Wolan-Nieroda, A., Łukasiewicz, A., Leszczak, J., Drużbicki, M., & Guzik, A. (2022). Assessment of Functional Performance in Children with Cerebral Palsy Receiving Treatment in a Day Care Facility: An Observational Study. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 28, e936207. <https://doi.org/10.12659/MSM.936207>.
12. Dyvan, S., Dyvan, Dzh., Patel, P., Bansal, A.B. (2015). Perevirka hudzharatskoi versii ankety [Validation of the Gujarati version of the ABILOCO-Kids questionnaire]. *J Clin Diagn Res*, 9 (10), YC01-4 [in Ukrainian].
13. Sarathy, K., Doshi, C., & Aroojis, A. (2019). Clinical Examination of Children with Cerebral Palsy. *Indian journal of orthopaedics*, 53 (1), 35–44. https://doi.org/10.4103/ortho.IJOrtho_409_17.
14. Koloniuk, K. (2023). Ohliad suchasnykh instrumentiv otsinky khody pry obstezhenni ditei iz tserebralnym paralichem [Review of modern gait assessment tools for examining children with cerebral palsy]. *Molodyi vchenyi*, 1 (113), 28–34. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2023-1-113-7> [in Ukrainian].
15. Albalwi, A.A., Saleh, M.N., Alharbi, A.A., Al-Bakri, Q., & Alatawi, S.F. (2023). Translation and cross-cultural adaptation of the functional mobility scale in children with cerebral palsy into Arabic. *Frontiers in public health*, 11, 1199337. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1199337>.
16. Harb, A., Kishner, S. Modified Ashworth Scale. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554572>.
17. Kiper, P., Rimini, D., Falla, D., Baba, A., Rutkowski, S., Maistrello, L., Turolla A. (2021). Does the Score on the MRC Strength Scale Reflect Instrumented Measures of Maximal Torque and Muscle Activity in Post-Stroke Survivors? *Sensors*, 21 (24), 8175. <https://doi.org/10.3390/s21248175>.
18. Ching, C.T., Liao, S.Y., Cheng, T.Y., Cheng, C.H., Sun, T.P., Yao, Y.D., Hsiao, C.S., & Chang, K.M. (2017). A Mechanical Sensor Designed for Dynamic Joint Angle Measurement. *Journal of healthcare engineering*, 8465212. <https://doi.org/10.1155/2017/8465212>.
19. Emily Williams, Joanna Coghill (2023). Understanding and managing pain in children with cerebral palsy. *Paediatrics and Child Health*, 33 (1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2022.10.009>.
20. Chen, K.L., Wang, H.Y., Tseng, M.H., Shieh, J.Y., Lu, L., Yao, K.P., & Huang, C.Y. (2013). The Cerebral Palsy Quality of Life for Children (CP QOL-Child): evidence of construct validity. *Research in developmental disabilities*, 34 (3), 994–1000. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.11.025>.
21. Javvaji, C.K., Vagha, J.D., Meshram, R.J., & Taksande, A. (2023). Assessment Scales in Cerebral Palsy: A Comprehensive Review of Tools and Applications. *Cureus*, 15 (10), e47939. <https://doi.org/10.7759/cureus.47939>.
22. Compagnone, E., Maniglio, J., Camposeo, S., et al. (2014). Functional classifications for cerebral palsy: correlations between the Gross Motor Function Classification System (GMFCS), the Manual Ability Classification System (MACS) and the Communication Function Classification System (CFCSS). *Res Dev Disabi*, 35 (11), 2651–2657.
23. Pryshliak, M., & Korytko, Z. (2024). Approaches to assessing spasticity in the rehabilitation process of school-aged children with cerebral palsy with hemiparesis. *The Science of Tomorrow: Innovative Approaches and Forecasts* (pp. 113–

117). Futurity Research Publishing. <https://futurity-publishing.com/the-science-of-tomorrow-innovative-approaches-and-forecasts-archive/> [in Ukrainian].

24. Korytko, Z., Mastruk, M., Pavlyuk, O., Chopyk, T., Haiduk, O., Prymachok, L., Hreid, N., Stelmashchuk, O. (2023). Utilizing hemogram indicators and coagulation homeostasis as key markers for precision dosing of physical exertion. *Journal of Physical Education and Sport*, 23 (11), Art 334, 2931–2939. <https://doi.org/10.7752/jpes.2023.11334>.

25. Korytko, Z., Rusyn, L., Chornenka, H., Zahidnyy, V., Kulitka, E., Matviiv, V. (2021). Criteria of Physical Activity Adequacy by Blood Indices. *Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*, 4 (56), 43–51. <https://doi.org/10.29038/10.29038/2220-7481-2021-04-43-51> [in Ukrainian].

26. Korytko, Z., Kulitka, E., Bas, O., Chornenka, H., Zahidnyy, V., & Yakubovskyi, T. (2020). Adequacy criteria of physical loadings and their use in sports, physical education, and physical rehabilitation. *Physical Education, Sport and Health Culture in Modern Society*, 2 (50), 68–77. <https://doi.org/10.29038/2220-7481-2020-02-68-77> [in Ukrainian].

27. Korytko, Z. (2020). *Medyko-biologichni osnovy rukhovoï aktyvnosti: navch. posib.* [Medical and biological basis of motor activity: education. manual]. Lviv: LDUFK im. Ivana Boberskoho. 223 p. <http://repository.ldufk.edu.ua/handle/34606048/27946> [in Ukrainian].

УДК 615.8+617.574+616-001.514

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.24>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МОТОРНО-КОГНІТИВНОГО ТРЕНІНГУ ЯК ЧАСТИНИ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ З ДЕМЕНЦІЄЮ ТА НАСЛІДКАМИ ПЕРЕЛОМУ ПРОМЕНЕВОЇ КІСТКИ

Сарапук Роман Ігорович,

аспірант кафедри терапії, реабілітації та морфології

Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника

ORCID: 0000-0002-0926-2184

Мета – оцінити ефективність застосування когнітивно-моторного тренінгу як частини розробленої програми реабілітації за динамікою показників, які характеризують моторику кисті, когнітивний та психоемоційний стан жінок похилого віку з деменцією з наслідками остеопоротичного перелому дистального метаепіфізу променевої кістки у постімобілізаційному періоді.

Методи. Обстежено 82 жінки похилого віку. Контрольну групу становили 23 нетравмовані жінки. Групу порівняння становили жінки з переломом променевої кістки, без ознак деменції, які отримували реабілітацію згідно з відповідним протоколом. Основну групу 1 становили жінки з аналогічним переломом, деменцією, які отримували реабілітацію згідно з відповідним протоколом. Основну групу 2 становили жінки з переломом, деменцією, які отримували реабілітацію за розробленою програмою (терапевтичні вправи, функціональне тренування, «MAPS THERAPY»; PNF; мобілізація променево-зап'ясткового суглоба; масаж верхньої кінцівки; кінезіологічне тейпування; тренування у додатку «ReHand», стратегії компенсаторного та відновного когнітивного тренінгу) тривалістю 2 місяці. Ефективність оцінювали за Box and Block Test, Montreal Assessment Cognitive Rating Scale, Digit Span, Trailmaking test, Benton test, Symbol Digit Modalities Test, Geriatric Depression Scale, Multidimensional Fatigue Inventory, Life-Satisfaction Questionnaire-II.

Результати. У обстежених травмованих жінок з деменцією виявлено порушення дрібної моторики та спритності травмованої верхньої кінцівки (за Box and Block Test), зниження когнітивних функцій (за Montreal Assessment Cognitive Rating Scale), погіршення вербальної короткострокової пам'яті (за пробою «Digit Span»), погіршену гнучкість мислення та швидкість переробки інформації (з Trailmaking test), порушення зорової пам'яті та відтворення (за тестом Benton), зниження швидкості розумових процесів (за Symbol Digit Modalities Test). Психоемоційний стан жінок характеризувався психоемоційним пригніченням (за Geriatric Depression Scale), фізичною та психічною астеною, зниженням мотивації (за Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), погіршенням задоволеністю життям (за Life-Satisfaction Questionnaire-II). Моторний, когнітивний та психоемоційний стан жінок з деменцією був статистично значущо гіршим за досліджуваними показниками, ніж з нормальним розумовим статусом ($p < 0,05$). Застосування програми реабілітації, розробленої із використанням когнітивно-моторного тренінгу та сучасних методів фізичної терапії, продемонструвало статистично значущий кращий результат за всіма досліджуваними параметрами моторики кисті, нейропсихологічного та психоемоційного стану ($p < 0,05$) порівняно з групою, яка займалась за загальними рекомендаціями клінічного протоколу лікування перелому кісток передпліччя.

Висновки. Застосування програми реабілітації для жінок похилого віку з наслідками перелому променевої кістки та деменцією, що створена з урахуванням наявності когнітивного дефекту та його корекції засобами когнітивно-моторного тренінгу, виявила свою ефективність у вигляді значущого покращення стосовно вихідного результату досліджуваних показників та результатів стандартної програми реабілітації.

Ключові слова: реабілітація, перелом кісток, постімобілізаційний період, похилий вік, геріатричні синдроми, остеопороз, когнітивний тренінг.

Roman Sarapuk. Study of the efficiency of motor-cognitive training as part of the rehabilitation program for elderly women with dementia and the consequences of radius fracture

Purpose – to evaluate the effectiveness of the use of cognitive-motor training as part of the developed rehabilitation program based on the dynamics of indicators that characterize hand motility, the cognitive and psychoemotional state of elderly women with dementia with the consequences of an osteoporotic fracture of the distal metaepiphysis of the radius in the post-immobilization period.

Methods. 82 elderly women were examined. The control group consisted of 23 uninjured women. The comparison group consisted of women with a fracture of the radial bone, without signs of dementia, who received rehabilitation according to the appropriate protocol. The main group 1 consisted of women with a similar fracture, dementia, who received rehabilitation according to the corresponding protocol. The main group 2 consisted of women with a fracture, dementia, who received rehabilitation according to the developed program (therapeutic exercises, functional training, "MAPS THERAPY"; PNF; mobilization of the radiocarpal joint; massage of the upper limb; kinesiological taping;

training in the «ReHand» application, strategies of compensatory and restorative cognitive training) lasting 2 months. Performance was assessed by Box and Block Test, Montreal Assessment Cognitive Rating Scale, Digit Span, Trailmaking test, Benton test, Symbol Digit Modalities Test, Geriatric Depression Scale, Multidimensional Fatigue Inventory, Life-Satisfaction Questionnaire-11.

The results. In the examined injured women with dementia, impaired fine motor skills and dexterity of the injured upper limb (according to the Box and Block Test), decreased cognitive functions (according to the Montreal Assessment Cognitive Rating Scale), deterioration of verbal short-term memory (according to the Digit Span test), impaired flexibility of thinking and speed of information processing (with the Trail making test), visual memory and reproduction impairment (according to the Benton test), decreased speed of mental processes (according to the Symbol Digit Modalities Test). The psycho-emotional state of women was characterized by psycho-emotional depression (according to the Geriatric Depression Scale), physical and mental asthenia, decreased motivation (according to the Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), worsening of life satisfaction (according to the Life-Satisfaction Questionnaire-11). The motor, cognitive, and psychoemotional state of women with dementia was statistically significantly worse for the studied indicators than with a normal mental status ($p < 0.05$). The application of the developed rehabilitation program, developed with the use of cognitive-motor training and modern physical therapy methods, demonstrated a statistically significantly better result in all studied parameters of hand motility, neuro-psychological and psycho-emotional state ($p < 0.05$) compared to the group that was engaged in general recommendations of the clinical protocol for the treatment of fractures of the bones of the forearm.

Conclusions. The application of the rehabilitation program for elderly women with the consequences of a fracture of the radial bone and dementia, created taking into account the presence of a cognitive defect and its correction by means of cognitive-motor training, showed its effectiveness in the form of a significant improvement in relation to the initial result of the studied indicators and the results of a standard rehabilitation program.

Key words: rehabilitation, bone fracture, post-immobilization period, old age, geriatric syndromes, osteoporosis, cognitive training.

Вступ. Діагностика, лікування та реабілітація осіб з когнітивними порушеннями – це напрями сучасної медичної науки, що активно розвиваються. Насамперед це пов'язано зі значною поширеністю цього патологічного стану у популяції та з передбачуваним подальшим зростанням захворюваності у найближчі роки: згідно з результатами проведених епідеміологічних досліджень, у 2050 р. кількість пацієнтів з когнітивними порушеннями, що досягають ступеня деменції, становитиме 115,4 млн осіб (хоча у 2006 р. таких пацієнтів було 26,6 млн осіб) [1, с. 881–885].

Збільшення поширеності розладів пізнавальних функцій зумовлене як зростанням тривалості та якості життя населення, так і поширенням захворюваності на хворобу Альцгеймера – генетично детермінованого захворювання, що проявляється прогресуючим зниженням пам'яті та інших когнітивних функцій (пракису, гнозису, мови, інтелекту) внаслідок ураження великих півкуль головного мозку [2, с. 412–445; 3, с. 102130].

Когнітивні порушення, деменція та «крихкі» переломи («fragility» fractures) насамперед вражають населення старших вікових груп, що створює серйозні проблеми для охорони здоров'я в усьому світі в найближчі десятиліття. У третини людей з деменцією трапляються падіння або переломи, що призводять до госпіталізації [4, с. 607–612], що прискорює зниження їхньої фізичної активності та викликає додаткову втрату кісткової маси, мальнутріцію та саркопенію [3, с. 102130; 5, с. 159–170]. Переломи, пов'язані з остеопорозом, у людей з когнітивними порушеннями та деменцією можуть затримувати своєчасне хірургічне втручання, перешкоджати реабілітації, посилювати післяопераційні ускладнення, погіршувати функціональне відновлення, а також посилювати залежність та потребу в довготривалих медичних та паліативних послугах, що зрештою призводить до збільшення смертності від численних причин [3, с. 102130]. Найхарактернішим «крихким» переломом осіб старших вікових груп є перелом дистального метаепіфіза променевої кістки (ДМПК) внаслідок падіння жінок з остеопорозом [4, с. 607–612; 6, с. 121–127].

Ранні когнітивні порушення часто призводять до порушень ходи та рівноваги, що спричиняє обмеження рухливості, загальної слабкості та недостатності харчування, може прискорити нейродегенерацію, негативно впливає на морфологічну структуру м'язів та скелета та повсякденне функціонування, спричиняє низьку мінеральну щільність кісток та збільшує ризик падінь та переломів [5, с. 159–170]. Низька мінеральна щільність кістки потенційно виступає як ранній маркер подальших когнітивних порушень, а остеопороз та «крихкі» переломи стають незалежними факторами ризику розвитку деменції [2, с. 412–445]. Когнітивні порушення розглядають як фактор ризику остеопорозу також внаслідок виникнення побічних дій ліків, метаболічних змін, погіршення фізичних тренувальних, у разі виконання соціальних активностей та як наслідок переломів тощо [3, с. 102130].

Ефективність немедикаментозних методів корекції когнітивних розладів дуже активно досліджується. Підставою для цього є дослідження останніх років, які показують, що когнітивний тренінг може бути основним методом підтримки розумової активності у відносно здорових пацієнтів похилого віку, а регулярну розумову активність слід розцінювати як профілактику помірних когнітивних порушень та деменції [7, с. 013069].

У дослідженнях, проведених співробітниками Beckman Institute for Advanced Science and Technology at the University of Illinois, продемонстровано, що нейропластичність у людей похилого віку активується у разі когнітивної діяльності, наприклад, під час планування та контролю виконуваних дій [8, с. 1–6]. Тому повсякденна та цілеспрямована когнітивна діяльність, особливо навчання нового, сприяє появі нових та збереженню вже наявних нейрональних зв'язків, що само по собі є захистом від розвитку когнітивних розладів.

Аналіз можливої ефективності поєднання розумових навантажень та рухових вправ у здорових літніх пацієнтів не показав жодних переваг порівняно з розумовими навантаженнями [9, с. 407], проте такий самий аналіз, виконаний у пацієнтів з когнітивними порушеннями та деменцією, виявив, що у цієї групи хворих когнітивно-моторний тренінг був достовірно ефективнішим [10, с. 75–83].

Актуальні питання клінічної практики стосуються розриву вадного кола, що пов'язує когнітивні порушення, деменцію та крихкі переломи, для покращення догляду за пацієнтами, полегшення їхніх страждань та стану осіб, які здійснюють догляд за ними, та пом'якшення загального тягаря догляду.

Реабілітація із використанням засобів фізичної терапії (ФТ), ерготерапії, терапії мови і мовлення – це група методик з доведеною ефективністю, що покращують фізичний та психічний стан пацієнтів старших вікових груп, їх соціальне функціонування у разі численних коморбідних та поліморбідних станів, геріатричних синдромів, зокрема, знижують ризик падіння [11, с. 6–13; 12, с. 88–95; 13, с. 108–114]. Тому актуальним є дослідження ефективності поєднання цих засобів із техніками немедикаментозної корекції когнітивних розладів у осіб похилого віку з наслідками остеопоротичних переломів.

Мета та завдання – оцінити ефективність застосування когнітивно-моторного тренінгу як частини розробленої програми реабілітації за

динамікою показників, які характеризують моторику кисті, когнітивний та психоемоційний стан жінок похилого віку з деменцією з наслідками остеопоротичного перелому дистального мета-епіфізу променевої кістки у постімобілізаційному періоді.

Методи дослідження. У процесі дослідження обстежено 82 жінки похилого віку ($70,4 \pm 0,8$ років).

До контрольної групи (КГ) включили 23 жінок, які не мали травм верхніх кінцівок.

До групи порівняння (ГП) віднесли 22 жінки з остеопоротичним переломом ДМПК, без ознак деменції за Mini-mental State Examination (MMSE), які отримували реабілітацію згідно з рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги у разі переломі ДМПК [14, с. 1–2].

Основну групу 1 (ОГ1) становили 19 жінок з остеопоротичним переломом ДМПК, з ознаками деменції за MMSE, які отримували реабілітацію згідно з Уніфікованим протоколом медичної допомоги у разі перелому ДМПК.

Основну групу 2 (ОГ2) становили 18 жінок з остеопоротичним переломом ДМПК, з ознаками деменції за MMSE, які отримували реабілітацію згідно з розробленою та апробованою програмою реабілітації, створеною не тільки згідно з принципами протоколу, але й із врахуванням особливостей клінічного перебігу деменції та геріатричного статусу жінок.

Критерії включення у дослідження: похилий вік (60–75 років згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я); ранній постімобілізаційний період після остеопоротичного перелому ДМПК, корегованого згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги у разі перелому ДМПК; перелом ДМПК внаслідок низькоенергетичної травми – падіння з висоти власного росту; для жінок основних груп – деменція легкого ступеня (20–23 бали за MMSE) внаслідок хвороби Альцгеймера, підтверджена консультацією невропатолога; остеопороз, визначений результатом ультразвукової денситометрії п'яtkової кістки; інформована згода щодо участі у дослідженні; згода щодо обробки конфіденційної інформації.

Критерії виключення з групи дослідження: наявність ревматичного ураження або неврологічних порушень у ділянці травмованої або неушкодженої руки в анамнезі або на момент первинного обстеження; наявність вроджених або

набутих вад елементів опорно-рухового апарату верхніх кінцівок; деменція внаслідок хвороби Паркінсона або перенесених гострих порушень мозкового кровообігу тощо, асоційованих зі специфічними руховими порушеннями.

Розроблена програма впроваджувалась протягом 2 місяців, відповідала постімобілізаційному (ранньому та пізньому) та відновному періодам реабілітації. Її довготерміновими цілями було: відновлення постімобілізаційних змін травмованої кінцівки – сили, гнучкості, залученості у різні активності, покращення рівноваги та зменшення ризику падіння (оскільки саме його наслідком був перелом), покращення когнітивного та психоемоційного статусу жінок, збільшення ступеня їх усвідомленої самостійності під час виконання активностей повсякденного життя та зменшення залежності від опікунів.

Розроблена програма включала три функціонально спрямовані блоки.

Блок, спрямований на нормалізацію функціонування верхньої кінцівки, включав терапевтичні вправи та функціональне тренування для кисті та пальців, передпліччя, плеча, всіх суглобів верхньої кінцівки прикладного характеру (з можливістю прогресивного збільшення опору та ваги – еспандерів «Thera-Band», терапевтичного пластиліну, гантель тощо), механотерапевтичного стола «MAPS THERAPY» [15], тренажера «Blasepod» [16]; PNF-терапію (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation) травмованої верхньої кінцівки; мобілізацію променево-зап'ясткового суглоба, суглобів пальців та масаж верхньої кінцівки; кінезіологічне тейпування передпліччя та кисті; самостійне тренування за допомогою мобільного додатка для планшета «ReHand» [17]. Блок реабілітаційних втручань для зниження ризику повторного падіння включав терапевтичні вправи дня тулуба та ніг, тренування ходи, рівноваги, координації.

Під час створення блоку завдань когнітивного тренінгу метою було не тільки покращення когнітивних можливостей жінок, але і його збереження на поточному рівні, що дозволяє покращити чи продовжити наявну якість побутової, соціальної адаптації та повсякденного функціонування. Враховували, що у пацієнтів з помірними когнітивними порушеннями когнітивний тренінг є ефективним у разі дотримання низки умов [18, с. 38–53]: здобуття навичок має відбуватися одночасно з їх повторним відтворенням; під час проведення тренінгу потрібно спиратися на збережені когнітивні функції; доцільно вико-

ристовувати звичні зовнішні підказки (малюнки, написи та інші способи нагадування), які повинні поєднуватися з їх повторюваним відтворенням у повсякденній активності.

Застосовували два типи когнітивного тренінгу: компенсаторний та відновний [18, с. 38–53]. Під час проведення компенсаторного пацієнток навчали нових стратегій вирішення поставленого завдання за рахунок збереження когнітивних функцій (стратегії візуалізації інформації, розподілу за категоріями, використання зовнішніх підказок). У разі відновлювального когнітивного тренінгу заходи були спрямовані на покращення пошкоджених когнітивних функцій з позицій того, що у тренуванні, спрямованому на вирішення конкретного завдання, розвиватимуться когнітивні здібності, необхідні у виконанні подібних завдань.

Найбільш доцільними точками прикладання когнітивного тренінгу є оперативна пам'ять, зорова увага, просторове мислення, швидкість та гнучкість психічних процесів, виконавчі функції [19, с. 329–340]. Тому розроблені втручання містили завдання на увагу (знайти цифри по порядку – спочатку на малюнках, потім намальовані на реабілітаційних приладах), швидкість психічних процесів (знайти вихід з лабіринту – намальованого, а потім складеного з гімнастичних палиць та тренувальних конусів на підлозі), пам'ять (переказ тексту, запам'ятовування слів та символів, потім послідовності показаних предметів), просторові функції (домалювати абстрактну фігуру до цілого образу, математичні операції – на паперових носіях, потім із використанням реабілітаційного обладнання), виконавчі функції (символьне кодування). Покращення розумових функцій та/або сповільнення їх погіршення упродовж моторних тренувань також досягали вирішенням подвійних когнітивних завдань, практичною спрямованістю з відтворенням рухів базової та інструментальної активностей повсякденного життя, ігровими методами тренувань.

Для фацилітації бар'єрів комунікації та погіршення сприйняття жінок, що виникли внаслідок деменції та могли негативно вплинути на результат реабілітації, застосовували демонстрацію рухів та одночасне виконання завдань з пацієнткою, чіткі голосні команди та підказки, пояснення вправ та їх зв'язок з конкретними побутовими діями, яскраве обладнання. Родичів (опікунів) пацієнток навчали принципів створення безпечного середовища з урахуванням ризику падіння, функціональні тренування наближали до заяв-

лених ними індивідуальних цілей реабілітації та виконання активностей повсякденного життя, актуальних для пацієнток. Як тренінг з компенсаторним механізмом дії складання конкретного плану дій жінок на день спільно з ними, з обов'язковим точним визначенням часу нічного сну, часу прийому їжі та гігієнічних заходів, комплексу фізичної активності (тренування з мобільним додатком «ReHand»), хобі тощо. Цей розклад відображався на окремому бланку, проговорювався вголос. Когнітивний тренінг у вигляді алгоритму дій застосовувався пацієнтками щодня, визначався як підказка для послідовного виконання всіх дій, елемента прийняття та передачі внутрішньої напруги та емоцій.

Стан жінок характеризували за описом дрібної моторики кисті, нейропсихологічним дослідженням, визначенням психоемоційного стану.

Оцінювання моторики кисті здійснювали за тестом «Кубики в коробці» (Box and Block Test), характеризували уражену та неуразену руку.

Нейропсихологічне дослідження жінок проводили за допомогою шкали Монреальської оцінки когнітивних функцій (Montreal Assessment Cognitive Rating Scale, MOCA), проби «Digit Span», тесту стеження (Trailmaking test, TMT), тесту на зорову пам'ять Benton, тесту «символьно-цифрове кодування» (Symbol Digit Modalities Test).

Для оцінки емоційного фону та пов'язаних з ним особливостей поведінки жінок похилого віку використовувалися: Геріатрична шкала депресії (Geriatric Depression Scale, GDS-15), шкала астєнії (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), опитувальник оцінки задоволеності життям Life-Satisfaction Questionnaire-11 (LISAT-11).

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Умовою включення у дослідження було підписання інформованої згоди на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено, схвалено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.

Обробка даних (розрахунок середнього арифметичного значення ($\bar{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Ст'юдента) проводилася за допомогою пакета статистичних програм Statistica. Критичний рівень значимості у перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження. Результати первинного обстеження жінок з наслідками переломів ДМПК продемонстрували статистично значуще стосовно параметрів КГ та здорової верхньої кінцівки погіршення стану їх травмованої руки, визначене за кількістю кубиків, перекладених у процесі виконання Box and Block Test (табл. 1).

Впровадження реабілітаційного втручання в усіх групах жінок з переломом ДМПК спричинило сприятливу динаміку моторної функції верхньої кінцівки статистично значуще ($p < 0,05$) стосовно вихідного показника, але з певними особливостями, зумовленими когнітивним станом. У жінок ГП кількість кубиків, перекладена здоровою рукою, зросла з ($59,71 \pm 3,11$) штук до ($70,08 \pm 5,03$) штук, досягнувши результату КГ ($p > 0,05$). Аналіз показників жінок основних груп продемонстрував, що розроблена програма виявила кращий вплив на результати спритності

Таблиця 1
Динаміка результатів виконання Box and Block Test жінками похилого віку з наслідками перелому ДМПК та деменцією під впливом програми реабілітації ($\bar{x} \pm S$)

Група жінок	Період обстеження	Здорова рука (ведуча в КГ), к-сть перекладених кубиків	Травмована рука (неведуча в КГ), к-сть перекладених кубиків
КГ (n=23)		73,45 $\pm$ 3,11	71,14 $\pm$ 4,27
ГП (n=22)	До ФТ	71,69 $\pm$ 4,42	59,71 $\pm$ 3,11*
	Після ФТ	73,13 $\pm$ 3,54	70,08 $\pm$ 5,03°
ОГ1 (n=19)	До ФТ	69,38 $\pm$ 4,23	55,46 $\pm$ 4,12*
	Після ФТ	71,92 $\pm$ 3,57	63,07 $\pm$ 3,42*°
ОГ2 (n=18)	До ФТ	70,23 $\pm$ 5,16	56,75 $\pm$ 3,53*
	Після ФТ	71,66 $\pm$ 4,25	69,49 $\pm$ 3,45°

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця стосовно показника КГ;

° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстежень;

● – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ;

* – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2.

та хапальної функції верхньої кінцівки: в ОГ1 кількість перекладених кубиків хоча і зросла з $(55,46 \pm 4,12)$ штук до $(63,07 \pm 3,62)$ штук, але не досягнула результатів КГ та ГП ($p > 0,05$). Кількість перекладених кубиків в ОГ2 зросла з $(56,75 \pm 3,53)$ штук до $(68,49 \pm 3,45)$ штук, досягнувши результатів КГ та ГП ($p < 0,05$), що, зокрема, можна пов'язати з більш свідомим виконанням проби внаслідок покращення когнітивних функцій.

Результати нейропсихологічного обстеження під час первинного обстеження виявили статистично значуще відставання параметрів жінок з деменцією за всіма досліджуваними показниками стосовно показників жінок зі збереженим когнітивним станом ($p < 0,05$) (табл. 2), що засвідчувало погіршення пам'яті, уваги, виконавчих функцій.

Повторне обстеження жінок ОГ1 з наслідками перелому ДМПК та деменцією засвідчило, що оскільки стандартна програма реабілітації не враховує особливостей когнітивного стану пацієнтів, то всі досліджувані показники не змінилися ($p > 0,05$).

Застосування когнітивного тренінгу в рамках розробленої реабілітаційної програми у комбінації із засобами фізичної терапії у жінок ОГ2 хоча і не проявилось значною позитивною динамікою тесту МОСА з $(23,11 \pm 0,76)$ бала до $(24,09 \pm 0,92)$ бала, $p > 0,05$), але призвело до значущого покращення інших результатів інших нейропсихологічних тестів (табл. 2).

Покращення вербальної короткострокової пам'яті, що дозволяє тимчасово зберігати інформацію і відіграє найважливішу роль у вирішенні повсякденних завдань (від запам'ятовування телефонів до розуміння довгих пропозицій) за результатами кількості правильно виконаних спроб під час проведення прямого тесту Digit Span у жінок ОГ2 збільшилось з $3,09 \pm 0,38$ до $4,11 \pm 0,52$ ($p < 0,05$).

За результатами Trailmaking test, субтесту А, що виявляє швидкість когнітивної переробки інформації, у жінок ОГ2 було відзначено покращення швидкості його виконання з $(93,07 \pm 4,28)$ с до $(67,10 \pm 3,57)$ с, $p < 0,05$; субтесту В, що досліджує пізнавальні процеси: гнучкість мислення, робоча пам'ять, контроль уваги та гальмування, – з $(150,52 \pm 8,13)$ с до $(127,71 \pm 6,13)$ с, $p < 0,05$.

Кількість помилок під час виконання тесту Benton, що досліджує візуально-просторовий праксис, зорову пам'ять, безпосередню репродукцію, у жінок ОГ2 під впливом когнітивно-моторного тренінгу зменшилась з $(4,33 \pm 0,20)$ до $(3,21 \pm 0,16)$ ($p < 0,05$).

Динаміка результатів визначення символічно-цифрового кодування, що оцінює швидкість розумових процесів та концентрацію уваги, у жінок ОГ2 покращилась з $(29,55 \pm 3,08)$ бала до $(40,12 \pm 2,09)$ бала ($p < 0,05$).

Психоемоційний стан жінок з наслідками перелому ДМПК групи порівняння та основних груп характеризувався пригніченням, що про-

Таблиця 2

Динаміка результатів виконання нейропсихологічних тестів жінками похилого віку з наслідками перелому ДМПК та деменцією під впливом програми реабілітації ($\bar{x} \pm s$)

Показник	КГ (n=23)	ГП (n=22)		ОГ1 (n=19)		ОГ2 (n=18)	
		До ФТ	Після ФТ	До ФТ	Після ФТ	До ФТ	Після ФТ
МОСА, бали	$27,16 \pm 0,74$	$26,33 \pm 0,57$	$25,93 \pm 0,64$	$23,58 \pm 0,63^{*}\bullet$	$23,82 \pm 0,85^{*}\bullet$	$23,11 \pm 0,76^{*}\bullet$	$24,09 \pm 0,92^{*}\bullet$
Digit Span, к-сть правильних спроб	$6,08 \pm 0,69$	$5,80 \pm 0,92$	$6,11 \pm 0,88$	$3,12 \pm 0,50^{*}\bullet$	$3,23 \pm 0,42^{*}\bullet$	$3,09 \pm 0,38^{*}\bullet$	$4,11 \pm 0,52^{*}\bullet\circ^{*}$
Trailmaking test, с							
субтест А	$50,16 \pm 5,11$	$55,28 \pm 2,03$	$53,61 \pm 3,48$	$90,13 \pm 5,16^{*}\bullet$	$88,25 \pm 4,23^{*}\bullet$	$93,07 \pm 4,28^{*}\bullet$	$67,10 \pm 3,57^{*}\bullet\circ^{*}$
субтест В	$83,07 \pm 4,60$	$88,12 \pm 5,14$	$85,21 \pm 5,42$	$159,22 \pm 6,15^{*}\bullet$	$149,09 \pm 7,28^{*}\bullet$	$150,52 \pm 8,13^{*}\bullet$	$127,71 \pm 6,13^{*}\bullet\circ^{*}$
Тест Benton, к-сть помилок	$1,34 \pm 0,12$	$1,28 \pm 0,15$	$1,23 \pm 0,09$	$4,23 \pm 0,25^{*}\bullet$	$4,15 \pm 0,15^{*}\bullet$	$4,33 \pm 0,20^{*}\bullet$	$3,21 \pm 0,16^{*}\bullet\circ^{*}$
Символьно-цифрове кодування	$48,13 \pm 2,12$	$50,05 \pm 2,51$	$51,26 \pm 3,04$	$30,22 \pm 2,26^{*}\bullet$	$32,81 \pm 1,63^{*}\bullet$	$29,55 \pm 3,08^{*}\bullet$	$40,12 \pm 2,09^{*}\bullet\circ^{*}$

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця стосовно показника КГ;

° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстежень;

● – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ;

* – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2.

явилося у результатах первинного обстеження: їх досліджувані параметри були статистично значуще гіршими порівняно з представницями КГ ($p<0,05$) (табл. 3).

Виявлений під час первинного обстеження стан геріатричної депресії за опитувальником GDS-15, який у жінок з деменцією був більше виражений, ніж за збереженого когнітивного стану, після застосування реабілітаційних втручань та когнітивного тренінгу у жінок ОГ2 покращився статистично значуще стосовно не тільки вихідного стану, але й параметрів представниць ОГ1 – з $(9,32\pm 0,44)$ бала до $(7,66\pm 0,50)$ бала ($p<0,05$), хоча і не досяг результатів КГ та ГП під час повторного обстеження ($p>0,05$).

За суб'єктивною шкалою оцінки астенії MFI-20 всі обстежені жінки виявляли ознаки астенії, зниження активності та мотивації, у тому числі представниці КГ, що, очевидно, було пов'язано з віковими змінами, тягарем хвороб, зменшенням соціальної значущості (табл. 3). Наслідки травми ДМПК негативно впливали на фізичний та психічний стан жінок; у представниць основних груп наявність деменції спричинила додаткове пригнічення. За результатами повторного обстеження найбільш лабільними виявились жінки ГП – збережений когнітивний стан та усвідомлена мотивація досягнути показників нетравмованих жінок. Когнітивно-моторний тренінг на фоні покращення фізич-

ного функціонування у жінок ОГ2 спричинив статистично значуще покращення за всіма шкалами MFI-20, хоча не до рівня КГ та ГП. У жінок ОГ1 стосовно вихідного показника покращився тільки фізичний аспект астенії.

Динаміка задоволеності життям за LISAT-11 жінок ГП під впливом реабілітації покращилась з $(42,63\pm 4,26)$ бала до $(50,57\pm 2,46)$, досягнувши рівня КГ ($p>0,05$). Водночас показник жінок з деменцією у разі первинного обстеження був гіршим, ніж у представниць ГП ($p<0,05$), а покращення вдалося досягнути тільки в ОГ2 – з $(37,96\pm 3,42)$ бала до $(45,13\pm 2,42)$ бала, хоча не досягнула результатів ГП та КГ (табл. 3).

Виходячи з результатів нашого дослідження, недосягнення нормалізації досліджуваних показників, когнітивний тренінг для людей старшого віку спочатку повинен бути тривалішим, з частими повторами виконуваних завдань, що підтверджує дані G. Sala та ін. [20, с. 18]: діти навчаються новій навички під час когнітивного тренінгу досить швидко і утримують її на тривалий час, але дорослим і тим паче літнім людям потрібно значно більше часу, щоб сформувати нові ефективні (тобто відтворювані) та стійкі надалі когнітивні навички. Слід зазначити, що ефективність когнітивного тренінгу у разі деменції є обмеженою за ефективністю – після досягнення певного ефекту подальше покращення припиняється [7, с. CD013069].

Таблиця 3

Динаміка результатів визначення психоемоційного стану жінок похилого віку з наслідками перелому ДМПК та деменцією під впливом програми реабілітації ($\bar{x} \pm S$)

Показник	КГ (n=23)	ГП (n=22)		ОГ1 (n=19)		ОГ2 (n=18)	
		До ФТ	Після ФТ	До ФТ	Після ФТ	До ФТ	Після ФТ
GDS-15, бали	$6,08\pm 0,48$	$8,15\pm 0,54^*$	$6,82\pm 0,35$	$9,58\pm 0,69^{*\bullet}$	$9,13\pm 0,37^{*\bullet}$	$9,32\pm 0,44^{*\bullet}$	$7,66\pm 0,50^{*\bullet*}$
Шкала MFI-20, бали							
загальна астенія	$11,36\pm 1,12$	$14,74\pm 0,56^*$	$12,08\pm 0,55^\circ$	$16,11\pm 0,48^{*\bullet}$	$15,92\pm 0,61^{*\bullet}$	$16,04\pm 0,39^{*\bullet}$	$14,12\pm 0,58^{*\bullet*}$
фізична астенія	$10,46\pm 1,37$	$13,82\pm 0,84^*$	$11,23\pm 1,08^\circ$	$14,07\pm 0,75^{*\bullet}$	$12,55\pm 0,61^{*\circ}$	$13,59\pm 0,45^{*\bullet}$	$12,11\pm 0,31^{*\circ}$
знижена активність	$10,92\pm 1,05$	$11,45\pm 0,62$	$11,23\pm 0,55$	$13,44\pm 0,36^{*\bullet}$	$13,09\pm 0,72^{*\bullet}$	$14,03\pm 0,43^{*\bullet}$	$12,30\pm 0,58^{*\circ*}$
зниження мотивації	$9,56\pm 1,19$	$10,12\pm 0,77$	$9,11\pm 1,12$	$15,11\pm 0,61^{*\bullet}$	$14,63\pm 0,58^{*\bullet}$	$15,96\pm 0,70^{*\bullet}$	$12,58\pm 0,63^{*\circ*}$
психічна астенія	$11,09\pm 1,16$	$10,88\pm 0,67$	$10,56\pm 1,11$	$15,06\pm 0,82^{*\bullet}$	$14,90\pm 0,75^{*\bullet}$	$15,11\pm 0,44^{*\bullet}$	$13,15\pm 0,35$
LISAT-11, бали	$53,78\pm 4,13$	$42,63\pm 4,26^*$	$51,57\pm 2,46$	$35,28\pm 2,09^{*\bullet}$	$39,16\pm 1,67^{*\bullet}$	$37,96\pm 3,42^{*\bullet}$	$45,13\pm 2,42^{*\circ*}$

Примітки: * – $p<0,05$ – статистично значуща різниця стосовно показника КГ;

$^\circ$ – $p<0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстежень;

$\bullet$ – $p<0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ;

$*$ – $p<0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2.

Відчуття суб'єктивного благополуччя є значним, незалежним чинником задля збереження когнітивних функцій у похилому віці. Цей взаємозв'язок зрозумілий з огляду на те, що запам'ятовування, обробка інформації та інші пізнавальні функції реалізуються у соціумі, а також безпосередньо залежать від мотивації, напруженості рівня уваги, якості рівня неспання тощо [1, с. 881].

Вважаємо, що покращення когнітивних функцій стало однією з передумов покращення виконання активностей повсякденного життя, що було визначено у наших попередніх дослідженнях [6, с. 121–127].

Висновки. У жінок похилого віку з наслідками остеопоротичного перелому дистального метаепіфізу променевої кістки виявлено порушення дрібної моторики та спритності травмованої верхньої кінцівки (за Box and Block Test), зниження когнітивних функцій (за Montreal Assessment Cognitive Rating Scale), погіршення вербальної короткострокової пам'яті (за пробою «Digit Span»), погіршення гнучкості мислення та швидкості переробки інформації (з Trailmaking test), порушення зорової пам'яті та відтворення інформації (за тестом Benton), зниження швид-

кості розумових процесів (за тестом символічно-цифрового кодування). Психоемоційний стан жінок характеризувався психоемоційним пригніченням (за Geriatric Depression Scale), фізичною та психічною астеною, зниженням мотивації (за Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), погіршення задоволеністю життям (за Life-Satisfaction Questionnaire-11).

Моторний, когнітивний та психоемоційний стан жінок з наслідками остеопоротичного перелому дистального метаепіфізу променевої кістки та деменцією був статистично значущо гіршим, ніж травмованих жінок з нормальним розумовим статусом ($p < 0,05$).

Застосування програми реабілітації у жінок похилого віку з переломом дистального метаепіфізу променевої кістки та деменцією, розробленої із використанням когнітивно-моторного тренінгу та сучасних методів фізичної терапії продемонструвало статистично значуще кращий результат за всіма досліджуваними параметрами моторики кисті, нейропсихологічного та психоемоційного станів ($p < 0,05$) порівняно з групою, яка займалась за загальними рекомендаціями клінічного протоколу лікування перелому кісток передпліччя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tomaszewski Farias S., Fox J., Dulaney H., et al. Memory support training and lifestyle modifications to promote healthy aging in persons at risk for Alzheimer's disease: a digital application supported intervention (Brain Boosters). *BMC Geriatr.* 2023. № 23(1). P. 881. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04574-x>.
2. Downey C.L., Young A., Burton E.F., et al. Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World J Orthop.* 2017. № 8(5). P. 412–423. DOI: <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i5.412>.
3. Ruggiero C., Baroni M., Xenos D., et al. Dementia, osteoporosis and fragility fractures: Intricate epidemiological relationships, plausible biological connections, and twisted clinical practices. *Ageing Research Reviews.* 2024. № 93. P. 102130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102130>.
4. Sharma S., Mueller C., Stewart R., et al. Predictors of Falls and Fractures Leading to Hospitalization in People With Dementia: A Representative Cohort Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2018. № 19(7). P. 607–612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.03.009>.
5. Shaw F.E. Falls in cognitive impairment and dementia. *Clin Geriatr Med.* 2002. № 18(2). P. 159–173. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(02\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(02)00003-4).
6. Сарапук Р.І. Динаміка показників активностей повсякденного життя у жінок похилого віку з наслідками перелому дистального метаепіфізу променевої кістки та деменцією під впливом реабілітаційного втручання. *Art of Medicine.* 2023. № 4 (28). С. 121–127. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.121.
7. Bahar-Fuchs A., Martyr A., Goh A., Sabates J., Clare L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. № 3(3). P. CD013069. DOI: <https://doi.org/10.1192/bja.2019.74>.
8. Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann. NY Acad. Sci.* 2015. № 1337. P. 1–6. DOI: 10.1111/nyas.12682.
9. Kalbe E., Roheger M., Paluszak K., Meyer J., Becker J., Fink G.R. et al. Effects of a Cognitive Training with and Without Additional Physical Activity in Healthy Older Adults: A Follow-Up 1 Year After a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* 2018. № 10. P. 407. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00407>.
10. Karssemeijer E.G.A., Aaronson J.A., Bossers W.J., Smits T., Olde-Rikkert M.G.M., Kessels R.P.C. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017. № 40. P. 75–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>.
11. Aravitska M., Saienko O. The influence of physical therapy on indicators of locomotive syndrome in elderly persons with osteoarthritis of the knee and obesity. *Clinical and Preventive Medicine.* 2023. № 4. P. 6–13. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.01).

12. Koval N., Aravitska M. Dynamics of kinesiophobia and physical functioning parameters in the elderly adults with sarcopenic obesity under the influence of the physical therapy program. *Clinical and Preventive Medicine*. 2023. № 4. P. 88–95. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.13).
13. Ракаєва А.Є., Аравіцька М.Г. Вплив засобів фізичної терапії на показники рівноваги та ризику падіння як нереспіраторних проявів постковідного синдрому в пацієнтів похилого віку з саркопенією. *Art of Medicine*. 2023. № 4 (28). С. 108–114. DOI: [10.21802/artm.2023.4.28.108](https://doi.org/10.21802/artm.2023.4.28.108).
14. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при переломах дистального метаепіфіза променевої кістки. *Літопис травматології та ортопедії*. 2018. № 1–2. С. 178–197.
15. MAPS THERAPY. URL: <https://mapstherapy.com/>.
16. BlazePod. URL: <https://blazepod.eu/pages/physiotherapy>.
17. Hand, wrist and fingers rehabilitation via Tablet. URL: <https://rehand.net/en/home/>.
18. Rodakowski J., Saghaei E., Butters M.A., Skidmore E.R. Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early-stage dementia: An updated scoping review. *Mol Aspects Med*. 2015. № 43–44. P. 38–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.
19. Hill N.T.M., Mowszowski L., Naismith S.L., Chadwick V.L., Valenzuela M., Lampit A. Computerized cognitive training in older adults with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2017. № 174(4). P. 329–340. DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030360>.
20. Sala G., Aksayli N.D., Tatlidil K.S., Tatsumi T., Gondo Y., Gobet F. Near and Far Transfer in Cognitive Training: A Second-Order Meta-Analysis. *Collabra: Psychology*. 2019. № 5(1). P. 18. DOI: <https://doi.org/10.1525/collabra.203>.

REFERENCES

1. Tomaszewski Farias, S., Fox, J., Dulaney, H., Chan, M., Namboodiri, S., Harvey, D.J., Weakley, A., Rahman, S., Luna, C., Beech, B.F., Campbell, L., & Schmitter-Edgecombe, M. (2023). Memory support training and lifestyle modifications to promote healthy aging in persons at risk for Alzheimer's disease: a digital application supported intervention (Brain Boosters). *BMC geriatrics*, 23(1), 881. <https://doi.org/10.1186/s12877-023-04574-x>.
2. Downey, C.L., Young, A., Burton, E.F., Graham, S.M., Macfarlane, R.J., Tsapakis, E.M., & Tsiridis, E. (2017). Dementia and osteoporosis in a geriatric population: Is there a common link? *World journal of orthopedics*, 8(5), 412–423. <https://doi.org/10.5312/wjo.v8.i5.412>.
3. Ruggiero, C., Baroni, M., Xenos, D., Parretti, L., Macchione, I. G., Bubba, V., Laudisio, A., Pedone, C., Ferracci, M., Magierski, R., Boccardi, V., Antonelli-Incalzi, R., & Mecocci, P. (2024). Dementia, osteoporosis and fragility fractures: Intricate epidemiological relationships, plausible biological connections, and twisted clinical practices. *Ageing research reviews*, 93, 102130. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102130>.
4. Sharma, S., Mueller, C., Stewart, R., Veronese, N., Vancampfort, D., Koyanagi, A., Lamb, S.E., Perera, G., & Stubbs, B. (2018). Predictors of Falls and Fractures Leading to Hospitalization in People With Dementia: A Representative Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(7), 607–612. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.03.009>.
5. Shaw, F.E. (2002). Falls in cognitive impairment and dementia. *Clinics in geriatric medicine*, 18(2), 159–173. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(02\)00003-4](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(02)00003-4).
6. Sarapuk, R.I. (2024). Dynamika pokaznykiv aktyvnostey povsyakdennogo zhyttya u zhinok pokhylogo viku z naslidkamy perelomu dystalnogo metaepifizu promenevoyi kistky ta dementsiyeyu pid vplyvom reabilitatsynogo vtruchannya [Dynamics of indicators of activities of daily living in elderly women with the consequences of a fracture of the distal metaepiphysis of the radius and dementia under the influence of rehabilitation intervention]. *Art of Medicine*, 4 (28), 121–127. DOI: [10.21802/artm.2023.4.28.121](https://doi.org/10.21802/artm.2023.4.28.121) [in Ukrainian].
7. Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A.M., Sabates, J., & Clare, L. (2019). Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3(3), CD013069. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2>.
8. Bherer, L. (2015). Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1337, 1–6. <https://doi.org/10.1111/nyas.12682>.
9. Kalbe, E., Roheger, M., Paluszak, K., Meyer, J., Becker, J., Fink, G.R., Kukolja, J., Rahn, A., Szabados, F., Wirth, B., & Kessler, J. (2018). Effects of a Cognitive Training With and Without Additional Physical Activity in Healthy Older Adults: A Follow-Up 1 Year After a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 407. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00407>.
10. Karssemeijer, E.G.A., Aaronson, J.A., Bossers, W.J., Smits, T., Olde Rikkert, M.G.M., & Kessels, R.P.C. (2017). Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing research reviews*, 40, 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.09.003>.
11. Aravitska, M., & Saienko, O. (2023). The influence of physical therapy on indicators of locomotive syndrome in elderly persons with osteoarthritis of the knee and obesity. *Clinical and Preventive Medicine*, 4, 6–13. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.01).
12. Koval, N., & Aravitska, M. (2023). Dynamics of kinesiophobia and physical functioning parameters in the elderly adults with sarcopenic obesity under the influence of the physical therapy program. *Clinical and Preventive Medicine*, 4, 88–95. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.13).
13. Rakayeva, A.Ye., & Aravitska, M.G. (2023). Vplyv zasobiv fizychnoyi terapiyi na pokaznyky rivnovagy ta ryzyku padinnya yak nerеспіраторных проявів постковідного синдрому в пацієнтів похилого віку з саркопенією [The effect

of physical therapy on balance indicators and the risk of falling as non-respiratory manifestations of post-covid syndrome in elderly patients with sarcopenia]. *Art of Medicine*, (28), 108–114. DOI: 10.21802/artm.2023.4.28.108 [in Ukrainian].

14. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomogy pry perelomakh dystalnogo metaepifiza promenevoyi kistky [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for fractures of the distal metaepiphysis of the radius]. (2018). *Litopys travmatologiyi ta ortopediyi*, 1–2, 178–197 [in Ukrainian].

15. MAPS THERAPY. Retrieved from: <https://mapstherapy.com/>.

16. BlazePod. Retrieved from: <https://blazepod.eu/pages/physiotherapy>.

17. Hand, wrist and fingers rehabilitation via Tablet. Retrieved from: <https://rehand.net/en/home/>.

18. Rodakowski, J., Saghaei, E., Butters, M.A., & Skidmore, E.R. (2015). Non-pharmacological interventions for adults with mild cognitive impairment and early stage dementia: An updated scoping review. *Molecular aspects of medicine*, 43–44, 38–53. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.06.003>.

19. Hill, N.T., Mowszowski, L., Naismith, S.L., Chadwick, V.L., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2017). Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of psychiatry*, 174(4), 329–340. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16030360>.

20. Sala, G., Aksayli, N.D., Tatlidil, K.S., Tatsumi, T., Gondo, Y., Gobet, F. Near and Far Transfer in Cognitive Training: A Second-Order Meta-Analysis. (2019). *Collabra: Psychology*, 5(1), 18. DOI: <https://doi.org/10.1525/collabra.203>.

УДК 615.851.32:615.851.44

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.25>

ВИЗНАЧЕННЯ КЛЮЧОВИХ ПРІОРИТЕТІВ ДЛЯ РОЗВИТКУ ЕРГОТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ

Солтик Інна Тадеушівна,кандидат технічних наук, доцент,
доцент кафедри фізичної терапії, ерготерапії
Хмельницького національного університету
ORCID: 0000-0002-3696-0201

Актуальність. Визначення ключових пріоритетів для розвитку ерготерапії в Україні є нагальною потребою вдосконалення системи медичної та соціальної реабілітації населення, особливо в умовах війни з Росією. Поширення травматичних подій і психологічний стрес мешканців України зумовлюють потребу в розробці ефективних стратегій ерготерапії для покращення якості життя постраждалих. Завдяки аналізу й визначенню ключових напрямів розвитку ерготерапії можна ефективно вдосконалити програми реабілітації та забезпечити доступність цієї важливої послуги для всіх груп населення України.

Мета – визначення основних напрямів і стратегій для розвитку ерготерапії в Україні з урахуванням наявних проблем у цій галузі.

Матеріали та методи. Використано комплексний підхід, який передбачав аналіз наукових публікацій, огляд сучасних програм ерготерапії, а також проведення експертних опитувань серед кваліфікованих практикуючих ерготерапевтів і представників органів управління охорони здоров'я. Методологія дослідження містила систематичний огляд літератури, анкетування й аналіз отриманих даних із метою визначення найбільш актуальних пріоритетів для подальшого розвитку ерготерапії в Україні.

Результати дослідження. Встановлено, що до ключових пріоритетів для подальшого розвитку ерготерапії в Україні належить удосконалення підготовки спеціалістів, покращення матеріально-технічної бази, а також удосконалення нормативного регулювання та фінансування цієї сфери реабілітації. Ключовим питанням є збільшення доступності цієї послуги для населення, особливо для осіб з обмеженими можливостями. Важливим аспектом також є підвищення кваліфікації фахівців ерготерапії та впровадження сучасних методик і технологій у практику. Крім того, дослідження вказує на необхідність створення національної стратегії розвитку ерготерапії, яка б враховувала специфічні потреби та можливості українського суспільства.

Висновки. Результати дослідження свідчать про важливість забезпечення доступності ерготерапії для всіх верств населення та на потребу в системному підході до підвищення якості й ефективності цієї реабілітаційної послуги. Знайдені пріоритети стануть основою для розробки ефективних програм і заходів із підтримки та розвитку ерготерапії в Україні з метою покращення здоров'я та якості життя громадян.

Ключові слова: ерготерапія, розвиток, пріоритети, реабілітація, соціальна реінтеграція.

Inna Soltyk. Definition of key priorities for the development of occupational therapy in Ukraine

Relevance. Identifying key priorities for the development of occupational therapy in Ukraine is an urgent need to improve the system of medical and social rehabilitation of the population, especially in the context of the war with Russia. The spread of traumatic events and the psychological stress of Ukrainians necessitate the development of effective occupational therapy strategies to improve the quality of life of those affected. By analysing and identifying key areas for the development of occupational therapy, it is possible to effectively improve rehabilitation programmes and ensure that this important service is available to all groups of the Ukrainian population.

Objective. Identification of the main directions and strategies for the development of occupational therapy in Ukraine, taking into account the existing problems in this area.

Materials and Methods. A comprehensive approach was used, which included an analysis of scientific publications, a review of modern occupational therapy programmes, as well as expert surveys among qualified occupational therapists and representatives of healthcare authorities. The research methodology included a systematic literature review, questionnaires and analysis of the data obtained to identify the most relevant priorities for the further development of occupational therapy in Ukraine.

Results. It is established that the key priorities for the further development of occupational therapy in Ukraine include improving the training of specialists, improving the material and technical base, as well as improving the regulatory framework and financing of this area of rehabilitation. The key issue is to increase accessibility of this service for the population, especially for people with disabilities. Another important aspect is the professional development of occupational therapy specialists and the introduction of modern techniques and technologies into practice. In addition, the study points to the need to create a national strategy for the development of occupational therapy that would take into account the specific needs and capabilities of Ukrainian society.

Conclusions. *The results of the study demonstrate the importance of ensuring access to occupational therapy for all segments of the population and the need for a systematic approach to improving the quality and effectiveness of this rehabilitation service. The identified priorities will form the basis for the development of effective programmes and measures to support and develop occupational therapy in Ukraine to improve the health and quality of life of citizens.*

Key words: *occupational therapy, development, priorities, rehabilitation, social integration.*

Вступ. У сучасному світі ставлення до здоров'я та добробуту населення набуває все більшого значення, його важливість визнають як на державному, так і на глобальному рівнях. У цьому контексті забезпечення належних стандартів фізичної реабілітації стає одним із пріоритетів для багатьох країн, включно з Україною. Ерготерапія базується на використанні активностей і занять для покращення функціональності та якості життя, виявляється одним із ключових інструментів у цьому процесі.

Україна, яка з 2014 року перебуває у стані війни з Російською Федерацією, змушена протистояти викликам не лише військового конфлікту, а й впливу на всі сфери життя суспільства, включно із системою охорони здоров'я. У цьому контексті важливо звернути увагу на розвиток ерготерапії, яка виявляється одним із ключових інструментів у відновленні та реабілітації людей, які постраждали від воєнних подій. Війна не лише призводить до фізичних ушкоджень, але й чинить значний вплив на психічний стан і соціальну адаптацію та реінтеграцію осіб, які пережили травматичні ситуації.

Зважаючи на ці виклики, потрібно визначити конкретні пріоритети для подальшого розвитку ерготерапії в Україні, враховуючи особливості військових подій та їх вплив на населення з огляду на національні потреби й запити.

Шляхом огляду наявного стану справ у галузі, враховуючи світові тенденції та досягнення, а також консультації з фахівцями та зацікавленими сторонами, ми прагнемо визначити першочергові завдання та напрями, які допоможуть зробити ерготерапію більш доступною, ефективною та впливовою в контексті українського суспільства.

Мета дослідження – визначення основних напрямів і стратегій для розвитку ерготерапії в Україні з урахуванням наявних проблем у цій галузі.

Завдання дослідження: проаналізувати сучасний стан ерготерапії в Україні та визначити шляхи її подальшого розвитку з метою підвищення ефективності реабілітаційних заходів і поліпшення якості життя вразливих груп населення.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було проведено

комплексний аналіз сучасного стану ерготерапії в Україні, включно з переглядом наукових досліджень, оглядом програм і методик, що використовуються в практиці, та здійснено експертне опитування серед фахівців зі сфери охорони здоров'я. Додатково було проведено аналіз національних і міжнародних стратегій розвитку ерготерапії з метою визначення найбільш перспективних напрямів дії.

Умови війни в Україні мають серйозний вплив на доступність послуг ерготерапії для різних категорій населення, зокрема для вразливих груп, таких як люди з обмеженими можливостями та ветерани війни [1, 2, 3]. Деякі аспекти доступності ерготерапії – обмежений доступ, фінансові ресурси, психологічні травми. Розкриємо наведені аспекти.

Умови війни значно ускладнюють доступ до різних послуг, включно з ерготерапією, через зруйновану інфраструктуру, обмежений доступ до медичних закладів і недостатню кількість кваліфікованих фахівців.

Військові дії на великій території нашої держави призвели до економічної нестабільності й обмеженого фінансування охорони здоров'я, що ускладнює фінансовий доступ до ерготерапевтичних послуг для багатьох громадян, зокрема для вразливих груп населення. Ветерани війни й інші особи, які постраждали внаслідок військових подій, можуть потребувати особливого психологічного підходу в рамках ерготерапії для подолання посттравматичного стресу та інших психологічних проблем [4–6].

Медичні заклади й організації, що займаються ерготерапією, можуть мати обмежені ресурси у військовій зоні, що ускладнює надання послуг для мешканців цих областей. У цих умовах важливою стає роль уряду, міжнародних і громадських організацій у забезпеченні необхідного фінансування, розвитку інфраструктури та наданні кваліфікованих фахівців для забезпечення доступності ерготерапії для всіх категорій населення, особливо для людей з обмеженими можливостями.

Серед кваліфікованих практикуючих ерготерапевтів і представників органів управління охорони здоров'я було проведено анкетування та здійснено аналіз отриманих даних із метою

визначення найбільш актуальних пріоритетів для подальшого розвитку ерготерапії в Україні.

Якщо розглянути сучасний стан питання кваліфікації ерготерапевтів в Україні, їхньої підготовки та можливості для професійного розвитку, то потрібно виділити ряд важливих викликів і можливостей.

Одним із ключових аспектів є розвиток адекватних освітніх програм для ерготерапевтів. Наразі в Україні існують лише деякі освітні заклади, які надають підготовку в цій галузі. Потрібно розробити більше програм і курсів з ерготерапії, які відповідали б сучасним стандартам та потребам практики.

Ерготерапія постійно змінюється, враховуючи нові наукові відкриття, технології та методики. Тому важливо забезпечити ерготерапевтам доступ до постійного професійного розвитку, включно з участю в семінарах, конференціях, курсах підвищення кваліфікації та наукових дослідженнях.

Урядова регуляція у сфері ерготерапії, яка передбачає сертифікацію та ліцензування практикуючих фахівців, може підвищити якість послуг і впевненість у споживачів щодо кваліфікації ерготерапевтів.

Також украй важливо створити мережу підтримки для ерготерапевтів, яка б передбачала обмін досвідом, консультації з колегами та психологічну підтримку, особливо у важкі часи війни.

Загалом розвиток ерготерапії в Україні вимагає комплексного підходу, який би забезпечив якісну підготовку й підтримку для ерготерапевтів, щоб вони могли надавати ефективні та професійні послуги на благо своїх пацієнтів.

Питання фінансування ерготерапії в Україні та його розподіл між регіонами й медичними закладами має кілька аспектів. Перше, що варто розглянути, – це загальний обсяг коштів, виділених на ерготерапію в Україні. Часто бюджет на ерготерапевтичні послуги обмежений, що може створювати перешкоди для доступу населення до цих послуг. Нерідко кошти на ерготерапію нерівномірно розподіляються між різними регіонами України. Деякі регіони можуть мати більше фінансових ресурсів і доступність до ерготерапевтичних послуг, ніж інші. Крім того, фінансування може розподілятися нерівномірно між різними медичними закладами в межах одного регіону. Деякі заклади можуть мати більше можливостей для надання ерготерапевтичних послуг, ніж інші.

Важливо також звернути увагу на ефективність використання грошових ресурсів, що виділяються на ерготерапію. Чи використовуються

вони оптимально й ефективно для задоволення потреб пацієнтів? Для забезпечення справедливого розподілу ресурсів важливо створити прозорий механізм, який би враховував потреби різних регіонів і медичних закладів. Загальний аналіз видатків на ерготерапію та їх розподілу може виявити проблемні аспекти, що потребують уваги й вирішення для покращення доступності та якості ерготерапевтичних послуг у всіх регіонах України.

Проблема забезпечення ерготерапевтичних послуг для широкого кола населення, зокрема для вразливих груп, є серйозною та потребує комплексного вирішення. Недостатня здатність отримати ерготерапію може виникати з різних причин, включно з обмеженими фінансовими ресурсами, недостатньою кількістю фахівців, обмеженим доступом до медичних установ або обладнання, а також через недостатнє розуміння та підтримку з боку громадськості й уряду.

Особливо гостро ця проблема впливає на людей з обмеженими можливостями та ветеранів війни. Люди з інвалідністю можуть зіткнутися зі значними труднощами в наданні послуг ерготерапії через фізичні, соціальні або економічні перешкоди. Ветерани війни, зокрема ті, хто постраждав психологічно чи фізично, також потребують ефективної ерготерапевтичної підтримки, яка може допомогти їм в адаптації до цивільного життя й подоланні наслідків війни з Росією.

Для вирішення цієї проблеми потрібні комплексні заходи, включно з розробкою та реалізацією програм з підвищення доступності ерготерапії для всіх верств населення, створення спеціалізованих центрів і послуг для всіх верств населення, надання фінансової підтримки для забезпечення послуг ерготерапії тим, хто цього найбільше потребує, а також проведення освітньо-інформаційної роботи серед громадськості й урядових структур для підвищення усвідомленості про важливість і необхідність ерготерапевтичної підтримки для всіх громадян.

Українська реабілітаційна система стикається зі значними викликами у зв'язку з російсько-українською війною, яка триває вже понад 10 років. У цей період ерготерапія виявляється критично важливою для підтримки й відновлення фізичного, психологічного та соціального благополуччя постраждалих осіб.

Унаслідок війни багато осіб отримали травматичні ушкодження, включно з ампутаціями, черепно-мозковими травмами, переломами, тяжкими ушкодженнями м'язів і суглобів. Ерготера-

певти допомагають відновлювати не лише функціональні можливості постраждалих, навчаючи їх адаптуватися до нових обставин, використовуючи різноманітні методи та техніки, а й повертають їх до виконуваних ними ролей і значущих занять.

Війна викликала серйозний психологічний стрес і травматичні наслідки для осіб, які пройшли через воєнні події. Ерготерапевти з'ясовують проблемні зони в роботі з пацієнтами з порушеннями психічного здоров'я і планують заходи відповідно до них: проводять навчання людей сенсорним підходам до саморегуляції; виявляють і впроваджують здорові, позитивні звички та структури в розпорядок дня; навчають і впроваджують ключові навички, пов'язані із соціальною компетентністю, управлінням гнівом, вирішенням проблем, дотриманням соціального етикету і правил; покращують участь у повсякденній діяльності (конструктивне використання вільного часу, контроль здоров'я та приймання ліків, управління фінансами й управління домогосподарством); проводять оцінку факторів, які блокують успіх у школі, на роботі, а також у домашньому оточенні та суспільстві; займаються зміною оточення з метою сприяння утриманню уваги, участі і зменшення сенсорного перевантаження в школі та/або на роботі.

Багато постраждалих осіб можуть потребувати допомоги у відновленні соціальних навичок і здібностей для успішного повернення до повсякденного життя. Ерготерапевти працюють над розвитком навичок самообслуговування, встановленням соціальних зв'язків та інтеграцією в суспільство.

Таким чином, ерготерапія в українській реабілітаційній системі відіграє важливу роль у полегшенні страждань і підтримці вразливих верств населення, сприяючи їхньому поверненню до повноцінного життя.

Тенденції розвитку ерготерапії у світі вказують на використання нових методів, технологій і програм ерготерапії [7], тоді як в Україні вони використовуються лише провідними фахівцями цієї галузі, які пройшли закордонне навчання або стажування.

Серед основних проблем, з якими стикаються ерготерапевти в Україні, є обмежений доступ до ресурсів, особливо україномовних, недостатній рівень усвідомлення професійної компетентності, нерозуміння основних цілей ерготерапії населенням і працівниками охорони здоров'я та інші. Також варто відзначити нестачу національної стратегії розвитку ерготерапії та необхідність

покращення співпраці між урядовими органами, медичними установами і громадськістю з метою підвищення якості та доступності цієї послуги для всіх шарів населення.

Міжнародний досвід у сфері ерготерапії може бути важливим джерелом знань та інновацій для успішної практики в українському контексті [8]. Деякі можливі шляхи використання міжнародного досвіду українськими ерготерапевтами передбачають: адаптацію програм, підвищення кваліфікації фахівців, обмін досвідом, дослідження й інновації, заохочення співпраці.

Використання успішних програм і методик з інших країн з метою адаптації їх до особливостей та потреб українського населення [9]. У 2016 році ерготерапія була визнана як професія в Україні, і відтоді кілька університетів по всій країні пропонують спільні бакалаврські програми з фізичної терапії та ерготерапії / ерготерапії. Однак не всі викладачі в цих університетах мають достатній рівень знань, умінь і практичних навичок. Університети часто не мають потрібних ресурсів і навчальних програм, щоб точно викладати цілісність професії та відповідати Мінімальним стандартам освіти ерготерапевтів Всесвітньої федерації ерготерапевтів (WFOT). У 2020 році перша освітня магістерська програма з ерготерапії, схвалена WFOT, була відкрита в Київському національному університеті фізичного виховання і спорту України.

Таким чином, на сьогодні в Україні спостерігається зростання чисельності таких фахівців, як ерготерапевти. Однак досить часто виявляється, що ці фахівці не мають достатньої підготовки та глибокого розуміння доказових практик у сфері ерготерапії. Незважаючи на це, потреба у кваліфікованих ерготерапевтах в Україні лишається на високому рівні, оскільки значна частина українського населення стикається із фізичними, психічними або соціальними проблемами, які загострилися внаслідок конфліктів і війни в країні.

Багато ерготерапевтів отримали освіту за спеціальністю 227 «Фізична терапія, ерготерапія», але у навчальних програмах цієї спеціальності зазвичай більше уваги приділялося фізичній терапії, ніж ерготерапії. Ерготерапія часто обмежувалася лише назвою спеціальності й вивчалася у межах 1–3 дисциплін, що недостатньо для повного оволодіння філософією професії ерготерапевта. Тому багато практикуючих ерготерапевтів на сьогодні виконують функції фізичних терапевтів через недостатні базові знання щодо обов'язків саме ерготерапевта. Також серйозним недоліком

є низький рівень розуміння професії ерготерапії, оскільки більшість працівників охорони здоров'я сприймають ерготерапевтів лише як фахівців, що займаються розвитком дрібної моторики й навичками самообслуговування у пацієнтів. Це свідчить про потребу в покращенні розуміння професійних обов'язків ерготерапевта серед працівників сфери охорони здоров'я та суспільства загалом. Тому необхідно проводити інформаційну роботу, насамперед серед практикуючих ерготерапевтів, щоб вони могли ефективно виконувати функції з поширення інформації про свою професію у суспільстві.

Тому вкрай важливою є організація тренінгів, семінарів і міжнародних стажувань для українських ерготерапевтів з метою ознайомлення з найновішими методами та техніками реабілітації. Співпраця з міжнародними організаціями, професійними асоціаціями та колегами з інших країн для обміну досвідом, взаємного навчання й розвитку спільних проєктів також значно розширить горизонти і сфери діяльності українських ерготерапевтів. Використання інформації про передовий досвід у сфері ерготерапії з міжнародних досліджень для розвитку нових методів і підходів до реабілітації в Україні стане важливим підвищенням кваліфікації ерготерапевтів, які зараз у своїй практиці стикаються з безліччю проблем, пов'язаних із війною в Україні.

Створення мережі співпраці між українськими та міжнародними ерготерапевтами з метою обміну досвідом, підтримки і взаємної допомоги значно би покращило та прискорило кваліфікаційний ріст даних спеціалістів та допомогло справитися з викликами сьогодення в умовах війни.

Перераховані вище стратегії допоможуть українським ерготерапевтам використовувати найкращі практики з усього світу для покращення якості й доступності послуг ерготерапії в Україні.

Після проведення аналізу цих аспектів можна сформулювати рекомендації для подальшого розвитку ерготерапії в Україні й ідентифікувати пріоритетні напрями дії.

Отримані результати дали змогу ідентифікувати основні проблеми та визначити конкретні заходи для подальшого розвитку цієї важливої галузі охорони здоров'я в Україні. Основні проблеми, виявлені під час дослідження, стосуються доступності ерготерапевтичних послуг для широкого кола населення, особливо для вразливих груп, таких як люди з обмеженими можливостями й ветерани війни. Додатковою проблемою є недостатнє фінансування програм ерготерапії та низь-

кий рівень обізнаності серед працівників охорони здоров'я і населення про користь цієї форми реабілітації. Для подальшого розвитку ерготерапії в Україні потрібно впроваджувати такі заходи, як розширення мережі медичних закладів, що надають ерготерапевтичні послуги, підвищення кваліфікації фахівців, включно з навчанням нових методик і технологій, а також збільшення інформаційної освіченості про ерготерапію серед працівників охорони здоров'я та громадськості. Такі кроки сприятимуть розвитку ерготерапії та покращенню якості життя населення.

Результати дослідження. Нами було проведено аналіз сучасного стану щодо визначення ключових пріоритетів для розвитку ерготерапії в Україні. З'ясувалося, що ерготерапевт відіграє важливу роль у мультидисциплінарних командних складах, сприяючи вдосконаленню планування й виконання індивідуальних програм реабілітації.

Встановлено, що обіймання посад з ерготерапії фахівцями інших спеціальностей може призвести до розширення спектра послуг, але одночасно потребує додаткового навчання та професійного розвитку.

Виявлено, що існує значний дефіцит освітніх програм з ерготерапії, що не відповідає запитам і потребам сучасного суспільства. Дослідження підтвердило наявність дефіциту викладачів з ерготерапії, що ускладнює підготовку нового покоління фахівців.

Виявлено, що існує недостатньо кваліфікованих фахівців з ерготерапії, що може обмежувати доступ населення до цієї важливої форми реабілітації.

Встановлено, що існує мало доступних українськомовних джерел інформації з ерготерапії, що може ускладнювати навчання та професійний розвиток спеціалістів.

Дослідження підтвердило, що війна призводить до складних комбінованих травм і специфічних викликів для практикуючих ерготерапевтів, що вимагає розробки ефективних стратегій реабілітації та підтримки фізичного та психічного здоров'я населення.

Висновки. Аналіз джерел інформації про сучасний стан ерготерапії в Україні допоміг зрозуміти, які аспекти цієї галузі потребують особливої уваги.

Дослідження підкреслило важливість розробки стратегічних планів для розвитку ерготерапії в Україні, що враховують поточні виклики й потреби суспільства. Потрібно вдосконалювати

освітні програми з ерготерапії в закладах вищої освіти, щоб забезпечити відповідність вимогам сучасної практики. Також важливо збільшувати кількість та якість підготовки ерготерапевтів і викладачів.

Одним із ключових аспектів є необхідність забезпечення доступності ерготерапевтичних послуг для всіх шарів населення, зокрема для людей з обмеженими можливостями, які потребують особливої уваги. Слід підкреслити важливість адаптації ерготерапії до викликів війни, а саме розробки ефективних підходів до реабілі-

тації осіб зі складними травмами та проблемами з психічним здоров'ям.

Таким чином, є потреба в комплексному підході до розвитку ерготерапії в Україні, який має враховувати поточні виклики й потреби суспільства, а також забезпечити доступність та якість послуг для всіх груп населення. Для покращення ситуації у галузі може бути важливою необхідність розвитку та впровадження національних стратегій, збільшення фінансування програм ерготерапії, підвищення кваліфікації фахівців і розширення доступності послуг для всіх категорій населення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Федорівська Л. П., Чурпій І. К., Голод Н. Р., Янів О. В., Кравчук М. І. Сучасний стан ерготерапії в Україні. *Art of Medicine*. 2022. № 21 (1) (Квітень 2022). С. 154–160. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.154>.
2. Дека І. П., Огністий А. В., Петрица П. М. Можливості впровадження канадського досвіду професійної підготовки ерготерапевтів в Україні. *Rehabilitation and Recreation*. 2023. № 14, с. 37–48. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.14.4>.
3. Купріненко О. Аналіз сучасного стану та проблем ерготерапії військовослужбовців збройних сил України постраждалих в результаті бойових дій. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020. Том 5, № 4 (26). С. 36–43. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.036>.
4. Kraft H.S. Rehabilitation and recovery after combat trauma: The new normal Work. *A Journal of Prevention, Assessment & Rehabilitation*. 2015. № 50 (1). P. 5–7. DOI: <https://doi.org/10.3233/WOR-141931>.
5. Brown H.V, Hollis V. The meaning of occupation, occupational need, and occupational therapy in a military context. *Phys Ther*. 2013. Volume 93. Issue 9, 1 September 2013. P. 1244–1253. DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20120162>.
6. Eakman A.M, Radomski M.V. Occupational therapy past and present: Responding to physical, cognitive and emotional consequences of war. *British Journal of Occupational Therapy*. 2017. Volume 80. Issue 12. P. 697–698. DOI: <https://doi.org/10.1177/0308022617712198/>
7. World Federation of Occupational Therapists (WFOT). Minimum Standards for the Education of Occupational Therapist [Internet]. 2016. Available from: <https://www.wfot.org/assets/resources/COPYRIGHTED-World-Federation-of-Occupational-Therapists-Minimum-Standards-for-the-Education-of-Occupational-Therapists-2016a.pdf/>
8. Overcoming barriers to accessing rehabilitation in Ukraine amidst conflict. 5 April 2023 <https://www.who.int/europe/news/item/05-04-2023-overcoming-barriers-to-accessing-rehabilitation-in-ukraine-amidst-conflict/>
9. Право на реабілітацію. Інформаційний бюлетень, жовтень 2020 № 9 (12). Ольга Мангушева. Допомогти робити найважливіше. С. 4–5. <https://naiu.org.ua/wp-content/uploads/2020/10/Pravo-na-reabilitatsiyu.-Vypusk-912-zhovten-2020>.

REFERENCES

1. Fedorivska, L.P., Churpiy, I.K., Holod, N.R., Yaniv, O.V., & Kravchuk, M.I. (2022). Suchasnyi stan ergoterapii v Ukraini [Current state of occupational therapy in Ukraine]. *Art of Medicine*, 21 (1), 154–160. <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/767> DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.154> [in Ukrainian].
2. Deka, I.P., Ognysty, A.V., & Petrytsa, P.M. (2023). Mozhyvosti vprovadzhennya kanadskoho dosvidu profesiynoi pidhotovky ergoterapevtiv v Ukraini [Possibilities of implementing Canadian experience in professional training of occupational therapists in Ukraine]. *Rehabilitation and Recreation*, (14), 37–48. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-1795.2023.14.4> [in Ukrainian].
3. Kuprinenko, O. (2020). Analiz suchasnogo stanu ta problemy ergoterapiyi viyskovosluzhbovtiv Zbroynykh sil Ukrainy, postrazhdalyykh v rezultati boyovykh diy [Analysis of the current state and problems of occupational therapy for servicemen of the armed forces of Ukraine affected by hostilities]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, 5 (4), 36–43. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.036> [in Ukrainian].
4. Kraft, H.S. (2015). Rehabilitation and recovery after combat trauma: The new normal [Abstract]. *Work: A Journal of Prevention, Assessment & Rehabilitation*, 50 (1), 5–7. DOI: <https://doi.org/10.3233/WOR-141931>.
5. Brown, H.V., & Hollis, V. (2013). The meaning of occupation, occupational need, and occupational therapy in a military context [Abstract]. *Physical Therapy*, 93, 1244–53. DOI: <https://doi.org/10.2522/ptj.20120162>.
6. Eakman, A.M., & Radomski, M.V. (2017). Occupational therapy past and present: Responding to physical, cognitive and emotional consequences of war [Abstract]. *British Journal of Occupational Therapy*, 80 (12), 697–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0308022617712198>.
7. World Federation of Occupational Therapists (WFOT). (2016). Minimum Standards for the Education of Occupational Therapists. Retrieved from <https://www.wfot.org/assets/resources/COPYRIGHTED-World-Federation-of-Occupational-Therapists-Minimum-Standards-for-the-Education-of-Occupational-Therapists-2016a.pdf>.

8. World Health Organization (WHO) (2023, April 5). Overcoming barriers to accessing rehabilitation in Ukraine amidst conflict [Abstract]. Retrieved from <https://www.who.int/europe/news/item/05-04-2023-overcoming-barriers-to-accessing-rehabilitation-in-ukraine-amidst-conflict>.

9. Pravo na rehabilitatsiyu [Right to rehabilitation] (2020, October). Information Bulletin, 9 (12), p. 4–5. Retrieved from <https://naiu.org.ua/wp-content/uploads/2020/10/Pravo-na-reabilitatsiyu.-Vypusk-912-zhovten-2020> [in Ukrainian].

УДК 616. 231:613.2:612.67

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.26>

ОСОБЛИВОСТІ СОМАТИЧНОГО СТАТУСУ ОСІБ СТАРЕЧОГО ВІКУ З АДЕНТІЄЮ ЯК ОБҐРУНТУВАННЯ СПЕЦИФІКИ ГЕРІАТРИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Шеремета Лідія Миколаївна,
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри терапії, реабілітації та морфології
Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника
ORCID: 0000-0002-0334-4226

Лапковський Едуард Йосипович,
кандидат медичних наук,
професор кафедри терапії, реабілітації та морфології
Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника
ORCID: 0000-0003-1945-0602

Петрик Ольга Михайлівна,
кандидат наук з фізичного виховання та спорту,
доцент кафедри терапії, реабілітації та морфології
Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника
ORCID: 0000-0001-5446-5995

Остапак Зіновій Миколайович,
доктор медичних наук,
професор кафедри фізичної терапії, ерготерапії
Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника
ORCID: 0000-0001-7687-161X

Стовбан Микола Петрович,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри терапії, реабілітації та морфології
Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника
ORCID: 0000-0002-6576-7494

Мета – дослідження особливостей перебігу геріатричних синдромів (мальнурії, старечої астнії (крихкості), ризику падіння) в осіб старечого віку з вторинною адентією та можливості їх корекції засобами фізичної терапії.

Матеріали і методи. Обстежено 42 особи старечого віку з вторинною адентією. Групу порівняння становили 13 осіб, дефект зубних рядів у яких був скомпенсований зубними протезними конструкціями. Основну групу становили 29 осіб з некорегованою неповною вторинною адентією. Основну групу 1 становили 15 осіб, у яких кількість втрачених зубів становила менше 16 наявних; основну групу 2–14 осіб з кількістю втрачених зубів понад 16. Реабілітаційне втручання тривало 3 місяці, складалося з нутритивної корекції мальнурії, терапевтичних вправ для мимічної та жувальної мускулатури, язика, шиї, дихальні вправи, тренування рівноваги, координації сили із застосуванням прогресивного тренування із використанням еспандерів Thera-Band тривалістю 3 місяці. Результати втручання оцінювали за Oral Health Impact Profile-14, Mini nutritional assessment, Short Physical Performance Battery, кистьовою динамометрією, Berg Balance Scale.

Результати. Застосування реабілітаційної програми привело до зменшення вираженості мальнурії (за Mini nutritional assessment), покращення сили (за кистьовою динамометрією), рівноваги (за Short Physical Performance Battery), зменшення ризику падіння (за Berg Balance Scale), але не спричинило покращення якості життя, пов'язаного із стоматологічним здоров'ям (за Oral Health Impact Profile-14). Величина адентії (кількість втрачених зубів) негативно впливала на вираженість геріатричних синдромів.

Висновки. З огляду на фізичні, психічні, соціальні та фінансові особливості пацієнтів старечого віку здійснення стоматологічного протезування для зменшення вираженості мальнурії є не завжди доступним через підвищення ризику виникнення геріатричних синдромів і збільшення потреби в руховій корекції їх наслідків. Реабі-

літація пацієнтів старечого віку з адентією повинна бути тривалою та мультидисциплінарною – із залученням не тільки стоматологів, але й фахівців із рухової реабілітації.

Ключові слова: геріатрія та геронтологія, геріатричні синдроми, реабілітація, адентія, щелепно-лицьова ділянка, стоматологічні дисфункції, мальнурція, ризик падіння.

Lidiia Sheremeta, Eduard Lapkovskyi, Olga Petryk, Zinovii Ostapyak, Mykola Stovban. Peculiarities of the somatic status of the elderly adults with adentia as a justification for the specificity of geriatric rehabilitation

Purpose – to study the peculiarities of the course of geriatric syndromes (malnutrition, senile asthenia (frailty), risk of falling) in elderly people with secondary adentia and the possibility of their correction by means of physical therapy.

Materials and methods. 42 elderly people with secondary adentia were examined. The comparison group consisted of 13 people whose dental defects were compensated by dental prosthetic structures. The basis of the group consisted of 29 people with uncorrected incomplete secondary dentition. The main group 1 consisted of 15 people in whom the number of lost teeth was less than 16 available; main group 2 – 14 people with more than 16 missing teeth. The rehabilitation intervention lasted 3 months, consisted of nutritional correction of malnutrition, therapeutic exercises for facial and masticatory muscles, tongue, neck, breathing exercises, balance training, strength coordination with the use of progressive training with using Thera-Band expanders for 3 months. The results of the intervention were evaluated by Oral Health Impact Profile-14, Mini nutritional assessment, Short Physical Performance Battery, hand dynamometry, Berg Balance Scale.

Results. The use of the rehabilitation program led to a decrease in the severity of malnutrition (according to the Mini nutritional assessment), an improvement in strength (according to hand dynamometry), balance (according to the Short Physical Performance Battery), a decrease in the risk of falling (according to the Berg Balance Scale), but did not lead to an improvement in the quality of life, related to dental health (according to the Oral Health Impact Profile-14). The amount of adentia (the number of lost teeth) negatively affected the severity of geriatric syndromes.

Conclusions. Taking into account the physical, mental, social and financial characteristics of elderly patients, the implementation of dental prosthetics to reduce the severity of malnutrition is not always available, increasing the risk of geriatric syndromes and increasing the need for motor correction of their consequences. Rehabilitation of elderly patients with adentia should be long-term and multidisciplinary – involving not only dentists, but also motor rehabilitation specialists.

Key words: geriatrics and gerontology, geriatric syndromes, rehabilitation, adentia, maxillofacial region, dental dysfunctions, malnutrition, risk of falling.

Вступ. Відповідно до соціальних змін у світі демографічними процесами відзначається різке старіння населення. Цей феномен не може не позначатися на рівнях смертності, захворюваності на хронічні хвороби, зміну структури нозології хворих за віком у різнопрофільних медичних установах [1, с. 16–20].

У сучасних умовах геронтологія є пріоритетним напрямом науки, метою якої є питання продовження життя людини, що безпосередньо пов'язано з підвищенням якості життя й покращенням здоров'я людей похилого віку. Основними проблемами медико-соціальної реабілітації осіб похилого та старечого віку є їх правова й соціальна незахищеність і погіршення якості їхнього життя, яке, зокрема, оцінюється за показниками захворюваності, інвалідності, тривалості життя та смертності [1, с. 16–30]. Усе це призводить до доцільності запровадження спеціалізованих напрямів мультидисциплінарної геронтологічної практики, зокрема геронтостоматології та геронтореабілітації, що призначені розробити та впровадити нові, сучасні алгоритми обслуговування старшої частини населення країни [2, с. 507–520; 3, с. 6–13; 4, с. 18].

Захворювання ротової порожнини в осіб старших вікових груп характеризуються широким поширенням, надзвичайно різноманітними клінічними проявами, коморбідністю та поліморбідністю. Дослідження свідчать про наявність певного взаємозв'язку між патологією внутрішніх органів і систем організму з ураженням органів порожнини рота [5, с. 562–567; 6, с. 242–251]. Високий рівень захворюваності літнього населення, що характеризується множинністю та хронізацією патології, а також високою частотою ускладнень, посилює ці процеси [1, с. 16–20; 7, с. 88–95].

Перше місце серед стоматологічних змін посідає втрата зубів із подальшими функціональними порушеннями. Вважається, що у віці старше 60 років від 21,4 до 64,2% осіб мають повну втрату зубів, від 33 до 50% обстежених характеризуються проблемами з пережовуванням їжі, від 15 до 30,8% зазнають незручностей і незадоволені станом ротової порожнини [5, с. 562–567; 8, с. 722].

Надання адекватної ортопедичної стоматологічної допомоги – протезування – потребують майже всі особи похилого та старечого віку. Деструктивні вікові процеси, що відбуваються

в ротовій порожнині, здебільшого призводять до несприятливих клінічних умов, за яких реабілітація традиційними методами протезування не завжди можлива [9, с. 197–202; 10, с. 100]. Крім того, біологічні геріатричні зміни організму супроводжуються психологічними проблемами, пов'язаними з повною втратою зубів, депресією, обмеженням соціального спілкування тощо [1, с. 16–20; 7, с. 88–95].

Причинами вторинної адентії, що потребує протезування, є наявність пародонтозу, численних каріозних уражень зубів; пульпіту; механічного травмування зубного ряду; хронічних запальних захворювань слизової оболонки ротової порожнини; неякісного стоматологічного лікування; дуже вагомим є віковий фактор їх накопичення. Адентія супроводжується наявністю діастем, трем; порушенням вимови звуків; утворенням глибоких складок довкола рота; запаленням слизової оболонки; атрофією альвеолярних відростків; зменшенням нижньої частини обличчя; западанням щік, губ [5, с. 562–567].

Адентія спричиняє патологічні стани шлунково-кишкового тракту, оскільки якість пережовування їжі погіршується, а на шлунок лягає посилене функціональне навантаження, спричиняючи гастрит, гастродуоденіт та інші захворювання травного тракту [2, с. 507–522; 6, с. 242–251]. Крім цього, порушується оклюзія зубів, змінюється прикус, підвищується тонус жувальних і м'язів, що, зрештою, веде до порушення жування та ковтання, асиметрії обличчя, змін у роботі скронево-нижньощелепного суглоба, головних болів, порушення постави [5, с. 562–567; 11, с. 98–104].

Соматичний стан осіб похилого та старечого віку характеризується фізичними, психічними й соціальними особливостями, що визначаються як геріатричні синдроми, одним з яких є мальнотріція, що безпосередньо пов'язана з повноцінністю споживання їжі та її засвоєнням. Нестача поживних речовин, фізичний і психічний дискомфорт призводять до фізичної слабкості, ризику падіння та ще більшої соціальної ізоляції, перекликаючись за цими негативними станами з наслідками адентії [10, с. 100; 12, с. 127].

Якщо адекватне протезування у старечому віці є малодоступним із фінансових або локальних стоматологічних причин, то корекція рухових проявів геріатричних синдромів засобами фізичної терапії є можливою завдяки їх доведеному позитивному ефекту на стан рівноваги, корекції м'язової слабкості, сприяння зменшенню

вираженості геріатричних синдромів [3, с. 6–13; 7, с. 88–95]. Недостатня дослідженість проблеми корекції синдрому мальнотріції та її наслідків у пацієнтів із вторинною адентією зумовила актуальність представленого дослідження.

Мета та завдання – дослідження особливостей перебігу геріатричних синдромів (мальнотріції, старечої астенії (крихкості), ризику падіння) в осіб старечого віку з вторинною адентією та можливості їх корекції засобами фізичної терапії.

Методи дослідження. У процесі дослідження було обстежено 42 особи старечого віку – $76,25 \pm 0,68$ року – 25 жінок, 17 чоловіків із вторинною адентією. Групу порівняння (ГП) становили 13 осіб (8 жінок, 5 чоловіків), дефект зубних рядів у яких був скомпенсований зубними імплантами, зйомними та незйомними протезними конструкціями, які вони використовували постійно за рекомендаціями стоматолога. Основу групи становили 29 осіб з некорегованою неповною вторинною адентією, які не використовували зубні протези або імпланти для покращення жувальної, естетичної тощо функції тривалістю не менше ніж 6 місяців перед моментом дослідження. Основну групу 1 (ОГ1) становили 15 осіб (7 жінок, 8 чоловіків), у яких кількість втрачених зубів становила менше половини (на двох щелепах разом – не менше ніж 16, але не більше за 18 наявних зубів із коронкою); основну групу 2 (ОГ2) – 14 осіб (10 жінок, 4 чоловіка) з кількістю втрачених зубів більше половини (на двох щелепах разом – менше ніж 16 наявних зубів із коронкою, але більше за 4). Критерії включення в дослідження: вторинна адентія; відсутність на момент обстеження загострення хронічного захворювання внутрішніх органів або наявність значних рухових дисфункцій (наприклад, наслідки гострих порушень мозкового кровообігу), яке могло спричинити самостійний негативний вплив на можливість виконання реабілітаційного втручання та результати визначення фізичного стану; інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: онкологічний процес; деменція середнього та важкого ступеня; загострення хронічного соматичного захворювання в момент первинного або повторного обстеження; гострий больовий синдром у ділянці ротової порожнини; здійснення стоматологічного протезування в період впровадження реабілітаційного втручання.

Метою реабілітаційного втручання, яке тривало 3 місяці (менший термін не міг виявити змін, пов'язаних із нутритивним втручанням), було

покращення м'язового компоненту жувальної функції, корекція повноцінності раціону з урахуванням обмежених можливостей жувальної функції для корекції мальнотріції, загальне зміцнення сили, гнучкості витривалості, рівноваги для корекції асоційованих із рухом синдромів саркопенії, астенії, ризику падіння. Отже, реабілітаційне втручання містило такі компоненти:

1. Нутритивна корекція – формування індивідуального раціону, збалансованого за калорійністю, поживними речовинами, мікро- та макроелементами, доступного за фінансовими можливостями пацієнтів та їх індивідуальними смаковими уподобаннями. Враховували, що для профілактики та корекції саркопенії необхідним є вживання білка в добовій кількості не менше ніж 1–1,2 г на 1 кг маси тіла [1, с. 16–31]. Для механічного пом'якшення продуктів та їх легшого споживання рекомендували термічну обробку й подрібнення продуктів. Визначали режим харчування, не рекомендували робити пропуски споживання їжі.

2. Терапевтичні вправи для мимічної та жувальної мускулатури, язика, шиї (для полегшення жування та ковтання), дихальні вправи, тренування рівноваги, координації сили із застосуванням прогресивного тренування з використанням еспандерів Thera-Band. Рухові заняття проводили тричі на тиждень тривалістю 1 годину; інтенсивність навантаження дозували за рівнем втоми за шкалою Борга, частотою серцевих скорочень, рівнем артеріального тиску.

Стан якості життя, асоційований із стоматологічними захворюваннями, визначали за Опитувальником профілю впливу на здоров'я порожнини рота з 14 пунктів – Oral Health Impact Profile (OHIP-14) [13, с. 3–11].

Синдром мальнотріції визначали за Короткою оцінкою статусу харчування – Mini nutritional assessment (MNA) [14, с. 456–465].

Коротка батарея тестів фізичної активності – Short Physical Performance Battery (SPPB) є маркером саркопенії та водночас характеризує рівновагу й моторний контроль. Вона містить тести для оцінки рівноваги, швидкості ходи на відстань 4 м та п'ятикратне вставання зі стільця без допомоги рук [1, с. 16–31]. Силу визначали за кистьовою динамометрією, яка також є скринінговим маркером саркопенії.

Визначення рівноваги проводили за шкалою балансу Берг – Berg Balance Scale, що є маркером ризику падіння [15, с. 7–11].

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої

медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Умовою включення в дослідження було підписання інформованої згоди на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено, схвалено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника.

Обробка даних (розрахунок середнього арифметичного значення ($\bar{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Ст'юдента) проводилася за допомогою пакета статистичних програм Statistica. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез у цьому дослідженні дорівнював 0,05.

Результати дослідження. Специфіка корекції синдрому мальнотріції в осіб старечого віку безпосередньо пов'язана з особливостями стоматологічного статусу – некорегованою адентією, що є прямим наслідком психічних і соціальних змін (низька мотивація, погіршення соціальних зв'язків, геріатрична депресія) і незадовільних фінансових можливостей, що погіршують якість харчування, обмежують кількість та якість ортопедичних стоматологічних втручань.

Стан адентії проявлявся в погіршенні фізичного, психічного та соціального аспектів якості життя, пов'язаного із стоматологічним здоров'ям, що було визначено за опитувальником OHIP-14 (табл. 1). За всіма його підшкалами пацієнти з адентією продемонстрували результат, що свідчить про значний негативний вплив стоматологічної дисфункції на здоров'я та життя загалом, тим вираженіший, чим більшою була вираженість адентії: за всіма шкалами опитувальника OHIP-14 особи ОГ2 продемонстрували статистично значуще гірший результат порівняно не тільки з КГ 1, але й з ОГ1 ($p < 0,05$).

Порушення жувальної функції та асоційовані з нею проблеми з надходженням і засвоєнням поживних речовин, що перебігають на фоні асоційованих із віком змін, призвели до появи в осіб основних груп стану мальнотріції: у групі порівняння цей показник був на нижній межі норми ($25,94 \pm 0,35$ бала), хоча був статистично значуще кращим в осіб обох основних груп ($p < 0,05$); в ОГ1 виявлений ризик розвитку мальнотріції ($19,69 \pm 0,25$ бала), в ОГ2 – мальнотріція ($16,75 \pm 0,13$ бала) (рис. 1).

Руховими наслідками мальнотріції, спричиненими м'язовою слабкістю, стали порушення рів-

Таблиця 1

**Динаміка якості життя за ОНІР-14 в осіб старечого віку з адентією
під впливом реабілітаційних заходів ($\bar{x} \pm S$)**

Підшкала анкети, бали	ГП	ОГ1		ОГ2	
		До реабілітації	Після реабілітації	До реабілітації	Після реабілітації
Функціональне обмеження	3,85 ± 0,15	6,10 ± 0,55*	6,01 ± 0,48*	7,75 ± 0,60*	7,69 ± 0,47**
Фізичний біль	2,12 ± 0,10	5,41 ± 0,64*	5,57 ± 0,71*	6,25 ± 0,38*	6,78 ± 0,23**
Психологічний дискомфорт	1,60 ± 0,12	5,83 ± 0,85*	5,97 ± 0,67*	7,56 ± 0,21*	7,46 ± 0,15**
Фізична неспроможність	2,15 ± 0,31	6,08 ± 0,25*	6,35 ± 0,41*	7,69 ± 0,60*	7,51 ± 0,47**
Психологічна неспроможність	2,49 ± 0,11	5,65 ± 1,08*	5,44 ± 0,82*	7,21 ± 0,53*	7,40 ± 0,24**
Соціальна неспроможність	2,31 ± 0,06	4,75 ± 0,50*	4,32 ± 0,42*	6,08 ± 0,31*	6,22 ± 0,63**
Фізичний недолік (гандікап)	3,09 ± 0,15	6,12 ± 0,74*	5,86 ± 0,88*	7,23 ± 0,58*	7,16 ± 0,22**
Загальний бал	17,61 ± 0,13	39,94 ± 1,07*	39,52 ± 0,92*	49,77 ± 0,75*	50,22 ± 0,73**

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ;

° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного й повторного обстеження;

** – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2.

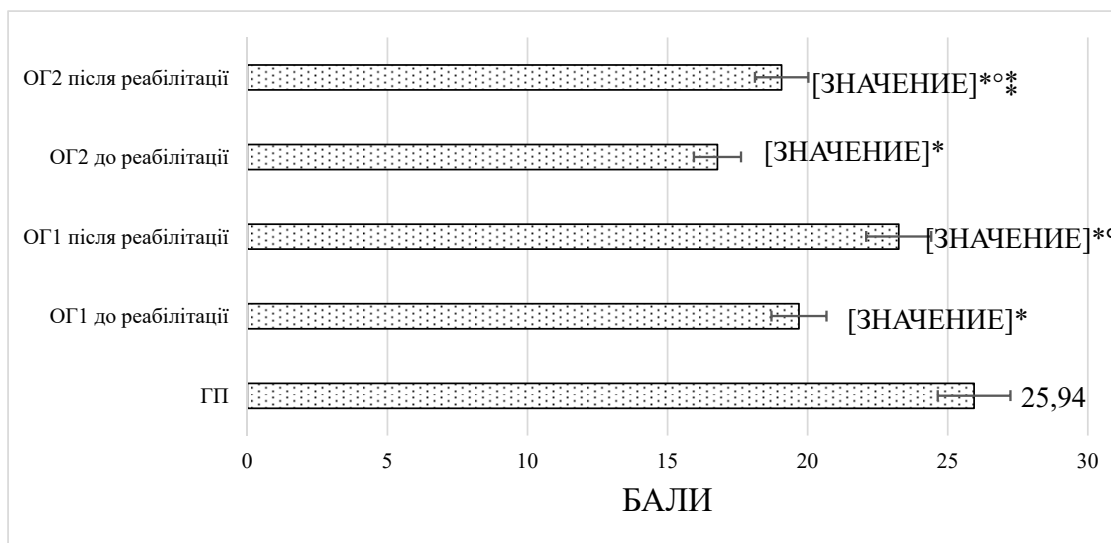


Рис. 1. Динаміка стану мальнотріції за опитувальником MNA в осіб старечого віку з адентією під впливом реабілітаційних заходів (* – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ; ° – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстеження; ** – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2)

новаги, ризик падіння, а також зниження м'язової сили кисті, що може спричинити погіршення виконання звичних активностей.

За результатами тесту SPPB в осіб старечого віку визначена наявність саркопенії та стан рівноваги, порушений унаслідок фізичної м'язової слабкості. За цим показником в осіб групи порівняння було виявлено стан преастенії ($9,23 \pm 0,15$ бала), в осіб обох основних груп – астенії (в ОГ1 –

$6,48 \pm 0,13$ бала, в ОГ2 – $6,51 \pm 0,11$ бала) ($p < 0,05$ відносно показника ГП) (табл. 2).

Під час первинного обстеження виявлено, що чоловіки та жінки обох ОГ з адентією характеризувалися зниженою силою кистьового захоплення (асоційованою з мальнотріцією та м'язовою слабкістю) порівняно з ГП на рівні, що відповідає абсолютним цифровим показникам старечої астенії, хоча у ГП показник також був невисоким (табл. 3).

Таблиця 2

**Динаміка результатів виконання SPPB особами старечого віку
з адентією під впливом реабілітаційних заходів ($\bar{x} \pm S$)**

Тест SPPB (бали)	ГП	ОГ1		ОГ2	
		До реабілітації	Після реабілітації	До реабілітації	Після реабілітації
Рівноваги	2,75 ± 0,12	2,20 ± 0,15*	2,41 ± 0,12* ^о	1,93 ± 0,12*	2,03 ± 0,10* ^о
Швидкості ходи	3,12 ± 0,13	2,55 ± 0,13*	2,92 ± 0,08* ^о	2,73 ± 0,10*	2,95 ± 0,08* ^о
Вставання зі стільця	3,36 ± 0,08	1,73 ± 0,09*	3,12 ± 0,07* ^о	1,85 ± 0,13*	2,12 ± 0,12* ^{о*}
Загальний бал	9,23 ± 0,15	6,48 ± 0,13*	7,45 ± 0,18* ^о	6,51 ± 0,11*	7,10 ± 0,12* ^о

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ;

^о – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстеження;

* – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2.

Таблиця 3

**Динаміка результатів кистьової динамометрії у осіб старечого віку
з адентією під впливом реабілітаційних заходів ($\bar{x} \pm S$)**

Сила кисті, кг	ГП	ОГ1		ОГ2	
		До реабілітації	Після реабілітації	До реабілітації	Після реабілітації
Чоловіки	29,11 ± 1,15	19,25 ± 0,48*	22,09 ± 0,75* ^о	18,07 ± 0,55*	21,46 ± 0,78* ^о
Жінки	18,15 ± 0,69	14,18 ± 0,63*	16,12 ± 0,70* ^о	13,28 ± 0,71*	14,98 ± 0,75* ^о

Примітки: * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ;

^о – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстеження;

* – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2.

Низькі результати тесту SPPB доповнюють отримані результати Berg Balance Scale, що характеризує статичну та динамічну рівновагу й ризик падіння внаслідок їх порушення. Абсолютні цифрові значення отриманих показників ГП свідчили про середній ризик падіння ($38,16 \pm 1,12$ бала), обох основних груп – про високий (ОГ1 –

$17,09 \pm 0,75$ бала, ОГ2 – $15,68 \pm 0,62$ бала, $p < 0,05$ параметрів ГП) (рис. 2).

Розроблена програма рухової реабілітації без здійснення протезування зубного ряду не спричинила статистично значущого позитивного впливу на якість життя, пов'язану із стоматологічним статусом (табл. 1). Це засвідчує потребу в корекції

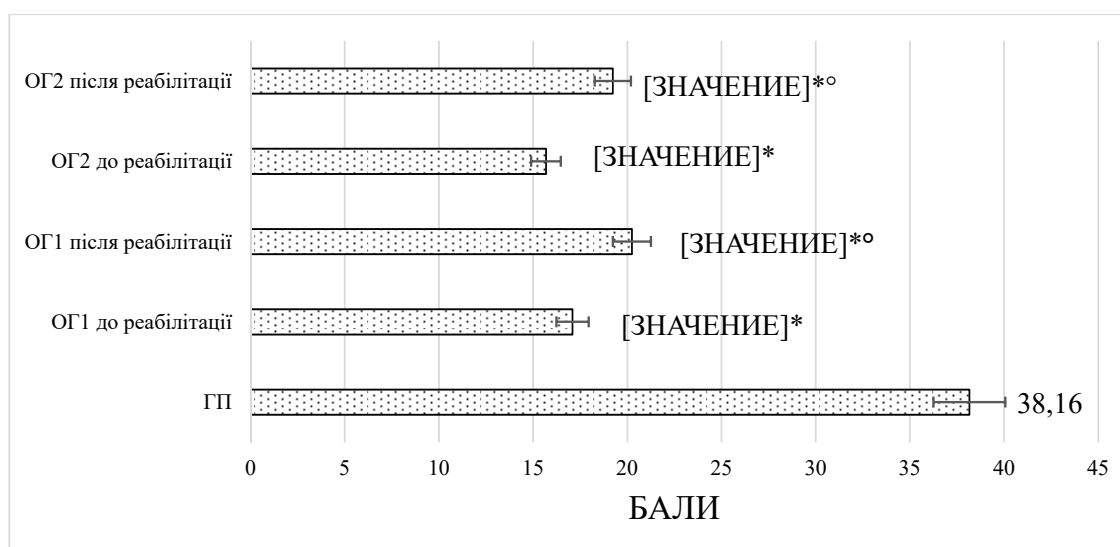


Рис. 2. Динаміка стану рівноваги за Berg Balance Scale в осіб старечого віку з адентією під впливом реабілітаційних заходів (* – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ГП та ОГ; ^о – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами під час первинного та повторного обстеження; * – $p < 0,05$ – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2)

адентії як предиктора мальнотріції відповідним ортопедичним втручанням.

За повторним результатом MNA визначено незначне, але статистично достовірне покращення в обох основних групах: в ОГ1 з $9,69 \pm 0,25$ бала до $23,25 \pm 0,18$ бала, в ОГ2 – з $16,75 \pm 0,13$ бала до $19,07 \pm 0,11$ бала. В обох групах отриманий результат був тільки на рівні ризику розвитку мальнотріції, що засвідчувало потребу в тривалішому реабілітаційному втручанні й важливість відновлення зубного ряду для здійснення повноцінного споживання нутрієнтів; рівня осіб ГП не було досягнуто ($p < 0,05$) (рис. 2).

Ефективність розробленої програми були продемонстрована за результатами погіршених унаслідок мальнотріції фізичних якостей. За тестом SPPB результати осіб обох основних груп покращилися статистично значуще вихідного результату (в ОГ1 – з $6,48 \pm 0,13$ бала до $7,45 \pm 0,18$ бала, ОГ2 – з $6,51 \pm 0,11$ бала до $7,10 \pm 0,12$ бала), але не досягнули показника ГП, зупинившись на рівні преастенії (табл. 2).

Результати кистьової динамометрії покращилися вихідного результату в обох основних групах, але не досягнули цифрових значень ГП. В ОГ1 та ОГ2 вони збільшилися на 1–2 кг та досягнули статистично значущого покращення навіть із таким невеликим приростом, що свідчить про низький рівень їх вихідного стану. Порівняно з вихідними даними приріст сили китиці у чоловіків ОГ1 зріс з $19,25 \pm 0,48$ кг до $22,09 \pm 0,75$ кг ($p < 0,05$), ОГ2 – з $18,07 \pm 0,55$ кг до $21,46 \pm 0,78$ кг ($p < 0,05$). У жінок основних груп збільшення сили кистьового захоплення становило в ОГ1 з $14,18 \pm 0,63$ кг до $16,12 \pm 0,70$ кг ($p < 0,05$), ОГ2 – з $13,28 \pm 0,71$ кг до $14,98 \pm 0,75$ кг ($p < 0,05$) (табл. 2).

Покращення фізичної сили, рівноваги привело до зменшення ризику падіння: за Berg Balance

Scale покращення показників рівноваги в осіб ОГ1 становило з $17,09 \pm 0,75$ бала до $20,24 \pm 0,58$ бала (перейшовши на середній рівень ризику падіння), у представників ОГ2 – з $15,68 \pm 0,62$ бала до $19,23$ бала (залишившись на цифровому рівні високого ризику падіння) ($p < 0,05$ параметрів ГП та вихідного рівня) (рис. 2).

Висновки:

1. Проблема корекції стану здоров'я осіб старечого віку немедикаментозними засобами є актуальною для всіх вузькоспеціалізованих напрямів медицини.

2. З огляду на фізичні, психічні, соціальні та фінансові особливості пацієнтів старечого віку здійснення стоматологічного протезування для зменшення вираженості мальнотріції є не завжди доступним через підвищення ризику виникнення геріатричних синдромів та збільшення потреби в руховій корекції їх наслідків.

3. Застосування реабілітаційної програми, що передбачає вправи для орофасіальної зони, корекції харчування, рухові тренування для корекції сили, рівноваги, координації упродовж трьох місяців у пацієнтів з адентією привело до зменшення вираженості мальнотріції (за Mini nutritional assessment), покращення сили (за кистьовою динамометрією), рівноваги (за Short Physical Performance Battery), зменшення ризику падіння (за Berg Balance Scale), але не спричинило покращення якості життя, пов'язаного із стоматологічним здоров'ям (за Oral Health Impact Profile-14). Величина адентії (кількість втрачених зубів) негативно впливала на вираженість геріатричних синдромів. Це обґрунтовує положення про те, що реабілітація пацієнтів старечого віку з адентією повинна бути тривалою та мультидисциплінарною – із залученням не тільки стоматологів, але й фахівців з рухової реабілітації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y., Bruyère O., Cederholm et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019. № 48 (1). P. 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
2. Fávaro-Moreira N.C., Krausch-Hofmann S., Matthys C., et al. Risk Factors for Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review of the Literature Based on Longitudinal Data. *Adv Nutr*. 2016. № 7 (3). P. 507–522. DOI: 10.3945/an.115.011254.
3. Aravitska Mariia, Saienko Olesia. The influence of physical therapy on indicators of locomotive syndrome in elderly persons with osteoarthritis of the knee and obesity. *Clinical and Preventive Medicine*. 2023. № 4. P. 6–13. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.01](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.01).
4. Martins A.M.C., Guimarães L.S., Campos C.H., et al. The effect of complete dentures on edentulous patients' oral health-related quality of life in long-term: A systematic review and meta-analysis. *Dent Res J (Isfahan)*. 2021. № 18. P. 65.
5. Banerjee R., Chahande J., Banerjee S., Radke U. Evaluation of relationship between nutritional status and oral health related quality of life in complete denture wearers. *Indian J Dent Res*. 2018. № 29 (5). P. 562–567. DOI: 10.4103/ijdr.IJDR_285_17.
6. Shen J., Qian S., Huang L., et al. Association of the number of natural teeth with dietary diversity and nutritional status in older adults: A cross-sectional study in China. *J Clin Periodontol*. 2023. № 50 (2). P. 242–251. DOI: 10.1111/jcpe.13728.
7. Koval Nazar, Aravitska Mariia. Dynamics of kinesiphobia and physical functioning parameters in the elderly adults with sarcopenic obesity under the influence of the physical therapy program. *Clinical and Preventive Medicine*. 2023. № 4. P. 88–95. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.13).

8. Venegas-Sanabria L.C., Moreno-Echeverry M.M., Borda M.G., Chavarro-Carvajal D.A., Cano-Gutierrez C.A. Oral health and self-rated health in community-dwelling older adults in Colombia. *BMC Oral Health*. 2023. № 23 (1). P. 772. DOI: 10.1186/s12903-023-03401-4.
9. Petronis Z., Spaiczyte N., Sakalys D., Januzis G. Functional Rehabilitation after Mandibular Fracture – A Systematic Review. *Ann Maxillofac Surg*. 2022. № 12 (2). P. 197–202. DOI: 10.4103/ams.ams_99_22.
10. Yuan J.Q., Lv Y.B., Kraus V.B., et al. Number of natural teeth, denture use and mortality in Chinese elderly: a population-based prospective cohort study. *BMC Oral Health*. 2020. № 20 (1). P. 100. DOI: 10.1186/s12903-020-01084-9.
11. Chauncey H.H., Muench M.E., Kapur K.K., Wayler A.H. The effect of the loss of teeth on diet and nutrition. *Int Dent J*. 1984. № 34 (2). P. 98–104.
12. Choong E.K.M., Shu X., Leung K.C.M., Lo E.C.M. Oral health-related quality of life (OHRQoL) after rehabilitation with removable partial dentures (RPDs): A systematic review and meta-analysis. *J Dent*. 2022. № 127. P. 104351. DOI: 10.1016/j.jdent.2022.104351.
13. Slade G.D., Spencer A.J. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994. № 11 (1). P. 3–11.
14. Vellas B., Villars H., Abellan G., et al. Overview of the MNA-Its history and challenges. *J Nutr Health Aging*. 2006. № 10 (6). P. 456–465.
15. Berg K.O., Wood-Dauphinee S.L., Williams J.I., Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health*. 1992. № 83. P. 7–11.

REFERENCES

1. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48 (1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
2. Fávoro-Moreira, N.C., Krausch-Hofmann, S., Matthys, C., Vereecken, C., Vanhauwaert, E., Declercq, A., Bekkering, G.E., & Duyck, J. (2016). Risk Factors for Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review of the Literature Based on Longitudinal Data. *Advances in nutrition* (Bethesda, Md.), 7 (3), 507–522. <https://doi.org/10.3945/an.115.011254>.
3. Aravitska, Mariia, Saienko, Olesia (2023). The influence of physical therapy on indicators of locomotive syndrome in elderly persons with osteoarthritis of the knee and obesity. *Clinical and Preventive Medicine*, 4, 6–13. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.01/](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.01/)
4. Martins, A.M.C., Guimarães, L.S., Campos, C.H., Küchler, E.C., Pereira, D.M.S., Maia, L.C., Antunes, L.S., & Antunes, L.A.A. (2021). The effect of complete dentures on edentulous patients' oral health-related quality of life in long-term: A systematic review and meta-analysis. *Dental research journal*, 18, 65.
5. Banerjee, R., Chahande, J., Banerjee, S., & Radke, U. (2018). Evaluation of relationship between nutritional status and oral health related quality of life in complete denture wearers. *Indian journal of dental research: official publication of Indian Society for Dental Research*, 29 (5), 562–567. https://doi.org/10.4103/ijdr.IJDR_285_17.
6. Shen, J., Qian, S., Huang, L., Tao, Y., Chen, H., Deng, K., Yang, F., Zong, G., Zheng, Y., Wang, X., Tonetti, M., & Yuan, C. (2023). Association of the number of natural teeth with dietary diversity and nutritional status in older adults: A cross-sectional study in China. *Journal of clinical periodontology*, 50 (2), 242–251. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13728>.
7. Koval, Nazar, Aravitska, Mariia (2023). Dynamics of kinesiophobia and physical functioning parameters in the elderly adults with sarcopenic obesity under the influence of the physical therapy program. *Clinical and Preventive Medicine*, 4, 88–95. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(26\).2023.13](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(26).2023.13).
8. Venegas-Sanabria, L.C., Moreno-Echeverry, M.M., Borda, M.G., Chavarro-Carvajal, D.A., & Cano-Gutierrez, C.A. (2023). Oral health and self-rated health in community-dwelling older adults in Colombia. *BMC oral health*, 23 (1), 772. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-03401-4>.
9. Petronis, Z., Spaiczyte, N., Sakalys, D., & Januzis, G. (2022). Functional Rehabilitation after Mandibular Fracture – A Systematic Review. *Annals of maxillofacial surgery*, 12 (2), 197–202. https://doi.org/10.4103/ams.ams_99_22.
10. Yuan, J.Q., Lv, Y.B., Kraus, V.B., Gao, X., Yin, Z.X., Chen, H.S., Luo, J.S., Zeng, Y., Mao, C., & Shi, X.M. (2020). Number of natural teeth, denture use and mortality in Chinese elderly: a population-based prospective cohort study. *BMC oral health*, 20 (1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01084-9>.
11. Chauncey, H.H., Muench, M.E., Kapur, K.K., & Wayler, A.H. (1984). The effect of the loss of teeth on diet and nutrition. *International dental journal*, 34 (2), 98–104.
12. Choong, E.K.M., Shu, X., Leung, K.C.M., & Lo, E.C.M. (2022). Oral health-related quality of life (OHRQoL) after rehabilitation with removable partial dentures (RPDs): A systematic review and meta-analysis. *Journal of dentistry*, 127, 104351. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2022.104351>.
13. Slade, G.D., & Spencer, A.J. (1994). Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community dental health*, 11 (1), 3–11.
14. Vellas, B., Villars, H., Abellan, G., Soto, M.E., Rolland, Y., Guigoz, Y., Morley, J.E., Chumlea, W., Salva, A., Rubenstein, L.Z., & Garry, P. (2006). Overview of the MNA – Its history and challenges. *The journal of nutrition, health & aging*, 10 (6), 456–465.
15. 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, P. 7–11.

УДК 616-001

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.27>

МАСАЖ І МАНУАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЯК КОМПОНЕНТ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ДОКАЗИ

Ярликowa Валентина Дем'янівна,
старший викладач кафедри фізичної терапії
ПВНЗ «Академія рекреаційних технологій і права»
ORCID: 0000-0002-6993-9433

Осіпов Віталій Миколайович,
кандидат наук з фізичного виховання та спорту,
доцент кафедри фізичного виховання та здоров'я людини
Обласного коледжу «Кременчуцька гуманітарно-технологічна академія
імені А. С. Макаренка» Полтавської обласної ради
ORCID: 0000-0001-5241-0827

Грушко Валентин Валерійович,
кандидат медичних наук, доцент
Тернопільського національного педагогічного університету
імені Володимира Гнатюка
ORCID: 0000-0001-9437-1643

У представленій роботі розглядаються аспекти ефективності масажу та мануальної терапії як методів лікування для поліпшення здоров'я та зменшення болю в пацієнтів із різними медичними станами, а також як реабілітаційний метод після важких патологічних станів.

***Метою** роботи було з'ясувати ефективність застосування масажу та мануальної терапії у фізичній реабілітації.*

***Матеріал та методи дослідження.** Для досягнення поставленої мети було використано бібліографічний і бібліосемантичний методи дослідження. Для виконання літературного аналізу використано сучасні наукові джерела наукометричної бази PubMed за останні 5 років.*

***Результати досліджень.** Результати наукового огляду підтверджують, що як масаж, так і мануальна терапія мають значний потенціал для поліпшення фізичного та психічного здоров'я пацієнтів. Обидва методи демонструють здатність зменшувати біль, покращувати рухливість і знижувати рівень стресу. Крім того, вони виявилися безпечними й добре переносяться більшістю пацієнтів. Однак деякі джерела подають інформацію про неефективність цих методів або сумнівну, недоведену ефективність.*

Стаття привертає особливу увагу до питань масажу та мануальної терапії як ефективних методів реабілітації в різних клінічних сценаріях, таких як травми, дегенеративні або запальні захворювання та больові стани. Вона приводить дані про застосування цих методів для полегшення стану онкологічних пацієнтів і людей із розладами травної системи. Масаж і мануальна терапія часто використовуються в реабілітації пацієнтів із травмами та станами, пов'язаними з опорно-руховим апаратом. Вони можуть допомогти зменшити біль, покращити рухливість суглобів, зняти м'язове напруження та покращити функціональний стан.

***Висновки.** Отже, масаж і мануальна терапія можуть бути ефективними доповненнями до стандартних методів лікування для ряду медичних станів, сприяючи покращенню якості життя пацієнтів. Додаткові дослідження в цьому напрямі можуть допомогти розкрити потенціал цих методів і розробити оптимальні протоколи лікування для різних груп пацієнтів. Однак ці методи все ще потребують подальшого вивчення.*

***Ключові слова:** масаж, мануальна терапія, реабілітація, онкологія, травми, суглоби.*

Valentyna Yarlykova, Vitalii Osipov, Valentyn Grushko. Massage and manual therapy as a component of physical rehabilitation: effectiveness and evidence

The presented work examines aspects of the effectiveness of massage and manual therapy as treatment methods for improving health and reducing pain in patients with various medical conditions, as well as a rehabilitation method after severe pathological conditions.

***The aim of the work** was to find out the effectiveness of massage and manual therapy in physical rehabilitation.*

***Research material and methods.** To achieve the goal, bibliographic and bibliosemantic research methods were used. Modern scientific sources of the PubMed scientometric database for the last 5 years were used to perform the literary analysis.*

Results of the study. The results of the scientific review confirm that both massage and manual therapy have significant potential to improve the physical and mental health of patients. Both methods have been shown to reduce pain, improve mobility and reduce stress levels. In addition, they were found to be safe and well tolerated by most patients. However, some sources provide information about the ineffectiveness of these methods or questionable, unproven effectiveness.

The article gives special attention to the issues of massage and manual therapy as effective methods of rehabilitation in various clinical scenarios, such as injuries, degenerative or inflammatory diseases and pain conditions. She provides data on the use of these methods to alleviate the condition of cancer patients and people with digestive system disorders. Massage and manual therapy are often used in the rehabilitation of patients with musculoskeletal injuries and conditions. They can help reduce pain, improve joint mobility, relieve muscle tension and improve functional status.

Conclusions. Therefore, massage and manual therapy can be effective adjuncts to standard treatments for a number of medical conditions, helping to improve patients' quality of life. Additional research in this direction may help reveal the potential of these methods and develop optimal treatment protocols for different patient groups. However, these methods still need further study.

Key words: massage, manual therapy, rehabilitation, oncology, injuries, joints.

Вступ. Масаж і мануальна терапія – це дві важливі техніки, які використовуються в медичній практиці для поліпшення здоров'я та благополуччя пацієнтів. Хоча ці методи використовуються вже століттями, їхнє значення в сучасній медицині надзвичайно велике, особливо в контексті лікування болісних синдромів, травм і неврологічних захворювань. У цій науковій статті ми розглянемо наукові докази ефективності масажу та мануальної терапії, їхні механізми дії та роль у сучасній медицині.

Масажна терапія має вражаючу історію, що сягає своїм корінням до давніх часів. Уперше вона була описана в Китаї у другому столітті до нашої ери, а незабаром після цього практикувалася в Індії та Єгипті. Хоча існують різні техніки масажу, більшість клінічних досліджень зосереджені на шведському масажі [2].

За даними Polastri M. [22], мануальний масаж охоплює різноманітні техніки, спрямовані на вплив на м'які тканини тіла з метою поліпшення їх стану та функції. Серед таких технік можна виділити ковзання, розминання, перкусію, тертя та мобілізацію м'яких тканин. Кожна із цих технік має свої унікальні особливості та застосовується залежно від мети й потреб пацієнта. Тривалість масажного лікування зазвичай варіюється від 5 до 30 хвилин і може бути визначена залежно від конкретної ситуації, типу масажу та індивідуальних потреб пацієнта. Важливо, щоб тривалість сесії була достатньою для досягнення бажаного ефекту, але при цьому не перевищувала рекомендацій медичних стандартів і не призводила до перенапруження або дискомфорту для пацієнта.

Метою роботи було з'ясувати ефективність застосування масажу й мануальної терапії у фізичній реабілітації.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було використано бібліографічний і бібліосемантичний методи дослідження. Для виконання літературного ана-

лізу використано сучасні наукові джерела наукометричної бази PubMed за останні 5 років.

Результати дослідження та їх обговорення.

Найчастіше масаж і мануальну терапію використовують з реабілітаційною або лікувальною метою у сфері травматології чи ортопедії або в разі больових синдромів різного походження. Наприклад, Miake-Lye I. у своїй роботі описує використання масажу й мануальної терапії в боротьбі з болем [20]. Первинні дослідження часто недостатньо розкривають деталі масажної терапії, яка надається, зокрема, до характеристики постачальника послуг. Важливі аспекти, такі як професійна кваліфікація масажиста, тип і тривалість проведення процедури, використані техніки масажу та їх ефективність, можуть бути недостатньо описані або взагалі відсутні у звітах про дослідження. Це може ускладнювати оцінку результатів досліджень та узагальнення їхніх висновків, оскільки не вдається адекватно оцінити вплив важливих факторів, що стосуються масажу. Для забезпечення надійності й порівняльності даних, які надходять від первинних досліджень, важливо надавати детальні інформації про проведення масажної терапії та вплив цих факторів на результати досліджень. Автор зауважує, що в системному його огляді в одних роботах стверджувалося про значну ефективність застосування масажу, а в інших – навпаки, описується про сумніви в ефективності масажу.

Зі свого боку, Zhou Z. описує [27] переваги застосування масажу та мануальної терапії в боротьбі із захворюваннями поперекового відділу порівняно з фізичними вправами, які спрямовані на зменшення вираженості симптомів. Автор описує попереднє рандомізоване клінічне випробування за участю пацієнтів, яке було проведене в лікарні «Усі», афілійованій із Нанкінським університетом китайської медицини, у період з вересня 2015 року по грудень 2016 року. У рамках цього дослідження пацієнти

з міжхребцевою нестабільністю були рандомізовані в співвідношенні 1 : 1 для отримання масажу (20 хвилин на день протягом 6 днів) або фізичних вправ (3 сеанси на день протягом 15 днів). Усі параметри динамічної візуалізації були покращені в групі, яка отримувала масаж (усі значення $p < 0,05$), порівняно з групою, яка займалася фізичними вправами (усі значення $p > 0,05$). Ці результати свідчать про те, що масажні маніпуляції можуть бути ефективним методом лікування міжхребцевої нестабільності.

Mete O., провівши дослідження лікування болю в спині за допомогою мануальної терапії та масажу й плацебо, дійшов певних висновків [19]. Насамперед масажні техніки практично не допомогли в боротьбі з болем, тобто ефективність із плацебо була практично однакова. Як зазначалося вище, свою ефективність масаж і мануальні техніки показали в реабілітації після травм чи запальних, дегенеративних процесів опорно-рухового апарату. Остеоартроз є одним із найпоширеніших захворювань, яке впливає на колінний суглоб і може викликати значні втрати функції та інвалідності в дорослих [21, 18]. Це захворювання є результатом поступового зношування хрящової тканини, що прикриває кінці кісток у суглобі. У міру того, як хрящ руйнується, кістки можуть тертися одна об одну, що призводить до болю, запалення й обмеження руху. Точний механізм дії масажної терапії залишається предметом досліджень, але припускається, що він може впливати на різні фізіологічні та психологічні процеси в організмі. Масаж може сприяти розширенню кровоносних судин і покращенню кровообігу в тканинах, що допомагає доставляти більше кисню й поживних речовин до клітин. Wu Q. та Guo G. [25, 12] вказують, що масажна терапія може принести певне полегшення болю, скутості та покращення показників функціональності в короткостроковій перспективі, тобто протягом перших 8 тижнів лікування. Однак важливо зазначити, що цей ефект не може бути продовжений у віддаленій перспективі, тобто після 12 тижнів. Це означає, що хоча масаж може тимчасово зменшити симптоми, довгострокові результати не є такими значущими. Деякі дослідження показали [24, 3], що ароматерапевтичний масаж може зменшити скутість колін під час короткострокового спостереження протягом 4 тижнів. Однак важливо відзначити, що порівняно зі стандартним масажем ароматерапія не демонструвала кращих результатів [16]. Отже, хоча масажна терапія, включно з ароматерапією, може мати корисний

вплив на симптоми остеоартрозу в короткостроковій перспективі, її ефективність у віддаленій перспективі може бути обмеженою. Для досягнення більш стійких результатів, можливо, варто поєднувати масажну терапію з іншими методами лікування й реабілітації.

Що стосується травматичних порушень, то Gutiérrez-Espinoza H. [13] у своїх дослідженнях висвітлив результати ефективності мануальної терапії в лікуванні та реабілітації пацієнтів із переломом дистального відділу променевої кістки. Докази були оцінені за рейтингом GRADE від дуже низького до високого рівня достовірності. Додавання мобілізації за допомогою руху та ручного лімфодренажу показало статистично значущі відмінності у функції зап'ястя, верхньої кінцівки та набряку кисті в пацієнтів [5, 1]. Ця оцінка свідчить про те, що дослідження, що додавало мобілізацію за допомогою руху та ручний лімфодренаж до терапії, мало високу вірогідність надійних результатів. Вона підтверджує позитивний вплив цих методів на функціонування зап'ястя, верхньої кінцівки та регулювання набряку кисті в пацієнтів. Таким чином, ці методи можуть бути ефективними в лікуванні цього захворювання. Щодо розладів інших локалізацій, то фізіотерапія опорно-рухового апарату у вигляді різних масажів і мануальної терапії вважається ефективним методом лікування пацієнтів із болем у плечі. Однак важливо зауважити, що вона все ще ґрунтується на діагностичних клінічних інструментах, які можуть бути не дуже точними або об'єктивними [14–15]. Незважаючи на це, фізіотерапія має довгу історію успішного застосування в лікуванні різних захворювань опорно-рухового апарату, включно з болем у плечі. Застосування різноманітних технік фізіотерапії, таких як масаж, ультразвукова терапія, розтяжка та вправи з реабілітації, може допомогти зменшити біль, покращити рухливість суглобів і функціональний стан пацієнтів із болем у плечі.

Крім переліченого вище, масажні техніки та мануальна терапія почали активно використовуватись як терапевтичні й реабілітаційні методи в роботі з внутрішніми органами [7], наприклад у разі закрепів. Закрепи не є окремою хворобою – це складний симптоматичний стан. Хоча медичні працівники визначають закрепипи як зниження частоти дефекації, пацієнти часто співвідносять запор із різноманітними симптомами. Серед них напруження під час дефекації, тверді випороження, біль у животі, здуття черевної порожнини, відчуття неповної евакуації та потреба в ручних

маніпуляцій під час дефекації [8, 17]. Масаж живота дійсно виявляє багатобічний позитивний вплив на організм. Він стимулює як місцевий, так і вісцеральний кровообіг, що сприяє кращому живленню тканин і функціонуванню органів у черевній порожнині. Крім того, масаж сприяє зменшенню напруги м'язів живота, що може полегшити дискомфорт і сприяти кращому функціонуванню органів травлення. Fekri Z. вказує [11], що особливу увагу слід звернути на його роль у стимуляції перистальтики та руху товстої кишки. Масаж активізує рух кишечника, що сприяє полегшенню руху калу через кишечник, зменшуючи час його проходження. Цей ефект допомагає у попередженні або лікуванні запорів і полегшує процес дефекації. Таким чином, масаж живота може відігравати важливу роль у покращенні функції травлення та здоров'я кишечника. Отримані результати в роботі Birimoglu Okuyan S. [4] свідчать про ефективність масажу живота в лікуванні запорів, і це підтверджується статистично значущими даними ($p < 0,005$). До того ж різниця між експериментальною та контрольною групами також є статистично значущою ($p < 0,001$) за показниками якості життя, вимірними за допомогою відповідної шкали. Ці результати підкреслюють важливість та ефективність використання масажу живота як одного з методів лікування запорів, допомагаючи пацієнтам поліпшити якість свого життя і забезпечити здоровий функціональний стан кишечника.

Завжди у сфері медицини поставали проблеми, що стосуються лікування й реабілітації неврологічних хворих. Так, хворі, які страждають чи перенесли інсульт, вимагають особливої уваги. Догляд і реабілітаційні заходи потребують великих зусиль та значного часу, щоб привести людину в стан, який був до хвороби. Серед симптомів, що можуть виникати після інсульту, біль і тривога є двома з найбільш важливих і впливових. Вони суттєво погіршують якість життя пацієнтів і, на жаль, часто залишаються недіагностованими й нелікованими. Дослідження Seiger Cronfalk B. та Er G. показали [23, 9], що тактильний масаж або мануальна терапія, що передбачає легкий дотик і відповідний тиск згідно зі встановленими інструкціями, може значно поліпшити якість життя та самопочуття в пацієнтів із різними захворюваннями. Це може стосуватися гострих станів, таких як коронарний синдром, ревматичні захворювання, травми спинного мозку, а також хронічних станів, наприклад діабету, інсульту, деменції. Крім того, тактильний масаж може

бути корисним для пацієнтів, яким надається паліативна допомога, допомагаючи полегшити дискомфорт і покращити загальний комфорт. Ці висновки підкреслюють важливість і потенційні переваги такої форми терапії в різних клінічних контекстах.

За даними Zhang Y. та Fang C. [26, 10], біль, будучи п'ятою за важливістю життєвою ознакою людини, є одним із найпоширеніших і найбільш нестерпних симптомів серед онкологічних хворих. Він суттєво впливає на якість життя пацієнтів, ускладнюючи їхні щоденні активності та зменшуючи комфорт. Онкологічний біль може мати різноманітні причини, включно з прогресуванням самого захворювання, його ускладненням, побічними ефектами лікування та психологічним стресом. Він може бути гострим або хронічним, інтенсивним або тупим, локалізованим або розповсюдженим. Ефективне лікування онкологічного болю є важливим аспектом паліативної та онкологічної допомоги. Забезпечення належного контролю болю допомагає пацієнтам покращити якість свого життя, зберігаючи комфорт і достоїнство під час боротьби з онкологічним захворюванням. Це вимагає індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта й використання різноманітних методів керування болем, включно з медикаментозною терапією, фізичною терапією, психологічною підтримкою та паліативною допомогою. Масажна терапія може ефективно сприяти розслабленню та зняттю напруги, а також покращенню кровообігу шляхом застосування фізичної сили до м'язів, сухожиль і сполучних тканин у певних місцях [6]. Цей процес допомагає полегшити біль у пацієнтів і покращити їхній стан. Однією з переваг масажної терапії є її простота застосування та висока безпека. Вона не вимагає складного обладнання або спеціальних умов, що робить її доступною і вигідною для багатьох пацієнтів. Крім того, масаж може бути індивідуалізованим під кожного конкретного пацієнта, що дає змогу досягти оптимальних результатів лікування. Загалом масажна терапія є важливим компонентом фізичного та психологічного благополуччя пацієнтів, особливо тих, хто стикається з болями та напругою. Її використання може сприяти покращенню якості життя й ефективності лікування в різних медичних ситуаціях.

Висновки. Отже, масаж і мануальна терапія відіграють важливу роль у сучасній медицині, сприяючи поліпшенню якості життя пацієнтів із різноманітними м'язово-скелетними проблемами. Наукові дослідження підтверджують

їхню ефективність і механізми дії, роблячи їх невід'ємною частиною багатьох програм лікування. Подальші дослідження в цій сфері можуть допомогти розкрити ще більше переваг цих методів і вдосконалити їхнє застосування в клінічній практиці. Проте масаж і мануальна терапія мають ряд переваг та недоліків. Крім того, обидва методи мають сумнівну ефективність як у лікуванні, так і в реабілітації, тому ця

тема потребує подальшого вивчення та вдосконалення.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на останні дані неможливо чітко стверджувати про 100%-ву ефективність масажу та мануальної терапії в реабілітації. Чимало авторів наводять неточні та фрагментарні дані щодо ефективності цих методів. Розглянута тема залишається маловивченою, тому потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Albin S.R., Koppenhaver S.L., Marcus R., Dibble L., Cornwall M., Fritz J.M. Short-term Effects of Manual Therapy in Patients After Surgical Fixation of Ankle and/or Hindfoot Fracture: A Randomized Clinical Trial. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2019. № 49 (5). P. 10–319. DOI: 10.2519/jospt.2019.8864.
2. Alpert J.S. Is Massage a Beneficial Intervention? *Am J Med.* 2022. № 135 (7). P. 799–800. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.01.059.
3. Babur M.N., Siddiqi F.A., Tassadaq N., Arshad Tareen M.A., Osama M. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate supplementation in addition to resistance exercise training and manual therapy in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc.* 2022. № 72 (7). P. 1272–1277. DOI: 10.47391/JPA.2444.
4. Birimoglu Okuyan C., Bilgili N. Effect of abdominal massage on constipation and quality of life in older adults: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* 2019. № 47. P. 102219. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102219.
5. Cai Y., Deng Y., Ou L., Guo Y., Guo Y. Clinical trial of manual therapy in the treatment of chondromalacia patellae. *Medicine (Baltimore).* 2023. № 16; 102 (24). P. 33945. DOI: 10.1097/MD.00000000000033945.
6. Cates C., Jordan K., Munk N., Farrand R., Kennedy A.B., Groninger H. Massage therapy in palliative care populations: a narrative review of literature from 2012 to 2022. *Ann Palliat Med.* 2023. № 12 (5). P. 963–975. DOI: 10.21037/apm-23-126.
7. Dehghan M., Malakoutikhah A., Ghaedi Heidari F., Zakeri M.A. The Effect of Abdominal Massage on Gastrointestinal Functions: a Systematic Review. *Complement Ther Med.* 2020. № 54. P. 102553. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102553.
8. Doğan İ.G., Gürşen C., Akbayrak T., Balaban Y.H., Vahabov C., Üzelpasacı E., Özgül S. Abdominal Massage in Functional Chronic Constipation: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Phys Ther.* 2022. № 4. P. 102 (7). DOI: 10.1093/ptj/pzac058.
9. Er G., Yüksel İ. A comparison of the effects of connective tissue massage and classical massage on chronic mechanical low back pain. *Medicine (Baltimore).* 2023. № 14; 102 (15). P. 33516. DOI: 10.1097/MD.00000000000033516.
10. Fang C.S., Chang S.L., Fang C.J., Chou F.H. Effect of massage therapy on sleep quality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs.* 2023. № 32 (15–16). P. 4362–4373. DOI: 10.1111/jocn.16660.
11. Fekri Z., Aghebaty N., Sadeghi T., Farzadfard M.T. The effects of abdominal “I LOV U” massage along with lifestyle training on constipation and distension in the elderly with stroke. *Complement Ther Med.* 2021. № 57. P. 102665. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102665.
12. Guo G., Xie S., Cai F., Zhou X., Xu J., Wu B.I., Wu G., Xiao R., Xu X., Lu P., Fang M. Effectiveness and safe of massage for athletic injuries: A protocol for systematic review and meta- analysis. *Medicine.* 2021. № 100 (32). P. 26925. DOI: 10.1097/MD.00000000000026925.
13. Gutiérrez-Espinoza H., Araya-Quintanilla F., Olguín-Huerta C., Valenzuela-Fuenzalida J., Gutiérrez-Monclus R., Moncada-Ramírez V. Effectiveness of manual therapy in patients with distal radius fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Man Manip Ther.* 2022. № 30 (1). P. 33–45. DOI: 10.1080/10669817.2021.1992090.
14. Hunter D.J., Rivet D.A., McKiernan S., Luton R., Snodgrass S.J. Thoracic Manual Therapy Improves Pain and Disability in Individuals With Shoulder Impingement Syndrome Compared With Placebo: A Randomized Controlled Trial With 1-Year Follow-up. *Arch Phys Med Rehabil.* 2022. № 103 (8). P. 1533–1543. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.03.003.
15. Innocenti T., Ristori D., Miele S., Testa M. The management of shoulder impingement and related disorders: A systematic review on diagnostic accuracy of physical tests and manual therapy efficacy. *J Bodyw Mov Ther.* 2019. № 23 (3). P. 604–618. DOI: 10.1016/j.jbmt.2018.08.002.
16. Karaborklu Argut S., Celik D., Kilicoglu O.I. The Combination of Exercise and Manual Therapy Versus Exercise Alone in Total Knee Arthroplasty Rehabilitation: A Randomized Controlled Clinical Trial. *PM R.* 2021. № 13 (10). P. 1069–1078. DOI: 10.1002/pmrj.12542.
17. Lafci D., Kaşıkçı M. The effect of aroma massage on constipation in elderly individuals. *Exp Gerontol.* 2023. № 171. P. 112023. DOI: 10.1016/j.exger.2022.112023.
18. Martínez-Pozas O., Sánchez-Romero E.A., Beltran-Alacreu H., Arribas-Romano A., Cuenca-Martínez F., Villafañe J.H., Fernández-Carnero J. Effects of Orthopedic Manual Therapy on Pain Sensitization in Patients With Chronic Musculoskeletal Pain: An Umbrella Review With Meta-Meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2023. № 1; 102 (10). P. 879–885. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002239.
19. Mete O., Kaya D.O., Keskin M., Celenay S.T. Western Massage Therapies in the Management of Neck Pain: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther.* 2023. № 46 (1). P. 37–51. DOI: 10.1016/j.jmpt.2023.05.003.

20. Miake-Lye I.M., Mak S., Lee J., Luger T., Taylor S.L., Shanman R., Beroes-Severin J.M., Shekelle P.G. Massage for Pain: An Evidence Map. *J Altern Complement Med*. 2019. № 25 (5). P. 475–502. DOI: 10.1089/acm.2018.0282.
21. Namnaqani F.I., Mashabi A.S., Yaseen K.M., Alshehri M.A. The effectiveness of McKenzie method compared to manual therapy for treating chronic low back pain: a systematic review. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2019. № 1; 19 (4). P. 492–499.
22. Polastri M., Clini E.M., Nava S., Ambrosino N. Manual Massage Therapy for Patients with COPD: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019. № 17; 55 (5). P. 151. DOI: 10.3390/medicina55050151.
23. Seiger Cronfalk B., Åkesson E., Nygren J., Nyström A., Strandell A.M., Ruas, J., von Euler M. A qualitative study- Patient experience of tactile massage after stroke. *Nurs Open*. 2020. № 29; 7 (5). P. 1446–1452. DOI: 10.1002/nop2.515.
24. Tsokanos A., Livieratou E., Billis E., Tsekoura M., Tatsios P., Tsepis E., Fousekis K. The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021. № 7; 57 (7). P. 696. DOI: 10.3390/medicina57070696.
25. Wu Q., Zhao J., Guo W. Efficacy of massage therapy in improving outcomes in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2022. № 46. P. 101522. DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101522.
26. Zhang Y., Wang S., Ma X., Yuan Y., Cheng H., Lin L., Tian L. Massage therapy can effectively relieve cancer pain: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023. № 7; 102 (27). P. 33939. DOI: 10.1097/MD.00000000000033939.
27. Zhou Z., Zhang Y., Chen W., Wang J. Massage manipulation vs. low back muscle exercise for lumbar intervertebral instability: A preliminary randomized clinical trial. *J Pak Med Assoc*. 2020. № 70 (2). P. 324–336. DOI: 10.5455/JPMA.302076.

REFERENCES

1. Albin, S.R., Koppenhaver, S.L., Marcus, R., Dibble, L., Cornwall, M., Fritz, J.M. (2019). Short-term Effects of Manual Therapy in Patients After Surgical Fixation of Ankle and/or Hindfoot Fracture: A Randomized Clinical Trial. *J Orthop Sports Phys Ther*. 49 (5): 310–319. DOI: 10.2519/jospt.2019.8864.
2. Alpert, J.S. (2022). Is Massage a Beneficial Intervention? *Am J Med*. 135 (7): 799–800. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.01.059.
3. Babur, M.N., Siddiqi, F.A., Tassadaq, N., Arshad Tareen, M.A., Osama, M. (2022). Effects of glucosamine and chondroitin sulfate supplementation in addition to resistance exercise training and manual therapy in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *J Pak Med Assoc*. 72 (7): 1272–1277. DOI: 10.47391/JPMA.2444.
4. Birimoglu Okuyan, C., Bilgili, N. (2019). Effect of abdominal massage on constipation and quality of life in older adults: A randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 47: 102219. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102219.
5. Cai, Y., Deng, Y., Ou, L., Guo, Y., Guo, Y. (2023). Clinical trial of manual therapy in the treatment of chondromalacia patellae. *Medicine (Baltimore)*. 102 (24): e33945. DOI: 10.1097/MD.00000000000033945.
6. Cates, C., Jordan, K., Munk, N., Farrand, R., Kennedy, A.B., Groninger, H. (2023). Massage therapy in palliative care populations: a narrative review of literature from 2012 to 2022. *Ann Palliat Med*. 12 (5): 963–975. DOI: 10.21037/apm-23-126.
7. Dehghan, M., Malakoutikhah, A., Ghaedi Heidari, F., Zakeri, M.A. (2020). The Effect of Abdominal Massage on Gastrointestinal Functions: a Systematic Review. *Complement Ther Med*. 54: 102553. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102553.
8. Doğan, İ.G., Gürşen, C., Akbayrak, T., Balaban, Y.H., Vahabov, C., Üzelpasacı, E., Özgül, S. (2022). Abdominal Massage in Functional Chronic Constipation: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Phys Ther*. 102 (7): pzac058. DOI: 10.1093/ptj/pzac058.
9. Er, G., Yüksel, İ. (2023). A comparison of the effects of connective tissue massage and classical massage on chronic mechanical low back pain. *Medicine (Baltimore)*. 102 (15): e33516. DOI: 10.1097/MD.00000000000033516.
10. Fang, C.S., Chang, S.L., Fang, C.J., Chou, F.H. (2023). Effect of massage therapy on sleep quality in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*. 32 (15–16): 4362–4373. DOI: 10.1111/jocn.16660.
11. Fekri, Z., Aghebati, N., Sadeghi, T., Farzadfard, M.T. (2021). The effects of abdominal “I LOV U” massage along with lifestyle training on constipation and distension in the elderly with stroke. *Complement Ther Med*. 57: 102665. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102665.
12. Guo, G., Xie, S., Cai, F., Zhou, X., Xu, J., Wu, B.I., Wu, G., Xiao, R., Xu, X., Lu, P., Fang, M. (2021). Effectiveness and safe of massage for athletic injuries: A protocol for systematic review and meta- analysis. *Medicine*. 100 (32): e26925. DOI: 10.1097/MD.00000000000026925.
13. Gutiérrez-Espinoza, H., Araya-Quintanilla, F., Olguín-Huerta, C., Valenzuela-Fuenzalida, J., Gutiérrez-Monclus, R., Moncada-Ramírez, V. (2022). Effectiveness of manual therapy in patients with distal radius fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Man Manip Ther*. 30 (1): 33–45. DOI: 10.1080/10669817.2021.1992090.
14. Hunter, D.J., Rivet, D.A., McKiernan, S., Luton, R., Snodgrass, S.J. (2022). Thoracic Manual Therapy Improves Pain and Disability in Individuals With Shoulder Impingement Syndrome Compared With Placebo: A Randomized Controlled Trial With 1-Year Follow-up. *Arch Phys Med Rehabil*. 103 (8): 1533–1543. DOI: 10.1016/j.apmr.2022.03.003.
15. Innocenti, T., Ristori, D., Miele, S., Testa, M. (2019). The management of shoulder impingement and related disorders: A systematic review on diagnostic accuracy of physical tests and manual therapy efficacy. *J Bodyw Mov Ther*. 23 (3): 604–618. DOI: 10.1016/j.jbmt.2018.08.002.
16. Karaborklu Argut, S., Celik, D., Kilicoglu, O.I. (2021). The Combination of Exercise and Manual Therapy Versus Exercise Alone in Total Knee Arthroplasty Rehabilitation: A Randomized Controlled Clinical Trial. *PM R*. 13 (10): 1069–1078. DOI: 10.1002/pmrj.12542.

17. Lafcı, D., Kaşıkçı, M. (2023). The effect of aroma massage on constipation in elderly individuals. *Exp Gerontol.* 171: 112023. DOI: 10.1016/j.exger.2022.112023.
18. Martínez-Pozas, O., Sánchez-Romero, E.A., Beltran-Alacreu, H., Arribas-Romano, A., Cuenca-Martínez, F., Villafañe, J.H., Fernández-Carnero, J. (2023). Effects of Orthopedic Manual Therapy on Pain Sensitization in Patients With Chronic Musculoskeletal Pain: An Umbrella Review With Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 102 (10): 879–885. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002239.
19. Mete, O., Kaya, D.O., Keskin, M., Celenay, S.T. Western Massage Therapies in the Management of Neck Pain: A Systematic Review. *J Manipulative Physiol Ther.* 46 (1): 37–51. DOI: 10.1016/j.jmpt.2023.05.003.
20. Miake-Lye, I.M., Mak, S., Lee, J., Luger, T., Taylor, S.L., Shanman, R., Beroes-Severin, J.M., Shekelle, P.G. (2019). Massage for Pain: An Evidence Map. *J Altern Complement Med.* 25 (5): 475–502. DOI: 10.1089/acm.2018.0282.
21. Namnaqani, F.I., Mashabi, A.S., Yaseen, K.M., Alshehri, M.A. (2019). The effectiveness of McKenzie method compared to manual therapy for treating chronic low back pain: a systematic review. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 19 (4): 492–499.
22. Polastri, M., Clini, E.M., Nava, S., Ambrosino, N. (2019). Manual Massage Therapy for Patients with COPD: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas).* 55 (5): 151. DOI: 10.3390/medicina55050151.
23. Seiger Cronfalk, B., Åkesson, E., Nygren, J., Nyström, A., Strandell, A.M., Ruas, J., von Euler, M. (2020). A qualitative study-Patient experience of tactile massage after stroke. *Nurs Open.* 7 (5): 1446–1452. DOI: 10.1002/nop2.515.
24. Tsokanos, A., Livieratou, E., Billis, E., Tsekoura, M., Tatsios, P., Tsepis, E., Fousekis, K. (2021). The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 57 (7): 696. DOI: 10.3390/medicina57070696.
25. Wu, Q., Zhao, J., Guo, W. (2022). Efficacy of massage therapy in improving outcomes in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 46: 101522. DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101522.
26. Zhang, Y., Wang, S., Ma, X., Yuan, Y., Cheng, H., Lin, L., Tian, L. (2023). Massage therapy can effectively relieve cancer pain: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 102 (27): e33939. DOI: 10.1097/MD.00000000000033939.
27. Zhou, Z., Zhang, Y., Chen, W., Wang, J. (2020). Massage manipulation vs. low back muscle exercise for lumbar intervertebral instability: A preliminary randomized clinical trial. *J Pak Med Assoc.* 70 (2): 324–336. DOI: 10.5455/JPMA.302076.

ПРОФЕСІЙНА ОСВІТА

UDC 378.147:616-071

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.28>

SCIENTIFIC PRINCIPLES OF PROVIDING PEDAGOGICAL CONDITIONS FOR THE TRAINING OF PHYSICAL THERAPIST STUDENTS TO USE CLINICAL ASSESSMENT TOOLS

Burka Olena Mykolaivna,

Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor,
Associate Professor at Physical Therapy and Ergotherapy Department
National University "Zaporizhzhia Polytechnic"
ORCID: 0000-0003-2642-2431

The article describes and gives a basis for scientific principles of providing pedagogical conditions for the use of clinical assessment tools by physical therapist students. It has been established that the educational process of students majoring in 227.1 (Physical Therapy) should be based on five components: motivation; formation of knowledge, skills, and abilities; quasi-professional methods; practice; evaluation criteria.

The author proposes to introduce the following pedagogical conditions into the educational process to ensure the presence of these components of improving the quality of physical therapists' education: formation of theoretical knowledge and practical skills while using clinical assessment tools; supplementing the content of special disciplines with interaction in quasi-professional settings; introduction of tutoring support in the educational process of physical therapists.

The implementation of pedagogical conditions, according to the author's idea, is based on the activity-based (organization of the educational process, in which the main attention is paid to the active, versatile, productive, maximally independent educational and cognitive activity of students) and competence-based (formation of competencies, training results are considered significant outside the education system) approaches, explanatory and illustrative (to ensure that students understand the content of the educational material) and reproductive (aimed at reproducing the ways of doing things according to the algorithm defined by the teacher) methods, concepts of problem-based learning (a form of organizing the interaction between teachers and students, which aims to create problem situations in the educational process and facilitate their solution by students) and collective (creating specific conditions for the exchange of knowledge, skills and experience between students) learning.

Key words: physical therapy, physical therapist, professional training, pedagogical conditions, clinical assessment tools.

Олена Бурка. Наукові засади забезпечення педагогічних умов підготовки студентів – фізичних терапевтів до використання клінічних інструментів оцінки

У статті описано й обґрунтовано наукові засади забезпечення педагогічних умов підготовки до використання клінічних інструментів оцінки студентами – фізичними терапевтами. Встановлено, що освітній процес студентів спеціалізації 227.1 «Фізична терапія» повинен ґрунтуватися на п'яти складових: мотивації; формуванні знань, умінь і навичок; квазіпрофесійних методах; практиці; критеріях оцінювання.

Для забезпечення наявності зазначених елементів підвищення якості навчання студентів – фізичних терапевтів, за авторським задумом, запропоновано впровадити в освітній процес такі педагогічні умови: формування теоретичних знань і практичних вмінь використання клінічних інструментів оцінки; доповнення змісту фахових дисциплін взаємодією у квазіпрофесійних умовах; впровадження тьюторського супроводу в навчальний процес фізичних терапевтів.

Реалізація педагогічних умов, за авторським задумом, відбувається на основі діяльнісного (організація освітнього процесу, за якої головна увага приділяється активній, різнобічній, продуктивній, максимально самостійній навчально-пізнавальній діяльності тих, хто навчається) і компетентнісного (формування компетентностей, результати підготовки вважаються вагомими поза системою освіти) підходів, пояснювально-ілюстративного (для забезпечення розуміння здобувачами освіти змісту навчального матеріалу) і репродуктивного (спрямований на відтворення способів діяльності за визначеним викладачем алгоритмом) методів, концепцій проблемного навчання (форма організації взаємодії педагогів і здобувачів освіти, метою якої є створення в навчальному процесі проблемних ситуацій і сприяння їхньому вирішенню студентами) та колективного (створення специфічних умов для обміну знаннями, вміннями й досвідом між здобувачами освіти) способу навчання.

Ключові слова: фізична терапія, фізичний терапевт, професійна підготовка, педагогічні умови, клінічні інструменти оцінки.

Introduction. The current state of public health and the situation of the last five years in Ukraine have led to an increased interest in specialists in nonmedical recovery and long-term maintenance of a satisfactory body condition. Physical therapists and their assistants are prime examples of such specialists. A few years ago, they were called upon to apply their knowledge to fulfill their professional tasks, but now their responsibilities have been expanded to include a creative approach to rehabilitation: critical assessment, quick response to changing conditions, and combined work in a multidisciplinary team.

That is why at the present stage, the training of a physical therapist requires changes and a better educational process at all levels of education.

It is well known that pedagogical conditions are the most effective means of ensuring quality education. This is particularly true for practical professions, in particular, the field of 22 Healthcare.

Purpose: to describe and substantiate the scientific basis for providing pedagogical conditions for training in the use of clinical assessment tools by physical therapists.

Study methods. Theoretical analysis of scientific sources on the research subject, generalization and systematization of the collected material, development of the regulatory framework for organizing the educational process for students majoring in 227.1 Physical therapy and ergotherapy.

Study results. In our study, pedagogical conditions mean appropriate pedagogical circumstances that promote or counteract the manifestations of pedagogical patterns caused by the action of external and internal factors [8]. Therefore, there is a need to create and implement such pedagogical conditions that will ensure complete and high-quality training of physiotherapists.

The study of scientific sources concerning professional training of specialists revealed several common statements. In particular, numerous works state that the training process is based on the following components:

- interest: a starting point for a conscious choice by an applicant. M. Levochko and N. Gres are convinced that the formation of students' desire for learning occurs from the first classes through the establishment of social contacts and familiarization of future professionals with the profession [2];

- formation of knowledge, skills and abilities: theoretical knowledge is the basis for professional training of any specialists, because without the theory it is impossible to realize and understand certain provisions, rules or structure of the organization of

activities. A trained student is a student armed with theoretical knowledge, able to complete any tasks in the classroom independently (in a group or under the guidance of a teacher) and consciously. Establishing the procedure for solving a problem transforms theoretical knowledge into practical skills;

- quasi-professional methods: providing training in conditions close to professional ones. The process of professional training involves the provision of theoretical information, which complicates the practical implementation of the acquired knowledge in professional activities. A. Verbytskyi emphasizes the need to create conditions for the transformation of acquired knowledge, skills and abilities into means of solving practical problems. Therefore, it is reasonable to intensify training by providing conditions for transferring theoretical knowledge into practice during classroom training through the use of quasi-professional teaching methods. According to R. Rudenko, introducing such changes in the training of specialists is a way to increase the effectiveness of preparing students for future professional activities. In addition, solving problems contributes to the development of collective forms of communication that are socially significant;

- practice: it is a way to give students required skills and abilities to solve professional problems independently and effectively in the context of the transforming and changing society. This form of education contributes to the improvement of students' professional abilities through independent performance of professional tasks using theoretical knowledge and practical skills acquired during training in various situations inherent in the future professional activity;

- assessment methods as a traditional part of the training process. It is known that the existence of a sound control system ensures the improvement of the learning process by improving the quality of training of future specialists. An important point of modern professional training is the need to measure the subjective experience of a future specialist, that is, to determine the level of residual knowledge of general professional disciplines – the basis for the acquisition of knowledge of integral subjects [1].

We assume that, based on the above characteristics, teaching physical therapist students to use clinical assessment tools can be carried out according to a similar scheme.

We propose to introduce the following pedagogical conditions into the educational process to ensure the presence of these five components while teaching physical therapist students to use clinical

assessment tools: formation of theoretical knowledge and practical skills to use clinical assessment tools; supplementing the content of special disciplines with interaction in quasi-professional settings; introduction of tutoring support in the educational process of physical therapists.

Implementation of pedagogical conditions, according to the author's idea, is based on the activity and competence approaches, explanatory and illustrative and reproductive methods, concepts of problem-based learning and collective learning.

Activity means active interaction of a subject with the world aimed at changing and transforming it in order to meet their needs. In the course of the activity there is a reproduction-embodiment in the object of a mental model-image, the realization of the connections and attitudes of the subject to reality [4].

The activity-based approach towards the educational process focuses on the active, versatile, productive, and maximally independent learning and cognitive activities of students.

According to the activity-based approach, human activities are based on the structural-level principle with the following levels of activity organization: operations (unconscious), actions (conscious), and autonomous activity. Certain types of activity are integrated into the fourth level of activity regulation – the personality system, which is a kind of human activity ordering: what they want, what they can do, and how they manifest themselves to other subjects [5].

These levels indicate the patterns of formation of students' professional skills in the learning process. That is, the final results of the activity should be the formed skills of using clinical assessment tools. To achieve this goal, a specialist must obtain an incentive to act that will contribute to the formation of a motive [4].

The provisions of the activity approach lay the theoretical basis for the production of meaning-forming motives that will ensure the formation of students' attitudes towards the profession as personally significant and activities based on internal motivation. This is supported by the fact that healthcare professions have high social importance and are difficult to master. Therefore, meaning-forming motives are an excellent means of maintaining interest and increasing the level of knowledge due to the special occupational requirements for physical therapy specialists, which are associated with high levels of psycho-emotional stress and responsibility due to decision-making in a short period of time [1].

Competency-based approach is an approach in which the results of training are considered significant outside the education system.

The essence of the competence approach is to focus the educational process on a specific goal – formation of professional competencies, including: the ability to implement the acquired knowledge and experience in further activities, the acquisition of individual knowledge, skills and abilities that make up a single whole in the form of readiness, learning to effectively solve problems through the performance of individual actions, etc. [9].

Thus, the result of training in accordance with the competence approach is the achievement of a certain result: actual formation of professional competence. In our study, we consider professional competence to be the readiness to implement the acquired knowledge, skills, and abilities to use clinical assessment tools in real and constantly changing conditions.

The explanatory and illustrative method of teaching is recommended to ensure that students understand the content of the educational material. Understanding is a process in which a student comprehends the connection between the unknown and the known matters, brings an unknown concept to an already known one, and can compare the unknown with known knowledge, not just the result of perception. According to this method, the teacher establishes the students' perception and awareness of the information provided, and the students work on its assimilation, comprehension and memorization.

The advantages of the explanatory and illustrative method in training specialists are the presentation and assimilation of knowledge that occurs in the system, consistently, in an economical mode, and at an effective pace [6].

The reproductive method is a teaching method aimed at reproducing the ways of doing things according to an algorithm defined by the teacher. It provides the ability to transmit a large amount of educational information in the shortest possible time without great effort. The reproductive method is used to develop the ability to apply knowledge.

The system of reproductive methods helps students to enrich their knowledge and abilities, to form their skills in basic mental operations, and to develop creative abilities. The essence of the method is to obtain knowledge in a ready-made form in a word, teacher's lecture, textbook, manual, popular science books, and articles. The value of the reproductive method is not only in communicating new knowledge, but also in revealing the prospects of the profession that is being acquired [10].

The need to develop the skills to act in non-standard situations and respond quickly to changing conditions necessitates a pedagogical tool that will provide students with the knowledge and skills to solve problems that may arise in the course of their professional activities. According to the author's idea, this task can be accomplished using problem-based learning.

Problem-based learning is a form of organizing the interaction of teachers and students, the purpose of which is to create problem situations in the educational process and to facilitate their solution by students.

The essence of the problem-based approach is that the teacher does not offer information in a ready-made form, and complex tasks and the process of solving them arouse increased interest in students' search and cognitive work. New knowledge is provided specifically for a particular task.

Problem-solving requires creative thinking, not the reproduction of memorized information, but is based on existing theoretical knowledge [10].

Problem-based learning ensures the emergence of the so-called «special thinking» – the process of solving certain problems. It is based on the students' theoretical knowledge, and contains a way to solve the problem and a motive for completing the task.

Activation of creative thinking and motivation occurs during the collective fulfillment of tasks (subject-subject relations). The concept of collective learning can be used to better accomplish this task, as well as to develop communication skills, the ability to interact and reflect, and pedagogical skills, and to acquire new professionally important information.

The essence of the concept of collective learning (CCL) is to create specific conditions for the exchange

of knowledge, skills and experience between students. It is believed that communication between them in the process of studying disciplines contributes to the intensification and improvement of the quality of the cognitive process and the level of interest.

CCL is based on the principles of completeness, differential approach, general cooperation and mutual assistance, multilevel, pedagogical education of the population, immediate and continuous transfer of knowledge [3].

The purpose of the CCL is to acquire knowledge and develop communication skills. The outcome of the collective learning method should be the achievement of the results specified in the curriculum and the promotion of adaptation to professional activities. It should be noted that the highest effectiveness of collective learning is ensured by the simultaneous use of four forms of learning methods: collective, group, pair and individual [2; 3].

Conclusions. The training of physical therapists should comprise five components of a quality educational process. According to the author, their realization is possible through the introduction of pedagogical conditions based on the activity and competence approaches, explanatory and illustrative and reproductive methods, concepts of problem-based learning and collective learning.

It has been substantiated that the «motivation» component can be formed and maintained by introducing aspects of the activity and competence approaches into the training process; «formation of knowledge, skills and abilities» – using all these scientific principles; «quasi-professional methods» and «practice» – using activity, competence approaches, concepts of problem-based learning and collective learning; and «evaluation criteria» – using competence approach.

BIBLIOGRAPHY

1. Бурка О. М. Підготовка майбутніх фізичних терапевтів до використання фізкультурно-оздоровчих технологій. Запоріжжя : НУ «Запорізька політехніка», 2022. 185 с.
2. Карплюк С. Становлення та розвиток взаємонавчання в історії педагогічної думки // *Проблеми освіти у Польщі та в Україні в контексті процесів глобалізації та євроінтеграції*: Збірник матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції. (м. Київ – Житомир, 22–24 квітня 2009 р.). Київ : КІМ, 2009. С. 399–407.
3. Карплюк С. О. Досвід Ривіна-Дьяченка у проектуванні методики взаємонавчання. Вісник Житомирського державного університету імені Івана Франка. *Педагогічні науки. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка*, 2009. Вип. 43. С. 121–125.
4. Клокар Н. І. Проектування дистанційного навчання педагогічних працівників у системі післядипломної освіти регіону. *Народна освіта* : електронне наукове фахове видання. 2009. № 2 (8). URL: https://www.narodnaosvita.kiev.ua/Narodna_osvita/vupysku/8/statti/2klokar.htm (дата звернення: 15.05.2024).
5. Ковальчук Л. О. Розвиток педагогічної техніки майбутнього вчителя у процесі вивчення педагогічних дисциплін у класичному університеті. *Вісник Житомирського державного університету імені Івана Франка. Педагогічні науки. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка*, 2009. Вип. 43. С. 69–73.
6. Козинець І. І., Трофимова О. П. Ефективність пояснювально-ілюстративного методу під час викладання дисципліни «термодинаміка» навчального плану підготовки бакалаврів спеціальності 184 Гірництво. *Вісник Дніпропетровського університету імені Шевченка*, 2010. Вип. 1. С. 10–12.

тровського університету імені Альфреда Нобеля. Серія «Педагогіка і психологія». Педагогічні науки. 2023. № 1 (25). С. 34–42.

7. Левочко М. Т., Гресь Н. Л. Теоретично-практична підготовка студентів до виробничої практики. *Вісник Житомирського державного університету імені Івана Франка. Педагогічні науки*. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка, 2009. № 3. С. 3–9.

8. Тверезовська Н. Т. Філіппова Л. М. Сутність та зміст поняття «педагогічні умови». *Нова педагогічна думка*. Рівне, 2009. № 3. С. 90–92.

9. Царенко К. В. Розвиток професійно-педагогічної компетентності тренерів викладачів дитячо-юнацьких спортивних шкіл у процесі підвищення кваліфікації : дис. ... канд. пед. наук: 13.00.04. Запоріжжя, 2017. 284 с.

10. Чайка В. М. Основи дидактики : навчальний посібник. Київ : Академвидав, 2011. 240 с.

REFERENCES

1. Burka, O.M. (2022). Pidhotovka maibutnikh fizychnykh terapevtiv do vykorystannia fizkulturno-ozdorovchykh tekhnolohii [Preparation of future physical therapists for the use of fitness and health-improving technologies]. *Zaporizhzhia: NU "Zaporizka politekhnikha"* [in Ukrainian].

2. Chaika, V.M. (2011). *Osnovy dydaktyky* [Basics of didactics]. Kyiv: Akademvydav [in Ukrainian].

3. Karpliuk, S. (2009). Stanovlennia ta rozvytok vzaiemo navchannia v istorii pedahohichnoi dumky [Formation and development of mutual learning in the history of pedagogical thought]. *Proceedings from Mizhnarodna naukovo-praktychna konferentsiia "Problemy osvity u Polshchi ta v Ukraini v konteksti protsesiv hlobalizatsii ta yevrointehratsii"*. Kyiv: KIM. P. 399–407 [in Ukrainian].

4. Karpliuk, S.O. (2009). Dosvid Ryvina-Diachenka u proektuvanni metodyky vzaiemonavchannia [Ryvin-Dyachenko's experience in designing a mutual learning methodology]. *Visnyk Zhytomyrskoho derzhavnoho universytetu imeni Ivana Franka. Pedahohichni nauky*. № 43, P. 121–125 [in Ukrainian].

5. Klokar, N.I. (2009). Proektuvannia dystantsiinoho navchannia pedahohichnykh pratsivnykiv u systemi pisliadyplomnoi osvity rehionu [Designing distance learning of pedagogical workers in the post-graduate education system of the region]. *Narodna osvita*. № 2 (8). Retrieved from: https://www.narodnaosvita.kiev.ua/Narodna_osvita/vupys_ku/8/statti/2klokar.htm [in Ukrainian].

6. Kovalchuk, L.O. (2009). Rozvytok pedahohichnoi tekhniky maibutnoho vchytelia u protsesi vyvchennia pedahohichnykh dystsyplin u klasychnomu universyteti [The development of the pedagogical technique of the future teacher in the process of studying pedagogical disciplines at a classical university]. *Visnyk Zhytomyrskoho derzhavnoho universytetu imeni Ivana Franka. Pedahohichni nauky*. № 43. P. 69–73 [in Ukrainian].

7. Kozynets, I.I., & Trofymova O.P. (2023). Efektyvnist poiasniuvanno-iliustratyvnoho metodu pid chas vykladannia dystsypliny "termodynamika" navchalnoho planu pidhotovky bakalavriv spetsialnosti 184 Hirnytstvo [The effectiveness of the explanatory and illustrative method during the teaching of the discipline "thermodynamics" of the training plan for bachelors in specialty 184 Mining]. *Visnyk Dnipropetrovskoho universytetu imeni Alfreda Nobelia. Seriia "Pedahohika i psykhologhiia"*. Pedahohichni nauky. № 1 (25). P. 34–42 [in Ukrainian].

8. Levochko, M.T., & Hres, N.L. (2009). Teoretychno-praktychna pidhotovka studentiv do vyrobnychoi praktyky [Theoretical and practical preparation of students for industrial practice]. *Visnyk Zhytomyrskoho derzhavnoho universytetu imeni Ivana Franka. Pedahohichni nauky*. № 3. P. 3–9 [in Ukrainian].

9. Tsarenko, K.V. (2017). Rozvytok profesiino-pedahohichnoi kompetentnosti treneriv vykladachiv dytiacho-yunatskykh sportyvnykh shkil u protsesi pidvyshchennia kvalifikatsii [Development of professional-pedagogical competence of coaches/instructors in Children's and Youth Sports Schools in the process of professional development]. *Candidate's thesis*. Zaporizhzhia: ZNU [in Ukrainian].

10. Tverezovska, N.T., & Filippova, L.M. (2009). Sutnist ta zmist poniattia "pedahohichni umovy" [The essence and content of the concept of "pedagogical conditions"]. *Nova pedagogichna dumka*. Rivne. № 3. P. 90–92 [in Ukrainian].

УДК 37.018:004.5/9:001.895

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.29>

СУЧАСНІ ЦИФРОВІ ОСВІТНІ ІНСТРУМЕНТИ: АНАЛІЗ НАЯВНИХ ПРОБЛЕМ І ТЕНДЕНЦІЙ

Вербівський Дмитрій Сергійович,

кандидат педагогічних наук, доцент,

доцент кафедри комп'ютерних наук та інформаційних технологій

Житомирського державного університету імені Івана Франка

ORCID: 0000-0002-5238-1189

Впровадження цифрових інструментів відбувається у всі сфери життя, в тому числі й в освітнє середовище, тому метою дослідження є структурування та узагальнення даних про наявні цифрові освітні інструменти та цифрові освітні середовища, проаналізувати роль викладача в межах використання кожного інструменту, а також охарактеризувати можливості слухачів та викладачів щодо певних інструментів. Дослідження проводилося системними методами, використовувався порівняльний аналіз наявних рішень зазначених проблем. Було зроблено спробу структурувати та охарактеризувати наявні цифрові освітні інструменти з погляду функцій та можливостей для користувачів, а також характеристик взаємодії користувачів. У літературному огляді досліджено поточний стан цифровізації різних сфер життя та вивчено ставлення суспільства до перспективної повсюдної автоматизації та цифровізації з урахуванням опублікованих наукових праць. Виділено три типи цифрових середовищ: модульні цифрові освітні середовища, LMS та LCMS, а також дистанційну онлайн-освіту, представлену на платформах МООС. Було проведено аналіз взаємодії викладачів та здобувачів освіти в межах зазначених цифрових середовищ, визначено можливості та недоліки кожного середовища. У ході дослідження було з'ясовано, що цифрові освітні стандарти в найближчому майбутньому передбачатимуть використання автоматизованих та цифрових освітніх інструментів. Крім стандарту, також є і вплив суспільства, оскільки зараз більшість здобувачів освіти не мислять життя без гаджетів та цифрових інструментів. У статті також сформульовано прогноз можливостей подальшого дослідження в напрямі даної тематики, а також зроблено висновок про потребу в трансфері цифрових технологій в освітній процес і ключову роль викладача в процесі отримання знань здобувачами вищої освіти навіть за умови використання цифрових автоматизованих середовищ.

Ключові слова: інновації, цифрова освіта, цифрові технології, e-learning, LMS, МООС, цифрові компетенції.

Dmytrii Verbivskiy. Modern digital educational tools: analysis of existing problems and trends

The introduction of digital tools is taking place in all spheres of life, including in the educational environment, therefore the purpose of the study is to structure and summarize data on the available digital educational tools and digital educational environments, to analyze the role of the teacher in the framework of the use of each tool, as well as to characterize the capabilities of students and teachers within certain instruments. In the framework of this work, the research was conducted using systematic methods, a comparative analysis of existing solutions to the specified problems was used. In the work, an attempt was made to structure and characterize the existing digital educational tools in terms of functions and opportunities for users, as well as characteristics of user interactions. In the literature review of this work, the current state of digitalization of various spheres of life was investigated and the attitude of society to the perspective of widespread automation and digitalization was studied, taking into account published scientific works. Three types of digital environments are distinguished in the work: modular digital educational environments, LMS and LCMS, as well as distance online education presented on MOOC platforms. An analysis of the interaction of teachers and learners within the specified digital environments was carried out, the capabilities of each environment were determined, and the shortcomings of each of them were identified. During the study, it was found that digital educational standards in the near future will involve the use of automated and digital educational tools. In addition to the standard, there is also the influence of society, because now most of the education seekers cannot imagine life without gadgets and digital tools. At the end of the article, a forecast of the possibilities of further research in the direction of this topic is formulated, as well as a conclusion is made about the need for the transfer of digital technologies in the educational process, as well as about the key role of the teacher in the process of acquiring knowledge by students, even if digital automated environments are used.

Key words: innovation, digital education, digital technologies, e-learning, LMS, MOOC, digital competencies.

Вступ. З розвитком інформаційних технологій застосування цифрових інструментів у різних сферах життя стає звичайною практикою. Цифровізація стосується освітнього процесу більшою мірою, ніж раніше, в навчанні використовуються нові, в тому числі мобільні технології. Покоління,

яке нині навчається в закладах освіти різних рівнів, набагато частіше використовує цифрові інструменти для вирішення своїх завдань. Існує ряд інформаційних систем, які прямо чи опосередковано використовуються в освітньому процесі. Найчастіше такі системи застосовуються

для полегшення процесу навчання, для візуалізації нового матеріалу, для спрощення процесів тестування або проведення іспитів. Прикладами таких систем є: платформи для розміщення дистанційних MOOC (massive online open course – масові відкриті онлайн-курси), системи організації освітнього процесу, цифрові модульні системи для управління освітнім процесом у вигляді комерційних продуктів або розроблені в певних освітніх закладах. Зважаючи на існування таких систем і дедалі більшу їх експансію, виникає необхідність їх структуризації та опису з метою подальшого проектування та розроблення подібних систем. Крім того, залишається незрозумілою роль викладача у таких системах, а також механізми роботи двох сторін у структурі освіти – викладача та здобувача освіти.

Мета та завдання дослідження полягали в структуруванні та узагальненні даних про наявні цифрові освітні інструменти та цифрові освітні середовища, аналізі ролі викладача в межах використання кожного інструменту, а також характеристиці можливості слухачів та викладачів щодо певних інструментів.

Методи дослідження. У роботі проводився огляд та аналіз сучасних публікацій, відкритих даних та інформації про використовувані цифрові освітні інструменти. У межах даної роботи дослідження проводилося системними методами, використовувався порівняльний аналіз наявних рішень зазначених проблем.

Результати дослідження. Масштабна та стрімка поява, розвиток та впровадження нових технологій та інформаційних систем веде до трансформації світової економіки та значних соціальних змін. Багато дослідників починають серйозно думати про вплив цифровізації на життя соціуму. Крім того, за останні кілька років було опубліковано чимало аналітичних статей, статей-прогнозів про подальшу долю людини та перетворення в економічному й соціальному середовищі в контексті посиленої автоматизації, що підтверджує зміну ставлення суспільства до автоматизації та її перспектив.

Важливість упровадження цифрових технологій в освітній процес відображена в працях сучасних педагогів та дослідників. Як українські, так і зарубіжні науковці висвітлюють питання розвитку та використання цифрових технологій в освіті. Серед них можна згадати В. Бикова, О. Бочко, О. Бурова, А. Гуржія, Т. Коваль, О. Колгатина, А. Коломійця, В. Кременя, С. Кузьменко, Н. Морзе, О. Співаковського, О. Спіріна та інших.

Вони досліджують важливість і ефективність використання цифрових технологій в освіті, розробляють методики застосування цифрових інструментів для підвищення ефективності освітнього процесу та досліджують їх вплив на якість освіти і розвиток здобувачів освіти.

Відомий канадський педагог і експерт у галузі освіти, Майкл Фуллан, описує впровадження цифрових технологій в освітній процес як перехід від традиційного до цифрового навчання. На його думку, цифрові технології можуть сприяти створенню інтерактивних навчальних середовищ, що забезпечують активну участь здобувачів в освітньому процесі. М. Фуллан вважає, що використання цифрових технологій може допомогти забезпечити персоналізоване навчання, яке дозволяє кожному здобувачу зосередитись на своїх потребах та інтересах. Він підкреслює, що впровадження цифрових технологій вимагає змін у підходах до навчання та організації освітнього процесу. Викладачі повинні мати необхідні знання та навички для ефективного використання цифрових технологій у своїй роботі [1, с. 10–12].

У своїй статті Jari Kaivo-oja [2, с. 2–4] проводить велике дослідження ключових тенденцій розвитку автоматизації та роботизації. Він виділяє три основні напрями перспективного розвитку інформаційних технологій: інфокомунікаційні технології, цифровізація, розвиток і широке використання роботів. За словами дослідника, в перспективі на нас чекає таке збільшення числа інформаційних потоків, що суспільство перетвориться на «сучасне всюдисуще суспільство знань» (modern ubiquitous knowledge society). У ньому взаємодія людей між собою буде мінімальною, більшою мірою буде розвинена машинна взаємодія (так звана «комунікація машин» – *machineto-machine communication*), а також взаємодія між базами даних та обчислювальними пристроями.

У статті V. Upadhyay [3, с. 6–7] питання про автоматизацію порушується з дещо іншої точки зору. Капіталізм неможливий без споживача, тому автор замислюється, чи зможе вижити бізнес та малі підприємства (коли застосують автоматичні пристрої та замінять ручну працю) у майбутньому, де через автоматизацію в людей не буде коштів для купівлі товарів, які ці різні форми бізнесу виробляють. Відповідь на це питання полягає в тому, що, на думку автора, незважаючи на дійсне скорочення багатьох робочих місць через автоматизацію, виникне також безліч нових професій, де використання автоматичних пристроїв буде неможливо. Отже, ручна

праця буде, як і раніше, затребувана, щоправда, в інших формах прояву. Таким чином, товарообіг не буде порушено.

Отже, більшість дослідників сходяться на думці, що нові технології будуть витіснити ручну працю, працездатне населення підвищуватиме або змінюватиме свою кваліфікацію, влаштовуватиметься на підприємства та виробництва в інші для себе сфери діяльності, пов'язані переважно із соціальними взаємодіями.

Освіта як соціальний інститут і як трудова сфера, пов'язана із соціальними взаємодіями, не зникне із життя людського суспільства, а отже, автоматизація торкнеться (і вже торкається) і цієї сфери, але не повністю. Тут можна учасників освітнього процесу умовно поділити на дві соціальні групи, які в різній мірі схильні до впливу нових технологій та інструментів: з одного боку – учні, для яких цифровізація навчання тягне за собою підвищення мультимедійності освіти, використання гейміфікації в освітньому процесі, активне поширення дистанційної освіти (e-learning) та підвищення їх залученості; а з іншого боку – викладачі, для яких впровадження нових технологій пов'язане з новими можливостями та викликами одночасно.

Розглянемо цифровізацію навчання з боку здобувачів освіти. Дослідження О. Viberg та А. Grönlund [4, с. 356] вивчає феномен гейміфікації в освітньому процесі. Як підкреслюють дослідники, багато школярів та здобувачів вищої освіти вважають освіту нудним, монотонним і навіть стомлюючим процесом, тоді як елементи гри могли б допомогти створити штучну мотивацію до навчання. При цьому вчені також зауважують: незважаючи на широке впровадження ігрових практик у різні сфери життя (маркетинг, бізнес тощо), гейміфікація освіти досі, як і раніше, не настала. У статті зібрано та структуровано різні типи ігрових механік, які натеper існують для впровадження елементів гри в освіту. Автори статті виявляють, що всупереч різноманітності ігрових підходів в освітньому процесі, вони досі недостатньо емпірично досліджені, питання впливу та якості здобутих знань у результаті проходження гейміфікованого навчання ще до кінця не вирішено. У цій статті також зазначено, що першими у своїй педагогічній практиці елементи гейміфікації використовують викладачі інформатики, які бачать, що в основі цього факту є проблема відсутності у педагогів інших спеціалізацій, необхідних технологій та знань для створення і впровадження ігрових елемен-

тів. Таким чином, можна зробити висновок, що впровадження елементів гри в освіту поки що є не досить дослідженим процесом, що потребує певних сприятливих технологічних умов і розроблення відповідних програмних продуктів.

Дослідження присвячено також важливості дизайну мобільних додатків для дистанційного навчання. Аналіз цієї проблеми автори статті розпочали з вивчення питання, як здобувачі вищої освіти використовують технології для навчання та які саме. Було проаналізовано поведінку здобувачів, які вивчають дизайн, у результаті чого виявилось: незважаючи на те, що в повсякденному неформальному житті здобувачі вищої освіти частіше використовують мобільні додатки на смартфонах або планшетах, для навчання більшості було би зручніше застосовувати як мобільні, так і десктопні версії різних програм спільно. Також було відзначено, що характер використання інтерактивних освітніх матеріалів є мінливим та індивідуальним для кожного, оскільки багато хто воліє вивчати щось у перервах (наприклад, під час поїздки у транспорті), а групове чи проектне навчання ускладнює освоєння програми. У статті зроблено висновок, що для ефективного інтерактивного навчання здобувачів вищої освіти необхідно, щоб надавався доступ до якомога більшого спектру різних інтерактивних середовищ або програм. Тобто, крім оснащення класів або набуття закладами освіти різного програмного забезпечення, техніки в рамках традиційної освіти, необхідно розробляти продукти для мобільного навчання.

Стаття K.W. Lai, K.S. Hong, [5, с. 725] розповідає про дослідження, яке було проведено на 799 студентах та 81 аспірантах вузів Нової Зеландії. Фіксувалося використання цифрових технологій в університеті та в неформальній діяльності. Усі, хто взяли участь в експерименті, поділилися на три вікові групи: до 20, 20–30 років і ті, хто старше 30 років. Метою роботи було встановити відмінності між видами технологій, що використовуються, та особливостями їх використання для різних вікових категорій. Автори роботи називають молоде покоління, яке активно використовує нові технології, «цифровими аборигенами», і, як показують результати дослідження, їхні моделі та методи поведінки під час використання цифрових технологій для навчання не дуже відрізняються за інструментарієм (проте набір цифрових інструментів, які використовували здобувачі вищої освіти, різноч, відрізнявся варіативністю), але сильно відрізняються за інтенсивністю викорис-

тання. Між поколіннями 20–30 років і тими, хто старше 30 років, відмінності були мінімальними, тоді як різниця між учасниками дослідження, які є молодшими за 20 років, і тими учасниками, які були старші 30 років, є значною.

Інший соціальний осередок, що бере участь в освітньому процесі й піддається впливу автоматизації, – викладачі. Вимоги, які пред'являють різні покоління до освітнього процесу, відображаються і на вимогах до викладачів трансформованого освітнього процесу. Для викладачів поява нових технологій пов'язана з необхідністю постійного підвищення кваліфікації. Це змушує їх підлаштовуватися самим і перебудовувати свою методологію та підходи до нових парадигм освіти [6, с. 907–939]. Через активне впровадження цифрових середовищ та електронної освіти постає питання трансформації ролі викладача в межах освітнього процесу.

Натепер в Україні та світі активно запроваджуються нові програми розвитку «розумних міст», що включають завдання цифровізації економіки, закони та проекти з використання цифрових даних та технологій. Однак при цьому існує обмежена кількість наукових праць, що розглядають пряме відображення впливу реалізації таких програм у навчанні різних професій на здобувачів вищої освіти та викладачів.

Деякі дослідники вважають, що нові цифрові технології значно змінять професійну практику педагогів та зону відповідальності в процесі навчання, але здобуття освіти для самих педагогічних працівників щодо підлаштування до таких змін не повинно значною мірою змінитись.

Викладач – ключова фігура в освітній структурі в межах традиційної концепції навчання. Підвищення компетенцій викладачів у сфері використання цифрових інструментів буде необхідним для освітнього процесу і корисним для самих педагогів. Для того щоб викладачі розмовляли «однією мовою» зі здобувачами освіти, в контексті поточних змін у майбутньому їм необхідно постійно підвищувати рівень своєї цифрової компетентності та приймати концепцію *lifelong learning* [7, с. 275].

Розглянемо приклади автоматизованих цифрових технологій, що застосовуються в освітньому процесі в різних країнах, і які можливості для педагогів та здобувачів освіти вони надають.

Модульні цифрові освітні середовища. Деякі освітні установи та компанії створюють свої власні цифрові інтегровані модульні освітні середовища. Один із таких є PIES (personalized

integrated educational system). Нині система знаходиться на стадії доопрацювання. Вона забезпечує повну функціональність для здобувачів освіти, викладачів, батьків та інших зацікавлених сторін. За умови використання подібної системи роль викладача в особистісно-орієнтованій парадигмі навчання буде покладатися на посередника або наставника. Викладач має змогу вибирати та конструювати освітні засоби для здобувачів освіти в модульних системах. Початкові витрати на перехід до нової концепції навчання можуть бути високі, але в довгостроковій перспективі технологія призведе до скорочення багатьох витрат, що супроводжують освітній процес, та значних переваг для всіх учасників освітнього процесу.

У технології PIES визначено чотири основні функції: ведення обліку, планування, інструкції та інструменти для оцінювання результатів навчання, вторинні функції (інструменти для підтримки взаємодії учасників та викладачів у системі). PIES підтримує та відстежує звітність про показники індивідуальних компетенцій здобувачів вищої освіти, зберігає дані про ефективність кожного здобувача, необхідні стандарти та інструкції для його подальшого розвитку, а також індивідуальні плани навчання. У перспективі планується надавати подальшу дистанційну підтримку користувачам для реалізації навчання протягом усього життя (*lifelong learning*).

Продукт має відкритий вихідний код, що може збільшити швидкість розповсюдження та впровадження технології в перспективі подальшої інтеграції до закладів освіти.

Ще одним прикладом модульного цифрового інструменту для навчання може бути технологія NGDLE (*next generation digital learning environment*) [8, с. 4–6]. Технологія розроблена Фондом Білла та Мелінди Гейтс, які вивчають прогалини, що виникають в інтеграції між наявними інструментами управління навчанням та цифровим освітнім середовищем.

Вони також розробили концепцію цифрового середовища навчання наступного покоління – NGDLE, засновану на модульному підході подібному до Lego. Основними характеристиками такого середовища стали: можливість взаємодії між користувачами, персоналізація, автоматизована аналітика успішності, консультування та оцінювання навчання, співпраця зі сторонніми агентами та універсальний дизайн. Середовище дозволяє створювати умови навчання з урахуванням персональних потреб та особливостей. Однак у NGDLE також потрібний викладач, який зможе

вибудовувати персональну траєкторію спільно зі здобувачем освіти і стежити за його прогресом.

МООС та дистанційна освіта. Одним із сучасних освітніх проєктів є МООС (massive online open course). Майданчики МООС можна назвати одночасно й інструментом, і цифровим середовищем. Останнім часом частка залучення закладів вищої освіти до створення онлайн-курсів висока як в Україні, так і у світі. Натепер на найпопулярніших світових онлайн-МООС платформах (Coursera, edX, XueetangX, FutureLearn та Udacity) зареєстровані мільйони користувачів.

Незважаючи на очевидні переваги дистанційного онлайн-навчання [9, с. 447–449] для закладів вищої освіти, які не справляються з поточною підготовкою випускників, а також об'єктивну корисність МООС для людей з особливими потребами та зручність використання онлайн-лекцій як альтернативи традиційним підручникам, все ж таки дистанційна освіта є недосконалою. Однією з головних проблем МООС є низька ступінь завершеності курсів – лише близько 10% здобувачів освіти повністю завершують онлайн-навчання. Крім того, нині існує мало емпіричних досліджень про дійсну ефективність МООС. Залишається незрозумілим, для яких освітніх дисциплін онлайн-курси є ефективною формою навчання, а для яких їх модель недоречна. Обмежувальним фактором розвитку масового використання МООС є відсутність викладача, який керує процесом навчання, і, як наслідок, зворотним зв'язком, необхідним для ефективного освітнього процесу [10, с. 290–291]. Відсутність мотивуючого фактора в особі викладача або наставника в онлайн-курсах призводить до неуспішного проходження учасниками курсу. Крім того, натепер не на всіх вітчизняних та зарубіжних платформах для створення курсів залучаються відповідні кваліфіковані спеціалісти.

Недоліком МООС можна також вважати відсутність гнучкості. Незважаючи на невеликі формальні відмінності між структурною організацією та інтерфейсами платформ, в основному формат усіх відомих МООС-платформ передбачає використання відеолекцій та тестових питань з варіантом вибору, відкриті та закриті питання. Немає можливостей та функціоналу для інтеграції додаткових інструментів, наприклад, для включення в освітній процес елементів гейміфікації, яка, можливо, підвищила б залученість користувачів. МООС цілком вбудовується в концепцію lifelong learning, як платформи для отримання додаткової освіти для дорослих. Однак не

зрозуміло, чи може МООС повноцінно провести здобувача через три ступені освіти: бакалаврат, магістратуру та аспірантуру.

Необхідність викладача, коуча або тьютора у даних МООС-системах для збільшення мотивації учасників та підвищення відсотка прохідності курсів очевидна. Можливим варіантом вирішення проблеми для бізнесу, що займається МООС, могла би стати платна підписка на тьюторство. Тобто, умовно кажучи, МООС поєднувалося б з онлайн-репетиторством, що могло би підвищити відсоток повністю завершених курсів.

LMS та LCMS системи. Для організації процесу дистанційного навчання використовують системи LMS (Learning Management System), які реалізуються через програми типу LCMS (Learning Content Management System). Це системи управління навчанням, що призначені для розроблення, управління та поширення навчальних онлайн-матеріалів, забезпечуючи спільний користувацький доступ. У LMS створюється єдиний освітній простір для отримання теоретичних знань, активної практики та індивідуального зворотного зв'язку від викладача. Такі системи також дозволяють викладачам створювати курси у візуальному віртуальному середовищі, задавати траєкторію навчання здобувача вищої освіти та послідовність вивчення матеріалу [11, с. 399]. У системах LMS роль викладача не зменшується, його внесок залишається таким самим, як і в традиційній концепції навчання, але сам процес навчання переноситься в цифрове середовище.

Розглянемо принципову схему взаємодії здобувача освіти з викладачем через освітнє середовище. У всіх типах освітніх систем здобувач отримує від викладача інформацію про курс, тести. Тільки в LMS та LCMS та модульних системах він отримує рекомендації з курсу. У свою чергу викладач у LMS та LCMS та модульних системах має доступ до інформації про діяльність здобувача, може отримати звіти про його успішність. У разі МООС-курсів (у більшості випадків) викладач може лише одного разу створити курс і тестові блоки до них, надалі ніяк не взаємодіючи та не контролюючи діяльність здобувача вищої освіти.

Висновки. У ході дослідження було з'ясовано, що цифрові освітні стандарти в найближчому майбутньому передбачатимуть використання автоматизованих і цифрових освітніх інструментів. Крім стандарту, також є і вплив суспільства, оскільки зараз більшість здобувачів освіти не

мислять життя без гаджетів та цифрових інструментів.

Результати проведеного аналізу показують, що, попри існування великої кількості цифрових ресурсів, програм та можливостей для часткової автоматизації освітнього процесу, постать викладача залишається необхідною для ефективного завершення процесу навчання. У випадку з відкритими онлайн-курсами відсутність наставника, тьютора або особи, яка виступає в ролі викладача, позначається на кількості тих, хто успішно завершує онлайн-курси. Крім того, найчастіше впровадження цифрових інструментів утрудняється відсутністю у викладачів необхідних навичок для повного використання інструментів у конкретному цифровому середовищі.

У статті було проведено аналіз публікацій з використання і впровадження цифрових інструментів в освітній процес. Визначено, які особливості споживання інформації притаманні поколінню, яке нині проходить через освітні ступені. Було встановлено, які характеристики повинні бути наявні в системі для збільшення залученості молоді до освіти. Також було розглянуто кілька

прикладів різних типів нетрадиційних способів навчання (модульні технології, MOOC, LMS) та було виявлено, яку роль у них займає викладач (або тьютор, наставник).

Натепер цифрові освітні середовища не можуть успішно функціонувати без участі викладача, що потребує певного рівня освоєння ними нових технологій. Для успішної реалізації концепції неформальної освіти та ефективного управління освітнім процесом необхідно налагодити стабільний трансфер нових освітніх технологій у процес навчання, впровадити цифрові середовища та інструменти в загальний освітній процес, розробити критерії цифрової компетентності та налагодити постійну програму підвищення кваліфікації для педагогів, щоб освітній процес крокував нарівні з розвитком технологій.

Перспективним продовженням даної роботи було би встановлення чіткої структури та класифікації підходів до навчання з урахуванням появи нових технологій, оскільки нині розмежування між MOOC-курсами, LMS-системами та модульними утвореннями є досить умовним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Michael Fullan. Why Some Leaders Succeed and Others Fail. Published By: Corwin. Year: 2018. Page Count: 160. ISBN: 9781544309927.
2. Kaivo-oja J., Roth S. The Technological Future of Work and Robotics. 2015. URL: <http://hdl.handle.net/10419/118693> (дата звернення: 20.05.2024).
3. Upadhyay V. Can Capitalism Survive High Degree of Automation? A Comparison with Thomas Piketty's Argument. 2015. URL: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2558989> (дата звернення: 20.05.2024).
4. Viberg O., Grönlund Å. Understanding students' learning practices: challenges for design and integration of mobile technology into distance education. *Learning, Media and Technology*. 2017. Vol. 42. no 3. p. 357–377. URL: <https://doi.org/10.1080/17439884.2016.1088869> (дата звернення: 20.05.2024).
5. Lai K. W., Hong K. S. Technology use and learning characteristics of students in higher education: Do generational differences exist? *British Journal of Educational Technology*. 2015. Vol. 46, no 4. P. 725–738. URL: <https://doi.org/10.1111/bjet.12161> (дата звернення: 20.05.2024).
6. Bates A. W. Teaching in a Digital Age: Third Edition – General. 2022. Page Count: 1061.
7. Bruce D.L., Chiu M.M. Composing with new technology: Teacher reflections on learning digital video. *Journal of Teacher Education*. 2015. Vol. 66, no 3. P. 272–287. URL: <http://dx.doi.org/10.1177/0022487115574291> (дата звернення: 20.05.2024).
8. Brown M., Dehoney J., Millichap N. The next generation digital learning environment. *A Report on Research*. ELI Paper. Louisville, CO: Educause April. 2015. URL: <https://library.educause.edu/-/media/files/library/2015/4/eli3035-pdf.pdf> (дата звернення: 22.05.2024).
9. Kaplan A., Haenlein M. Higher education and the digital revolution: About MOOCs, SPOCs, social media, and the Cookie Monster. *Business Horizons*. 2016. Vol. 59, no 4. P. 441–450. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bushor.2016.03.008> (дата звернення: 24.05.2024).
10. Uribe S., Vaughan M. Facilitating student learning in distance education: a case study on the development and implementation of a multifaceted feedback system. *Distance Education*. 2017. Vol. 38, no 3. P. 288–301. URL: https://doi.org/10.1207/s15389286ajde1903_2 (дата звернення: 24.05.2024).
11. Sikora, Y.B., Usata, O.Y., Mosiuk, O.O., Verbivskyi, D.S., & Shmeltser, E.O. Approaches to the choice of tools for adaptive learning based on highlighted selection criteria. *CEUR Workshop Proceedings*. 2020. P. 398–410.

REFERENCES

1. Fullan, M. (2018). *Why Some Leaders Succeed and Others Fail*. Published By: Corwin. Year: Page Count: 160. ISBN: 9781544309927.
2. Kaivo-oja, J., Roth, S. (2015). *The Technological Future of Work and Robotics*. 2015. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10419/118693>.
3. Upadhyay V. Can. (2015). Capitalism Survive High Degree of Automation? A Comparison with Thomas Piketty's Argument. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2558989>.
4. Viberg, O., Grönlund, Å. (2017). Understanding students' learning practices: challenges for design and integration of mobile technology into distance education. *Learning, Media and Technology*. Vol. 42. no 3. p. 357–377. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/17439884.2016.1088869>.
5. Lai, K. W., Hong, K. S. (2015). Technology use and learning characteristics of students in higher education: Do generational differences exist?. *British Journal of Educational Technology*. Vol. 46, no 4. P. 725–738. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/bjet.12161>.
6. Bates, A. W. (2022). *Teaching in a Digital Age: Third Edition – General*. Page Count: 1061.
7. Bruce, D.L., Chiu, M.M. (2015). Composing with new technology: Teacher reflections on learning digital video. *Journal of Teacher Education*. Vol. 66, no 3. P. 272–287. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1177/0022487115574291>.
8. Brown, M., Dehoney, J., & Millichap, N. (2015). The next generation digital learning environment. *A Report on Research*. ELI Paper. Louisville, CO: Educause April. Retrieved from <https://library.educause.edu/-/media/files/library/2015/4/eli3035-pdf.pdf>.
9. Kaplan, A., Haenlein, M. (2016). Higher education and the digital revolution: About MOOCs, SPOCs, social media, and the Cookie Monster. *Business Horizons*. Vol. 59, no 4. P. 441–450. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bushor.2016.03.008>.
10. Uribe, S., Vaughan, M. (2017). Facilitating student learning in distance education: a case study on the development and implementation of a multifaceted feedback system. *Distance Education*. Vol. 38, no 3. P. 288–301. Retrieved from https://doi.org/10.1207/s15389286ajde1903_2.
11. Sikora, Y.B., Usata, O.Y., Mosiiuk, O.O., Verbivskyi, D.S., & Shmeltser, E.O. (2020). Approaches to the choice of tools for adaptive learning based on highlighted selection criteria. *CEUR Workshop Proceedings*, P. 398–410.

УДК 615.15:159.923.33

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.30>

ФОРМУВАННЯ СОЦІАЛЬНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ

Кішук Віталій Михайлович,

кандидат педагогічних наук,

доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

ORCID: 0000-0001-7694-4970

Дейнека Аліна Сергіївна,

доктор філософії,

завідувачка відділення «Фармація» Фахового медичного коледжу

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

ORCID: 0000-0003-3765-9290

Гончар Оксана Олександрівна,

старший викладач кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін

КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

ORCID: 0000-0002-0016-0923

У статті розкрито сутнісну характеристику соціальної компетентності фахівців фармацевтичної галузі. Обґрунтовано важливість формування соціальної компетентності фармацевтів для їх професійної самореалізації. Визначено основні підходи до аналізу поняття «соціальна компетентність» – педагогічний та соціологічний. З'ясовано, що соціальна компетентність – це здатність людини оцінювати соціальні ситуації та визначати очікування та вимоги щодо них; розпізнавати почуття та наміри інших, вибирати соціальну поведінку, яка найбільше підходить для даного контексту. Описано ключові компоненти соціальної компетентності фахівця: когнітивний, діяльнісно-комунікативний та рефлексивний. Схарактеризовано змістові рівні соціальної компетентності фахівця фармацевтичної галузі: аксіологічний (соціальні знання, необхідні людині для взаємодії із самою собою й іншими людьми для оптимального вирішення соціально значимих завдань; суб'єктивний (готовність до самовизначення та самоорганізації, нормотворчості, вміння вибудовувати причинно-наслідкові зв'язки та нести відповідальність за свої дії); практикологічний або технологічний (вміння застосовувати соціальні технології та комунікації в системі соціальних норм, інститутів та відносин). Зроблено висновок, що соціальну компетентність фахівця фармацевтичної галузі становлять: уміння ефективно спілкуватися з пацієнтами, колегами та іншими фахівцями; емоційний інтелект – здатність розуміти та проявляти емоції, управляти ними; адаптивність; готовність до вирішення проблем та розв'язання конфліктів; уміння аналізувати інформацію, розглядати різні точки зору та швидко знаходити рішення; здатність критично мислити; емпатія, вміння ефективно управляти часом; організованість і пунктуальність; уміння управляти стресом, розробляти стратегії його подолання та розпізнавати ознаки вигорання.

Ключові слова: соціальна компетентність, soft skills, м'які навички, фахівці фармацевтичної галузі, фармацевти.

Vitalii Kishchuk, Alina Deyneka, Oksana Honchar. Formation of social competence specialists of the pharmaceutical industry

The article reveals the essential characteristics of the social competence of pharmaceutical industry specialists. It is noted that in the scientific literature there is no unified approach to determining the social competence of an individual, understanding its structure, mechanisms and conditions of purposeful formation and development in the educational process. The importance of the formation of social competence of pharmacists for their professional self-realization is substantiated. The main approaches to the analysis of the concept of "social competence" are revealed – pedagogical and sociological. It was found that social competence is a person's ability to assess social situations and determine expectations and requirements regarding them; recognize the feelings and intentions of others, choose the social behavior that is most appropriate for the given context. The key components of a specialist's social competence are described: cognitive, activity-communicative and reflective. Characterized content levels of social competence of a specialist in the pharmaceutical industry: axiological (social knowledge necessary for a person to interact with himself and other people for the optimal solution of socially significant tasks; subjective (readiness for self-determination and self-organization, norm-making, ability to build cause-and-effect relationships and take responsibility for one's actions); praxeological or technological (the ability to apply social technologies and communications in the system of social

norms, institutions and relationships). emotional intelligence – the ability to understand and manage emotions; the ability to analyze and solve problems; the ability to think critically; organization and punctuality; the ability to manage stress, develop coping strategies and recognize signs of burnout.

Key words: *social competence, soft skills, specialists in the pharmaceutical industry, pharmacists.*

Вступ. Сучасний фахівець, приймаючи професійні виклики, які є наслідком суспільних змін та модернізації різних галузей науки та промисловості, стоїть перед необхідністю неперервного самовдосконалення та саморозвитку, формування тих навичок і компетентностей, які дозволяють бути продуктивним і конкурентоздатним, у тому числі й через високу адаптативність, стійкість у прийнятті кризових ситуацій, ефективну взаємодію з оточенням. Сучасному соціуму потрібні громадяни освічені, готові до самостійного прийняття рішень, здатні брати на себе відповідальність за свій вибір, відкриті до соціальної взаємодії та партнерства, люди, які демонструють мобільність, динамізм, конструктивність, високий рівень відповідальності за результати професійної діяльності та їх вплив на суспільство загалом та окремих громадян зокрема. За таких умов одним із ключових складників компетентності особистості є соціальна компетентність.

Аналіз наукових джерел засвідчує, що соціальна компетентність розглядається науковцями у двох аспектах: як компетентність особистості та як компетентність фахівця. У другому випадку соціальна компетентність вбачається компонентою професійної компетентності, тобто визначається змістом професійної діяльності фахівців, а також є запорукою її успішності.

Осмислення соціальної компетентності як необхідної умови ефективної взаємодії особистості із соціальним середовищем здійснено в наукових розвідках В. Байденка, І. Бега, О. Кононко, Я. Лукацької, Л. Сохань, А. Флієра, А. Хуторського. Акцентують увагу на особливостях формування соціальної компетентності на різних вікових етапах розвитку особистості М. Гончарова-Горянська, Н. Даценко, М. Докторович, В. Шахрай.

У психолого-педагогічній літературі соціальна компетентність фахівців найчастіше корелює із соціономічними професіями, спрямованими на активну соціальну взаємодію між людьми: соціальною роботою, медициною, психологією, педагогікою тощо. Так, чимало досліджень присвячено вивченню соціальної компетентності фахівців соціальної роботи (Г. Котломанітова, І. Матійків, І. Ясточкіна), психологів (О. Кулешова, Н. Надаховська), педагогів (О. Гура, Л. Лепіхова, В. Радул, О. Субіна, С. Товщик) тощо. Свідченням

зростання наукового інтересу до проблеми формування соціальної компетентності саме фахівців фармацевтичної галузі знаходимо в працях І. Бойчук, І. Ковальчук, І. Коняшиної. Попри це, все ще потребують поглибленого вивчення змістові аспекти формування соціальної компетентності фармацевтичних працівників.

Мета та завдання. Мета статті – визначення сутнісної характеристики соціальної компетентності фахівців фармацевтичної галузі та обґрунтування актуальності її формування та розвитку.

Методи дослідження. Для досягнення поставленої мети та завдань застосовувалися методи аналізу наукових джерел, синтезу для уточнення змісту понять «соціальна компетентність», «соціальна компетентність фахівця фармацевтичної галузі», методи порівняння, узагальнення.

Результати дослідження. У сучасній науці відсутній уніфікований підхід до визначення соціальної компетентності особистості, розуміння її структури, механізмів та умов цілеспрямованого формування та розвитку в освітньому процесі. Це пов'язано з комплексністю й інтегративністю аналізованого поняття, що охоплює знання, вміння, здібності, навички та досвід людини. Слід зазначити, що зростання наукового інтересу до соціальної компетентності пояснюється низкою об'єктивних чинників. Так, з усвідомленням значимості людського капіталу для розвитку держави зростає значення професійної освіти, зміст та особливості якої визначають загальні тенденції світового розвитку, серед яких: розширення можливостей соціального вибору, що зумовлює необхідність підвищення рівня готовності громадян до такого вибору; розширення масштабів міжкультурної взаємодії, у зв'язку з чим особливої значимості набувають комунікабельність і толерантність особистості. Усі ці тенденції також передбачають сформованість соціальної компетентності особистості.

Психологічний словник Американської психологічної асоціації дає таке визначення соціальної компетентності – це здатність оцінювати соціальні ситуації та визначати, що очікується та вимагається; розпізнавати почуття та наміри інших; вибирати соціальну поведінку, яка найбільше підходить для даного контексту [1]. При цьому ті вміння та навички, що є необхідними і прийнятними для ефективного соціального функціонування, ймо-

вірно, будуть різнитися залежно від середовища, тобто очікування щодо соціальної компетентності різняться залежно від віку людини, рівня розвитку, конкретної соціальної ситуації тощо. Іншими словами, соціальна компетентність розглядається як здатність індивіда ефективно керувати соціальними взаємодіями, формувати та підтримувати міжособистісні стосунки та реагувати адаптивно в соціальних умовах. Ураховуючи складність соціальних взаємодій, соціальна компетентність є продуктом широкого спектру когнітивних здібностей, емоційних процесів, поведінкових навичок, соціальної обізнаності та особистих і культурних цінностей, пов'язаних з міжособистісними стосунками [2]. Таким чином, соціальна компетентність – це інтегративна властивість особистості, що дозволяє людині адаптуватися, конструктивно і безконфліктно взаємодіяти в сучасному суспільстві, продуктивно вирішувати професійні завдання і програвати різні соціальні ролі.

У своїй роботі В. Ковальчук зазначає, що виокремлюють два підходи до аналізу поняття «соціальна компетентність» – педагогічний і соціологічний. У першому підході соціальна компетентність тлумачиться як «сукупність певних особистісних властивостей, потреб, здібностей, теоретичних знань, практичних умінь та сформованих навичок соціального мислення, мовлення, емоційно-мотиваційної та міжособистісної поведінки» [3, с. 54–57]. При цьому соціальна компетентність розглядається як динамічна характеристика особистості. За соціологічного підходу соціальна компетентність насамперед передбачає здатність особистості орієнтуватися в різних життєвих ситуаціях, ефективно жити та працювати в сучасному високотехнологічному та мінливому суспільстві [3, с. 56].

Тлумачення соціальної компетентності, запропоноване Європейською комісією, базується на тому, що для успішної соціальної взаємодії людині необхідно розуміти особливості поведінки, загальноприйнятої в різних колах суспільства, усвідомлювати базові поняття, які стосуються такої взаємодії, тощо. Основні навички соціальної компетентності полягають у здатності результативно спілкуватися в різних умовах, висловлювати та розуміти різні точки зору [4, с. 50].

Можемо виокремити такі компоненти соціальної компетентності фахівця загалом: когнітивний, діяльнісно-комунікативний та рефлексивний.

Когнітивний компонент включає:

– знання основ педагогіки, психології та етики, необхідних для успішної адаптації індивіда в професійній діяльності та соціальному житті;

– знання сутності та змісту процесу комунікації, його особливостей у конкретній сфері професійної діяльності;

– знання соціально-психологічних та етичних проблем, дилем та труднощів, які можуть виникати в процесі комунікації;

– вміння ефективно будувати відносини з різними категоріями людей;

– розуміння причин виникнення бар'єрів у комунікації та готовність до створення умов для їх успішного подолання;

– знання ділового етикету;

– знання засад планування професійної кар'єри.

Діяльнісно-комунікативний компонент включає:

– вміння налагоджувати міжособистісні зв'язки;

– вміння вирішувати психологічні завдання в процесі спілкування з клієнтами, колегами, керівництвом;

– вміння правильно оцінювати вербальну та невербальну комунікації під час взаємодії з іншими людьми;

– вміння узгоджувати свої дії з діями інших суб'єктів професійної діяльності – колегами та пацієнтами;

– вміння підтримувати професійний діалог, вести ділову комунікацію, дискусію, брати участь у різних формах ділового спілкування;

– здатність конструктивно вирішувати конфліктні ситуації;

– навички ефективної комунікації;

– здатність брати на себе відповідальність за свої дії.

Рефлексивний компонент включає:

– вміння свідомо контролювати свою діяльність (навчальну та професійну) і рівень власного розвитку, особистісних досягнень;

– здатність до толерантного сприйняття позиції співрозмовника;

– здатність і вміння осмислювати свою професійну діяльність, оцінювати свої вміння та навички.

Очевидно, що для фармацевта, який 70% часу витрачає на професійну комунікацію, сформованість готовності до соціальної взаємодії, вирішення конфліктів, ведення переговорів є професійною необхідністю, а отже, соціально компетентний фахівець фармацевтичної галузі – вимога і потреба часу. Фактично соціальна компетентність – це сукупність того, що сьогодні називають гнучкими, м'якими навичками – *soft skills*, які, доповнюючи професійні, технічні навички

(hard skills), формують цілісний професійний портрет фахівця. Soft skills – це особисті якості, які дозволяють ефективно взаємодіяти з іншими людьми, і саме вони відіграють важливу роль у спілкуванні фармацевтів із пацієнтами, співпраці з колегами та забезпеченні найвищого рівня догляду. Таким чином, хоча фармацевти повинні володіти професійними, технічними знаннями, щоб відпускати ліки та надавати медичні консультації, ключем до успіху може бути наявність саме сформованих соціальних навичок.

Звертаючись до аналізу соціальної компетентності фахівця фармацевтичної галузі, слід зазначити, що серед учених немає уніфікованої позиції щодо розуміння її сутності. Сутнісна характеристика поняття «соціальна компетентність фахівця фармацевтичної галузі» по-різному тлумачиться різними науковцями в деталях, але загалом можемо стверджувати, що соціально компетентний фармацевт – це насамперед людина з високим рівнем соціальної адаптивності, толерантності, комунікабельності, готовності до посередницької та медіаторської діяльності.

На думку І. Коняшиної, соціальна компетентність як складова частина професійної компетентності фахівця фармацевтичної галузі включає: комунікативну компетентність; іншомовну комунікативну компетентність; міжкультурологічну компетентність; компетентність у розв'язанні конфліктів [5, с. 4].

У структурі соціальної компетентності зазвичай виокремлюють знання, соціальні вміння й навички. Серед змістових рівнів соціальної компетентності фахівця фармацевтичної галузі зазначимо: аксіологічний (правильні соціальні знання, необхідні людині для взаємодії із самою собою й іншими людьми для оптимального вирішення соціально значимих завдань); суб'єктний – готовність до самовизначення і самоорганізації, нормотворчості, вміння вибудовувати причинно-наслідкові зв'язки та нести відповідальність за свої дії; праксіологічний, або технологічний – вміння застосовувати соціальні технології та комунікації в системі соціальних норм, інститутів та відносин. Отже, соціально компетентний фахівець фармацевтичної галузі готовий гнучко взаємодіяти з клієнтами та колегами, розробляти тактики і стратегії комунікації в умовах професійної діяльності, керуватись нормами і стандартами професійної етики та персональними цінностями.

Таким чином, до ключових показників, які формують соціальну компетентність фахівця фармацевтичної галузі, відносимо:

– вміння ефективно спілкуватися з пацієнтами, колегами та іншими фахівцями, пояснювати складні медичні концепції простою мовою, здатність розуміти пацієнтів і різні стилі вербального чи невербального спілкування;

– емоційний інтелект – здатність використовувати емоції в професійній діяльності, розуміти, як емоції впливають на догляд за пацієнтами та роботу з колегами;

– адаптивність – готовність швидко підлаштуватися до мінливих правил, стандартів професійної діяльності, нових технологій тощо;

– готовність до вирішення проблем та розв'язання конфліктів, уміння аналізувати інформацію, розглядати різні точки зору і швидко знаходити рішення;

– здатність критично мислити та виробляти розумні судження включає аналіз даних і прийняття обґрунтованих рішень, заснованих на фактах;

– емпатія – вміння розуміти пацієнтів і їхні сім'ї та співпереживати їм;

– вміння ефективно керувати часом і ранжувати завдання за пріоритетністю;

– професіоналізм – організованість і пунктуальність, спілкування з повагою;

– управління стресом – вміння ефективно керувати стресом, розробляти стратегії його подолання та розпізнавати ознаки вигорання.

Аналіз досліджень за тематикою статті, систематизований Д. Куоку (D. Kouakou), засвідчує високий рівень зацікавленості як пацієнтів, так і самих фахівців фармацевтичної галузі у високому рівні сформованості soft skills в останніх [6]. Так, згідно з дослідженням, опублікованим у журналі Американської асоціації фармацевтів, відчуття пацієнтами емпатії з боку фармацевтів було пов'язане з більшою їх прихильністю до лікування та більшим задоволенням від догляду. Опитування фармацевтів, проведене Американським товариством фармацевтів системи охорони здоров'я, показало, що 94% респондентів визначили комунікацію як найважливішу навичку спілкування у фармацевтичній практиці. У систематичному огляді, опублікованому в Journal of Pharmacy Practice and Research, зазначено, що м'які навички, як-от спілкування, робота в команді та спільне вирішення проблем, є важливими для безпечного та ефективного фармацевтичного супроводу. Дослідження, опубліковане в Journal of Pharmacy Technology, показало, що soft skills пов'язані з рівнем задоволеності самими фармацевтами роботою: фармацевти, які вважали свої

м'які навички досить сформованими, повідомили про вищий рівень задоволеності професійною діяльністю.

Наведені вище дані свідчать про те, що soft skills – це не просто «бажані» атрибути для фармацевтів, вони необхідні для забезпечення кращого догляду за пацієнтами та ефективної взаємодії з ними. Soft skills є важливими для професійного успіху у фармацевтичній галузі, а фахівці, які працюють над формуванням і розвитком цих навичок, демонструють вищу ефективність, відчують більше задоволення від роботи, що впливає на загальну продуктивність професійної діяльності й є наслідком достатнього та високого рівнів соціальної компетентності.

Висновки. Таким чином, соціальна компетентність є однією з найважливіших видів компетентностей, які всі певною мірою є соціальними, оскільки формуються в соціумі; вона є однією з ключових компетентностей майбутнього

фахівця, оскільки є системою умінь та навичок, необхідних для успішної адаптації особистості до соціуму, забезпечуючи професійний та особистий успіх. Такі навички, як комунікабельність, емоційний інтелект, здатність до адаптації, емпатія, готовність до вирішення проблем, управління стресом, тайм-менеджмент і професіоналізм, є важливими для фармацевтичного працівника. Встановлено, що такі соціальні навички фахівця фармацевтичної галузі, як навички комунікації, емпатії та роботи в команді, позитивно впливають на різні аспекти фармацевтичної практики, включаючи задоволеність пацієнтів фахівцем та наданими ним послугами і задоволеність самими фахівцями своєю роботою.

Перспективи подальших розвідок убачаємо в пошуку основних шляхів та умов для формування соціальної компетентності майбутніх фармацевтів у навчально-виховному процесі закладів вищої та передвищої освіти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Social competence. *APA Dictionary of Psychology*. URL: <https://dictionary.apa.org/social-competence> (дата звернення: 11.03.2024).
2. Orpinas P. Social Competence. *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (eds I. B. Weiner and W. E. Craighead). 2010. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/9780470479216.corpsy0887> (дата звернення: 13.03.2024).
3. Ковальчук В. А. Соціальна компетентність: проблема визначення. *Наукові записки Ніжинського державного педагогічного університету імені Миколи Гоголя. Серія: психолого-педагогічні науки*. 2002. № 4 (1). С. 54–57. URL: <http://eprints.zu.edu.ua/12959/1/1.pdf>.
4. Лукацька Я. С. Аналіз поняття «соціальна компетентність особистості» в українських та зарубіжних наукових працях. *Вісник університету імені Альфреда Нобеля. Серія «Педагогіка і психологія». Педагогічні науки*. 2021. № 1 (21). С. 49–53.
5. Коняшина І. Формування професійної компетентності майбутніх фахівців фармацевтів: дис. ... доктора філософії: Спец. 011. Центральноросійський державний педагогічний університет імені Володимира Винниченка. Кропивницький, 2020. 237 с.
6. Kouakou D. L'importance des soft skills dans le secteur pharmaceutique. 2023. URL: <https://fr.linkedin.com/pulse/limportance-des-soft-skills-dans-le-secteur-daniel-kouakou> (дата звернення: 18.02.2024).

REFERENCES

1. Social competence. *APA Dictionary of Psychology*. URL: <https://dictionary.apa.org/social-competence> (Reviewed: 11.03.2024). [in English]
2. Orpinas P. Social Competence. *The Corsini Encyclopedia of Psychology* (eds I.B. Weiner and W.E. Craighead). 2010. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/9780470479216.corpsy0887> (Reviewed: 13.03.2024). [in English]
3. Kovalchuk, V. A. (2002). Sotsialna kompetentnist: problema vyznachennia [Social competence: problem of definition]. *Naukovi zapysky Nizhynskoho derzhavnoho pedahohichnoho universytetu imeni Mykoly Hoholia. Serii: psykholoho-pedahohichni nauky*, № 4 (1), P. 54–57. [in Ukrainian]
4. Lukatska, Ya. S. (2021). Analiz poniattia «sotsialna kompetentnist osobystosti» v ukrainskykh ta zarubizhnykh naukovykh pratsiakh [Analysis of the concept of «personal social competence» in Ukrainian and foreign scientific works]. *Visnyk universytetu imeni Alfreda Nobelia. Serii «Pedahohika i psykholohiia». Pedahohichni nauky*, № 1 (21). P. 49–53. [in Ukrainian]
5. Koniashyna, I. (2020). Formuvannia profesiinoi kompetentnosti maibutnikh fakhivtsiv farmatsevtiv [Formation of professional competence of future pharmacists]: dys... d-ra filosofii: 011/Tsentrlnoukrainskyi derzhavnyi pedahohichnyi universytet imeni Volodymyra Vynnychenka, Kropyvnytskyi, 237 p. [in Ukrainian]
6. Kouakou D. (2023). L'importance des soft skills dans le secteur pharmaceutique. <https://fr.linkedin.com/pulse/limportance-des-soft-skills-dans-le-secteur-daniel-kouakou> (Reviewed: 18.02.2024). [in French]

УДК 61:378:004

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.31>

ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ ПІД ЧАС НАВЧАННЯ В МЕДИЧНОМУ ЗВО

Попович Зоряна Богданівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри стоматології ПО

Івано-Франківського національного медичного університету
ORCID: 0000-0003-4472-3748

Гірна Галина Анатоліївна,

доктор філософії, асистент кафедри онкології

Івано-Франківського національного медичного університету
ORCID: 0000-0003-1492-5349

Репецька Оксана Миколаївна,

доктор філософії,
асистент кафедри стоматології ПО

Івано-Франківського національного медичного університету
ORCID: 0000-0003-2880-9971

Голотюк Володимир Володимирович,

доктор медичних наук,
професор кафедри онкології

Івано-Франківського національного медичного університету
ORCID: 0000-0003-4798-6893

Базалицька Олександра Василівна,

викладач кафедри гістології, цитології та ембріології

Івано-Франківського національного медичного університету
ORCID: 0009-0007-38422-6663

У статті представлено шляхи підготовки конкурентоспроможних фахівців – майбутніх лікарів та забезпечення їх високого професійного рівня. Модернізація освітньої галузі в Україні відбувається в контексті намірів України щодо входження в європейський освітній простір. У закладах вищої освіти все частіше звертається увага на якість освіти, адаптованість до ринку праці, особистісну зорієнтованість освітнього процесу, його інформатизацію.

Мета роботи полягає в дослідженні компонентів професійної компетентності здобувачів медичних закладів вищої освіти. Майбутні медичні спеціалісти повинні розуміти необхідність постійно розширювати межі своєї пізнавальної діяльності, виходячи поза рамки освітньої програми, що є запорукою стрімкого прогресу, адже, щоб стати компетентним лікарем, лише базових знань недостатньо. Саме в медичній галузі повинно приділятися більше уваги питанням упровадження компетентнісного підходу, оскільки сучасна система освіти у сфері охорони здоров'я повинна відповідати міжнародним вимогам. У світі інформаційних технологій комунікативна компетентність сучасних здобувачів освіти розглядається як один із критеріїв конкурентоспроможності на ринку праці. Особливо це стосується професії лікаря, в якій комунікативність виступає показником професійної придатності до суспільної діяльності. Дуже важливим складником у здобутті професійних компетентностей лікаря є набуття практичних навичок. Значну роль у цьому має симуляційне навчання, яке дозволяє без залучення в освітній процес пацієнтів на доклінічному етапі попередньо освоїти практичні маніпуляції і навички, а надалі забезпечує більш ефективне навчання в клініці, без стресу і з меншою кількістю помилок. Крім того, симуляційне навчання з використанням комп'ютеризованих сценаріїв клінічних випадків є ефективним для проведення післядипломного етапу навчання (підвищення кваліфікації без відриву від повсякденної діяльності, обмін досвіду між клініками та лікарями, безперервність підвищення кваліфікації). Сучасна система навчання у вищій школі має готувати людину, котра здатна жити в надзвичайно глобалізованому і динамічно змінному світі, сприймати його змінність як суттєву складову частину власного способу життя.

Ключові слова: сучасна система навчання, формування професійних компетентностей, практичні навички, симуляційне навчання.

Zoryana Popovych, Halyna Girna, Oksana Repetska, Volodymyr Holotyuk, Oleksandra Bazalytska.

Formation of professional competence in students during their study at a medical university

The article presents the author's conception in training of the competitive specialists – futures doctors and providing them with the best professional level.

Modernization of the educational sector in Ukraine takes place with the regard of Ukraine to join the European educational space. Higher education institutions increasingly pay attention to the quality of education, their adaptability to the labor market, personal orientation to the educational process and its informatization.

The aim of the work is to study the professional competence of students of higher medical educational institutions. Future medical specialists must understand the need in constant expand of their cognitive activity, going beyond the curriculum, which is the key to rapid progress in order to become a competent doctor as only the basic knowledge is not sufficient. It is in the medical field that more attention should be paid to the implementation of the qualified approach, since the modern medical education must correspond to the latest international requirements. The communicative competence of nowadays students is considered as one of the adequacy criteria in the labor market, especially in the world of information technologies. This absolutely applies to the profession of a doctor, in which communication is an indicator of professional suitability for social activity.

Acquiring of practical skills is a very important basic in the professional medical training of a doctor. Simulation training, in particular, plays a significant role in this process. Simulation training enables to master practical skills first at the pre-clinical stage without involvement of the patients, therefore providing more effective training in the clinic, without stress and with fewer errors. Moreover, simulation training is also convincing for the post-graduate training by using computerized scenarios of clinical cases. For example: improvement of qualifications without disconnection from everyday activities, experience exchange between hospitals, doctors and continuity of professional training.

The modern system of higher education should qualify a person to be able to live in an extremely globalized and dynamically changing world, to perceive its variability as an essential component of one's own way of life.

Key words: modern education system, formation of professional competences, practical skills, simulation training.

Вступ. Одним із пріоритетних напрямів державної політики щодо розвитку вищої освіти є підготовка кваліфікованих кадрів, конкурентоспроможних на ринку праці, здатних до творчості, професійного розвитку, освоєння та впровадження наукоємних та інформаційних технологій.

Модернізація освітньої галузі в Україні відбувається в контексті намірів України щодо входження в європейський освітній простір. У закладах вищої освіти (ЗВО) усе частіше увага звертається на якість освіти, універсальність підготовки фахівців, їх адаптованість до ринку праці, особистісну зорієнтованість освітнього процесу, його інформатизацію [1; 2].

Освіта як один із найважливіших складників суспільства залежить від процесів, що відбуваються в ньому, вона повинна швидко реагувати і відповідати стану науково-технічного прогресу, тенденціям розвитку країни. Освіта також впливає на всі процеси життя, оскільки готує фахівців, розвиває особистість, формує певні життєві погляди.

Проблема сьогодення – підготовка конкурентоспроможних фахівців, забезпечення їх високого професійного рівня та мобільності, створення умов для максимального розкриття талантів і творчого потенціалу молодих працівників. Концепція розвитку вищої освіти у сфері охорони здоров'я орієнтована на модель підготовки медичних кадрів, яка створить необхідні умови для збереження і відновлення здоров'я населення

шляхом надання гарантованого рівня медичної допомоги.

У зв'язку з інтеграцією України в європейські освітні структури серед актуальних тенденцій сьогодення – усвідомлення потреби нової гуманістичної парадигми освіти, мета якої – формування такого фахівця, рівень підготовки якого гармонійно поєднує освіченість, професіоналізм, духовність та моральну вихованість [3; 4; 5]. У зв'язку з реаліями сьогодення, а саме війною, зумовленою нападом росії на Україну, зростає потреба у фахівцях, які можуть надати висококваліфіковану допомогу пораненим воїнам, забезпечити високоякісну реабілітацію.

Мета сучасної освіти – модернізувати систему здобуття знань в університеті через впровадження елементів навчання, основаних на формуванні базових компетенцій, запровадити в освітній процес систему сучасних методів навчання, що дозволяють випускникам самостійно здобувати знання, максимально наближені до практичної діяльності, підготувати компетентного фахівця, який повинен постійно оновлювати та вдосконалювати свої знання, підвищуючи якість наданих послуг.

Мета та завдання. Метою роботи є дослідження компонентів професійної компетентності здобувачів медичних закладів вищої освіти та їх вплив на якість освіти у сфері охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Під час проведення дослідження здійснено аналіз вітчизняних та закордонних наукових літературних джерел

з метою визначення сучасних напрямів професійної підготовки майбутніх фахівців – здобувачів освіти медичних ЗВО; узагальнено методи та засоби практичної діяльності медичних закладів вищої освіти з метою визначення їх готовності до використання інноваційних технологій у процесі професійної підготовки майбутніх фахівців; вивчено досвід використання міждисциплінарної інтеграції в навчанні майбутніх лікарів.

Загальновідомо, що компетентності, взаємопов'язані зі знаннями, вміннями, навичками, корелюють зі здатністю індивіда свідомо і раціонально їх використовувати, забезпечують усебічне оволодіння процедурою освітньої підготовки особистісно-діяльнісного спрямування [3].

Результати дослідження. Формування компетентного фахівця базується на уявленні про сучасну модель спеціаліста з вищою медичною освітою. Серед її складників основними є мотивація до навчання протягом усього життя, вміння вчитися, оволодіння навичками самостійного отримання знань та наукового пошуку, а також уміння перетворювати отримані знання в інноваційні технології. Майбутні медичні спеціалісти повинні розуміти необхідність постійно розширювати межі своєї пізнавальної діяльності, виходячи поза рамки освітньої програми, що є запорукою стрімкого прогресу, адже, щоб стати компетентним лікарем, лише базових знань недостатньо [6].

Саме в медичній галузі треба приділяти більше уваги питанням упровадження компетентнісного підходу, оскільки сучасна система освіти у сфері охорони здоров'я повинна відповідати міжнародним вимогам. Це зумовлено:

- відсутність ризику для пацієнта завдяки практичному досвіду, набутому у віртуальному середовищі;
- об'єктивізація оцінювання досягнутого рівня майстерності;
- необмежена кількість повторів для відпрацювання навичок;
- відпрацювання дій за патологій, які загрожують життю;
- зниження стресу для здобувачів освіти під час перших самостійних маніпуляцій;

- розвиток індивідуальних умінь і навичок;
- розвиток клінічного мислення;
- розвиток логічного мислення;
- розвиток мислення, заснованого на принципах доказової медицини;
- розвиток як індивідуальних умінь і навичок, так і командної взаємодії;
- об'єктивне оцінювання досягнутого рівня майстерності.

Використання симуляційного навчання як засобу для здобуття практичних навичок, котрі здобувач освіти повинен досягнути для набуття достатнього рівня професійних компетентностей поряд з іншими видами теоретичних знань та практичних умінь, займає важливе місце під час навчання у ЗВО та на етапі післядипломної освіти.

Висновки. У світлі актуальних питань сучасності очевидною є необхідність пошуку нових шляхів та підходів до якісної освіти у сфері охорони здоров'я та розширення впровадження перспективних нововведень до освітнього процесу. Одним із важливих завдань є формування у випускника медичного ЗВО певного світогляду, набуття ним достатньої кількості та рівня компетентностей, що забезпечать його якісну професійну діяльність та конкурентоспроможність. Компетентність не є сталим показником спеціаліста, вона змінюється у відповідності до умов сучасного світу, має діяльнісний характер узагальнених умінь та навичок. Особистість майбутнього лікаря, його етичні та професійні якості формуються в процесі навчання в медичному ЗВО, тому зміст і організація освітнього процесу, націленого на формування особистості майбутнього лікаря, його цивільної відповідальності, правової культури, духовності, ініціативності, самостійності, толерантності, здібності до успішної соціалізації в суспільстві, професійної зрілості, є одним із завдань вищої освіти у сфері охорони здоров'я. Сучасна система навчання у вищій школі має готувати людину, котра здатна жити в надзвичайно глобалізованому і динамічно змінному світі, сприймати його змінність як суттєву складову частину власного способу життя.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вороненко Ю.В. Напрями розвитку системи медичної освіти в Україні: погляд у майбутнє. *Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні»*. 18–19 травня 2017 року, м. Тернопіль. У двох томах. Том 1. С. 23–25.
2. Галич О.І. Міжнародні практики як невід'ємна складова професійної підготовки конкурентоспроможного педагога. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Освіта і формування конкурентноспроможності фахівців в умовах євроінтеграції»*, Мукачеве, 26–27 жовтня 2017 р. С. 76–77.

3. Басараб Т.М., Фенцик О.М. Психологічні умови професійного становлення особистості. *Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Освіта і формування конкурентноспроможності фахівців в умовах євроінтеграції»*, Мукачево, 26–27 жовтня 2017 р. С. 24–26.
4. Вороненко Ю.В., Мінцер О.П. Стратегія активації навчального процесу в сучасних системах передавання знань. *Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні»*. 18–19 травня 2017 року, м. Тернопіль. У двох томах. Том 1. С. 60–61.
5. Гуменюк О.М., Гуменюк В. В., Єфремова О.В. Компетентнісний підхід як основа реформування вищої медичної освіти в Україні. *Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні»*. 18–19 травня 2017 року, м. Тернопіль. У двох томах. Том 1. С. 100.
6. Орду К.С. Формування інформаційно-комунікативної компетентності майбутніх сімейних лікарів у професійній підготовці : дис. ... докт. філософії. Одеса, 2021, 318 с.
7. Каратєєва С.Ю. Сучасна методика практичного навчання студентів з дисципліни «догляд за хворими». *Буковинський медичний вісник*. Том 21, № 1 (81), 2017. С. 242–243.
8. Запорожан В.М., Каштальян М.М., Чернецька О.В. Сучасні підходи до освітнього процесу з підготовки високопрофесійних фахівців. *Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю ТДМУ «Сучасні підходи до вищої медичної освіти в Україні»*. 18–19 травня 2017 року, м. Тернопіль. У двох томах. Том 1. С. 19–22.
9. Артющенко В.В., Семченко С.С., Єгоренко О.С., Новіков Д.А., Караконстантин Д.Ф., Берлінська Л.І. Симуляційне навчання в медицині: міжнародний та вітчизняний досвід. *Одеський медичний журнал*. 2015. № 6 (152). С. 67–74.
10. Grantcharov T, Aggarwal R, Eriksen, JR, Blirup, D, Kristiansen V, Darzi A, Funch- Jensen P. A comprehensive virtual reality training program for laparoscopic surgery. Abstracts 13th EAES Congress. Venice, Lido, Italy, Surg Endosc, 2006 Apr; 20(1). P. 38–40.
11. Hallikainen H, Väisänen O, Randell T. et al. Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre. *Eur. J. Anaesth.* 2009, T. 26. P. 101–104.
12. Бичков О.С., Цівенко О.І., Черкова Н.В., Душик Л.М. Аналіз досвіду симуляційного навчання у формуванні готовності майбутніх лікарів до практичної діяльності. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2022, № 9. С. 5–11. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-01.

REFERENCES

1. Voronenko YU.V. (2017). Napryamy rozvytku systemy medychnoyi osvity v Ukraini: pohlyad u maybutnye. [Development directions of the medical education system in Ukraine: a look into the future]. *Materialy XIV Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu TDMU "Suchasni pidkhody do vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukraini"*. Ternopil'. Tom 1, 23–25 [in Ukrainian].
2. Halych O.I. (2017). Mizhnarodni praktyky yak nevid'yemna skladova profesynoyi pidhotovky konkurentnospromozhnogo pedahoha. [International practices as an integral component of the professional training of a competitive teacher]. *Materialy Mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi "Osvita i formuvannya konkurentnospromozhnosti fakhivtsiv v umovakh yevrointehratsiyi"*. Mukachevo, 76–77 [in Ukrainian].
3. Basarab T.M., Fentsyk O.M. (2017). Psykholohichni umovy profesynoho stanovlennya osobystosti. [Psychological conditions of professional development of the personality]. *Materialy Mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi "Osvita i formuvannya konkurentnospromozhnosti fakhivtsiv v umovakh yevrointehratsiyi"*. Mukachevo, 24–26 [in Ukrainian].
4. Voronenko YU.V., Mintser O.P. (2017). Stratehiya aktyvatsiyi navchal'noho protsesu v suchasnykh systemakh peredavannya znan'. [The strategy of activating the educational process in modern knowledge transfer systems]. *Materialy XIV Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu TDMU "Suchasni pidkhody do vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukraini"*. Ternopil'. Tom 1, 60–61 [in Ukrainian].
5. Humenyuk O.M., Humenyuk V. V., Yefremova O.V. (2017). Kompetentnisnyy pidkhid yak osnova reformuvannya vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukraini. [Competency approach as a basis for reforming higher medical education in Ukraine]. *Materialy XIV Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu TDMU "Suchasni pidkhody do vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukraini"*. Ternopil'. Tom 1., 100 [in Ukrainian].
6. Ordu K.S. (2021). Formuvannya informatsiyno-komunikativnoyi kompetentnosti maybutnikh simeynykh likariv u profesyniyi pidhotovtsi. [Formation of informational and communicative competence of future family doctors in professional training]. *Dys..... dokt. filos.* Odesa, 318 [in Ukrainian].
7. Karatyeyeva S.YU. (2017). Suchasna metodyka praktychnoho navchannya studentiv z dystsypliny "dohlyad za khvorymy". [Modern method of practical training of students in the discipline of "patient care"]. *Bukovyns'kyy medychnyy visnyk*, № 1 (81), 242–243 [in Ukrainian].
8. Zaporozhan V.M., Kashtal'yan M.M., Chernets'ka O.V. (2017). Suchasni pidkhody do osvity oho protsesu z pidhotovky vysokoprofesiynnykh fakhivtsiv. [Modern approaches to the educational process of training highly professional specialists]. *Materialy XIV Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi 60-richchyu TDMU "Suchasni pidkhody do vyshchoyi medychnoyi osvity v Ukraini"*. Ternopil'. Tom 1., 19–22 [in Ukrainian].

9. Art'omenko V.V., Semchenko S.S., Yehorenko O.S., Novikov D.A., Karakonstantyn D.F., Berlins'ka L.I. (2015). Symulyatsiyne navchannya v medytsyni: mizhnarodnyy ta vitchyznyanyy dosvid. [Simulation training in medicine: international and domestic experience]. Odes'kyy medychnyy zhurnal. № 6 (152), 67–74 [in Ukrainian].
10. Grantcharov T, Aggarwal R, Eriksen, JR, Blirup, D, Kristiansen V, Darzi A, Funch- Jensen P. (2006). A comprehensive virtual reality training program for laparoscopic surgery. Abstracts 13th EAES Congress. Venice, T. 20(1), 38–40. [In English].
11. Hallikainen H, Väisänen O, Randell T. et al. (2009). Teaching anaesthesia induction to medical students: comparison between full-scale simulation and supervised teaching in the operating theatre. Eur. J. Anaesth. T. 26, 101–104. [In English].
12. Bychkov O.S., Tsivenko O.I., Cherkova N.V., Dushyk L.M. (2022). Analiz dosvidu symulyatsynoho navchannya u formuvanni hotovnosti maybutnikh likariv do praktychnoyi diyal'nosti. [Analysis of simulation training experience in shaping the readiness of future doctors for practical activities]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. № 9, 5–11. DOI: 10.26565/2617-409X-2022-9-01 [in Ukrainian].

УДК 612.43:37.016

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.32>

ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ВИКЛАДАННЯ КУРСУ ЗА ВИБОРОМ «КЛІНІЧНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ» ДЛЯ ПІДГОТОВКИ МАГІСТРІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 222 «МЕДИЦИНА»

Савка Юліанна Михайлівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету № 2

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0003-0052-8537

Сливка Ярослава Іванівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету № 2

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0002-9364-7254

Крічфалушій Оксана Павлівна,

доктор філософії,

доцент кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету № 2

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

ORCID: 0000-0001-6326-5178

У статті представлено досвід і методологічні аспекти організації та викладання на кафедрі фізіології та патофізіології вибіркової дисципліни «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» для підготовки магістрів за спеціальністю 222 «Медицина».

Курс за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» передбачає вивчення питань патофізіологічних аспектів ендокринної патології, механізмів розвитку клінічних симптомів і сприяє розвитку навички ефективного вирішення лікарських задач на основі патофізіологічного аналізу даних про патологічні процеси, стани, реакції, які мають місце за наявності ендокринопатій, із використанням знань про етіологію, закономірності та механізми їх виникнення й розвитку, формулювання алгоритмічних принципів їх діагностики та розробки патогенетичних підходів до лікування. Реалізація основних цілей вивчення цієї вибіркової дисципліни лежить через міждисциплінарну інтеграцію знань, отриманих за результатами вивчення інших фундаментальних дисциплін, що сприяє формуванню загальних і фахових компетентностей, аналітичного підходу, навичок клінічного мислення, а також використанню отриманих знань у майбутній професійній діяльності.

Для ефективної організації навчального процесу на кафедрі фізіології та патофізіології активно використовуються платформа Moodle, на базі якої представлені робоча програма, матеріали для підготовки до практичного заняття, навчально-методичний посібник із короткими теоретичними відомостями, електронні версії базових підручників, презентації та відео лекцій, завдання для самостійної та індивідуальної роботи, розроблені завдання для контролю знань у вигляді тестових завдань і ситуаційних клінічних задач.

Кожне практичне заняття містить теоретичну частину, під час якої викладач разом із студентами обговорює сучасні аспекти етіопатогенезу найбільш актуальних, соціально значимих ендокринних захворювань і синдромів.

Для оцінки знань студентів під час вивчення курсу використовується індивідуальна самостійна робота, яка сприяє розвитку самоосвітньої компетентності та творчих здібностей студентів, підвищує наукову активність студентів, дає змогу проявити особисті здібності та досвід кожного студента.

Ключові слова: клінічна патофізіологія, вибіркова дисципліна, індивідуальні науково-дослідницькі завдання.

Yulianna Savka, Yaroslava Slyvka, Oksana Krichfalushii. The experience in organizing and teaching of the elective discipline “Clinical Pathophysiology of the Endocrine System” for the preparation of Master's degree students in the speciality 222 “Medicine”

The article presents the experience and methodological aspects of organising and teaching the elective discipline “Clinical Pathophysiology of the Endocrine System” at the Department of Physiology and Pathophysiology for Master's degree students in speciality 222 “Medicine”.

The elective course “Clinical Pathophysiology of the Endocrine System” includes the study of pathophysiological aspects of endocrine pathology, mechanisms of development of clinical symptoms and promotes the development of

skills for effective solution of medical problems based on pathophysiological analysis of data on pathological processes, conditions, reactions that occur in endocrinopathies using knowledge of the etiology, patterns and mechanisms of their occurrence and development, formulation of algorithmic principles of their diagnosis and development of pathogenetic approaches to treatment. The main goals of this elective discipline are achieved through the interdisciplinary integration of knowledge gained from the study of other fundamental disciplines, which contributes to the formation of general and professional competencies, analytical approach, clinical thinking skills, as well as the use of the acquired knowledge in future professional activities.

For the effective organization of the educational process at the Department of Physiology and Pathophysiology, the Moodle platform is actively used, which contains a working program, materials for preparation for practical classes, a teaching and methodical guide with short theoretical information, electronic versions of basic textbooks, presentations and video lectures, tasks for independent and individual work, developed tasks for knowledge control in the form of test tasks and situational clinical tasks.

Each practical session includes a theoretical part, during which the teacher, together with students, discusses modern aspects of the etiopathogenesis of the most relevant, socially significant endocrine diseases and syndromes.

To assess students' knowledge in the course, individual independent work is used, which contributes to the development of self-educational competence and creative abilities of students, increases the scientific activity of students, and allows them to demonstrate personal abilities and experience.

Key words: *clinical pathophysiology, elective discipline, individual research tasks.*

Вступ. Розвиток системи медичної освіти в Україні потребує підготовки конкурентоспроможних фахівців медичних спеціальностей і є важливим завданням для вищих освітніх закладів, оскільки потребує постійного удосконалення традиційних методів навчання й використання інноваційних технологій [1, с. 1–2]. Відповідно до затвердженого Стандарту вищої освіти другого (магістерського) рівня спеціальності 222 «Медицина» (наказ Міністерства освіти і науки України від 08.11.2021 № 1197), встановлюються чіткі та прозорі вимоги до освітніх програм, змісту підготовки здобувачів вищої освіти, визначається перелік обов'язкових компетентностей випускника й результати навчання за освітнім ступенем «магістр» за спеціальністю 222 «Медицина». Зміни в освітньо-професійних програмах, які передбачають академічну підготовку з фундаментальних, біомедичних дисциплін клінічного профілю та готують випускників до професійної діяльності лікаря, представлені в загальних і фахових компетентностях і забезпечуються програмними результатами навчання [2, с. 11].

У навчальних планах зростає кількість годин позааудиторної роботи студентів і годин для дисциплін за вибором. Для забезпечення дотримання права здобувачів на вибір навчальних дисциплін, запланованих відповідною освітньою програмою та навчальним планом, обсяг дисциплін за вибором становить не менше ніж 25% від загальної кількості кредитів ЄКТС, передбачених для відповідного рівня освіти [3, с. 41]. Вибіркові дисципліни поглиблюють підготовку за спеціальностями і спеціалізаціями та визначають характер майбутньої діяльності. Усе це потребує постійного вдосконалення навчального процесу майбутніх лікарів [4, с. 32–33].

Упровадження вибірових дисциплін у навчальний процес відображає сучасний стан розвитку медичної освіти загалом і враховує необхідність поглибленого навчання студентів згідно з вимогами підготовки лікаря загальної практики, відповідає засадам Болонського процесу та зорієнтоване на задоволення освітніх і професійних інтересів кожного студента, що сприятиме вибору сфери його майбутньої професійної діяльності [5, с. 10; 6, с. 17].

Сучасні вимоги до професійної компетентності випускників медичних вузів вимагають посиленої уваги до їх фундаментальної підготовки, до формування міждисциплінарної інтеграції отриманих знань у процесі підготовки майбутніх фахівців, формування нових фахових компетенцій [7, с. 26].

Особливе місце у становленні міжпредметних зв'язків має така базова дисципліна, як патологічна фізіологія, вивчення якої сприяє формуванню у студентів здатності до аналізу та синтезу, логічного моделювання ситуацій, розвитку клінічного системного мислення через узагальнення великих масивів інформації з базових теоретичних дисциплін, що дає змогу з єдиної позиції осмислювати широке коло питань, які стосуються причин і механізмів розвитку захворювань. Посідаючи проміжне місце в системі підготовки медичних фахівців, вона поєднує медико-біологічні дисципліни з дисциплінами клінічного профілю і є посередником між теоретичними та практичними знаннями [8, с. 88].

З метою удосконалення загальних і фахових компетентностей майбутніх фахівців та імплементації отриманих у процесі вивчення патофізіології знань у клінічну медицину, на кафедрі фізіології та патофізіології медичного факультету

№ 2 ДВНЗ «Ужгородський національний університет» на вибір студентів пропонується перелік клінічно орієнтованих вибіркових дисциплін, зокрема і «Клінічна патофізіологія ендокринної системи».

Мета та завдання – представити досвід кафедри фізіології та патофізіології ДВНЗ «УжНУ» в організації та впровадженні в навчальний процес курсу за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» для підготовки магістрів за спеціальністю 222 «Медицина».

Методи дослідження. Дослідження аналізу впровадження в навчальний процес вибіркової дисципліни «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» з використанням різних навчальних методів для формування загальних і фахових компетентностей у підготовці магістрів за спеціальністю 222 «Медицина».

Результати. Навчальні дисципліни за вибором – це дисципліни, що вводяться вищим навчальним закладом і спрямовані для більш повного задоволення загальних і спеціальних компетентностей за спеціальністю. Перелік навчальних вибіркових дисциплін, які пропонуються студентам ДВНЗ «УжНУ», щороку оновлюється й доповнюється з урахуванням основних наукових досягнень та сучасних практик для поглибленої спеціалізації у відповідних галузях. Викладачі кафедри фізіології та патофізіології пропонують п'ять дисциплін за вибором для студентів медичного й інших факультетів університету. Для всіх навчальних курсів розроблені робочі програми та навчально-методичні матеріали.

Курс за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» розроблений із метою належного викладення питань, що стосуються патофізіологічних аспектів ендокринної патології, механізмів розвитку клінічних симптомів. Цей курс сприятиме розвитку навички ефективного вирішення лікарських задач на основі патофізіологічного аналізу даних про патологічні процеси, стани, реакції, які мають місце за наявності ендокринопатій, із використанням знань про етіологію, закономірності й механізми їх виникнення та розвитку, формулювання алгоритмічних принципів їх діагностики й розробки патогенетичних підходів до лікування. Шлях до реалізації даного завдання лежить через міждисциплінарну інтеграцію знань, отриманих за результатами вивчення таких фундаментальних дисциплін, як анатомія, гістологія, біохімія, фізіологія та патологічна фізіологія. Саме інтеграція отриманих раніше фундаментальних знань із клінічною медициною

сприятиме формуванню аналітичного підходу та навичок клінічного мислення й використанню отриманих знань у вивченні наступних медичних дисциплін та в майбутній професійній діяльності.

Ендокринна система є важливою ланкою координації численних фізіологічних функцій різних систем нашого організму, яка забезпечує збереження гомеостазу й адаптаційно-компенсаторних можливостей організму. Неухильний ріст ендокринної патології протягом останніх десятиліть визначає потребу у всебічному вивченні цієї проблеми, що має істотне значення для лікарів усіх спеціальностей. Захворювання залоз внутрішньої секреції є предметом вивчення ендокринології, проте питанням етіопатогенезу ендокринних захворювань приділяється недостатня кількість годин не тільки в рамках дисципліни «Ендокринологія», але й під час вивчення патологічної фізіології, де на тему «Патофізіологія ендокринної системи» виділяється всього 4 години, що, на нашу думку й на думку студентів, є недостатнім і створює труднощі для розуміння механізмів розвитку численних клінічних симптомів ендокринних захворювань і виявлення зв'язків у патогенезі. Це і спонукало колектив кафедри до розробки цієї вибіркової дисципліни та внесення її до загальноуніверситетського каталогу вибіркових дисциплін.

Основні цілі вивчення курсу «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» сформульовані в напрямі формування у здобувачів вищої освіти відповідних загальних і фахових компетентностей:

1. Знати основні патогенетичні варіанти ендокринопатій, їх етіологію та патогенез.
2. Уміти пояснити порушення центральної регуляції функціонування ендокринних залоз і периферичних механізмів дії гормонів.
3. Знати роль генетичних факторів у виникненні ендокринних захворювань, а також залежність вираження ендокринних порушень від віку.
4. Знати значення гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи для неспецифічної резистентності організму та її порушень.
5. Знати механізми розвитку стресу й загального адаптаційного синдрому та вміти правильно оцінювати їх значення.
6. Вивчити реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи на стрес.
7. Знати загальні механізми розвитку типових форм патології окремих ендокринних органів.
8. Уміти проводити патофізіологічний аналіз клінічних ситуаційних задач, пов'язаних з основними формами ендокринної патології.

9. Уміти за комплексом симптомів дати обґрунтований висновок, який містить такі складові:

- висновок, про ураження якої залози свідчать вказані симптоми;
- назва захворювання;
- етіологія;
- основні механізми його розвитку;
- патогенетична оцінка наведеного комплексу симптомів;
- алгоритм діагностики;
- стратегія патогенетичного лікування.

Відповідно до цілей вивчення навчальної дисципліни повинно забезпечити досягнення здобувачами вищої освіти таких програмних результатів навчання (ПРН):

- уміти здійснювати професійну діяльність, що потребує оновлення й інтеграції знань. Нести відповідальність за професійний розвиток, здатність до подальшого професійного навчання з високим рівнем автономності;

- розуміння та знання фундаментальних і клінічних біомедичних наук, на рівні, достатньому для вирішення професійних задач у сфері охорони здоров'я;

- спеціалізовані концептуальні знання, що передбачають наукові здобутки у сфері охорони здоров'я і є основою для проведення досліджень, критичне осмислення проблем у сфері медицини та дотичних до неї міждисциплінарних проблем;

- виділяти й ідентифікувати провідні клінічні симптоми та синдроми ендокринної патології; за стандартними методиками, використовуючи попередні дані анамнезу хворого, дані огляду хворого, знання про людину, її органи та системи, встановлювати попередній клінічний діагноз захворювання;

- призначати й аналізувати додаткові (обов'язкові та за вибором) методи обстеження (лабораторні, функціональні та/або інструментальні) пацієнтів із захворюваннями ендокринної системи для проведення диференційної діагностики захворювань.

Студенти медичного факультету спеціальності «Медицина» вивчають курс за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» на 4-му курсі протягом 2-го семестру. На вивчення предмету заплановано 30 годин практичних занять. З них 26 годин відводиться для вивчення етіопатогенезу ендокринопатій, 1 заняття (2 години) – на презентацію індивідуального завдання, 1 заняття – на модульну контрольну роботу, на якій проводиться оцінка теоретичних і практичних знань. Самостійна робота у структурі вибіркової дисципліни

становить 60 годин. Контроль рівня засвоєних знань проводиться у формі диференційованого заліку.

Для ефективної організації навчального процесу не тільки базових, а й вибірових дисциплін на кафедрі фізіології та патофізіології активно використовуються платформа Moodle, на базі якої представлені навчальні дисципліни кафедри, у тому числі курси за вибором. Так, до цієї вибіркової дисципліни на сайті електронного навчання розміщені робоча програма, матеріали для підготовки до практичного заняття, навчально-методичний посібник із короткими теоретичними відомостями, електронні версії базових підручників, презентації та відеолекцій, завдання для самостійної та індивідуальної роботи, розроблені завдання для контролю знань у вигляді тестових завдань і ситуаційних клінічних задач.

Кожне практичне заняття містить теоретичну частину, під час якої викладач разом із студентами обговорює сучасні аспекти етіопатогенезу найбільш актуальних, соціально значимих ендокринних захворювань і синдромів. На практичній частині заняття студентам пропонується клінічна ситуаційна задача разом із фотоілюстрацією пацієнта, де студент повинен провести ретельний розбір патогенезу описаних симптомів хворого або ж видимих на фотоілюстрації клінічних ознак у пацієнта, провести патофізіологічну інтерпретацію результатів лабораторних і функціональних методів дослідження та на основі цього зробити грамотний висновок про виявлене у пацієнта ендокринне захворювання чи синдром. На основі сформованого уявлення про причини й механізми розвитку конкретного захворювання студент має запропонувати принципи підбору патогенетичної терапії. Таким чином, студент вчиться вирішувати конкретну клінічну ситуацію, використовуючи принцип «аналізу та синтезу», де аналіз – це критична оцінка зібраної інформації, а синтез – це побудова на основі цієї інформації діагнозу та принципів патогенетичної терапії.

Надзвичайно важливою нам видається потреба в роботі з додатковою літературою, що неминуче виникає у студента протягом навчання, і формування навичок роботи з нею. Ефективним методом формування багатьох професійних навичок студентів, у тому числі роботи з літературою, є індивідуальна самостійна робота як один із видів теоретичної підготовки студентів медиків [9, с. 69; 10, с. 176]. Із цією метою до кожної вибіркової дисципліни розроблені індивідуальні науково-дослідницькі завдання (ІНДЗ) – як один

із видів позааудиторної індивідуальної роботи студента, який виконується в процесі вивчення програмного матеріалу навчального курсу. Тому використання індивідуальних науково-дослідницьких завдань запроваджене у вивченні курсів за вибором кафедри. Індивідуальні завдання як один із засобів самостійної роботи допомагають студентам глибше ознайомитися з питаннями вибіркової навчальної дисципліни «Клінічна патофізіологія ендокринної системи», адже для завдань вибираються теми тих патологій ендокринної системи, які зустрічаються не часто. Запропоновані теми не включені до тем практичних занять і тому для засвоєння потребують більш поглибленого опрацювання сучасних літературних джерел та вдосконалення навичок представлення своєї роботи перед колегами. Науково-дослідна робота студентів – це важлива складова навчального процесу, яка може проводитися як у роботі студентських гуртків, так і під час виконання індивідуальних завдань у вивченні дисциплін за вибором. Виконання ІНДЗ формує інтерес до пізнавальної, творчої і практичної діяльності студентів, розвиває логічне, наукове мислення, спрямовує до пошуку самостійного вирішення наукових проблем.

Захист індивідуального завдання проходить у формі презентації доповіді з використанням сучасного фото- та відеоконтенту, з аналізом сучасних наукових відомостей щодо етіопатогенезу представленої патології. Критеріями оцінки виконання індивідуальних науково-дослідницьких завдань є вміння обґрунтування актуальності теми, формування мети та завдання дослідження, критичний аналіз змісту першоджерел. Для оцінки виконаного завдання також має значення вміння викладення матеріалу в логічній послідовності й аналіз матеріалу дослідження. На занятті під час представлення результатів роботи оцінюється оформлення презентації, уміння відповідати на запитання й підтримувати дискусію. Під

час виконання завдань у студентів формуються навички опрацювання джерел інформації, удосконалюється вміння аналізувати й систематизувати отриману інформацію. Усі отримані навички в процесі виконання індивідуальних науково-дослідницьких завдань сприяють розвитку творчих здібностей, самоосвітньої компетентності студентів, підвищують їх наукову активність.

Наприкінці курсу студент здає диференційований залік. До заліку допускаються студенти, які отримують достатній рівень поточної успішності, захистили ІНДЗ та склали підсумковий модульний контроль.

Висновки. Запропонована методологія викладання курсу за вибором «Клінічна патофізіологія ендокринної системи» передбачає обов'язкове використання знань із суміжних дисциплін, що, безумовно, сприяє міждисциплінарній інтеграції отриманих знань, формуванню у студента клінічного мислення, нових фахових компетенцій, робить процес навчання більш мотивованим і цікавим.

Використання в навчальному процесі курсу індивідуальних науково-дослідницьких завдань може бути використане як один із засобів організації самостійної роботи студентів і забезпечити краще засвоєння навчальної дисципліни, оскільки сприяє розвитку пошуково-дослідницьких вмінь і здібностей до самостійного вивчення матеріалу, формує інтерес до пізнавальної, творчої і практичної діяльності студентів, розвиває логічне, наукове мислення, спрямовує до пошуку самостійного вирішення наукових проблем.

Для створення мотивації та забезпечення кращого засвоєння навчального матеріалу важливим залишається вдосконалення методологічних принципів у роботі викладача. І ми вбачаємо це у використанні інтерактивних методів навчання та створення можливостей для змагання студентів у навчальній діяльності, що сприятиме прояву особистих здібностей і досвіду майбутніх лікарів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корильчук Н. І., Руда О. Ю., Боровик І. О. Вища медична освіта України у 2023 році: відповіді на виклики сучасності. *Академічні візії*. 2023. № 17. DOI: 10.5281/zenodo.7695878.
2. Горобейко М. Б., Дінець А. В. Медична освіта в Україні: системні проблеми і можливі шляхи їх вирішення. *Український медичний часопис*. 2022. 5 (151). С. 10–12. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.151.234381.
3. Голубева І. М., Васюкова М. М. Міждисциплінарна інтеграція – важливий напрям у створенні навчальних програм дисциплін за вибором. *Медична освіта*. 2023. № 3. С. 40–45. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2023.3.14104.
4. Корильчук Н. І. Вибіркова дисципліна як запорука підвищення професійного рівня. *Медична освіта*. 2021. № 4. С. 32–36. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2021.4.12688.
5. Біденко Н. В., Остапко О. І., Коваль О. І. Вибіркові дисципліни – важлива складова у формуванні фахових компетенцій майбутніх лікарів – дитячих стоматологів. *Journal "ScienceRise: Pedagogical Education"*. 2023. № 3 (54). С. 9–13. DOI: 10.15587/2519-4984.2023.281231.

6. Волосовець О. П., Логінова І. О., Кривопустов С. П., Мозирська О. В., Черній О. Ф., Шевцова Т. І., Геле-
скул Л. М. Досвід створення вибіркової дисципліни «Основи неонатології» для підготовки магістрів зі спеціальностей
222 «Медицина» та 228 «Педіатрія». *Медична освіта*. 2023. № 1. С. 15–21. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2023.1.13819.
7. Глипка Н. Б., Федонюк Л. Я., Шаповал О. М., Жученко П. С. Особливості використання навчально-методичного
комплексу кафедри медичної біології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевсь-
кого МОЗ України при викладанні вибіркової дисципліни «Медична паразитологія». *Медична освіта*. 2023. № 4.
С. 25–32. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2023.4.14114.
8. Козлова Ю. В., Трясак Н. С., Ляліна А. Ю. Значення компетентностей студента медичного вищого закладу
освіти у науково-освітньому процесі з дисципліни «Патофізіологія». *Медична освіта*. 2021. № 2. С. 87–93. DOI:
10.11603/me.2414-5998.2021.2.12057.
9. Посоленик Л. Я. Самостійна робота студента як основа виховання майбутнього лікаря-стоматолога. *Медична
освіта*. 2021. № 4. С. 68–73. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2021.4.12693.
10. Самойленко Т. І., Козлова Л. Б., Кравченко О. П. Формування самоосвітньої компетентності у студентів-
медиків. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія 5 «Педагогічні
науки: реальність та перспективи»*. 2020. № 75. С. 176–179. DOI: <https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series5.2020.75.38>.

REFERENCES

1. Korylchuk, N.I., Ruda, O.Iu., Borovyk, I.O. (2023). Vyscha medychna osvita Ukrainy u 2023 rotsi: vidpovidi na vykyky suchasnosti [Higher medical education of Ukraine in 2023: responses to modern challenges]. *Akademichni vizii*, 17. DOI: 10.5281/zenodo.7695878 [in Ukrainian].
2. Horobeiko, M.B., Dinets, A.V. (2022). Medychna osvita v Ukraini: systemni problemy i mozhlyvi shliakhy yikh vyryshennia [Medical education in Ukraine: the systemic problem and possible ways to solve it]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (151). P. 10–12. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.151.234381 [in Ukrainian].
3. Holubieva, I. M., Vasiukova, M.M. (2023). Mizhdystsyplinarna intehratsiia – vazhlyvyi napriamok u stvorenni navchalnykh prohram dystsyplin za vyborom [Interdisciplinary integration is an important direction of creation of elective disciplines curriculum programs]. *Medychna osvita*, 3. P. 40–45. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2023.3.14104 [in Ukrainian].
4. Korylchuk, N.I. (2021). Vybirкова dystsyplina yak zaporuka pidvyshchennia profesiinoho rivnia [Selective discipline as a guarantee of increasing the professional level]. *Medychna osvita*, 4. P. 32–36. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2021.4.12688 [in Ukrainian].
5. Bidenko, N.V., Ostapko, O.I., Koval, O.I. (2023). Vybirkovyi dystsypliny – vazhlyva skladova u formuvanni fakhovykh kompetentsii maibutnykh likariv – dytiachykh stomatolohiv [Elective disciplines – an important component in the formation of professional competences of future doctors – pediatric dentists]. *Journal “ScienceRise: Pedagogical Education”*, 3 (54). P. 9–13. DOI: 10.15587/2519-4984.2023.281231 [in Ukrainian].
6. Volosovets, O.P., Lohinova, I.O., Kryvopustov, S.P., Mozyrska, O.V., Chernii, O.F., Shevtsova, T.I., Heleskul, L.M. (2023). Dosvid stvorennia vybirkovoi dystsypliny “Osnovy neonatolohii” dlia pidhotovky mahistriv zi spetsialnostei 222 “Medytsyna” ta 228 “Pediatriia” [The experience of creating the selective discipline “Basic of neonatology” for the training of masters in the specialty 222 “Medicine” and 228 “Pediatrics”]. *Medychna osvita*, 1. P. 15–21. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2023.1.13819 [in Ukrainian].
7. Hlyvka, N.B., Fedoniuk, L.Ia., Shapoval, O.M., Zhuchenko, P.S. (2023). Osoblyvosti vykorystannia navchalno-metodychnoho kompleksu kafedry medychnoi biolohii Ternopilskoho natsionalnoho medychnoho universytetu imeni I.Ya. Horbachevskoho MOZ Ukrainy pry vykladanni vybirkovoi dystsypliny “Medychna parazytolohiia” [Peculiarities of the use of the educational and methodological complex of the TNMU medical biology department during the teaching of the selective course “Modern aspects of medical parasitology”]. *Medychna osvita*, 4. P. 25–32. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2023.4.14114 [in Ukrainian].
8. Kozlova, Yu.V., Triasak, N.S., Lialina, A.Iu. (2021). Znachennia kompetentnostei studenta medychnoho vyshchoho zakladu osvity u naukovo-osvitnomu protsesi z dystsypliny “Patofiziologiia” [The value of the competencies of a student of a medical higher educational institution in scientific and educational process by discipline “Pathophysiology”]. *Medychna osvita*, 2. P. 87–93. DOI: 10.11603/me.2414-5998.2021.2.12057 [in Ukrainian].
9. Posolenyk, L.Ya. (2021). Samostiina robota studenta yak osnova vykhovannia maibutnoho likaria-stomatoloha [Student’s independent work as the basis of education of the future dentist]. *Medychna osvita*, 4. P. 68–73. DOI: 10.11603/m.2414-5998.2021.4.12693 [in Ukrainian].
10. Samoilenko, T.I., Kozlova, L.B., Kravchenko, O.P. (2020). Formuvannia samoosvitnoi kompetentnosti u studentiv-medykiv [Formation medical students’ self-educational competence]. *Naukovyi chasopys Natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni M.P. Drahomanova. Serii 5 “Pedahohichni nauky: realii ta perspektyvy”*, 75. P. 176–179. DOI: <https://doi.org/10.31392/NPU-nc.series5.2020.75.38> [in Ukrainian].

УДК 378.091.214:001.895:004.9]:001+378.011.3-057.17:61

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.33>

ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ ІНТЕГРОВАНИХ НАВЧАЛЬНИХ ПРОГРАМ STEM-ОСВІТИ ДЛЯ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

Уліщенко Віолетта Валентинівна,

доктор педагогічних наук, доцент,
професор Навчально-наукового центру неперервної професійної освіти
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
ORCID: 0000-0002-1072-7735

Чешук Валерій Євгенович,

доктор медичних наук, професор,
професор Навчально-наукового центру неперервної професійної освіти
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
ORCID: 0000-0002-9799-3752

Уліщенко Андрій Борисович,

кандидат педагогічних наук,
доцент кафедри ділової іноземної мови та міжнародної комунікації
Національного університету харчових технологій
ORCID: 0000-0003-0539-7249

У статті описано процес розроблення інтегрованих навчальних програм STEM-освіти для науково-педагогічних працівників медичних університетів. Увагу зосереджено на викликах, що стоять перед післядипломною медичною освітою України, як-от: загострення потреби в науково-педагогічних кадрах, які можуть вільно і доцільно інтегрувати знання, вміння, здобуті в процесі вивчення окремих дисциплін, застосувати їх на практиці та навчити цього здобувачів освіти (інтернів); потреба в підготовленні конкурентоспроможних кадрів, здатних генерувати нові ідеї, розробляти інноваційні продукти. Апелюючи до результатів анкетувань та інтерв'ю слухачів курсів підвищення кваліфікації при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, що проводилися протягом 2023 р. і охопили 240 респондентів, автори констатують нагальну потребу в розробленні й упровадженні інтегрованих програм курсів підвищення кваліфікації, де слухачі здобули би знання й уміння визначати мету, прогнозувати результати запровадження технологій STEM-освіти у вивченні конкретного навчального курсу, опанували б методи і прийоми інтеграції знань і вмінь задля досягнення визначеної мети. У дослідженні надано практичні рекомендації щодо розроблення та впровадження інтегрованих освітніх програм STEM-освіти для науково-педагогічних працівників медичних університетів. Ці рекомендації можуть бути корисними для викладачів, методистів та інших фахівців, які беруть участь у розробленні та реалізації освітніх програм.

У висновках підкреслено значення інтегрованих програм у формуванні цілісного й системного розуміння зв'язків між різними навчальними дисциплінами, що допомагатиме ефективніше використовувати знання й уміння на практиці під час розв'язання різних проблем, розвивати критичне мислення, креативність.

Ключові слова: розроблення освітніх програм, інтегрована освітня програма, STEM-освіта, науково-педагогічні працівники, підвищення кваліфікації, освітнє середовище, медична післядипломна освіта.

Violetta Ulishchenko, Valeriy Cheshuk, Andrii Ulishchenko. Innovative approaches to the development of integrated STEM education curricula for scientific and pedagogical workers

The article describes the process of developing integrated STEM education curricula for scientific and pedagogical staff of medical universities. The authors focus on the challenges facing postgraduate medical education in Ukraine: the acute need for scientific and pedagogical workers who can freely and expediently integrate the knowledge, skills acquired in the process of studying individual disciplines, apply them in practice and teach students (interns); the need to train competitive personnel capable of generating new ideas, developing innovative products. Appealing to the results of questionnaires and interviews of trainees of advanced training courses at the O.O. Bogomolets National Medical University, which were conducted in 2023 and covered 240 respondents, the authors state an urgent need to develop and implement integrated programs of advanced training courses where trainees would acquire the knowledge and ability to determine the goal, predict the results of the introduction of STEM-education technologies in the study of a specific educational course, would master the methods and techniques of integrating knowledge and skills in order to achieve the defined goal. The study provides practical recommendations for the development and implementation of integrated

STEM education curricula scientific and pedagogical staff of medical universities. These recommendations can be useful for teachers, methodologists and other professionals involved in the development and implementation of educational programs.

The Conclusions emphasize the importance of integrated educational programs in the formation of a holistic and systematic understanding of the connections between different academic disciplines, which will help to more effectively use knowledge and skills in practice when solving various problems, develop critical thinking, creativity.

Key words: curriculum development, integrated curriculum, STEM education, scientific and pedagogical workers, advanced training, educational environment, medical postgraduate education.

Вступ. Трансформаційні процеси в освіті України, що спрямовані на впровадження нових ефективних методик і технологій навчання, мають на меті забезпечення ринку праці компетентними і конкурентоздатними фахівцями, здатними до саморозвитку, самоосвіти, самовдосконалення. З огляду на те, що конкурентоздатність фахівця тлумачиться як його «відповідність вимогам роботодавця в даний період, через конкурентні (професійні та індивідуальні) переваги по відношенню до інших фахівців у певній галузі» [1] і передбачає сформованість комплексу особистісних якостей (критичного мислення, умінь працювати в команді, проактивності, гнучкості, адаптивності), вона має постійно перебувати в русі – удосконалюватися, збагачуватися знаннями й умінями, навичками використання нових технологій, реагувати на нові глобалізаційні виклики. Тобто фахівець, який не дбає про свій професійний розвиток, дуже швидко може втратити свою конкурентоздатність навіть за умови сформованих можливостей конкурувати на ринку праці.

Закон України «Про освіту» тлумачить професійний розвиток викладача як процес безперервного вдосконалення його фахових компетентностей, що триває впродовж усього періоду професійної діяльності і сприяє її покращенню [2]. Зрозуміло, що кожному фахівцю, аби залишатися затребуваним на ринку праці, важливо постійно вчитися, розвиватися та адаптуватися до нових потреб часу, працювати над удосконаленням своїх *hard skills* (практичних навичок), отриманих завдяки навчанню, накопиченню досвіду якісного виконання професійних завдань та *soft skills* (універсальних навичок), сформованість яких сигналізує про здатність людини ефективно комунікувати, працювати в команді, цінувати свою роботу та шанобливо ставитися до роботи колег. На цьому наголошують Jayshree Joshi (2020) [3], Amy Heine (2023) [4], Ю. Завалевський (2019) [5], Л. Сергєєва, Т. Стойчик. (2020) [6].

Сьогодні перед післядипломною медичною освітою України стоять потужні виклики, серед яких:

– загострення потреби в науково-педагогічних кадрах, які володіють не лише глибокими знаннями з окремих навчальних дисциплін, але вміють також їх інтегрувати, застосовувати на практиці та навчати цього здобувачів вищої освіти (інтернів);

– потреба в підготовленні конкурентоспроможних кадрів, які здатні генерувати нові ідеї, розробляти інноваційні продукти і таким чином сприяти технологічному розвитку суспільства.

Огляд літератури. У зведеному звіті щодо сформованості у фахівців навичок для досягнення високої конкурентоспроможності F. Frooy, S. Giguère, M. Meghnagi звернули увагу на перспективність інтеграційного навчання, зокрема на ефективність використання картографування нових можливостей роботи в різних професіях (Канада), розроблення кар'єрних кластерів і схем кар'єрних сходів (США) [7]. З кінця ХХ ст. у всьому світі спостерігається активна інтеграція знань із різних галузей науки, наприклад, мови і комп'ютерних технологій, біології, фізики, анатомії та технологій. На відміну від традиційного підходу інтеграційне навчання Mohammad Ayub Khan, Laurie Smith Law (2015) [8], Crawford, P., Fink, W. (2020) [9], Benjamin S. Selznick, Laura S. Dahl (2021) [10] визнають прогресивним видом набуття знань і вмінь з різних дисциплін, формування ціннісного ставлення, що сприяє кращому розумінню студентами складних наукових проблем, ефективному виконанню професійних задач і досягненню кар'єрних успіхів.

Mohammad Ayub Khan, Laurie Smith Law якості результатів освіти пов'язують з якістю методичного забезпечення, наголошуючи, що розроблення інтегрованої програми як «процесу і системи, науки та мистецтва» протягом тривалого часу через свою складність залишається глобальним викликом для всіх закладів вищої освіти. Якісна інтеграція навчальних дисциплін потребує залучення різноманітних методів – неформальних (відкрита дискусія, підготовка звіту, усна презентація, читання лекцій, мозковий штурм, рольова гра, спостереження, соціальна зустріч, інтерв'ю) і формальних, «більш систематичних» (навчання на основі кейсів, досліджень, коопера-

тивне, проєктне, проблемно-орієнтоване). Акцент на міждисциплінарній модальності, закладений у програмі та реалізований в аудиторії, допомагає здобувачам освіти сконцентруватися на професійних інтересах (дослідженнях, інноваціях, консалтингу, розвитку соціального лідерства, підприємництві тощо) й отримати бажані навчальні результати [8]. Форми навчання, запропоновані інтегрованою програмою, мають сприяти не лише академічним досягненням здобувача в стінах *alma mater*, а передбачати, проєктувати, плекати його подальший кар'єрний успіх. Тож методичний інструментарій, крім змістової частини, має виконувати надважливе значення для реалізації саме такого навчання [9].

Benjamin S. Selznick, Laura S. Dahl та співавтори (2021) також визнають, що центральне ядро інтегративного навчання становлять уже сформовані навички застосування, перенесення набутих знань і вмінь з одного контексту на інший, що дозволяє побачити теоретичний і практичний зв'язок інтеграцій та інновацій. Міждисциплінарні простори сприяють генеруванню нових ідей і рішень, а отже, являють собою дещо більше, ніж просто доповнення, розширення якогось навчального предмету. Дослідники припускають існування тісного зв'язку між стихійними інтеграційними навчальними звичками здобувачів освіти та їхніми намірами здійснювати синтез знань, особистісним зростанням та усвідомленням контексту за допомогою інновацій. Роль інтеграційного навчання та залучення інновацій вони вбачають у дидактичній підтримці, супроводі тих, хто навчається, має знання, когнітивні здібності і для кого важливе значення має стратегічний розвиток своїх ідей та особистісний прогрес [10].

Інтелектуально-творчий елемент (нові ідеї, судження, особливості застосування набутих знань у реальному середовищі тощо) James P. Barber (2020) називає родзинкою інтегрованого навчання. Апелюючи до звіту Національної академії наук, інженерії та медицини «Інтеграція гуманітарних наук і мистецтв з науками, інженерією та медициною у вищій освіті: гілки одного дерева», він зазначає: мало хто з учених зосереджується на дослідженні, що саме і як інтегрують студенти, що саме допомагає здобувачам освіти в процесі інтеграції (тобто як вони об'єднують інформацію). Разом із тим інтеграційні програми, що є в усіх закладах вищої освіти, використовують концепцію інтеграції лише як основу для організації змісту, не наповнюючи його достатньою практичною зорієнтованістю, адже в реаліях

освітнього процесу саме «студенти самостійно із самого початку справді практикують інтеграцію навчання; однак вони роблять це без нашої допомоги та визнання, якщо не всупереч нам». Серед ефективних прийомів екстраполяції знань і вмінь на нову навчальну (практичну) ситуацію вчений називає подолання дисонансів у розв'язанні проблемних питань через зіставлення різних (іноді діаметрально протилежних) точок зору на одну проблему [11].

Застосування будь-яких навчальних методів, прийомів і технологій у медицині не можливе без ґрунтовної рефлексії. Наприклад, симуляційний тренінг без розлогого і змістовного дебрифінгу, що потребує 2/3 навчального часу, не дасть вагомого результату. Не вважатиметься результативною участь у найкращому воркшопі, якщо після закінчення його практичної складової частини не відбуватиметься змістова рефлексія. Ми погоджуємося з думкою А. Іващенко про важливість професійної рефлексії, яка тлумачиться як «психологічний механізм професійного самовдосконалення через осмислення людиною можливостей власного «Я» з позиції фахівця та співвіднесення їх з вимогами обраної професії, завдяки чому стає можливим саморозвиток особистості як професіонала» [12, с. 53]. А тому завданнями викладача є надання допомоги здобувачам освіти розвивати вміння об'єктивно оцінювати набуту інформацію і використовувати її для свого професійного розвитку. Вважаємо, що інтегровані програми підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників обов'язково мають містити такий складник, як рефлексивне навчання, де акцент робитиметься на осмислюванні фахівцями глибини й актуальності своїх знань, умінь, практичних навичок, наявності прогалин, що потребують усунення, усвідомлення вектору саморозвитку себе як професіонала і як конкурентоздатного фахівця.

На тлі певної кількості досліджень особливостей розроблення інтегрованих програм для здобувачів освіти ЗВО є окремі, що зосереджуються на специфіці запровадження інноваційних підходів до розроблення інтегрованих освітніх програм STEM-освіти для науково-педагогічних працівників, наприклад, Н. Ющенко як ефективний методологічний підхід інтегрованого навчання пропонує проєктно-дослідницький – він передбачає виконання слухачами різнорівневих дидактичних, виховних і розвивальних завдань і сприяє набуттю (удосконаленню) певних знань і вмінь [13]. Вітенко І., Олексюк О., Кучер Л. зосереджують увагу на багатокомпонентній моделі форму-

вання STEM-компетенцій викладача – від обговорення проблеми, її розв’язання, роботи в команді, набуття цифрових навичок до заключної роботи з організаційною системою. Ураховуючи думки, висловлені викладачами – учасниками тренінгів, дослідники побудували матрицю SWOT-аналізу за критеріями – нормативне та ресурсне забезпечення, педагогічні кадри, освітні тенденції, де сильними сторонами впровадження STEM-освіти в Україні визнається розвинена нормативно-правова база і можливість викладачів удосконалювати свої знання та вміння, беручи участь у всеукраїнських та міжнародних STEM-проектах [14]. Автори спецкурсу «STEM-школа» з підвищення рівня професійних компетентностей педагогічних працівників – Н. Гущина та І. Василяшко – пропонують застосовувати STEM-проекти з наповненням кейсами, ситуаційними завданнями, сучасною цифровою наочністю, лайфхаками тощо [15]. Разом із тим досліджень, що обґрунтовували б ефективність широкого спектру інтеграції навчальних дисциплін, цифрових інновацій та ефективних методів навчання дорослих у післядипломній освіті, на жаль, не зафіксовано. Зрозуміло, що сучасна система підвищення кваліфікації не може залишатися статичною та одноманітною, оскільки її мета – задоволення професійних, особистісних потреб викладачів як замовників освітніх послуг. Це вимагає уваги до змісту освітніх програм, упровадження нових форм організації навчання на основі андрагогічних підходів, створення комфортного й ефективного освітнього середовища [16, с. 100].

Мета статті – презентація досвіду розроблення інтегрованої навчальної програми STEM-освіти для науково-педагогічних працівників медичних університетів, окреслення методичних рішень реалізації означеної програми. Матеріали дослідження включають аналіз наукової літератури з питань STEM-освіти, інтегрованих освітніх програм та особливостей організації професійного розвитку науково-педагогічних працівників.

Результати дослідження. Результати анкетувань та інтерв’ю слухачів курсів підвищення кваліфікації при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, що проводилися протягом 2023 р. і охопили 240 респондентів, дають підстави говорити про необхідність розроблення й упровадження інтегрованих програм курсів підвищення кваліфікації, де слухачі здобули би знання й уміння визначати мету, прогнозувати результати запровадження технологій STEM-освіти у вивченні конкретного навчаль-

ного курсу, опанували б методи і прийоми інтеграції знань і вмінь, здобутих у процесі вивчення різних дисциплін, задля досягнення визначеної мети. Такі програми мають сприяти формуванню цілісного й системного розуміння зв’язків між різними навчальними дисциплінами, що допомагатиме ефективніше використовувати знання й уміння на практиці, розвивати критичне мислення, творчість та навички розв’язання проблем (програми передбачають низку практичних завдань, що потребують пошуку і впровадження нестандартних рішень), швидко застосувати нові знання на практиці.

Останнім часом напрацьовуються способи інтеграції технологій STEM у вищу та післядипломну освіту у сфері охорони здоров’я (на рівні студентства, інтернів, лікарів – курсантів циклів тематичного удосконалення), наприклад:

- інтегровані освітні програми окремих фундаментальних дисциплін (наприклад, курс анатомії з елементами біомеханіки та інженерії);
- проектне навчання (виконання конкретного проекту, наприклад, розроблення комп’ютерної моделі біологічного процесу);
- проблемне навчання (передбачає активацію знань та вмінь, що стосуються різних дисциплін, наприклад, для розроблення плану лікування пацієнта з коморбідністю).

Приклади успішних практик впровадження інтегрованих освітніх програм STEM-освіти презентують Northeast Ohio Medical University, Carnegie Mellon University, University of Western Ontario, University of South Wales. Учасники програм «MED-STEM», «STEM-X», «I STEM», залучаючи знання, уміння і навички застосування технологій STEM-освіти практикуються розв’язувати складні фахові проблеми.

Активне застосування технологій STEM, окрім безперечно важливих позитивних моментів (підвищення навчальної мотивації, підвищення якості навчання, опанування інтегративних умінь і навичок, необхідних для медичної кар’єри тощо), є потужним викликом для закладу вищої освіти через потребу ефективного сучасного ресурсного забезпечення (новим обладнанням, soft, підготовкою та мотивуванням викладачів), змінами освітніх програм з акцентом на міждисциплінарному підході. У контексті роботи з педагогами вищої школи застосування інтегрованих освітніх програм STEM-освіти має важливе значення, оскільки вони орієнтують слухачів на теоретичну і практичну підготовку до самостійної роботи з навчальним матеріалом

дисципліни, яку вони викладають. Виділяємо такі основні принципи розроблення цих програм:

Відповідність сучасним потребам освіти у сфері охорони здоров'я, врахування останніх досягнень у STEM-галузях (комп'ютерна техніка включно зі штучним інтелектом (ШІ), інженерія тощо);

Практична орієнтація, що реалізується низкою міні-проектів, ситуаційних завдань, мозковими штурмами, симуляційними тренінгами тощо, які є вкрай важливими для застосування набутих знань, апробації сформованих умінь і навичок;

Інтеграція знань, умінь і навичок із різних STEM-дисциплін, що відповідає навчальній меті;

Тож родзинкою інтегрованих освітніх програм STEM-освіти вважаємо їх актуальність, практичну орієнтованість, міждисциплінарність.

Зважаючи на результати досліджень вітчизняних і зарубіжних науковців, орієнтуючись на власні дослідження, до ефективних методів навчання і форм організації освітнього процесу, що допомагають успішно реалізувати мету і завдання інтегрованої програми, відносимо такі:

– *проектне навчання* (у період курсової підготовки слухачів це може бути один або декілька взаємопов'язаних дослідницьких *міні-проектів*, що передбачають залучення 2–4 дисциплін для отримання переконливого навчального результату, налаштовують пройти шлях від спостереження і накопичення конкретних фактів, вивчення об'єкта (чи процесу) до висновків, обґрунтувань і подальшої презентації результатів);

– *проблемне навчання* (передбачає вирішення або ж обговорення реальних і життєво ймовірних проблем і ситуацій, окреслення шляхів і способів їх розв'язання за допомогою знань, умінь, набутих у процесі опанування своєї навчальної дисципліни та STEM-дисциплін). До проблемного навчання відносимо і роботу з кейсами, кейсовими завданнями (case studies), рольові ігри, симуляції (за допомогою навчальних манекенів, різного типу імітацій процесів та явищ, застосування VR, AR тощо);

– *телемедицина* (як сукупність методів і технологій навчання із застосуванням сучасних інформаційно-комунікаційних технологій у сфері охорони здоров'я – відеоконсультації, мобільні додатки для моніторингу здоров'я, прилади для дистанційної діагностики тощо);

– *рефлексивне навчання* (як метод самопізнання, аналізу своїх знань і вчинків, здобутого практичного досвіду; процес осмислення відпо-

відності навчальної мети до отриманих результатів, окреслення планів на майбутнє).

Процес підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця завжди вибудовувався з урахуванням новітніх методичних підходів та вимог до професійного розвитку викладачів. У цьому річизі хочемо презентувати авторську програму курсу підвищення кваліфікації «STEM-освіта в медицині: інтеграція та інноваційні практики» (2023 р., автори – В.В. Уліщенко, В.Є. Чешук). Опора на інтерсуб'єктність, інтерактивність у даній програмі передбачає активне залучення науково-педагогічних працівників до процесу забезпечення якості освітніх послуг, гнучке використання інноваційних технологій, форм і методів навчання, повагу до різноманітності здобувачів та їхніх очікувань від професійного розвитку, дотримання принципів відкритості та партнерства, академічної доброчесності. *Мета програми* – набуття нових та/або вдосконалення раніше набутих компетентностей у межах професійної діяльності; підготовка науково-педагогічних працівників (НПР) медичних ЗВО до розроблення та впровадження інтегрованих освітніх програм STEM-освіти; ознайомлення з інноваційними практиками та методами навчання STEM у медицині, розвиток навичок проєктування та впровадження STEM-курсів та модулів в освіту у сфері охорони здоров'я. Загальний обсяг годин за програмою – 60 (2 кредити ЕКТС). *Завдання курсу* полягають у формуванні уявлень викладачів про можливості інтеграції знань, умінь, навичок, що здобуваються в процесі вивчення STEM-дисциплін, у контексті виконання навчального плану підготовки майбутнього медичного працівника; ознайомленні з основами STEM-освіти та її значущістю для медичної галузі; формуванні знань і вмінь вибирати ракурси доцільної інтеграції, застосовувати технології STEM для створення у здобувачів освіти (інтернів тощо) багатовимірного уявлення про об'єкт дослідження; розвитку навичок проєктування та впровадження STEM-курсів і модулів в освіту у сфері охорони здоров'я; ознайомленні з ресурсами та інструментами для підтримки STEM-освіти в медичних університетах.

Освітній матеріал інтегрованої програми об'єднано в три змістові модулі, кожний з яких має теоретичний, практичний та дослідний складники. Деталізуємо особливості кожного з них.

Модуль 1 (теоретичний, тривалістю 16 годин) «Вступ до технологій STEM-освіти в медицині»

передбачає ознайомлення викладачів зі STEM-освітою, технологіями її реалізації, значенням для медичної галузі, трендами розвитку та складається з чотирьох змістових компонентів: *1.1. Теоретичні основи STEM-освіти* (Історія та основні принципи STEM-освіти. Інтеграція та інновація в навчанні). *1.2. Значення STEM-освіти для підготовки майбутніх працівників системи охорони здоров'я* (Роль STEM-компетенцій у сучасній медицині. Переваги, виклики та можливості інтеграції STEM у медичну освіту). *1.3. Тренди розвитку STEM-освіти в медицині* (Нові технології та методи навчання в STEM-освіті. Міжнародний досвід впровадження STEM-освіти в медичних університетах). *1.4. Етичні аспекти STEM-освіти в медицині* (Етичні принципи досліджень та розробок у медицині. Відповідальне використання штучного інтелекту та інших технологій у медицині. Захист конфіденційності пацієнтів та етичні міркування щодо використання даних).

Незважаючи на, здавалося би, певне теоретичне переважання цього модуля, його реалізація передбачає широкий спектр активних методів навчання – проблемні міні-лекції з презентаціями та візуалізаціями, мозкові штурми, ситуаційні завдання, міні-дискусії, групові та індивідуальні вправи-дослідження та вправи-візуалізації. Виконуючи низку різних дидактичних завдань, поєднуючи висновки (колективні, рефлексивні), слухачі набувають чіткого розуміння концепції STEM-освіти, її значення для медицини, розуміють основні принципи та актуальні тренди розвитку STEM у медицині та можуть обговорювати етичні аспекти цієї сфери. Цей модуль (залежно від підготовленості групи, особливостей її сприйняття новітніх технологій) можна доповнювати лекціями, відеоматеріалами від зарубіжних експертів з медичної STEM-освіти (наприклад, для ознайомлення та обговорення пропонуємо такий ресурс: <https://science.education.nih.gov/>, <https://www.siemens-healthineers.com/perspectives/empowering-stem-education>).

Модуль 2 (практико-орієнтований, тривалістю 22 години) «*Інноваційні методи та практики навчання STEM у медицині*» передбачає знайомство викладачів з інноваційними методами та практиками навчання STEM, що є цікавими та ефективними для використання в медичній освіті та має такі змістові компоненти: *2.1. Проблемне навчання та проєктні методи* (Особливості розроблення проблемних завдань та проєктів для навчання STEM у медицині. Використання проблемного навчання та проєктних методів для роз-

витку критичного мислення, навичок вирішення проблем та командної роботи у здобувачів вищої освіти). *2.2. Використання симуляцій та віртуальної реальності* (Типи симуляцій та віртуальних середовищ, що використовуються в STEM-освіті. Переваги використання симуляцій та віртуальної реальності для навчання STEM у медицині. Розроблення та впровадження симуляційних і віртуальних навчальних модулів). *2.3. Гейміфікація та дискусії в STEM-освіті* (Залучення гейміфікації у STEM-освіті. Організація та проведення ефективних дискусій на теми STEM). *2.4. Інтеграція STEM-освіти з клінічною практикою* (Розроблення навчальних модулів, що інтегрують STEM-знання з клінічними навичками. Використання методів навчання, орієнтованих на пацієнта). *2.5. Використання цифрових технологій для підтримки навчання STEM* (Онлайн-ресурси та платформи для STEM-освіти. Використання соціальних мереж та інших цифрових інструментів для співпраці та спілкування у STEM-освіті).

Для реалізації завдань цього модуля пропонуємо широко використовувати доцільні для виконання визначеного завдання методи візуалізації – презентації, відео, використання окулярів віртуальної реальності, можливостей доповненої реальності (AR), різних навчальних симуляторів і манекенів. Цей модуль потребуватиме від слухачів ретельного аналізу програми одного зі своїх навчальних курсів з метою визначити подальші доцільні інтеграції зі STEM-дисциплінами (коло дисциплін окреслює слухач). Результати такого аналізу потребуватимуть обґрунтувань і, за можливості, візуального супроводу.

Під час роботи над другим модулем пріоритет надається проблемним міні-лекціям з презентаціями та візуалізаціями, практичним заняттям (груповим та індивідуальним), дослідницьким міні-проєктам, міні-дискусіям, симуляційним тренінгам, вирішенню ситуаційних (кейсових) завдань і роботі з рефлексивним щоденником слухача. У цьому модулі пропонуємо (за наявності часу) посилити акцент на таких практичних заняттях, де викладачі можуть самі випробувати різні інноваційні методи навчання, попрацювати з електронними ресурсами: <https://www.simcenter.org/>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141921/>.

Модуль 3 (практико-орієнтований, тривалістю 22 години) «*Розроблення та впровадження STEM-курсів та модулів у медичну освіту*» передбачає набуття слухачами вмінь самостійно розробляти програму STEM-модуля, що відповідає

цілям навчання та компетенціям; умінь вибрати та використовувати різноманітні методи та інструменти навчання, оцінювати його ефективність. Цей модуль має таке змістове наповнення:

3.1. Визначення цілей навчання та компетенцій (Використання таксономії Блума для формулювання чітких і вимірюваних цілей навчання. Визначення компетенцій, над формуванням яких працюватимемо. Урахування потреб та очікувань здобувачів вищої освіти під час визначення цілей навчання та компетенцій). **3.2. Розроблення освітньої програми** (Структура програми STEM-модуля. Вибір та послідовність тем, розподіл навчального часу). **3.3. Методи та інструменти навчання** (Відповідність методів та інструментів навчання цілям навчання та компетенціям. Ефективні методи та інструменти навчання майбутніх медиків). **3.4. Оцінювання ефективності навчання** (Розроблення методів й інструментів оцінювання знань, умінь, практичних навичок. Формативне та сумативне оцінювання для відстеження прогресу здобувачів вищої освіти). **3.5. Управління ресурсами та співпраця з іншими викладачами** (Планування та використання ресурсів для STEM-модуля. Співпраця з іншими викладачами та фахівцями для розроблення та впровадження STEM-освіти).

Для реалізації завдань модуля пропонуємо застосовувати міні-лекції з візуалізацією, групу роботу над розв'язанням проблеми з подальшим обґрунтуванням висновків, симуляційний тренінг (з манекенами, симуляторами, VR, AR, ШІ), дослідницький міні-проект, роботу з рефлексивним щоденником слухача. Звісно, частина часу перекриватиметься самостійною роботою (її не було враховано), на яку відведено 22 години.

Навчання за програмою також передбачає іспит у вигляді виконання тесту, що містить різні форми тестових завдань, підготовку програми STEM-модуля в контексті навчальної дисципліни, яку викладає слухач (слухачка) та вхідного-вихідного анкетування.

Висновки. Дослідження інноваційних підходів до розроблення інтегрованих освітніх програм STEM-освіти показало їх актуальність і потребу на ринку післядипломної освіти. Для того щоб активно і грамотно застосовувати інтеграцію, поєднуючи навчальні предмети з можливостями STEM, мають бути вдосконалені освітні програми курсів з акцентом на таку інтеграцію; викладачі мають усвідомити особливості, широту й доцільність контексту інтеграції, кореляцію з навчальним часом, запланованим на вивчення теми, вихід на запланований результат. Інтеграція заради інтеграції сьогодні нікому не цікава, оскільки працюємо на результат – компетентний і конкурентоспроможний фахівець, компетентний і конкурентоспроможний викладач, який здатний підготувати такого фахівця.

Освітні інтеграційні програми також мають сприяти формуванню цілісного й системного розуміння зв'язків між різними навчальними дисциплінами, що допомагатиме ефективніше використовувати знання й уміння на практиці, розвивати критичне мислення, творчість і навички розв'язання проблем, швидко застосовувати нові знання.

Наступні дослідження плануємо присвятити специфіці встановлення взаємодії між теоретичним і практичним блоками програми, установленню зв'язків на міждисциплінарному рівні для їх подальшої реалізації у фаховій сфері.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стойчик Т.І. Конкурентоздатність фахівця професійного навчального закладу: проблеми і перспективи. URL: https://lib.iitta.gov.ua/720563/1/Paper_Stoychik.pdfhttps://lib.iitta.gov.ua/720563/1/Paper_Stoychik.pdf.
2. Про освіту: Закон України від 05 вересня 2017 р. № 2145-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2145-19#Text>.
3. Jayshree Joshi. Health Care Profession and Soft Skills. *Journal on Dental Education Technology*. URL: <https://vspmd-crc.edu.in/wp-content/uploads/2020/07/Review.pdf>.
4. Amy Heine. Soft Skills in the Workplace to Give You a Competitive Edge. *Indeed Career Guide. Editor's pick*. July 14, 2023. URL: <https://www.indeed.com/career-advice/career-development/soft-skills-in-the-workplace>.
5. Завалевський Ю. Формування конкурентоспроможності майбутнього фахівця сфери послуг. *Освітній простір України*. 2019. Т. 17. с. 236–244. DOI: <https://doi.org/10.15330/esu.17.236-244>.
6. Сергеева, Л.М., Стойчик, Т.І. Конкурентоздатність як умова професійного становлення фахівців: монографія. Дніпро: Журфонд, 2020. 181 с. С. 11.
7. Froy F., Giguère S., Meghnagi M. Skills for Competitiveness. A Synthesis Report. *OECD*. 2012. URL: <https://www.oecd.org/cfe/leed/skills%20for%20competitiveness%20synthesis%20final.pdf>
8. Mohammad Ayub Khan, Laurie Smith Law. An Integrative Approach to Curriculum Development in Higher Education in the USA. *A Theoretical Framework International Education Studies*. 8(3) February, 2015. DOI:10.5539/ies.v8n3p66.

9. Crawford, P., & Fink, W. From academia to the workforce: Critical growth areas for students today. Association of Public & Land Grant Universities. URL: <https://www.aplu.org/library/from-academia-to-the-workforce-critical-growth-areas-for-students-today/file>.
10. Benjamin S. Selznick, Laura S. Dahl, Ethan Youngerman, Matthew J. Equitably Linking Integrative Learning and Students' Innovation Capacities. *Innovative Higher Education*. 2021. 47(1). 1–21. <https://doi.org/10.1007/s10755-021-09570-w>.
11. Barber James P. Facilitating the integration of learning : five research-based practices to help college students connect learning across disciplines and lived experience / James P. Barber ; foreword by Kate McConnell. Description: Sterling, Virginia : Stylus. URL: https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9781000972344_A47195247/preview-9781000972344_A47195247.pdf.
12. Іващенко А.І. Професійна рефлексія як механізм саморозвитку майбутніх психологів : дис. ... канд. псих. наук : 19.00.07 / Нац. пед. ун-т імені М.П. Драгоманова. Київ, 2020. 248 с.
13. Ющенко Н. Підготовка педагога до впровадження STEM-освіти та реалізації STEM-проектів. URL: https://ocpo.sumy.ua/files/Novini/2019/03/internet-konferencija/Sekcija_4.pdf.
14. Вітенко І.М., Олексюк О.Р., Кучер Л.А. Реалізація концепції STEM-освіти в системі підвищення кваліфікації педагогічних працівників. URL: https://www.researchgate.net/publication/366824901_realizacia_koncepcii_stem-osviti_v_sistemi_pidvisenna_kvalifikacii_pedagogicnih_pracivnikov
15. Гущина Н., Василяшко І. Професійний розвиток педагогічних працівників: навчальна програма спецкурсу «STEM-школа». URL: http://yakistosviti.com.ua/userfiles/image/2022_Zbirnyk_STEM-school.pdf.
16. Сидоренко В.В. Безперервний професійний розвиток педагога Нової української школи в умовах формальної і неформальної освіти. *Психолого-педагогічний супровід професійної підготовки та підвищення кваліфікації фахівців в умовах трансформації освіти : зб. матеріалів III Все-укр. наук.-практ. конф. (з міжнародною участю)*, м. Київ, 25 трав. 2018 р. Київ, 2018. URL: https://lib.iitta.gov.ua/710780/1/Тези_Сидоренко_травень.pdf.

REFERENCES

1. Stoychik, T. I. (2019). Konkurentozdatnist fakhivtsia profesiinoho navchalnoho zakladu: problemy i perspektyvy [Competitiveness of a professional educational institution specialist: problems and prospects] [Electronic resource. – Access mode: https://lib.iitta.gov.ua/720563/1/Paper_Stoychik.pdf
2. Pro osvitu: Zakon Ukrainy vid 05 veresnia 2017 No2145-VIII [On Education: Law of Ukraine No. 2145-VIII of September 5, 2017] [Electronic resource]. – Access mode: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2145-19#Text>
3. Joshi, J. (2020). Health Care Profession and Soft Skills/ Journal on Dental Education Technology. [Electronic resource]. – Access mode: <https://vsprmdrc.edu.in/wp-content/uploads/2020/07/Review.pdf>
4. Heine, A. (2023). Soft Skills in the Workplace to Give You a Competitive Edge. Indeed Career Guide. Editor's pick. July 14, 2023. [Electronic resource] – Access mode: <https://www.indeed.com/career-advice/career-development/soft-skills-in-the-workplace>
5. Zavalevskiy, Yu. (2019). Formuvannia konkurentospromozhnosti maibutnoho fakhivtsia sfery posluh [Formation of competitiveness of the future specialist in the service sector]. *Osvitnii prostir Ukrainy*. Vol. 17 (2019) pp. 236–244. DOI: <https://doi.org/10.15330/esu.17.236-244>
6. Sergeeva, L. M., & Stoychik, T. I. (2020). Konkurentozdatnist yak umova profesiinoho stanovlennia fakhivtsiv [Competitiveness as a condition for the professional development of specialists]: monograph/ L. M., Sergeeva, T. I. Stoychik, Dnipro: Zhurfond, 2020. 181 p.
7. Froy, F., Giguère, S., & Meghnagi, M. (2012). Skills for Competitiveness. A Synthesis Report. OECD. [Electronic resource] – Access mode: <https://www.oecd.org/cfe/leed/skills%20for%20competitiveness%20synthesis%20final.pdf>
8. Khan, M. A., & Law, L. S. (2015). An Integrative Approach to Curriculum Development in Higher Education in the USA: A Theoretical Framework. *International Education Studies*, 8(3), 66. DOI:10.5539/ies.v8n3p66
9. Crawford, P., & Fink, W. (2020). From academia to the workforce: Critical growth areas for students today. Association of Public & Land Grant Universities. [Electronic resource] – Access mode: <https://www.aplu.org/library/from-academia-to-the-workforce-critical-growth-areas-for-students-today/file>
10. Selznick, B. S., Dahl, L. S., Youngerman, E., & Mayhew, M. J. (2021). Equitably Linking Integrative Learning and Students' Innovation Capacities. *Innovative Higher Education*, 47(1), 1–21. DOI:10.1007/s10755-021-09570-w
11. Barber, J. P. (2020). Facilitating the integration of learning: five research-based practices to help college students connect learning across disciplines and lived experience. Sterling, Virginia: Stylus. [Electronic resource] – Access mode: https://api.pageplace.de/preview/DT0400.9781000972344_A47195247/preview-9781000972344_A47195247.pdf
12. Ivashchenko, A. I. (2020). Profesiina refleksiiia yak mekhanizm samorozvytku maibutnikh psykholohiv [Professional reflection as a mechanism of self-development of future psychologists]: diss. ... cand. psychol. sciences: 19.00.07 / Nat. ped. un-t im. M. P. Drahomanova. Kyiv, 248 p.
13. Yushchenko, N. (2019). Pidhotovka pedahoha do vprovadzhennia STEM-osvity ta realizatsii STEM-proiektiv [Training a teacher to implement STEM education and implement STEM projects] [Electronic resource] – Access mode: https://ocpo.sumy.ua/files/Novini/2019/03/internet-konferencija/Sekcija_4.pdf
14. Vitenko, I. M., Oleksiuk, O. R., & Kucher, L. A. (2020). Realizatsiia kontseptsii STEM-osvity v systemi pidvyshchennia kvalifikatsii pedahohichnykh pratsivnykiv [Implementation of the STEM education concept in the system of advanced training of pedagogical workers] [Electronic resource] – Access mode: https://www.researchgate.net/publication/366824901_realizacia_koncepcii_stem-osviti_v_sistemi_pidvisenna_kvalifikacii_pedagogicnih_pracivnikov

15. Hushchyna, N., & Vasylenko, I. (2022). Profesiyni rozvytok pedahohichnykh pratsivnykiv: navchalna prohrama spetskursu «STEM-shkola» [Professional development of pedagogical workers: curriculum of the special course "STEM school"]. [Electronic resource] – Access mode: <http://yakistosviti.com.ua/uk/web-stem-shkola-2021>.

16. Sydorenko, V. V. (2018). Bezperervnyi profesiyni rozvytok pedahoha Novoi ukrainskoi shkoly v umovakh formalnoi i neformalnoi osvity. Psykholoho-pedahohichniy suprovid profesiinoi pidhotovky ta pidvyshchennia kvalifikatsii fakhivtsiv v umovakh transformatsii osvity [Continuous professional development of a teacher of the New Ukrainian School in the context of formal and informal education. Psychological and pedagogical support of professional training and advanced training of specialists in the context of educational transformation]: collection of materials of the III All-Ukrainian scientific and practical conference (with international participation), Kyiv, May 25, 2018. Kyiv, 2018. URL: <https://itta.org.ua/nasha-komanda/>.

УДК 616.89-008.454:61-051]-036(477.74-25)

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.34>

ВИЗНАЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЛІКАРІВ ОДЕСИ

Хацько Вікторія Едуардівна,

кандидат медичних наук,

доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії

Одеського національного медичного університету

ORCID: 0009-0002-7338-9902

Цушко Ілона Олександрівна,

кандидат медичних наук,

асистент кафедри загальної стоматології

Одеського національного медичного університету

ORCID: 0000-0001-6922-4094

Лагода Дар'я Олександрівна,

доктор філософії з медицини (PhD),

доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії

Одеського національного медичного університету

ORCID: 0000-0003-0783-6225

Лікарі вразливі до ментальних розладів, таких як тривога та депресія, через вплив високого рівня професійного стресу. Несприятливий психічний стан лікарів може перешкоджати їхній професійній діяльності та вплинути на якість наданої медичної допомоги. Ці проблеми неминуче негативно вплинуть на здоров'я пацієнтів. Тому інтерес до психологічного благополуччя лікарів останнім часом зріс, що вимагає подальших досліджень щодо факторів, які впливають на психічне здоров'я лікарів. Перший звіт про опитування дав докази впливу війни на психічне здоров'я українського населення станом на березень 2022 року, коли дослідники повідомили, що 53% дорослих українців відчували серйозні психічні розлади, 54% – тривогу та 47% – депресію. Мета нашого дослідження – провести скринінгові опитування серед лікарів України, щоб оцінити поширеність тривоги та депресії станом на грудень 2023 року. Нами було опитано 56 лікарів, які відвідали офлайн-захід в Одесі. Лікарям були надані анонімні анкетування щодо скринінгу тривожно-депресивних розладів, а саме: опитувальник з депресії (PHQ-9), опитувальник з ТР (GAD-7) та шкала фобій IAPT. Серед опитаних були лікарі первинної та вторинної ланки. Найбільше було лікарів загальної практики сімейної медицини (n=16; 28,57%), ендокринологів (n=11; 19,64%), кардіологів (n=9; 16,07%) та лікарів-педіатрів (n=8; 14,29%). Більшість, а саме 36 (64,29%) респондентів, вважали, що не мають ТР або ДР. 12 лікарів Одещини не мали депресії, 26 лікарів скринінгово мали депресивний розлад легкого ступеня. Більшість лікарів мали мінімальні або помірні прояви тривожного розладу, а саме 20 (35,71%) та 22 (39,29%) лікарів відповідно. Більш значні прояви тривоги мали 8 та 6 лікарів відповідно. Ми не виявили взаємозв'язку між кількістю опитуваних та тяжкістю проявів тривоги та депресії, які будуть пов'язані зі статтю, віком чи лікарською спеціальністю. Лікарі мали фобії у тих чи інших проявах, а саме 18 лікарів безумовно уникали ситуацій, які б мали тригерний фактор, а 10 та 16 помітно або завжди б уникали таких ситуацій. Лікарі різних спеціальностей повинні мати навички самопомоги у боротьбі зі стресом задля профілактики тривожно-депресивних розладів та емоційного вигорання.

Ключові слова: ментальні розлади, тривога, депресія, фобії, війна, лікарі.

Viktoriia Khatsko, Iona Tsyshko, Daria Lahoda. Determination of the prevalence of anxiety-depressive disorders among doctors in Odesa

Physicians are vulnerable to mental disorders such as anxiety and depression due to high levels of occupational stress. An unfavourable mental state of doctors can interfere with their professional activities and affect the quality of medical care. These problems will inevitably have a negative impact on the health of patients. Therefore, interest in the psychological well-being of doctors has recently increased, which calls for further research into the factors that affect doctors' mental health. The first survey report provided evidence of the impact of the war on the mental health of the Ukrainian population as of March 2022, when researchers reported that 53% of Ukrainian adults experienced serious mental disorders, 54% experienced anxiety and 47% experienced depression. The aim of our study was to conduct screening surveys among Ukrainian doctors to assess the prevalence of anxiety and depression as of December 2023. We interviewed 56 doctors who attended an offline event in Odesa. The doctors were given anonymous questionnaires for screening anxiety and depressive disorders, namely the Depression Questionnaire (PHQ-9), the GAD-7, and the IAPT

Phobia Scale. The respondents included primary and secondary care physicians. Most of them were general practitioners (n=16; 28.57%), endocrinologists (n=11; 19.64%), cardiologists (n=9; 16.07%), and pediatricians (n=8; 14.29%). The vast majority of respondents, namely 36 (64.29%), believed that they did not have a TR or CR. 12 doctors in Odesa region did not have depression, 26 doctors were screened for mild depressive disorder. The majority of doctors had minimal or moderate manifestations of anxiety disorder; namely 20 (35.71%) and 22 (39.29%) doctors, respectively. More significant manifestations of anxiety were observed in 8 and 6 doctors, respectively. We did not find any correlation between the number of respondents and the severity of anxiety and depression manifestations associated with gender, age, or medical speciality. The doctors had phobias in various manifestations, namely 18 doctors definitely avoided situations that would have a trigger factor; and 10 and 16 doctors would noticeably or always avoid such situations. Doctors of different specialties should have self-help skills in dealing with stress to prevent anxiety and depressive disorders and emotional burnout.

Key words: mental disorders, anxiety, depression, phobias, violence, doctors.

Вступ. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 4% населення світу станом на зараз відчувають тривожний розлад (ТР) [1]. У 2019 році 301 мільйон людей у світі мали ТР, що робить його найпоширенішими серед усіх психічних розладів. Незважаючи на те, що наявні високоефективні методи лікування тривожних розладів, лише приблизно 1 з 4 людей, які цього потребують (27,6%), отримують лікування [2].

Дані ВООЗ щодо депресивного розладу (ДР) такі: приблизно 3,8% населення відчуває депресію, у тому числі 5% дорослих (4% серед чоловіків та 6% серед жінок), і 5,7% дорослих старше 60 років. Приблизно 280 мільйонів людей у світі страждають на ДР [3]. Депресія приблизно на 50% частіше трапляється серед жінок, ніж серед чоловіків. У всьому світі більше 10% вагітних жінок та жінок, які щойно народили, відчувають ДР [4]. Щороку через самогубство помирає понад 700 000 людей. Суїцид є четвертою основною причиною смерті серед 15–29-річних.

Наявні ефективні методи лікування психічних розладів, понад 75% людей у країнах із низьким і середнім рівнями доходу не отримують лікування ДР [5]. Перешкоди для ефективної допомоги включають відсутність інвестицій у психіатричну допомогу, відсутність навчених постачальників медичних послуг та соціальну стигму, пов'язану з психічними розладами.

Лікарі вразливі до ментальних розладів, таких як тривога та депресія, через вплив високого рівня професійного стресу [6; 7]. Несприятливий психічний стан лікарів може перешкоджати їхній професійній діяльності та вплинути на якість наданої медичної допомоги [8–10]. Ці проблеми неминуче негативно вплинуть на здоров'я пацієнтів [11; 12]. Тому інтерес до психологічного благополуччя лікарів останнім часом зріс, що вимагає подальших досліджень щодо факторів, які впливають на психічне здоров'я лікарів [13].

На сьогодні ми маємо низку закордонних публікацій щодо поширеності ТР та ДР серед лікарів. Тож наведемо декілька з них: поширеність симптомів депресії серед лікарів коливається від 10% до 15% у США, Великобританії, Норвегії та Японії [14–19]. Дослідження, проведене у Китаї, показало, що 25,67% лікарів мали симптоми тривоги, 28,13% – симптоми депресії, а 19,01% – симптоми як тривоги, так і депресії [20].

Науковці всього світу досліджували пандемію COVID-19 як фактор, який ускладнює та збільшує популяцію лікарів із ТР та ДР. Проте на сьогодні в Україні є більш загрозливий фактор щодо розвитку тривоги та депресії, а саме повномасштабна війна.

Перший звіт про опитування надав докази впливу війни на психічне здоров'я українського населення станом на березень 2022 року, коли дослідники повідомили, що 53% дорослих українців відчували серйозні психічні розлади, 54% – тривогу та 47% – депресію [21]. Станом на травень–серпень 2022 року дослідники повідомили про симптоми тривоги у 51% дорослих українців, депресію – у 23% і сильний дистрес – у 41% [22].

Тож, зважаючи на перераховані вище фактори, **метою нашого дослідження було** проведення скринінгового опитування серед лікарів України, щоб оцінити поширеність тривоги та депресії станом на грудень 2023 року.

Методи дослідження. Нами було опитано 56 лікарів, які відвідали офлайн-захід в Одесі. Лікарям були надані анонімні анкетування щодо скринінгу тривожно-депресивних розладів, а саме: опитувальник з депресії (PHQ-9), опитувальник з ТР (GAD-7) та шкала фобій IAPT.

PHQ-9 включає 9 пунктів, які вимагають відповідей від 0 (зовсім не) до 3 (майже щодня), щоб оцінити появу симптомів депресії протягом останніх двох тижнів. Він містить 8 пунктів про симптоми депресії та 1 зосереджений на суїцидальних думках. Загальна кількість балів коливається від 0 до 27, з опублікованими пороговими значеннями,

доступними для класифікації тягаря симптомів депресії [26]. Пороговий бал 10 або вище вважається «легкою» депресією, 15 або вище – вказує на «помірну» депресію, а 20 або вище – на «важку» депресію. Пороговий бал 15 або більше зазвичай використовується в клінічних умовах як потенційний діагностичний показник.

GAD-7 є також модулем Шкали IAPT, що розроблялася для діагностування генералізованого тривожного розладу (ГТР) [24]. GAD-7 містить сім пунктів, які вимірюють ступінь враженості різних ознак GAD відповідно до повідомлених категорій відповіді з присвоєними балами. До пунктів GAD-7 належать: 1) нервозність; 2) неможливість перестати турбуватися; 3) надмірне занепокоєння; 4) неспокій; 5) труднощі в розслабленні; 6) легке роздратування; і 7) страх перед чимось жахливим. Сім запитань мають чотири варіанти відповідей: «жодного разу» (0б), «кілька днів» (1б), «більше тижня» (2б), «майже щодня» (3б).

Оцінка позначається загальним балом, який є сумою балів семи пунктів. Загальна сума балів по чотирьох запитаннях вважається показником шкали GAD-7 і може коливатись у проміжку 0–21 бал. Рівень тривожності визначається за такою класифікацією:

- 1) 0–4 – мінімальний;
- 2) 5–9 – помірний;
- 3) 10–14 – середній;
- 4) 15–21 – високий.

Нормативні дані дозволяють користувачам GAD-7 визначити, чи є показник тривожності у людини за останні 2 тижні нормальним, м'яко, помірно чи сильно підвищеним. GAD-7 є дійсним та ефективним інструментом для скринінгу на GAD та оцінки його тяжкості в клінічній практиці та дослідженнях.

Шкала фобій IAPT використовується для виявлення типів тривоги, що не охоплюються GAD-7, зокрема, соціальної фобії, агорафобії та специфічних фобій [27].

Обробка даних проводилась за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Обробка даних здійснювалась за допомогою ліцензованого програмного забезпечення Microsoft Excel 2022.

Результати дослідження. У дослідженні було проведено анонімне опитування 56 лікарів щодо скринінгової оцінки наявності тривожно-депресивних розладів та фобій. Серед опитаних були лікарів первинної та вторинної ланки. Найбільше було лікарів загальної практики сімейної медицини (n=16; 28,57%), ендокринологів (n=11;

19,64%), кардіологів (n=9; 16,07%) та лікарів-педіатрів (n=8; 14,29%).

Цікавим моментом є те, що перед анкетуванням лікарів питали, чи, на їхню думку, вони мають тривогу, депресію чи фобію. Так, ми отримали цікаві результати, що більшість, а саме 36 (64,29%) респондентів, вважали, що не мають ТР або ДР. Більшість лікарів, які відзначали у себе ментальні розлади, були жінки, а саме 12 опитаних.

Щодо запропонованих нами опитувальників ми мали такі результати. Опитувальник PHQ-9 (рис. 1).

На рисунку 1 видно відсоткове співвідношення того чи іншого ступеня проявів депресії згідно з опитувальником PHQ-9 серед лікарів Одещини. Якщо говорити про більш точні цифри поширеності ДР, то ми отримаємо такі дані: 12 лікарів Одещини не мали ДР, 26 лікарів скринінгово мали ДР легкого ступеня, 8 та 8 мали ДР помірного та вираженого ступеня відповідно та лише 2 лікарі мали ДР важкого ступеня.

Окрім встановлення поширеності ДР, ми також скринінгово оцінювали наявність ТР у лікарів. Як вказано у дизайні дослідження, ми проводили таку оцінку за допомогою опитувальника GAD-7. Результати наведено на рисунку 2.

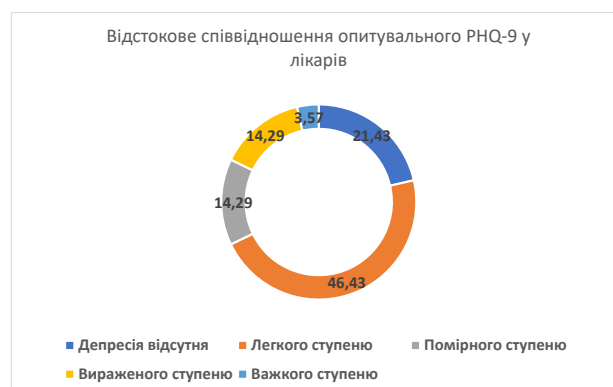


Рис. 1. Дані опитувальника PHQ-9 серед лікарів Одещини

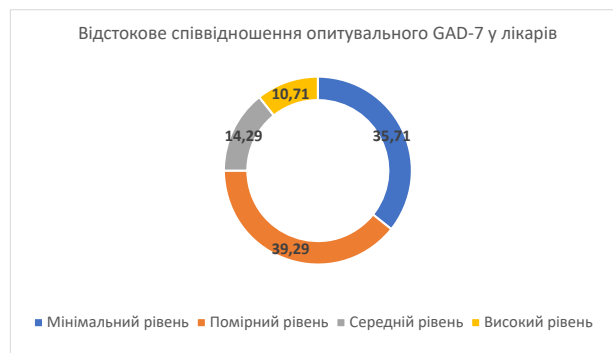


Рис. 2. Дані опитувальника GAD-7 серед лікарів Одещини

На рисунку 2 видно, що більшість лікарів мали мінімальні або помірні прояви ТР, а саме 20 (35,71%) та 22 (39,29%) лікарі відповідно. Більш значні прояви ТР мали 8 та 6 лікарів відповідно.

Ми не виявили взаємозв'язку між кількістю опитуваних та тяжкістю проявів тривоги та депресії, які будуть пов'язані зі статтю, віком чи лікарською спеціальністю.

Менш досліджуваним та обговорюваним серед лікарів України є опитувальник Шкали фобій ІАРТ. Тож у нашому дослідженні ми включили такий опитувальник разом із GAD-7 та PHQ-9 як компонент скринінгу ментальних розладів. Результати наведено у таблиці 1.

Як видно з таблиці, більшість лікарів мали фобії у тих чи інших проявах, а саме 18 лікарів

Таблиця 1

Дані шкали фобій ІАРТ серед лікарів Одещини

0	1	2	3	4	5	6	7	8
Не унікалим		Дещо унікалим		Безумовно унікалим		Помітно унікалим		Завжди унікалим
4 (7,14%)		8 (14,29%)		18 (32,14%)		10 (17,86%)		16 (28,57%)
1	Соціальні ситуації через страх бути засоромленим або висміяним							
2	Певні ситуації через страх панічних атак або інших тривожних симптомів (таких як втрата контролю над сечовим міхуром, блювання або запаморочення)							
3	Певні ситуації через страх окремих об'єктів або видів діяльності (наприклад: тварин, висоти, побачити кров, перебувати у замкнутому просторі, водіння або переліт тощо)							

безумовно уникали ситуацій, які б мали триггерний фактор, а 10 та 16 помітно або завжди б уникали таких ситуацій.

Як було вказано вище, це опитування проводилось у рамках офлайн-конференції, впродовж якої ми торкалися різних питань щодо самопомогі згідно з програмою mhGAP (програма дій із подолання прогалин у сфері психічного здоров'я ВООЗ). Нами було наголошено, що лікарі повинні мати навички щодо самопомогі та допомоги пацієнтам за необхідності.

Тож, підбиваючи підсумки, ми отримали дані щодо поширеності тривоги та депресії серед ліка-

рів Одеси станом на грудень 2023 року. Так, нами було визначено, що:

- більшість лікарів мають ТР або ДР, часто прояви цих ментальних розладів разом;
- не було виявлено взаємозв'язку між тяжкістю проявів тривоги та депресії, які будуть пов'язані зі статтю, віком чи лікарською спеціальністю;
- більшість лікарів мали фобії у тих чи інших проявах згідно з опитувальником фобій ІАРТ;
- лікарі різних спеціальностей повинні мати навички самопомогі у боротьбі зі стресом задля профілактики тривожно-депресивних розладів та емоційного вигорання.

ЛІТЕРАТУРА

1. GBD Results Tool. In: Global Health Data Exchange [website]. Seattle : Institute for Health Metrics and Evaluation; 2019. URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results?params=gbd-api-2019>.
2. Treatment gap for anxiety disorders is global: results of the World Mental Health Surveys in 21 countries / J. Alonso, Z. Liu, S. Evans-Lacko, et al. *Depress Anxiety*. 2018. Vol. 35, No. 3. P. 195–208. DOI: 10.1002/da.22711.
3. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (дата звернення: 04.03.2023).
4. Woody C.A., Ferrari A.J., Siskind D.J., Whiteford H.A., Harris M.G. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *Journal of affective disorders*. 2017. Vol. 219. P. 86–92. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.003.
5. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys / S. Evans-Lacko, S. Aguilar-Gaxiola, A. Al-Hamzawi, et al. *Psychological medicine*. 2018. Vol. 48, No. 9. P. 1560–1571. DOI: 10.1017/S0033291717003336.
6. Wallace J.E. Mental health and stigma in the medical profession. *Health (London)*. 2012. Vol. 16, N0 1. P. 3–18. DOI: 10.1177/1363459310371080
7. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2022.1055495/full>.
8. Tsai Y.C., Liu C.H. Factors and symptoms associated with work stress and health-promoting lifestyles among hospital staff: a pilot study in Taiwan. *BMC Health Services Research*. 2012. Vol. 12. P. 199. DOI: 10.1186/1472-6963-12-199.
9. Kwah J., Weintraub J., Fallar R., Ripp J. The Effect of Burnout on Medical Errors and Professionalism in First-Year Internal Medicine Residents. *Journal of Graduate Medical Education*. 2016. Vol. 8, No. 4. P. 597–600. DOI: 10.4300/JGME-D-15-00457.1.

10. Ahmed-Little Y. Implications of shift work for junior doctors. *BMJ*. 2007. Vol. 334. P. 777–778. DOI: 10.1136/bmj.39154.516667.BE.
11. Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units / C.P. Landrigan, J.M. Rothschild, J.W. Cronin, et al. *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351. P. 1838–1848. DOI: 10.1056/NEJMoa041406.
12. Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures / S.W. Lockley, J.W. Cronin, E.E. Evans et al. *New England Journal of Medicine*. 2004. Vol. 351, No. 18. P. 1829–1837. DOI: 10.1056/NEJMoa041406.
13. URL: https://www.linkedin.com/pulse/doctors-distress-acute-and-general-medicine-houie?trk=public_post.
14. Kumar A., Pore P., Gupta S., Wani A.O. Level of stress and its determinants among Intensive Care Unit staff. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2016. Vol. 20, No. 3. P. 129–132. DOI: 10.4103/0019-5278.203137.
15. Kase J., Doolittle B. Job and life satisfaction among emergency physicians: A qualitative study. *PLoS ONE*. 2023. Vol. 18, No. 2. P. e0279425. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279425>.
16. Nørøxe K.B., Pedersen A.F., Bro F., Vedsted P. Mental well-being and job satisfaction among general practitioners: a nationwide cross-sectional survey in Denmark. *BMC Family Practice*. 2018. Vol. 19, No. 130. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0809-3>.
17. Islam M.N., Dasgupta D.P., Sultana N., Yesmine F., Asaduzzaman M., Rabeya M.R., Ahmed K. Factors associated with depression and determining dimensions of job satisfaction among physicians in Bangladesh. *Heliyon*. 2022 Vol. 8, No. 9. P. e10589. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10589.
18. Yin M., Huang S., Yu C. Depression and Internet Gaming Disorder among Chinese Adolescents: A Longitudinal Moderated Mediation Model. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. Vol. 20. P. 3633. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20043633>.
19. Wada K., Yoshikawa T., Goto T., Hirai A., Matsushima E., Nakashima Y., Akaho R., Kido M., Hosaka T. Association of depression and suicidal ideation with unreasonable patient demands and complaints among Japanese physicians: a national cross-sectional survey. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2011. Vol. 18, No. 4. P. 384–390. DOI: 10.1007/s12529-010-9132-7.
20. Gong Y., Han T., Chen W., Dib H.H., Yang G., Zhuang R., Chen Y., Tong X., Yin X., Lu Z. Prevalence of anxiety and depressive symptoms and related risk factors among physicians in China: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 7. P. e103242. DOI: 10.1371/journal.pone.0103242.
21. Xu W., Pavlova I., Chen X., Petrytsa P., Graf-Vlachy L., Zhang S.X. Mental health symptoms and coping strategies among Ukrainians during the Russia-Ukraine war in March 2022. *International Journal of Social Psychiatry*. 2023. Vol. 69. P. 957–966. DOI: 10.1177/00207640221143919.
22. Buchcik J., Kovach V., Adedeji A. Mental health outcomes and quality of life of Ukrainian refugees in Germany. *Health Qual Life Outcomes*. 2023. Vol. 21. P. 23. DOI: 10.1186/s12955-023-02101-5.
23. Johnson S.U., Ulvenes P.G., Øktedalen T., Hoffart A. Psychometric Properties of the General Anxiety Disorder 7-Item (GAD-7) Scale in a Heterogeneous Psychiatric Sample. *Frontiers in Psychology*. 2019. Vol. 10. P. 1713. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01713.
24. Williams N. The GAD-7 questionnaire. *Occupational Medicine*. 2014. Vol. 64, No. 3. P. 224. DOI: 10.1093/occmed/kqt161.
25. Osokina O., Silwal S., Bohdanova T., Hodes M., Sourander A., Skokauskas N. Impact of the Russian invasion on mental health of Adolescents in Ukraine. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatr*. 2023. Vol. 62, No. 3. P. 335–343. DOI: 10.1016/j.jaac.2022.07.845.
26. Mullick T., Radovic A., Shaaban S., Doryab A. Predicting Depression in Adolescents Using Mobile and Wearable Sensors: Multimodal Machine Learning-Based Exploratory Study. *JMIR Formative Research*. 2022. Vol. 6, No. 6. P. e35807. DOI: 10.2196/35807.
27. Buckman J.E.J., Naismith I., Saunders R., Morrison T., Linke S., Leibowitz J., Pilling S. The Impact of Alcohol Use on Drop-out and Psychological Treatment Outcomes in Improving Access to Psychological Therapies Services: an Audit. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*. 2018. Vol. 46, No. 5. P. 513–527. DOI: 10.1017/S1352465817000819.

ЗМІСТ

МЕДИЦИНА

Rusnak-Kaushanska O. V., Antoniv A. A., Kotsiubiichuk Z. Ya. USE OF THE DISEASE-MODIFYING DRUG LEFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	3
Бенедикт В. В., Коробко Л. Р., Багрій В. М., Чижишин Б. З., Єгер О. Й. ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ НЕПРОХІДНОСТІ ТОНКОЇ КИШКИ.....	9
Гарагуля І. С., Василенко Т. В., Гавриш Л. П., Нурієва Ю. І. СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ЕКТОПІЧНОЇ ВАГІТНОСТІ: ПРЕПАРАТИ МАЙБУТНЬОЇ ПЕРСПЕКТИВИ.....	15
Гладких Ф. В. ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ БЕЗКЛІТИННИХ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА АНТИОКСИДАНТНО-ПРООКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ТКАНИНАХ СЕРЦЯ НА МОДЕЛІ АУТОІМУННОГО МІОКАРДИТУ.....	23
Дубик Л. В., Чернецька Н. В., Цисар Ю. В. ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ АБОРТОМ НА ТЛІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ.....	31
Калашніков В. Й., Стоянов О. М. ВЕРТЕБРАЛЬНА ГЕМОДИНАМІКА ТА РЕАКТИВНІСТЬ ВЕРТЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦЕРВІКОГЕННИМ ГОЛОВНИМ БОЛЕМ.....	36
Макагонов І. О., Вергун А. Р., Кульчицький В. В., Вергун О. М., Мацяк Ю. М. БАКТЕРІАЛЬНИЙ ВАГІНОЗ: АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ І ДОСВІД КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ.....	41
Марущак М. І., Чабан І. В., Мялюк О. П., Демянчук М. Р., Вольська А. С. COVID-19 ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ОСОБЛИВОСТІ КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ.....	49
Марущак М. І., Коробко Л. Р., Ничик Б. В., Чижишин Б. З., Мялюк О. П. СТРУКТУРА РЕСПІРАТОРНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ ТА РОЛЬ УРБАНІЗАЦІЇ В ПОШИРЕНOSTІ ДАНОЇ ГРУПИ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	62
Пилипів Л. І., Радченко О. М. СТАНДАРТНІ ТА ІНТЕГРАЛЬНІ ГЕМАТОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ, ПОЄДНАНЕ З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА Й ОЖИРІННЯМ.....	75
Sabadyszyn R. O. THEORETICAL AND PRACTICAL JUSTIFICATION OF THE SAPROPHYTIC THEORY OF CANCER.....	83
Становська Л. В., Криницька І. Я. АСОЦІАЦІЯ ПОКАЗНИКІВ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ТА НЕДОСЯГНЕННЯ ЦІЛЬОВОГО РІВНЯ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В АМБУЛАТОРНИХ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА КАРДІОВАСКУЛЯРНОЮ КОМОРБІДНІСТЮ.....	91

Чабан І. В., Губенко І. Я.

АНАЛІЗ КОМПОНЕНТІВ КАРДІОВАСКУЛЯРНОГО РИЗИКУ
ЗА КОМОРБІДНОГО ПЕРЕБІГУ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ,
АСОЦІЙОВАНОЇ З COVID-19, ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....102

Черепакіна Л. П., Кулешов О. В., Медражевська Я. А., Фік Л. О.

ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ЛІКАРІВ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ МЕДИЧНОЇ
ДОПОМОГИ ПЦМСД № 5 М. ВІННИЦІ ПІД ЧАС ВОЄННИХ ДІЙ.....111

ФАРМАЦІЯ

Бондарець І. Р., Георгіянц В. А.

ОЦІНЮВАННЯ ПРИДАТНОСТІ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ
ГІАЛУРОНАТУ НАТРІУ В МЕДИЧНИХ ВИРОБАХ – ІМПЛАНТАТАХ ІН'ЄКЦІЙНИХ.....117

Вельчинська О. В., Ніженковська І. В.

СУЧАСНІ ДЕФІНІЦІЇ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....125

Рев'яцький І. Ю., Гриньків Я. О.

МОДЕЛЮВАННЯ ПРАКТИЧНОЇ ЧАСТИНИ ІНТЕРНАТУРИ –
ШЛЯХ ДО ПОКРАЩЕННЯ ПІДГОТОВКИ КАДРІВ У СФЕРІ ФАРМАЦІЇ.....132

Sun Zeyuan, Derkach T. M.

ANTI-ATHEROSCLEROSIS EFFECT OF THE HERB *SPERANSKIA TUBERCULATA*
(*BUNGE*) *BAILL*.....142

Токменко І. І., Гетало О. В., Салій О. О.

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ДОКСИЦИКЛІНУ
В ПРОБЛЕМАТИЦІ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ.....149

ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

Закаляк Н. Р., Фігура О. А., Чопик Р. В., Герасименко О. С., Масний О. О.

ДОСЛІДЖЕННЯ ДИНАМІКИ ВЕЛИКИХ РУХОВИХ ФУНКЦІЙ У ДІТЕЙ
ІЗ ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ ПІД ВПЛИВОМ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ.....157

Маркович О. В., Прокопчук В. Ю., Коробко Л. Р., Рижковський В. О.

ВПЛИВ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ
І ДИНАМІКУ УСКЛАДНЕНЬ ЗА ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ НИЖНІХ КІНЦІВОК
У СТАДІЇ СУБКОМПЕНСАЦІЇ.....167

Нестерчук Н. Є., Блайда І. М.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЙНОГО ВТРУЧАННЯ
ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ОЗНАК ПОРУШЕННЯ ЖУВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ
В ОСІБ СТАРШИХ ВІКОВИХ ГРУП ІЗ ПЕРЕЛОМОМ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ.....174

Пришляк М. О., Коритко З. І.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ
ІЗ ДИТЯЧИМ ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ПАРАЛІЧЕМ ІЗ СПАСТИЧНИМ ГЕМІПАРЕЗОМ.....181

Сарапук Р. І.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ МОТОРНО-КОГНІТИВНОГО ТРЕНІНГУ
ЯК ЧАСТИНИ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ З ДЕМЕНЦІЄЮ
ТА НАСЛІДКАМИ ПЕРЕЛОМУ ПРОМЕНЕВОЇ КІСТКИ189

Солтик І. Т. ВИЗНАЧЕННЯ КЛЮЧОВИХ ПРІОРИТЕТІВ ДЛЯ РОЗВИТКУ ЕРГОТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ.....	199
---	-----

Шеремета Л. М., Лапковський Е. Й., Петрик О. М., Остапак З. М., Стовбан М. П. ОСОБЛИВОСТІ СОМАТИЧНОГО СТАТУСУ ОСІБ СТАРЕЧОГО ВІКУ З АДЕНТІЄЮ ЯК ОБҐРУНТУВАННЯ СПЕЦИФІКИ ГЕРІАТРИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ	206
--	-----

Ярликowa В. Д., Осіпов В. М., Грушко В. В. МАСАЖ І МАНУАЛЬНА ТЕРАПІЯ ЯК КОМПОНЕНТ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ДОКАЗИ.....	214
---	-----

ПРОФЕСІЙНА ОСВІТА

Burka O. M. SCIENTIFIC PRINCIPLES OF PROVIDING PEDAGOGICAL CONDITIONS FOR THE TRAINING OF PHYSICAL THERAPIST STUDENTS TO USE CLINICAL ASSESSMENT TOOLS.....	221
---	-----

Вербівський Д. С. СУЧАСНІ ЦИФРОВІ ОСВІТНІ ІНСТРУМЕНТИ: АНАЛІЗ НАЯВНИХ ПРОБЛЕМ І ТЕНДЕНЦІЙ.....	226
---	-----

Кіщук В. М., Дейнека А. С., Гончар О. О. ФОРМУВАННЯ СОЦІАЛЬНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ.....	233
--	-----

Попович З. Б., Гірна Г. А., Репецька О. М., Голотюк В. В., Базалицька О. В. ФОРМУВАННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ КОМПЕТЕНТНОСТІ ЗДОБУВАЧІВ ОСВІТИ ПІД ЧАС НАВЧАННЯ В МЕДИЧНОМУ ЗВО.....	238
--	-----

Савка Ю. М., Сливка Я. І., Крічфалушій О. П. ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ВИКЛАДАННЯ КУРСУ ЗА ВИБОРОМ «КЛІНІЧНА ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ» ДЛЯ ПІДГОТОВКИ МАГІСТРІВ ЗА СПЕЦІАЛЬНІСТЮ 222 «МЕДИЦИНА».....	243
--	-----

Уліщенко В. В., Чешук В. Є., Уліщенко А. Б. ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБЛЕННЯ ІНТЕГРОВАНИХ НАВЧАЛЬНИХ ПРОГРАМ STEM-ОСВІТИ ДЛЯ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.....	249
---	-----

Хацько В. Е., Цушко І. О., Лагода Д. О. ВИЗНАЧЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ У ЛІКАРІВ ОДЕСИ.....	258
--	-----

CONTENTS

MEDICINE

Olena Rusnak-Kaushanska, Alyona Antoniv, Zoriana Kotsiubiichuk USE OF THE DISEASE-MODIFYING DRUG LEFLUNOMIDE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS.....	3
Volodymyr Benedykt, Larysa Korobko, Vasyl Bahrii, Borys Chyzhyshyn, Oleksandr Yeher DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF VEGETATIVE HOMEOSTASIS IN ACUTE SMALL INTESTINE OBSTRUCTION.....	9
Iryna Harahulya, Tetiana Vasylenko, Havrysh Liudmyla, Yuliia Nuriieva MODERN APPROACHES TO THE CONSERVATIVE TREATMENT OF ECTOPIC PREGNANCY: DRUGS FOR THE FUTURE PERSPECTIVE.....	15
Fedir Hladkykh CHARACTERIZATION OF THE EFFECT OF CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS ON ANTIOXIDANT-PROOXIDANT HOMEOSTASIS IN HEART TISSUES IN A MODEL OF AUTOIMMUNE MYOCARDITIS.....	23
Liudmyla Dubyk, Natalia Chernetska, Yiliya Tsysar CHANGES IN HEMODYNAMIC INDICATORS IN WOMEN WITH THREATENED ABORTION AGAINST ENDOTHELIAL DYSFUNCTION.....	31
Valeriy Kalashnikov, Oleksandr Stoyanov VERTEBRAL HEMODYNAMICS AND REACTIVITY OF VERTEBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH CERVICOGENIC HEADACHE.....	36
Ihor Makahonov, Andrii Vergun, Vasyl Kulchytskyi, Oksana Vergun, Yurii Matsyakh BACTERIAL VAGINOSIS: DIAGNOSTIC ASPECTS AND EXPERIENCE OF COMPLEX TREATMENT IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE.....	41
Mariya Marushchak, Inna Chaban, Oksana Mialiuk, Myhajlo Demyanchuk, Alina Volska COVID-19 AND CARDIOVASCULAR DISEASES: FEATURES OF THE COMORBID COURSE.....	49
Mariya Marushchak, Larysa Korobko, Bogdan Nychik, Borys Chyzhyshyn, Oksana Mialiuk STRUCTURE OF RESPIRATORY DISEASE AND THE ROLE OF URBANIZATION IN THE PREVALENCE OF THIS GROUP OF DISEASES.....	62
Lesya Pylypiv, Olena Radchenko STANDARD AND INTEGRAL HEMATOLOGICAL MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH OVERWEIGHT AND OBESITY.....	75
Rostyslav Sabadyshyn THEORETICAL AND PRACTICAL JUSTIFICATION OF THE SAPROPHYTIC THEORY OF CANCER.....	83
Lesia Stanovska, Inna Krynytska ASSOCIATION OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL REMODELING OF THE HEART INDICES FAILURE TO ACHIEVE THE TARGET LEVEL OF BLOOD PRESSURE IN OUTPATIENTS WITH ISOLATED ARTERIAL HYPERTENSION AND IN COMBINATION WITH CARDIOVASCULAR COMORBIDITY.....	91
Inna Chaban, Inna Hubenko ANALYSIS OF CARDIOVASCULAR RISK COMPONENTS IN THE COMORBID COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA ASSOCIATED WITH COVID-19 AND ARTERIAL HYPERTENSION.....	102

Larysa Cherepakhina, Oleksandr Kuleshov, Yana Medrazhevskaya, Lesya Fik FEATURES OF EMOTIONAL DISORDERS IN PHYSICIANS OF VINNYTSIA CENTRE FOR PRIMARY HEALTH CARE NO. 5 DURING MILITARY ACTIONS.....	111
---	-----

PHARMACY

Inna Bondarets, Victoriya Georgiyants ASSESSING THE SUITABILITY OF THE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF SODIUM HYALURONATE IN MEDICAL DEVICES OF INJECTABLE IMPLANTS.....	117
Olena Welchinska, Iryna Nizhenkovska MODERN DEFINITIONS OF DRUG STANDARDIZATION.....	125
Ivan Revyatskyi, Yaryna Hryniv MODELING OF INTERNSHIP PRACTICAL COMPONENT – A WAY TO IMPROVE PHARMACEUTICAL PERSONNEL TRAINING.....	132
Sun Zeyuan, Tetiana Derkach ANTI-ATHEROSCLEROSIS EFFECT OF THE HERB <i>SPERANSKIA TUBERCULATA</i> (<i>BUNGE</i>) <i>BAILL</i>	142
Inna Tokmenko, Olga Getalo, Olena Saliy PROSPECTS OF THE USE OF DOXYCYCLINE FOR THE ANTIBIOTIC RESISTANCE.....	149

THERAPY AND REHABILITATION

Nataliia Zakaliak, Oksana Fihura, Poman Chopyk, Oleksandr Gerasimenko, Oleg Masnyi INVESTIGATION OF THE DYNAMICS OF LARGE MOTOR FUNCTIONS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY UNDER THE INFLUENCE OF PHYSICAL REHABILITATION MEANS.....	157
Oleksii Markovych, Vita Prokopchuk, Larysa Korobko, Volodymyr Ryzhkovskyi THE EFFECT OF PHYSICAL REHABILITATION MEASURES ON THE QUALITY OF LIFE OF PATIENTS AND THE DYNAMICS OF COMPLICATIONS IN VARIOUS DISEASES OF THE LOWER EXTREMITIES IN THE SUBCOMPENSATION STAG.....	167
Nataliia Nesterchuk, Ivanna Blayda STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION INTERVENTION FOR THE CORRECTION OF SIGNS OF DISORDER OF CHEWING FUNCTION IN OLDER AGE GROUP PERSONS WITH THE LOWER JAW FRACTURE.....	174
Myroslav Pryshliak, Zoryana Korytko ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF REHABILITATION FOR SCHOOL-AGED CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY WITH SPASTIC HEMIPARESIS.....	181
Roman Sarapuk STUDY OF THE EFFICIENCY OF MOTOR-COGNITIVE TRAINING AS PART OF THE REHABILITATION PROGRAM FOR ELDERLY WOMEN WITH DEMENTIA AND THE CONSEQUENCES OF RADIUS FRACTURE.....	189
Inna Soltyk DEFINITION OF KEY PRIORITIES FOR THE DEVELOPMENT OF OCCUPATIONAL THERAPY IN UKRAINE.....	199
Lidiia Sheremeta, Eduard Lapkovskyi, Olga Petryk, Zinovii Ostapyak, Mykola Stovban PECULIARITIES OF THE SOMATIC STATUS OF THE ELDERLY ADULTS WITH ADENTIA AS A JUSTIFICATION FOR THE SPECIFICITY OF GERIATRIC REHABILITATION.....	206

Valentyna Yarlykova, Vitalii Osipov, Valentyn Grushko MASSAGE AND MANUAL THERAPY AS A COMPONENT OF PHYSICAL REHABILITATION: EFFECTIVENESS AND EVIDENCE.....	214
--	-----

PROFESSIONAL EDUCATION

Olena Burka SCIENTIFIC PRINCIPLES OF PROVIDING PEDAGOGICAL CONDITIONS FOR THE TRAINING OF PHYSICAL THERAPIST STUDENTS TO USE CLINICAL ASSESSMENT TOOLS.....	221
Dmytrii Verbivskyi MODERN DIGITAL EDUCATIONAL TOOLS: ANALYSIS OF EXISTING PROBLEMS AND TRENDS.....	226
Vitalii Kishchuk, Alina Deyneka, Oksana Honchar FORMATION OF SOCIAL COMPETENCE SPECIALISTS OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY.....	233
Zoryana Popovych, Halyna Girna, Oksana Repetska, Volodymyr Holotyuk, Oleksandra Bazalytska FORMATION OF PROFESSIONAL COMPETENCE IN STUDENTS DURING THEIR STUDY AT A MEDICAL UNIVERSITY.....	238
Yulianna Savka, Yaroslava Slyvka, Oksana Krichfalushii THE EXPERIENCE IN ORGANIZING AND TEACHING OF THE ELECTIVE DISCIPLINE “CLINICAL PATHOPHYSIOLOGY OF THE ENDOCRINE SYSTEM” FOR THE PREPARATION OF MASTER'S DEGREE STUDENTS IN THE SPECIALITY 222 “MEDICINE”.....	243
Violetta Ulishchenko, Valeriy Cheshuk, Andrii Ulishchenko INNOVATIVE APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF INTEGRATED STEM EDUCATION CURRICULA FOR SCIENTIFIC AND PEDAGOGICAL WORKERS.....	249
Viktoriia Khatsko, Iлона Tsyshko, Daria Lahoda DETERMINATION OF THE PREVALENCE OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS AMONG DOCTORS IN ODESA.....	258

НОТАТКИ

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

HEALTH & EDUCATION

Випуск 2

Здано до набору 10.06.2024 р. Підписано до друку 28.06.2024 р.
Гарнітура Times New Roman. Формат 60×84/8.
Друк офсетний. Папір офсетний.
Ум. друк. арк. 31,39. Зам. № 0824/576. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК No 7623 від 22.06.2022 р.