

ISSN 2313-2396 (Online)  
ISSN 2313-6693 (Print)



**KARAZIN UNIVERSITY**  
**CLASSICS AHEAD OF TIME**



The Journal of V. N. Karazin  
Kharkiv National University

**Series Medicine**



Вісник Харківського національного  
університету імені В. Н. Каразіна  
серія

**МЕДИЦИНА**

**43'2021**

ISSN 2313-6693

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

**The Journal  
of V. N. Karazin Kharkiv  
National University**

**Series «MEDICINE»**

**Issue 43**

Since 2000

**Вісник Харківського  
національного університету  
імені В. Н. Каразіна**

**Серія «МЕДИЦИНА»**

**Випуск 43**

Започаткована 2000 р.

KHARKIV

2021

Journal contains articles about topical issues of modern experimental and clinical medicine.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin KhNU decision (protocol № 12 from 11.29.2021).

#### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-chief:** *I. V. Belozorov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

**Deputy Editor-in-Chief:** *T. I. Liadova*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU,

*O. I. Tsivenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU.

*J. Alpert*, MD, PhD, Prof., University of Arizona (USA)

*A. Aubert*, MD, PhD, Prof., KU Leuven (Belgium)

*Yu. V. Avdосyev*, MD, PhD, Prof. SI «V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of NAMS of Ukraine»

*O. M. Fedota*, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*M.G. Grishchenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*H. Hutten*, PhD, Prof., Graz University of Technology (Austria)

*I. G. Kupnovytska*, MD, PhD, Prof., IFNMU

*I. V. Linsky*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*O. V. Martynenko*, PhD, Dr.Sci., Prof., V. N. Karazin KhNU

*T. S. Mishchenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*Ye. Ya. Nikolenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*H. Pastor*, MD, PhD, Prof., University of Barcelona (Spain)

*M. M. Popov*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*P. I. Poteiko*, MD, Assoc. Prof., V. N. Karazin KhNU

*O. S. Protsenko*, MD, PhD, Prof., V. N. Karazin KhNU

*G. Raimondi*, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy)

*V. M. Sokrut*, MD, PhD, Prof., DonNMU

*A. Wolfgang*, MD, PhD, Prof., Witten/Herdecke University (Germany)

*I. A. Zupanets*, MD, PhD, Prof., NUPh

**Executive Secretary:** *M. S. Matvieienko*, Assistant

#### Editorial address:

61022, Ukraine, Kharkiv, Svobody Square, 6, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine,

tel./fax (057) 702-04-55, tel. 707-54-50,

E-mail: [journal.medicine@karazin.ua](mailto:journal.medicine@karazin.ua)

Articles were internal and external reviewed.

Certificate about the state registration:

KV No. 21561-11461 R from 20.08.2015

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine.

MES Ukraine Order № 886 of 02.07.2020

© V. N. Karazin Kharkiv National University, 2021.

Вісник містить статті, про актуальні питання сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 12 від 29.11.2021).

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

**Головний редактор:** *I. В. Белозьоров*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

**Заступник головного редактора:** *Т. І. Лядова*, д.мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна,

*О. І. Цівенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна.

*Дж. Альперт*, д. мед.н., проф., Аризонський університет (США)

*А. Ауберт*, д. мед.н., проф., КУ Лейвен (Бельгія)

*Ю. В. Авдосьєв*, д.мед.н., проф., ДУ «ІЗНХ імені В. Т. Зайцева НАМНУ»

*О. М. Федота*, д.біол.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*М. Г. Грищенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Г. Хуттен*, д. техн.н., проф., Технічний університет Грац (Австрія)

*І. Г. Купновицька*, д. мед.н., проф., ІФНМУ

*І. В. Лінський*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*О. В. Мартиненко*, д.мат.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Т. С. Міщенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Є. Я. Ніколенко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*Х. Пастор*, д. мед.н., проф., Університет Барселони (Іспанія)

*М. М. Попов*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В. Н. Каразіна

*П. І. Потейко*, к. мед.н., доцент, ХНУ імені В. Н. Каразіна

*О. С. Проценко*, д. мед.н., проф., ХНУ імені В.Н. Каразіна

*Ж. Раймонді*, д. мед.н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія)

*В. М. Сокрут*, д. мед.н., проф., ДонНМУ

*А. Вольфганг*, д. мед.н., проф., Університет Виттен-Хердеке (Німеччина)

*І. А. Зупанець*, д. мед.н., проф., НФаУ

**Відповідальний секретар:** *М. С. Матвєєнко*, асистент

**Адреса редакційної колегії:**

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 6,

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, медичний факультет,

тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,

E-mail: [journal.medicine@karazin.ua](mailto:journal.medicine@karazin.ua)

Статті пройшли внутрішнє та зовнішнє рецензування.

Свідоцтво про державну реєстрацію:

КВ № 21561-11461 Р від 20.08.2015

Наукове фахове видання України, категорії «Б»,

галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222

Медицина.

Наказ МОН України № 886 від 02.07.2020

© Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2021.

## CONTENTS

## ЗМІСТ

<b>Fundamental researches</b>	<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Raimondi G., Martynenko A., Barsi L., Maliarova L.</i> HEART RATE VARIABILITY SERIES ANALYZING BY FUZZY LOGIC APPROACH	<i>Раймонді Д., Мартиненко О., Барсі Л., Малиярова Л.</i> АНАЛІЗ СЕРІЙ ЗАПИСІВ ВСР ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ	5
<b>Clinical researches</b>	<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Brynza M.</i> APPLICATION AND VALIDATION OF UKRAINIAN-LANGUAGE MODIFICATION OF THE FERRANS AND POWERS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH HEART RHYTHM DISTIRANCIES IN UKRAINE	<i>Бринза М. С.</i> ЗАСТОСУВАННЯ ТА ВАЛІДІЗАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА FERRANS TA POWERS ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УКРАЇНІ	13
<i>Bychkova N.</i> THE EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF NASAL TAMPONADES IN PATIENTS WITH NASAL BLEEDING ON MUCOCILIARY TRANSPORT OF THE MUCOUS MEMBRANE	<i>Бичкова Н. С.</i> ВПЛИВ РІЗНИХ ВИДІВ ТАМПОНАД ПОРОЖНИНИ НОСА У ХВОРИХ З НОСОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ НА МУКОЦІЛІАРНИЙ ТРАНСПОРТ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ	24
<i>Dorosh D., Lyadova T., Popov M., Kadygrob I., Shustval M., Malanchuk R.</i> MELATONIN AS AN IMMUNOMODULATOR IN COMBINED THERAPY OF HERPESVIRUS SKIN DISEASES ASSOCIATED WITH HIV	<i>Дорош Д. М., Лядова Т. І., Попов М. М., Кадигроб І. В., Шустваль М. Ф., Маланчук Р. О.</i> МЕЛАТОНІН, ЯК ІМУНОМОДУЛЯТОР У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІЛ	30
<i>Khaniukov O., Smolianova O.</i> QUALITY OF LIFE AND MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE	<i>Ханюков О. О., Смольянова О. В.</i> ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК	40
<i>Miluna S., Kroica J., Pilmane M., Skadins I., Koka R., Rostoka D.</i> SNUS USERS: INTRAORAL LESIONS, BIOFILM PROPERTIES, COMMUNICATION AND TREATMENT STRATEGIES	<i>Мілуна С., Кройча Ю., Пілмане М., Скадінш І., Кока Р., Ростока Д.</i> СПОЖИВАЧІ СНЮСУ: УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА, ВЛАСТИВОСТІ БІОПЛІВКИ, КОМУНІКАЦІЯ ТА СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ	49
<i>Nikolenko E. Ya., Adamovych I. V., Vovk K. V.</i> PREVALENCE OF POST-COVID SYNDROME AMONG INHABITANTS OF KHARKIV	<i>Ніколенко Є. Я., Адамович І. В., Вовк К. В.</i> ПОШИРЕНІСТЬ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ М. ХАРКОВА	62
<i>Pavlikova K., Liadova T., Volobuieva O., Hamilovska A., Shepileva N.</i> CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF DIFFERENT THERAPY SCHEMES IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS	<i>Павлікова К. В., Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Шепилєва Н. В.</i> КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР	73

<p><i>Salenkova O. A., Danilyuk S. V., Ovcharenko Yu. S.</i> IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF WOMEN'S SKIN WITH ANDROGENETIC ALOPECIA IN THE TREATMENT OF PLASMA ENRICHED WITH PLATELETS IN COMBINATION WITH TOPICAL MINOXIDIL 2 % LOTION</p>	<p><i>Саленкова О. А., Данилюк С. В., Овчаренко Ю. С.</i> ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШКІРИ ЖІНОК З АНДРОГЕНЕТИЧНОЮ АЛОПЕЦІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ПЛАЗМОЮ, ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ У КОМБІНАЦІЇ З МІНОКСИДИЛОМ</p>	83
<b>Clinical case</b>	<b>Клінічний випадок</b>	
<p><i>Kravchenko R., Avdosiev Yu.</i> X-RAY VASCULAR TECHNOLOGIES. ANALYSIS OF ERRORS IN THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM OF PATIENTS WITH MEDIASTINUM TUMORS</p>	<p><i>Кравченко Р. Ю., Авдосьєв Ю. В.</i> РЕНТГЕНЕНДОВАСКУЛЯРНІ ТЕХНОЛОГІЇ. АНАЛІЗ ПОМИЛОК В ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОМУ АЛГОРИТМІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ</p>	93
<p><i>Pronin V. A., Matvieienko M. S.</i> A RARE TYPE OF POSTOPERATIVE ABDOMINAL HERNIATION</p>	<p><i>Пронін В. О., Матвєєнко М. С.</i> РІДКІСНИЙ ВИД ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ГРИЖІ ЖИВОТА</p>	107
<b>Review</b>	<b>Огляд</b>	
<p><i>Kolesnichenko V. A., Golka G. G., Khanyk T. Ya., Veklych V. M.</i> EPIDEMIOLOGY OF KNEE OSTEOARTHRITIS</p>	<p><i>Колесніченко В. А., Голка Г. Г., Ханік Т. Я., Веклич В. М.</i> ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННОГО СУГЛОБА</p>	115
<p><i>Maksymyuk H., Yastremska O., Kost A., Boykiv N.</i> CRITICAL RESULTS IN MEDICAL LABORATORY. MANAGEMENT AND COMMUNICATION</p>	<p><i>Максимюк Г. В., Ястремська О. О., Кость А. С., Бойків Н. Д.</i> КРИТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ В МЕДИЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ. МЕНЕДЖМЕНТ І КОМУНІКАЦІЯ</p>	127

## Fundamental researches

UDC 616-037; 57.087.1; 519.254

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-01

# HEART RATE VARIABILITY SERIES ANALYZING BY FUZZY LOGIC APPROACH

*Raimondi G., Martynenko A., Barsi L., Maliarova L.*

**Introduction.** Exercise can be defined as any structured and planned activity leading to an increase of energy expenditure, breathing and pulse rate. In the context of a correct lifestyle, a regular physical activity reduces the probability of cardiovascular events, diabetes and other possible related diseases. The aim of this study is to evaluate the neurovegetative cardiovascular regulation and the fluids distribution in healthy subjects undergoing dynamic and isometric training regimes. We have employed Heart Rate Variability (HRV) analysis by various mathematical methods that are classified as Time Domain (TD), Frequency Domain (FD) and Nonlinear (NM). We incorporated currently existing HRV indicators into a unified Fuzzy Logic (FL) methodology, which in turn will allow to integrally assessing each metric and HRV results as a whole.

**Objective.** The goal of this study is to verify the response of the ANS before and after the execution of different training in the clearest view by our Fuzzy Logic approach to Heart Rate Variability series analysing. Our Fuzzy Logic algorithm incorporate into a single view of each metric, – Time Domain, Frequency Domain, Nonlinear Methods and HRV as a whole.

**Materials and methods.** 24 young subjects aged between 20 and 30 (11 males and 13 females) have been enrolled. Exclusion criteria are: tobacco use; BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>; cardiovascular diseases; blood pressure ≥ 140/90 mmHg; chronic pathologies; sport competition. Each of the examined subjects underwent four different tests and analyses: before the beginning of the isotonic training, which has been carried out by 30-minute run each day for a period of 20 days, and after the end of the training, both in upright and supine position; before the beginning of the isometric training, which has been carried out by lifting a 2-kg weight for 30 minutes per day for a period of 20 days, and after the end of the training, both in upright and supine position.

**Conclusion.** HRV is a complex phenomenon, study of which requires various approaches and methods. However, a comprehensive view of HRV is only possible when there is a technology similar to Fuzzy Logic, one that allows combining all used methods and approaches into an integral assessment. In this article, we showed the Fuzzy Logic approach for series of Heart Rate Variability records and we can assert that: the training through exercises of dynamic type could reduce the cardiovascular risk, thus confirming the importance of a correct lifestyle; the isometric exercise generally produces an increase of the indexes of the sympathetic activity and then an increase of the cardiovascular risk with reduced cardioprotection; the Base state (before training) showing the biggest distance from abnormality because the Norm HRV values were defined for calm body state – before any training or disturbances; FL distances after Isometric training showing the worst distance from abnormality.

**KEY WORDS:** heart rate variability, fuzzy logic

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Gianfranco Raimondi**, MD, PhD, Prof., Sapienza University of Rome (Italy), 5, Piazzale Aldo Moro, Rome, Italy, 00185; e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

**Martynenko Alexander**, D. Sc., Professor, Department of Hygiene and Social Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

**L. Barsi**, PhD, Sapienza University of Rome (Italy), 5, Piazzale Aldo Moro Rome, Italy, 00185.

**Maliarova Liudmila**, Assistant, Department of hygiene and social medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

### For citation:

**Raimondi G, Martynenko A, Barsi L, Maliarova L.** HEART RATE VARIABILITY SERIES ANALYZING BY FUZZY LOGIC APPROACH. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021: 43; P. 5–12. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-01

## INTRODUCTION

Exercise can be defined as any structured and planned activity leading to an increase of energy expenditure, breathing and pulse rate. In the context of a correct lifestyle, a regular physical activity reduces the probability of cardiovascular events, diabetes and other possible related diseases. The aim of this study is to evaluate the neurovegetative cardiovascular regulation and the fluids distribution in healthy subjects undergoing dynamic and isometric training regimes. We have employed Heart Rate Variability (HRV) analysis by various mathematical methods that are classified as Time Domain (TD), Frequency Domain (FD) and Nonlinear (NM) [1, 2]. Diversity of methods and approaches to analysis of HRV is stemming from complexity and nonlinearity of the phenomenon itself, as well as from greater diversity of physiological reactions of an organism, both in normal and pathological states. Initially mentioned in [1] are 11 indicators of TD, 7 indicators of FD, 6 indicators of NM and 5 ways of graphical analysis of NM. However, during the 25 years of HRV development and improvement since [1] had been published, the number of HRV indicators has increased significantly. This is especially true for the area of NM, where the number of distinct variants of NM indicators has increased multi-fold. Thus, for example, in [3] there are 42 various HRV indicators discussed for the area of NM. A good review of HRV metrics and norms is provided in [4], in which it is highlighted that every one of the reviewed HRV metrics – TD, FD and NM, has its own distinct features and advantages. We incorporated currently existing HRV indicators into a unified Fuzzy Logic (FL) methodology [5], which in turn will allow to integrally assess each metric and HRV results as a whole. There are more advanced topics of FL applications for HRV [6, 7, 8, 9, 10]. Therefore, the goal of this study is to verify the response of the ANS before and after the execution of different training in the clearest view.

## MATERIALS AND METHODS

24 young subjects aged between 20 and 30 (11 males and 13 females) have been enrolled. Exclusion criteria are: tobacco use; BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>; cardiovascular diseases;

blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg; chronic pathologies; sport competition. Each of the examined subjects underwent four different tests and analyses:

- before the beginning of the isotonic training, which has been carried out by 30-minute run each day for a period of 20 days, and after the end of the training, both in upright and supine position.
- before the beginning of the isometric training, which has been carried out by lifting a 2-kg weight for 30 minutes per day for a period of 20 days, and after the end of the training, both in upright and supine position.

A 5-minute resting ECG was recorded through Cardiolab™ by which we have performed the linear analysis of HRV both in the time domain (classical statistical analysis) and in the frequency domain (spectral analysis), and later for 5 minutes during the Tilt-Test. Later, the tachogram was evaluated by Kubios for the nonlinear analyses (Poincarè Plot and DFA) and by own methods for Entropy [11] and Correlation Dimension D2 [12]. Also, the body composition was evaluated through the body impedance analysis (AKERN) in the enrolled subjects, in supine position in relaxed state for 4–5 minutes.

We used the advantages of Fuzzy Logic (FL) to incorporate various not always accurately defined data, received from observing a system, into a unified mathematical model of a fuzzy logical argument about state of the system. In our case, we define the extent of belonging to normal state both for each distinct HRV metric – TD, FD and NM, and for a patient's HRV in general. Membership functions of any HRV index are presented on [1]. We compare the notion of 'Norm' with a mean value of HRV, established on standard records of RR-intervals. Notions of 'Abnormal Low' or 'Abnormal High' are compared with values of indices, which are away from a mean M value by a parameter of  $3\sigma$ . Statistically, it corresponds to 99,8 % of confidence level of validity of statement about abnormal value of a parameter. According to presented defuzzification rules [5]:

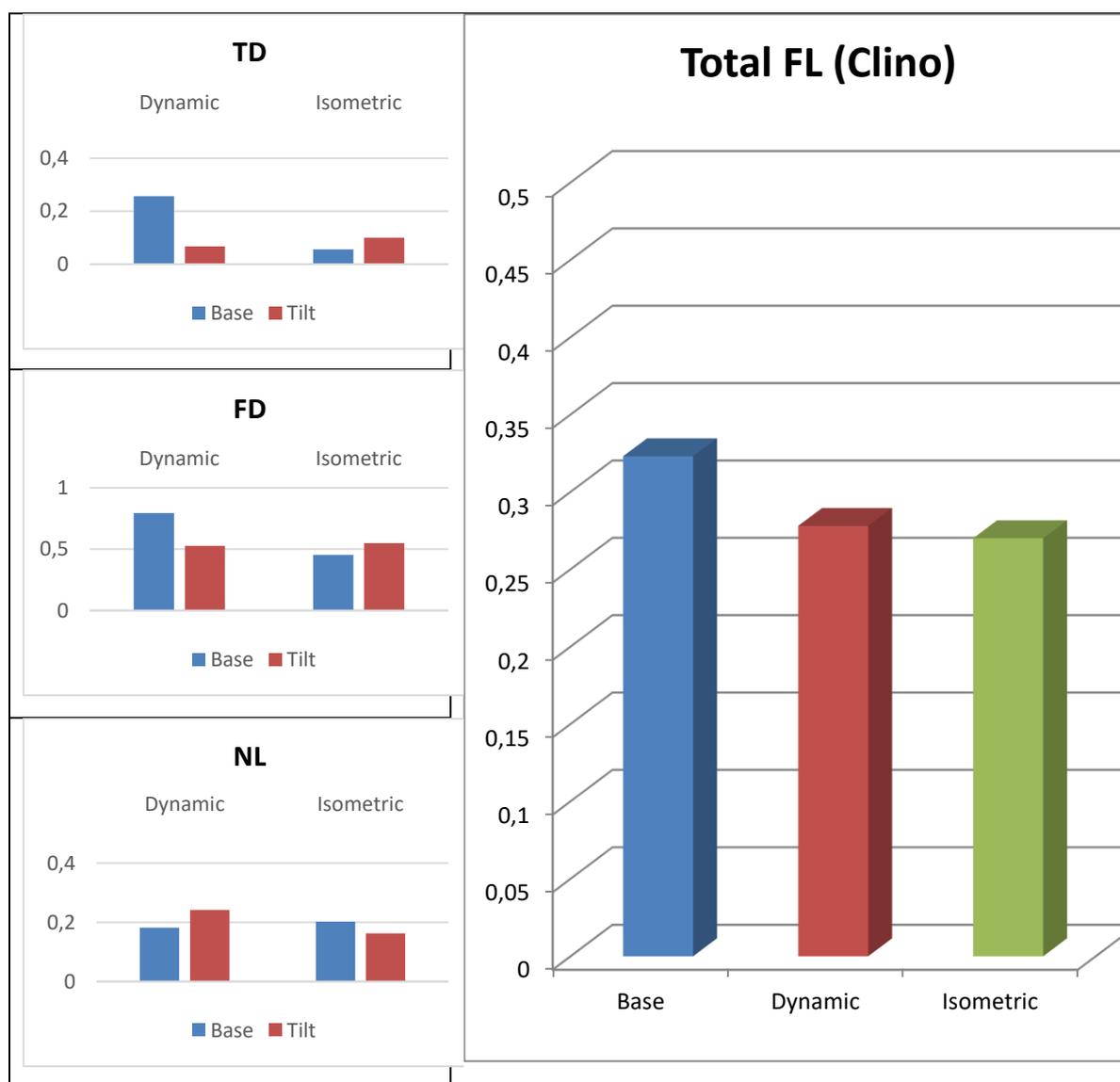
$$FL = \begin{cases} -1 \forall Value < M - 3\sigma \\ \frac{2sign(Value-M)(M-Value)}{3\sigma} + 1 \\ -1 \forall Value > M + 3\sigma \end{cases}$$

we calculate FL scores of all HRV indicators. Mean values of FL scores for each metric and for all HRV indicators will define the extent of validity of argument about normalcy of state of each metric and of the whole HRV.

**RESULTS AND DISCUSSION**

We demonstrate the advantages of the proposed FL approach by analyzing HRV series: in Base (before training) and after Dynamic and Isometric training for Clinostatic and Orthostatic positions in Tilt tests. There

are over a hundred of total number of diagrams for analyzing without our FL approach and all of them shows different behaviors. Even our FL approach for different HRV domains, – TD, FD and NL shows unclear view (see left part of Fig. 1 and Fig. 2). This is accented for the problem of understanding of complexed and different indexes. Only our final FL compression (see right part of Fig. 1 and Fig. 2) shows clear view for complex changes of HRV series.

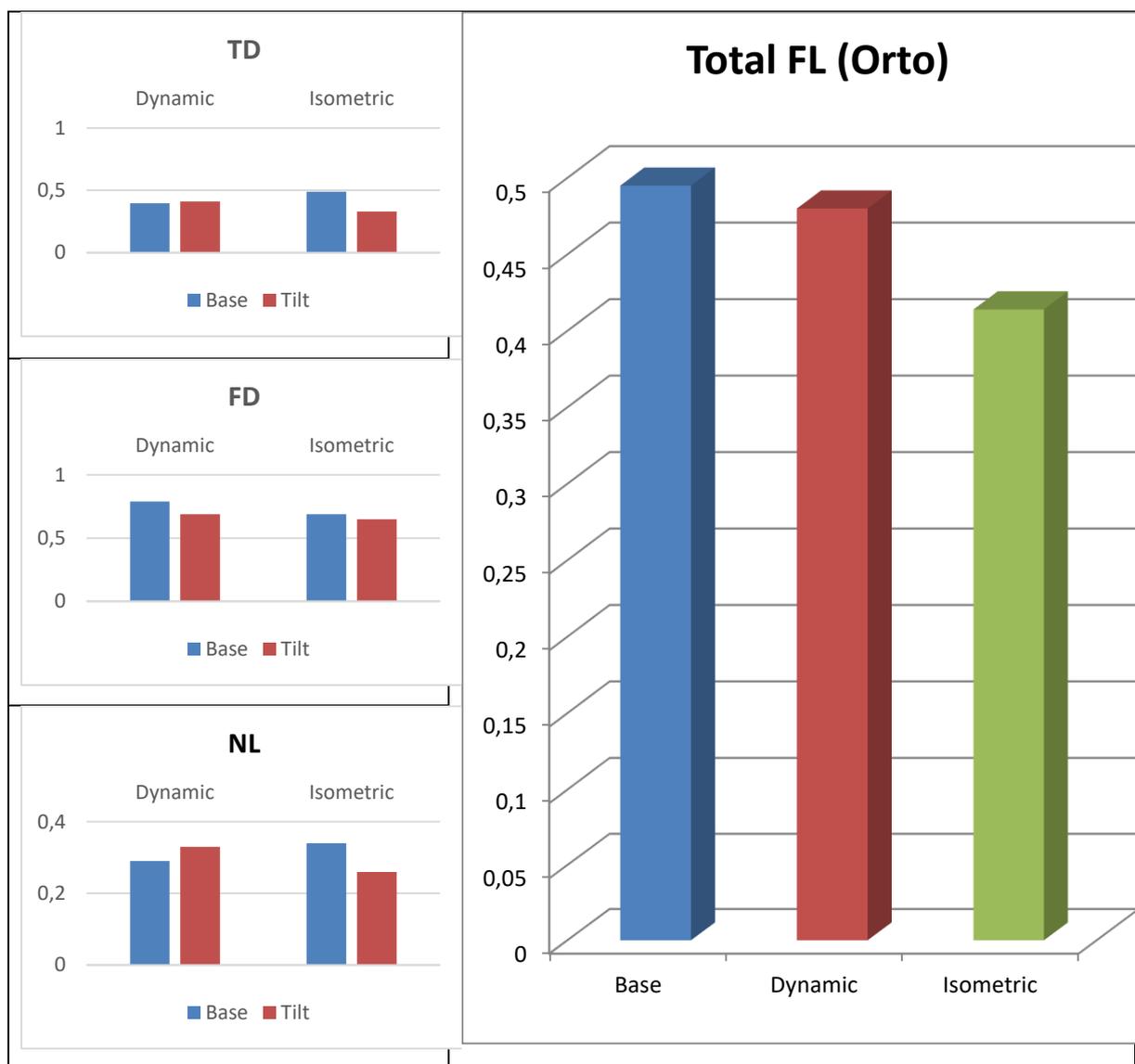


**Fig. 1. Clinostatic position: left side – FL distances from abnormal state for TD, FD, NL in Dynamic/Isometric, Base/Tilt; right side – total FL distances from abnormal state of HRV for Base/Dynamic/Isometric.**

Of all considered examples of FL analysis, the worst result is demonstrated after Isometric training, – there are the smallest distances to abnormal state for both Clinostatic and Orthostatic positions. The

Base state (before training) showing the biggest distance from abnormality (Fig. 1 and Fig. 2) because the Norm HRV values were defined for calm body state – before any training or disturbances.



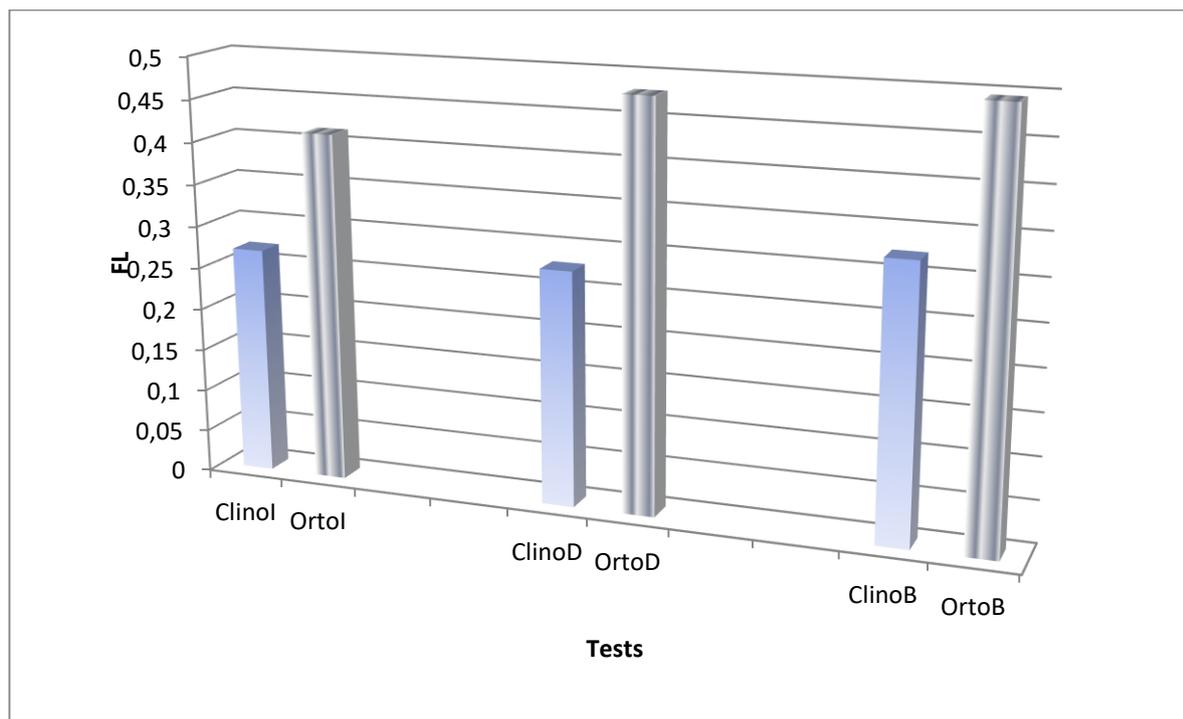


**Fig. 2. Orthostatic position: left side – FL distances from abnormal state for TD, FD, NL in Dynamic/Isometric, Base/Tilt; right side – total FL distances from abnormal state of HRV for Base/Dynamic/Isometric**

### CONCLUSIONS

HRV is a complex phenomenon, study of which requires various approaches and methods. However, a comprehensive view of HRV is only possible when there is a technology similar to Fuzzy Logic, one that allows to combine all used methods and approaches into an integral assessment. In this article, we showed the Fuzzy Logic approach for series of Heart Rate Variability records.

The results of our research we can show in a combined view (Fig. 3) as the distances from abnormal HRV state (Fuzzy Logic scores) for Clino and Orto positions in Base state (ClinoB and OrtoB) and after Dynamic (ClinoD and OrtoD) and Isometric (ClinoI and OrtoI) exercising. This is the advancing of proposed FL method that combines in one view all different HRV indicators from different domains: TD, FD and NM. Naturally, we can deeply research FL results for each domain separately.



**Fig. 3. Distances from abnormal HRV state (Fuzzy Logic scores) for Clino and Orto positions in Base state (ClinoB and OrtoB) and after Dynamic (ClinoD and OrtoD) and Isometric (ClinoI and OrtoI) exercising.**

In conclusion, we can assert that:

- the training through exercises of dynamic type could reduce the cardiovascular risk, thus confirming the importance of a correct lifestyle. This is confirmed by training effect that showing as the biggest Clino to Orto excursion on the Fig. 3 – the sympathetic activity in Tilt test are increasing over the Base;
- the isometric exercise generally produces an increase of the indexes of the sympathetic activity and then an increase of the cardiovascular risk with reduced

cardioprotection. This is confirmed by showing as the smallest Clino to Orto excursion on the Fig. 3 – the sympathetic activity is dumping in Tilt test;

- the Base state (before training) showing the biggest distance from abnormality (Fig. 1 and Fig. 2) because the Norm HRV values were defined for calm body state – before any training or disturbances;
- FL distances after Isometric training showing the worst distance from abnormality (Fig. 1 and Fig. 2).

## REFERENCES

1. Task force of the European society of cardiology and the North American society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996; 93 (5): 1043–1065. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
2. Yabluchansky N, Martynenko A. Heart Rate Variability for clinical practice. Kharkiv, Univer. Press. 2010: 131 p. [in Russ.] Depository: <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>
3. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-Term Heart Rate Variability – Influence of Gender and Age in Healthy Subjects. *PLoS ONE*. 2015; 10 (3): e0118308. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118308>
4. Shafner F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*. 2017; 5 (258): 1–17. Doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
5. Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N, Maliarova L. Fuzzy logic approach for heart rate variability. *J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ., Ser. Med.* 2021; 42: 5–13. Doi: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-42-01>

6. H.ChuDuc, T.NguyenDuc, T.LaiHuuPhuong. Neuro-Fuzzy Approach to Heart Rate Variability Analysis. International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics, 2013, Vol. 3, No. 5: 456–459. DOI: 10.7763/IJBBB.2013.V3.255
7. T. Tanaka et al. Wearable health monitoring system by using fuzzy logic heart-rate extraction. IEEE World Automation Congress 2012, 2012, pp. 1–4.
8. Liu C, Li K, Zhao L, Liu F, Zheng D, Liu C, Liu S. Analysis of heart rate variability using fuzzy measure entropy. Comput Biol Med. 2013 Feb; 43 (2): 100–8. doi: 10.1016/j.compbiomed. 2012.11.005. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23273774.
9. Morsi, Iman, Yahia Zakria Abd El Gawad. Fuzzy logic in heart rate and blood pressure measuring system. 2013 IEEE Sensors Applications Symposium Proceedings (2013): 113–117. DOI:10.1109/SAS.2013.6493568
10. A.J. Dahalan et al. Heart rate events classification via explainable fuzzy logic systems. IAES International Journal of Artificial Intelligence (IJ-AI) Vol. 10, No. 4, December 2021, pp. 1036–1047 ISSN: 2252-8938, DOI: 10.11591/ijai.v10.i4.pp1036–1047
11. Martynenko A, Raimondi G, Budreiko N. Robust entropy estimator for heart rate variability. Klin.inform.telemed. 2019; 14 (15): 67–73. Doi: <https://doi.org/10.31071/kit2019.15.06>
12. Martynenko A. Robust correlation dimension estimator for heart rate variability. Klin.inform.telemed. 2020; 15 (16) 1–7. Doi: <https://doi.org/10.31071/kit2020.16.06>

## АНАЛІЗ СЕРІЙ ЗАПИСІВ ВСР ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ

*Раймонді Д., Мартиненко О., Барсі Л., Малярова Л.*

---

**Вступ.** Вправу можна визначити як будь-яку структуровану та заплановану діяльність, що веде до збільшення витрати енергії, дихання та частоти пульсу. У контексті правильного способу життя регулярна фізична активність знижує ймовірність серцево-судинних захворювань, діабету та інших можливих захворювань. Метою цього дослідження є оцінка нейровегетативної серцево-судинної регуляції та розподілу рідини у здорових суб'єктів, що проходять режими динамічних та ізометричних тренувань. Ми використовували аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) на основі різних математичних методів, які класифікуються як методи тимчасової області (TD), частотної області (FD) та нелінійні (NM). Ми включили існуючі в даний час показники ВСР у єдину методологію нечіткої логіки (FL), яка, у свою чергу, дозволяє комплексно оцінювати кожен групу методів та результати ВСР загалом.

**Мета.** Мета цього дослідження – проаналізувати та візуалізувати реакцію ВНС до та після виконання різних тренувань у найбільш чіткому вигляді за допомогою нашого підходу нечіткої логіки до аналізу серії записів ВСР. Наш алгоритм нечіткої логіки поєднує в єдиному поданні кожен метрику – тимчасову область, частотну область, нелінійні методи та ВСР загалом.

**Матеріали та методи.** До дослідження було включено 24 молодих людей віком від 20 до 30 років (11 чоловіків та 13 жінок). Критерії виключення: вживання тютюну; ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>; серцево-судинні захворювання; артеріальний тиск  $\geq$  140/90 мм рт. ст. хронічні патології; спортивні змагання. Кожен із піддослідних пройшов чотири різних випробування і аналізу: перед початком ізотонічного тренування, яке виконувалося щоденним 30-хвилинним бігом протягом 20 днів, і після закінчення тренування як у вертикальному, так і лежачому положенні. позиція; перед початком ізометричного тренування, яка виконувалася підняттям ваги 2 кг протягом 30 хвилин на день протягом 20 днів, і після закінчення тренування як у вертикальному, так і лежачому положенні.

**Результати і висновки.** ВСР – складне явище, вивчення якого потребує різних підходів та методів. Однак повне уявлення про ВСР можливе лише за наявності технології, аналогічної нечіткої логіки, яка дозволяє об'єднати всі методи і підходи, що використовуються, в єдину оцінку. У цій статті ми продемонстрували підхід нечіткої логіки для серії записів варіабельності серцевого ритму і можемо стверджувати, що тренування за допомогою вправ динамічного типу може знизити ризик серцево-судинних захворювань, тим самим підтверджуючи важливість правильного способу життя; ізометричні вправи зазвичай спричиняють підвищення показників симпатичної активності, а потім підвищення ризику серцево-судинних захворювань при зниженні кардіозахисту; базовий стан (до тренування), що показує найбільшу відстань до відхилення від норми, тому що значення норми ВСР було визначено для спокійного стану тіла – до будь-якого тренування чи порушень; Найгірші дистанції до анормального стану демонструються після ізометричного тренування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, нечітка логіка

## ИНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Ж. Раймонди**, д. мед. н., проф., Римський університет Ла Сапієнца (Італія), Piazzale Aldo Moro, 5, Рим, Італія, 00185, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

**Мартиненко Олександр**, д. фіз.-мат. н., професор кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, пл. Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

**Л. Барсі**, доктор філософії, Римський університет Ла Сапієнца (Італія), Piazzale Aldo Moro 5, Рим, Італія, 00185.

**Малярова Людмила**, асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

### *Для цитування:*

**Раймонді Д, Мартиненко О, Барсі Л, Малярова Л.** АНАЛІЗ СЕРІЙ ЗАПИСІВ ВСР ЗА ДОПОМОГОЮ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43; С. 5–12; DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-01

## АНАЛІЗ СЕРІЙ ЗАПИСІВ ВСР С ПОМОЦЬЮ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ

*Раймонді Д., Мартиненко А., Барсі Л., Малярова Л.*

---

**Введение.** Упражнение можно определить как любую структурированную и запланированную деятельность, ведущую к увеличению расхода энергии, дыхания и частоты пульса. В контексте правильного образа жизни регулярная физическая активность снижает вероятность сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и других возможных связанных заболеваний. Целью этого исследования является оценка нейровегетативной сердечно-сосудистой регуляции и распределения жидкости у здоровых субъектов, проходящих режимы динамических и изометрических тренировок. Мы использовали анализ variability сердечного ритма (BCR) на основании различных математических методов, которые классифицируются как методы временной области (TD), частотной области (FD) и нелинейные (NM). Мы включили существующие в настоящее время показатели BCR в единую методологию нечеткой логики (FL), которая, в свою очередь, позволяет комплексно оценивать каждую группу методов и результаты BCR в целом.

**Цель.** Цель этого исследования – проанализировать и представить реакцию ВНС до и после выполнения различных тренировок в наиболее четком виде с помощью нашего подхода нечеткой логики к анализу серии записей BCR. Наш алгоритм нечеткой логики объединяет в едином представлении каждую метрику – временную область, частотную область, нелинейные методы и BCR в целом.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 24 молодых человека в возрасте от 20 до 30 лет (11 мужчин и 13 женщин). Критерии исключения: употребление табака; ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>; сердечно-сосудистые заболевания; артериальное давление  $\geq$  140/90 мм рт. ст. хронические патологии; спортивные соревнования. Каждый из испытуемых прошел четыре различных пробы и анализа: перед началом изотонической тренировки, которая выполнялась ежедневным 30-минутным бегом в течение 20 дней, и после окончания тренировки как в вертикальном, так и в лежачем положении, позиция; перед началом изометрической тренировки, которая выполнялась поднятием веса 2 кг в течение 30 минут в день в течение 20 дней, и после окончания тренировки как в вертикальном, так и в лежачем положении.

**Результаты и выводы.** BCR – сложное явление, изучение которого требует различных подходов и методов. Однако полное представление о BCR возможно только при наличии технологии, аналогичной нечеткой логике, которая позволяет объединить все используемые методы и подходы в единую оценку. В этой статье мы продемонстрировали подход нечеткой логики для серии записей variability сердечного ритма и можем утверждать, что: тренировка с помощью упражнений динамического типа может снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым подтверждая важность правильного образа жизни; изометрические упражнения обычно вызывают повышение показателей симпатической активности, а затем повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний при снижении кардиозащиты; базовое состояние (до тренировки), показывающее наибольшее расстояние до отклонения от нормы, потому что значения нормы BCR были определены для спокойного состояния тела – до любой тренировки или нарушений; наихудшие дистанции до аномального состояния демонстрируются после изометрической тренировки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** variability сердечного ритма, нечеткая логика

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ж. Раймонди**, д. мед. н., проф., Университет Рима «Сапиенза», Piazzale Aldo Moro, 5, Рим, Италия, 00185, e-mail: gianfrancoraimondi@uniroma1.it

**Мартыненко Александр**, д. физ-мат. н., профессор кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: Alexander.v.martynenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>

**Л. Барси**, доктор философии, Университет Рима «Сапиенза», Piazzale Aldo Moro, 5, Рим, Италия, 00185.

**Малярова Людмила**, ассистент кафедры гигиены и социальной медицины Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: l.v.maliarova@karazin.ua

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 01.09.2021 року*

*Прийнято до друку: 30.10.2021 року*

*Received: 01.09.2021*

*Accepted: 30.10.2021*

## Clinical researches

УДК 616.12-071

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-02

## ЗАСТОСУВАННЯ ТА ВАЛІДІЗАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА FERRANS ТА POWERS ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УКРАЇНІ

*Бринза М. С.*

**Вступ.** Фібриляція передсердь та тріпотіння передсердь є одними з найпоширеніших видів порушень серцевого ритму і складають суттєву частку серцево-судинних подій. Радіочастотна абляція, як один з основних методів контролю ритму в цих пацієнтів, впливає на багато кінцевих точок, включаючи якість життя. Існуючі валідзовані опитувальники не є специфічними, містять багато пунктів, вимагають багато часу як для пацієнта при заповненні, так і для лікаря при інтерпретації. В англійськомовних джерелах для пацієнтів з порушеннями ритму та після кардіоверсії високу чутливість і специфічність показав опитувальник Ferrans та Powers, що надалі став широко використовуватися в різних когортах пацієнтів.

**Метою** роботи стала оцінка прийнятності, достовірності, правомірності та чутливості україномовної модифікації опитувальника Ferrans та Powers для пацієнтів з ФП та ТП до та після РЧА.

**Матеріали та методи.** Було перекладено і адаптовано з англійської на українську оригінальний опитувальник Ferrans та Powers, який складається з 15 питань. Опитування було проведено серед пацієнтів перед процедурою РЧА, в гострому післяопераційному періоді (3–5 доба), через 3 місяці і 12 місяців після процедури. За результатами підраховувалася сума балів та виділялися класи: клас 1 (виражене зниження якості життя) – 15–44 бали, клас 2 (помірне зниження якості життя) – 45–74 бали і клас 3 (незначне зниження, або висока якість життя) – 75–90 балів. Оцінювалися прийнятність, достовірність, правомірність та чутливість шкали опитування.

**Результати.** До дослідження увійшли 118 пацієнтів середнім віком  $58.98 \pm 9.6$ , 49 жінок (41.5 %). Шкала україномовної модифікації опитувальника Ferrans та Powers мала високу внутрішню послідовність (логічність), середня кореляція між пунктами шкали складала 0.51; коефіцієнт Кронбаха альфа – 0.9. Усі рекомендовані критерії по конструюванню подібних шкал були узгоджені, 15 пунктів були скомпоновані в єдину шкалу, в якій спостерігалось 32 % розбіжностей з оригінальними пунктами. За прийнятністю найбільше та найменше крайні значення якості життя були нижче рекомендованого максимуму на 20 %. Достовірність підтверджувалася відповідністю рекомендованим критеріям внутрішньої щільності та відтворюваності при повторних вимірюваннях. Була доказана висока внутрішня щільність, що підтверджує конструкція-зв'язану правомірність опитувальника. Чутливість запропонованої шкали була відображена у зростанні якості життя пацієнтів після всіх типів процедур радіочастотної абляції. Дослідження довело високу прийнятність, достовірність, обґрунтованість та чутливість опитувальника якості життя пацієнтів з порушенням серцевого ритму у пацієнтів з пароксизмальною, персистуючою та тривало персистуючою формами фібриляції передсердь та/або тріпотіння передсердь, а також їх спостереження на етапах після радіочастотної абляції.

**Висновок.** Україномовна модифікація опитувальника Ferrans та Powers має високі рівні прийнятності, достовірності, правомірності та чутливості для пацієнтів з тріпотінням передсердь та фібриляцією передсердь, що є корисним практичним інструментом лікування та контролю цих пацієнтів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** якість життя, тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, валідизація, опитувальник

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

**Бринза Марія Сергіївна**, к.м.н., доцент, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішньої медицини і фізичної реабілітації медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail m.brynza@karazin.ua; ORCID 0000-0002-8260-3600

*Для цитування:*

**Бринза МС.** ЗАСТОСУВАННЯ ТА ВАЛІДІЗАЦІЯ УКРАЇНОМОВНОЇ МОДИФІКАЦІЇ ОПИТУВАЛЬНИКА FERRANS ТА POWERS ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З ПОРУШЕННЯМ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УКРАЇНІ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43; С. 13–23. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-02

## **ВСТУП**

Фібриляція передсердь (ФП) та тріпотіння передсердь (ТП) на сьогодні є одними із найпоширеніших видів аритмій і складають значну частку кардіоаскулярної захворюваності і смертності як в Україні, так і у світі, досягаючи 1–2 % у популяції [1, 2]. Прогресування цих аритмій призводить до значного підвищення ризику інсультів, серцевої недостатності і смерті [2]. Зважаючи на те, що терапія хворих із ФП та ТП та попередження їх ускладнень дуже активно вивчається як з боку інтервенційних, так і з боку фармакологічних підходів, найчастіше вона потребує їх комбінації.

У дослідженні пацієнтів після проведення радіочастотної абляції (РЧА) з ізоляцією легеневих вен (ЛВ) для ФП, РЧА кава-трикуспідального істмусу (КТІ) для ТП, а також на тлі фармакотерапії у клінічних випробуваннях найбільш часто використовуються такі кінцеві точки, як частота рецидивів, частота госпіталізацій та смертність [3], які недостатньо відображають ефективність лікування та суб'єктивного самопочуття пацієнта, що на сьогодні є одним із визначних для багатьох кардіологічних нозологій.

У деяких дослідженнях до кінцевих точок включена оцінка якості життя, але дані стосуються лише загальної групи пацієнтів з неклапанними ФП та ТП незалежно від тактики антиаритмічної терапії [2, 4, 5]. На жаль, зараз немає валідизованих методів оцінки самопочуття та задоволеності пацієнтів з ФП та ТП.

Запропоновані останнім часом валідизовані опитувальники якості життя не є специфічними для пацієнтів з порушеннями серцевого ритму, містять багато пунктів, вимагають багато часу як для пацієнта при заповненні, так і для лікаря при інтерпретації. Все це унеможливує їх рутинне використання у клінічній практиці.

Ferrans та Powers запропонований розрахунок індексу якості життя (quality of

life index (QLI)) за допомогою короткого опитувальника для пацієнтів з порушенням серцевого ритму та після кардіоверсії [6].

Пізніше цей опитувальник став широко використовуватися в різних когортах пацієнтів, в багатьох з яких доведена його інформативність на рівні інших, більш складних і розповсюджених, інструментів оцінки якості життя [7, 8].

Наше дослідження здійснено для оцінки прийнятності, достовірності, правомірності та чутливості україномовної модифікації цього опитувальника для пацієнтів з ФП та ТП на тлі медикаментозної терапії та після РЧА

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

### *Розробка опитувальника*

Завдяки даним наукових статей та підручників, думкам провідних експертів галузі авторами опитувальника було виділено 15 запитань із різних сфер життя пацієнта, задоволенням якими за шестибальною шкалою можна охарактеризувати суб'єктивний стан самопочуття пацієнта з порушенням серцевого ритму. До них віднесено: задоволення станом свого здоров'я; кількістю больових епізодів за грудиною та в області серця; кількістю нападів запаморочення або раптової втрати свідомості; наявності загальної слабкості, швидкої втомлюваності; кількістю нападів задишки; кількістю енергії, яка є для повсякденного життя; сексуальним життям; можливістю самообслуговування без сторонньої допомоги; ступенем матеріальних витрат, пов'язаних із лікуванням, придбанням лікарських засобів; появою побічних ефектів від прийняття лікарських засобів; утрудненням в реалізації звичного відпочинку, роботи по дому, заняттям спортом, хобі; необхідністю відмови від алкоголю, кави, міцного чаю, паління; сімейним щастям; можливістю поїздок куди-небудь (у відрядження, у гості); кількістю годин сну.

Опитувальник випробуваний у пілотних дослідженнях, після яких для його більшої зрозумілості та прозорості в нього були внесені зміни розробниками Ferrans С. Е. та Powers М. J. [6]. При цьому авторами продемонстровано високу психометричну якість опитувальника за всіма для пацієнтів з різними видами аритмій. Надалі опитувальник широко використовувався в багатьох дослідженнях в різних когортах пацієнтів по всьому світу [7, 8].

Опитувальник нами перекладений українською мовою та протестований на відповідність оригіналу в групі пацієнтів після РЧА ФП та ТП.

#### **Пацієнти**

Психометричні якості адаптованого в перекладі опитувальника оцінено в підмножині хворих, яким буда проведена РЧА з пароксизмальними, персистуючими та тривало персистуючими формами ФП та ТП після РЧА ЛВ та/або КТІ, що зараховані за їх власним бажанням у дослідження, в якому порівнювались групи ізольованої РЧА ФП, ізольованої РЧА ТП та групи комбінованої РЧА ФП та ТП.

Пацієнтам, включеним до дослідження, проводилась процедура РЧА з 2014 до 2017 рр. на базі відділення ультразвукової та інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», в подальшому пацієнти спостерігались на базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1.

Відповідність (прийнятність) опитувальника визначали за сукупністю двох наступних критеріїв:

– наявність пароксизмальної, персистуючої або тривало персистуючої форми ФП та/або тріпотіння передсердь, підтверджених холтеровським 24-годинним електрокардіографічним (ЕКГ) монітуванням;

– проведена РЧА аритмії.

Із дослідження виключались пацієнти з неконтрольованою постійною формою ФП, яким було проведено РЧА атріо-вентрикулярного сполучення з подальшим встановленням електрокардіостимулятора, а також пацієнти з іншими видами аритмій до процедури.

Після проведення РЧА пацієнтам були призначені стандартні схеми антикоагулянтної та антиаритмічної терапії строком на 3 місяці, після яких в залежності від типу вихідної аритмії, наявності рецидивів та класу EHRA, кількістю балів за шкалами CHA2DS2-VASc та HAS-BLED терапія відмінювалась або корегувалась.

#### **Збір даних**

Опитувальник заповнювався пацієнтом за добу до РЧА, в гострому післяопераційному періоді (3–5 доба), через 3 місяці і 12 місяців після процедури. Пацієнти відповідали на питання самостійно, або за допомогою, лікаря, що призначав терапію пацієнту. На всі питання пацієнти виходячи зі свого суб'єктивного самопочуття позначали рівень задоволеності за шестибальною шкалою: 1 – дуже незадоволений, 2 – помірно незадоволений, 3 – незначно незадоволений, 4 – незначно задоволений, 5 – помірно задоволений, 6 – дуже задоволений.

#### **Інтерпретація даних опитувальника для оцінки якості життя**

Підраховувалась сума балів по всіх запитаннях, в залежності від якої були виділені класи якості життя: клас 1 (виражене зниження якості життя) – 15–44 бали, клас 2 (помірне зниження якості життя) – 45–74 бали і клас 3 (незначне зниження, або висока якість життя) – 75–90 балів.

#### **Психометричне вимірювання опитувальника**

Загальна оцінка опитувальника (визначення класу якості життя) складалася із чотирьох психометричних показників: прийнятності, достовірності, правомірності та чутливості. Вони були протестовані за допомогою стандартних методів та процедур, розроблених Scientific Advisory Committee of Medical Outcome Trust [9].

#### **Прийнятність**

Прийнятність опитувальника аналізувалась за числом виключених даних пацієнтів, що має становити не більше 5%. Мінімальні та максимальні дані в дослідженні (% пацієнтів із найнижчими та найвищими значеннями) також були встановлені, вони вказували на потенціал для виявлення варіацій в крайніх



значеннях. Бажано, щоб вони не перевищували 20 % [10].

#### **Достовірність**

Достовірність це ступінь незалежності опитувальника від випадкових помилок. Внутрішня послідовність, що була вказана вище, є одним із індикаторів стабільної та відтворюваної з часом достовірності опитувальника. Достовірність опитувальника була перевірена авторами Ferrans С. Е. та Powers М. J. [6], за допомогою встановлення внутрішньо- та міжкласового узгодження при підрахунку і оцінці результатів опитувальника в різних випадках, що було описано як коефіцієнт внутрішньокласової кореляції, який, рекомендовано, на має перевищувати 0,80 [10, 11].

#### **Правомірність**

Правомірність опитувальника визначалася як ступінь, за якою системи виміру опитувальника вимірює саме те, для чого вона створена. Було розглянуто 3 типи правомірності:

– Конструкція-зв'язана правомірність: доказ, що забезпечує запропоноване тлумачення результатів розрахунків, заснований на теоретичних засадах та пов'язаний з конструкцією. Вона оцінюється шляхом отримання доказів, що єдина конструкція виміряна та що всі бали за пунктами можуть бути об'єднані для загального розрахунку.

– Зовнішня правомірність: ступінь, з якою шкала оцінки якості життя показує уявні зміни в процесі лікування ФП та ТП. В нашому дослідженні зовнішня правомірність була оцінена встановленням покращення у всіх визначених пунктах.

– Клінічна правомірність: ступінь, з якою можна довести кореляцію шкали якості життя за опитувальником з іншими об'єктивними клінічними даними. Остання обраховувалася завдяки порівнянню результатів оцінки опитувальника із зовнішніми клінічними критеріями.

Була досліджена кореляція між даними опитувальника і судженням лікаря про самопочуття пацієнта з оцінкою класу EHRA. Ferrans С.Е. та Powers М. J. [6], також додатково досліджувалося співвідношення результатів оцінки якості життя з клінічними та ЕКГ даними.

#### **Чутливість**

Чутливість – можливість шкали опитувальника відображати клінічно значущі зміни з плином часу на тлі медикаментозної терапії. Це було зроблено шляхом визначення показників до та на етапах спостереження після РЧА. Стандартизовані середні показники відповіді, що є підрахованою середньою зміною, розділені на стандартну помилку підрахунку змін, стандартно вибирають для оцінки чутливості інструменту, тому що вони є найбільш релевантні для клінічних досліджень [10–12]. Отримані дані шкали оцінки якості життя були обчислені Ferrans С. Е. та Powers М. J., починаючи зі змін нормальних показників до показників до та після лікування ФП та ТП. Досягнуті ефекти можна вважати середніми, коли їх абсолютні рівні перевищують 0,50 та великими, коли вони перевищують 0,80 [11, 12].

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою пакету програмного забезпечення IBM SPSS Statistics v. 10.0 (США). Для аналізу даних використовувалися стандартні методи описової статистики: розрахунок середніх та відносних величин, стандартної похибки, 95 % довірчих інтервалів, критерію Стьюдента, критерію рангової кореляції Спірмена (для даних що не мають ознаки інтервалу). Надійність внутрішнього узгодження між питаннями опитувальника перевіряли визначенням коефіцієнту альфа Кронбаха. Порівняння двох незалежних груп за кількісними ознаками здійснювали непараметричним методом за допомогою критерію Мана-Уїтні. Результати вважалися достовірними за рівнем похибки < 0.05.

#### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

У дослідження було набрано 118 пацієнтів, госпіталізованих у відділення ультразвукової та інструментальної діагностики і мініінвазивних втручань ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України» для проведення процедури РЧА в період з 2014 по 2015 рік. Характеристика пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1  
Table 1**Характеристика пацієнтів з пароксизмальною, персистуючою або тривало персистуючою ФП та/або ТП до РЧА****Initial features of patients with paroxysmal, persistent or long-persistent forms of AF and/or AFI before RFA**

<i>Стать (n, % ± sP):</i>	
– чоловіки;	69, 58.47 ± 4.5
– жінки	49, 41.53 ± 4.5
<i>Вік (роки):</i>	
– чоловіки;	69, 58.47 ± 4.5
– жінки	49, 41.53 ± 4.5
<i>Тип аритмії (n, % ± sP):</i>	
– ізольована ФП;	43 (36.44 ± 4.4)
– ізольоване ТП;	35 (29.66 ± 4.2)
– комбінована ФП/ТП	40 (33.90 ± 4.4)
<i>Супутні серцево-судинні захворювання та синдроми (n, % ± sP):</i>	
– стабільна стенокардія;	19 (16.10 ± 3.4)
– постінфарктний кардіосклероз;	5 (4.24 ± 1.9)
– артеріальна гіпертензія;	74 (62.71 ± 4.5)
– хронічна серцева недостатність	86 (72.88 ± 4.1)

*n*-кількість, *sP*-помилка відсотка.

У дослідження госпіталізовані для РЧА ЛВ та/або КТІ з подальшою фармакологічною терапією. Пацієнт з лікарем заповнювали опитувальник за добу до, на 3–5 добу, через 3 місяці і 12 місяців після процедури РЧА. У цілому, 118 пацієнтів опитали за час дослідження 472 рази.

**Конструювання шкали**

Шкалу опитувальника було сконструйовано його розробниками і вона має високу внутрішню послідовність (логічність), середня кореляція між пунктами шкали складала 0.51; коефіцієнт Кронбаха альфа – 0.9. Усі рекомендовані критерії по конструюванню подібних шкал були узгоджені, 15 пунктів були скомпоновані в єдину шкалу, в якій спостерігалось 32 % розбіжностей з оригінальними пунктами [6]. Кінцевий підрахунок зводився до суми балів по всіх пунктах шкали з розподілом пацієнтів на класи якості життя.

**Прийнятність**

Кількість виключених пацієнтів не перевищувала рекомендованих 5 %. Найбільше та найменше крайні значення якості життя були нижче рекомендованого максимуму в 20 %.

**Достовірність**

Шкала оцінки якості життя з порушенням серцевого ритму відповідає рекомендованим критеріям внутрішньої щільності та відтворюваності при повторних вимірюваннях.

**Обґрунтованість**

Обґрунтованість конструкції шкали являється доказ високої внутрішньої щільності, що підтверджує конструкція-зв'язану правомірність опитувальника.

Вона базується на зовнішній та клінічній правомірності.

– Зовнішня правомірність. Шкала оцінки якості життя пацієнтів з ФП та ТП демонструє покращення показників за час нагляду за пацієнтами, погіршення в разі неефективності РЧА та супутньої медикаментозної терапії. Клас якості життя згідно із шкалою опитувальника покращувався після РЧА як в гострому післяопераційному періоді, так і через 3 та 12 місяців, для пацієнтів з ФП та комбінованою ФП/ТП це покращення було повільнішим. У деяких пацієнтів, переважно із групи комбінованої ФП/ТП, к 12 місяцям спостерігалось навіть

зниження якості життя за результатами опитувальника.

– Клінічна правомірність. Шкала опитувальника якості життя пацієнтів з ФП та ТП співвідносилася з лікарськими

даними про стан здоров'я пацієнта (коефіцієнт кореляції  $r = 0.34$ ,  $p < 0.05$ ).

Співвідношення шкали до та після РЧА із клінічними та інструментальними критеріями стану пацієнта ФП та/або ТП представлено в таблиці 2.

Таблиця 2  
Table 2

**Клінічна правомірність: кореляція шкали оцінювання стану пацієнта з порушенням серцевого ритму до та після РЧА ФП та/або ТП із клінічними та інструментальними критеріями за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона**

**Clinical relevancy: correlation of patient with arrhythmia estimation scale before and after RFA of AF and/or AFl with clinical and instrumental criteria using Pearson correlation coefficient**

Параметри	Кореляція зі шкалою оцінки стану пацієнта з порушенням серцевого ритму	
	До РЧА	Після РЧА
Частота аритмічних епізодів	- 0.426 ( $p < 0.01$ )	- 0.441 ( $p < 0.01$ )
Тривалість аритмічних епізодів	- 0.343 ( $p < 0.01$ )	- 0.449 ( $p < 0.01$ )
Функціональний клас серцевої недостатності	- 0.252 ( $p < 0.01$ )	- 0.310 ( $p < 0.01$ )
Стадія артеріальної гіпертезії	- 0.173 ( $p < 0.01$ )	- 0.062 ( $p > 0.05$ )
Ступінь артеріальної гіпертезії	- 0.168 ( $p < 0.05$ )	- 0.188 ( $p < 0.05$ )
Стадія серцевої недостатності	- 0.157 ( $p < 0.05$ )	- 0.012 ( $p > 0.05$ )

**Чутливість**

Ефекти зміни показників шкали оцінки стану пацієнтів з порушенням серцевого

ритму до та на етапах після РЧА ФП та/або ТП відображені у таблиці 3.

Таблиця 3  
Table 3

**Досягнуті ефекти у змінах показників шкали оцінки стану пацієнтів з порушенням серцевого ритму**

**Reached effects in data of arrhythmia patients' condition scale changes**

Точка оцінки	Середній сумарний бал за опитувальником ( $M \pm sd$ )	Доля 1 класу/2 класу/3 класу якості життя за опитувальником (%)
До РЧА	44.85 $\pm$ 4.4	50**/34/16
Гострий післяопераційний період після РЧА	52.72 $\pm$ 5.1*	46/39/15
3 місяці після РЧА	63.85 $\pm$ 5.1*	32/51**/17
12 місяців після РЧА	65.54 $\pm$ 5.5	33/47**/20

*M* – середнє значення,

*sd* – стандартне відхилення,

\*– достовірна різниця між показниками на етапах спостереження,

\*\*– достовірна різниця між долями в структурі класів

Результати дослідження очікувано підтверджували, що середній сумарний бал збільшувався в пацієнтів в гострому післяопераційному періоді після РЧА, продовжував збільшуватися через 3 місяці та збільшувався, не досягаючи достовірної

зміни, через 12 місяців. Доля 1 класу якості життя переважала до процедури, 2 класу – незначно збільшилася в гострому періоді, та достовірно була більшою через 3 і 12 місяців після РЧА.

## ОБГОВОРЕННЯ

Було валідизовано короткий опитувальник якості життя пацієнтів з порушення серцевого ритму на групах пацієнтів з ФП та/або ТП до і на різних етапах після РЧА, що може бути використаний в рамках оцінки ефективності менеджменту цієї групи пацієнтів.

Шкала оцінки якості життя пацієнта з порушенням серцевого ритму складалася із 15 пунктів із високою внутрішньою щільністю, які найповніше відображали його суб'єктивне самопочуття. Прийнятність і достовірність шкали відповідають традиційним критеріям [10–12]. Більш повільна динаміка показнику якості життя за шкалою при оцінці клінічної правомірності в гострому періоді відповідає загально клінічним даним про найбільшу частоту рецидивів аритмій та маніфестації ускладнень в перші 3 місяці після РЧА [2, 3].

Заповнення опитувальника займає не більше 5 хвилин протягом співбесіди з лікарем, або пацієнтом самостійно, що виключає відсоток втрачених даних і є дуже зручним у клінічній практиці кардіологів.

Проведене дослідження мало декілька обмежень. По-перше, всім включеним пацієнтам була показана РЧА, що означало відсутність пацієнтів з клінічно важкими та тривалими формами аритмій, з III стадіями артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, з постінфарктним кардіосклерозом та кардіоміопатіями. Тому не було вивчено динаміку якості життя у пацієнтів з важкими формами аритмій і коморбідної кардіоваскулярної патології. Але очікується, що динаміка у таких пацієнтів на фоні терапії буде значно повільніша, або, навіть, негативна. По-друге, не були включені пацієнти з іншими видами аритмій, завдяки чому не

вивчена динаміка якості життя після та поза РЧА для цих груп. По-третє, пацієнти з рецидивами аритмій, які не бажали з економічних причин повторної РЧА, могли упереджено заповнювати опитувальник через 3 і 12 місяців після процедури. Але отримані дані поступового зростання показнику шкали співпадають із даними літератури [5] що означає, що пацієнти здатні правильно оцінити та описати стан свого самопочуття.

Золотого стандарту оцінки клінічної правомірності шкали якості життя, зрозуміло, не існує. Порівняння її з декількома клінічними та інструментальними критеріями призвело до високого співвідношення, що відповідає результатам існуючих досліджень [2, 5]. Високо вірогідно, що шкала оцінки якості життя пацієнтів з порушеннями серцевого ритму буде корисна для застосування у пацієнтів з іншими видами аритмій, але перед використанням в цих групах шкала має бути ревалідизована.

На завершення, дослідження довело високу прийнятність, достовірність, обґрунтованість та чутливість опитувальника якості життя пацієнтів з порушенням серцевого ритму у пацієнтів з пароксизмальною, персистуючою та тривало персистуючою формами ФП та/або ТП, а також їх спостереження на етапах після РЧА.

## ВИСНОВКИ

Україномовна модифікація опитувальника Ferrans та Powers має високі рівні прийнятності, достовірності, правомірності та чутливості для пацієнтів з ТП та ФП, що є корисним практичним інструментом лікування та контролю цих пацієнтів. Можливим є застосування опитувальника для порівняння різних режимів фармакологічного та інтервенційного лікування.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Raatikainen M, Arnar D, Merkely B, Nielsen J, Hindricks G, Heidbuchel H et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. EP Europace. 2017; 19(suppl\_2):ii1-ii90. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eux258>

2. Cheung J, Yeo I, Cheng E, Ip J, Thomas G, Liu C et al. Inpatient hospital procedural volume and outcomes following catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020; 31 (8): 1908–1919. Doi: <https://doi.org/10.1111/jce.14584>
3. Rottner L, Bellmann B, Lin T, Reissmann B, Tönnis T, Schleberger R et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiology and Therapy*. 2020; 9 (1): 45–58. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00158-2>
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020; 42 (5): 373–498. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa945>
5. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen S, Bergfeldt L, Kennebäck G et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2019; 321 (11): 1059. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0335>
6. Ferrans C, Powers M. Quality of life index. *Advances in Nursing Science*. 1985; 8 (1): 15–24. Doi: <https://doi.org/10.1097/00012272-198510000-00005>
7. Faison Y, Burns D, Weed D. Application of Ferrans and Powers Quality of Life Model to Improve Diabetes Health Outcomes. *Holistic Nursing Practice*. 2016; 30 (3): 131–138. Doi: <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000149>
8. Donnenwirth J, Hess R, Ross R. Post-Traumatic Stress, Depression, and Quality of Life in Women with Peripartum Cardiomyopathy. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2020; 45 (3): 176–182. Doi: <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000614>
9. Lohr K, Aaronson N, Alonso J, Audrey Burnam M, Patrick D, Perrin E et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. *Clinical Therapeutics*. 1996; 18 (5): 979–992. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(96\)80054-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(96)80054-3)
10. Mattsson N, Nieminen K, Heikkinen A, Jalkanen J, Koivurova S, Eloranta M et al. Validation of the short forms of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7), and Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12) in Finnish. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017; 15 (1). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0648-2>
11. Eide H, Leren L, Sørebo Ø. The Norwegian versions of the Chronic Pain Acceptance Questionnaire CPAQ-20 and CPAQ-8 – validation and reliability studies. *Disability and Rehabilitation*. 2016; 39 (14): 1441–1448. Doi: <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198427>
12. Махаринська О.С., Лебединська М.М., Березняков І.Г. Застосування та валідація короткого запитальника для хворих на негоспітальну пневмонію в Україні. *Новости медицины и фармации*. 2012; 1 (6).

## REFERENCES

1. Raatikainen M, Arnar D, Merkely B, Nielsen J, Hindricks G, Heidbuchel H et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *EP Europace*. 2017; 19 (suppl\_2):ii1-ii90. Doi: <https://doi.org/10.1093/europace/eux258>
2. Cheung J, Yeo I, Cheng E, Ip J, Thomas G, Liu C et al. Inpatient hospital procedural volume and outcomes following catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020; 31 (8): 1908–1919. Doi: <https://doi.org/10.1111/jce.14584>
3. Rottner L, Bellmann B, Lin T, Reissmann B, Tönnis T, Schleberger R et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: State of the Art and Future Perspectives. *Cardiology and Therapy*. 2020; 9 (1): 45–58. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40119-019-00158-2>
4. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax J, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2020; 42 (5): 373–498. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa945>
5. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen S, Bergfeldt L, Kennebäck G et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2019; 321 (11): 1059. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0335>
6. Ferrans C, Powers M. Quality of life index. *Advances in Nursing Science*. 1985; 8 (1): 15–24. Doi: <https://doi.org/10.1097/00012272-198510000-00005>
7. Faison Y, Burns D, Weed D. Application of Ferrans and Powers Quality of Life Model to Improve Diabetes Health Outcomes. *Holistic Nursing Practice*. 2016; 30 (3): 131–138. Doi: <https://doi.org/10.1097/HNP.0000000000000149>

8. Donnenwirth J, Hess R, Ross R. Post-Traumatic Stress, Depression, and Quality of Life in Women with Peripartum Cardiomyopathy. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing*. 2020; 45 (3): 176–182. Doi: <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000614>
9. Lohr K, Aaronson N, Alonso J, Audrey Burnam M, Patrick D, Perrin E et al. Evaluating quality-of-life and health status instruments: development of scientific review criteria. *Clinical Therapeutics*. 1996; 18 (5): 979–992. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(96\)80054-3](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(96)80054-3)
10. Mattsson N, Nieminen K, Heikkinen A, Jalkanen J, Koivurova S, Eloranta M et al. Validation of the short forms of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ-7), and Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12) in Finnish. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2017; 15 (1). Doi: <https://doi.org/10.1186/s12955-017-0648-2>
11. Eide H, Leren L, Sørebo Ø. The Norwegian versions of the Chronic Pain Acceptance Questionnaire CPAQ-20 and CPAQ-8 – validation and reliability studies. *Disability and Rehabilitation*. 2016; 39 (14): 1441–1448. Doi: <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1198427>
12. Makharyns'ka O.S., Lebedyns'ka M.M., Bereznyakov I.H. Zastosuvannya ta validyzatsiya korotkoho zapytal'nyka dlya khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu v Ukraini. *Novosty medytsyny y farmatsyy*. 2012; 1 (6).

#### **APPLICATION AND VALIDATION OF UKRAINIAN-LANGUAGE MODIFICATION OF THE FERRANS AND POWERS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH HEART RHYTHM DISTURBANCES IN UKRAINE**

*Brynza M.*

---

**Introduction.** Atrial flutter (AFL) and atrial fibrillation (AF) are ones of the most common arrhythmias, they constitute a significant proportion of cardiovascular events. Radiofrequency ablation (RFA) is the most common strategy of rhythm control in these patients, affects many endpoints, including quality of life. Existing validated questionnaires are not specific, need a lot of time as for patient during filling in, as for doctor during interpretation. In English resources Ferrans and Powers questionnaire has shown high sensitivity and specificity for patients with heart rhythm disturbances, which further uses in different patients' cohorts.

**The aim** of our work was to evaluate acceptability, reliability, legitimacy and sensitivity of the Ukrainian-language modification of the Ferrans and Powers questionnaire for patients with AFL and AF before and after RFA.

**Materials and methods.** The original Ferrans and Powers questionnaire, which consists of 15 questions, was translated and adapted from English into Ukrainian. The survey was conducted among patients before the RFA procedure, in the acute postoperative period (3–5 days), 3 months and 12 months after the procedure. According to the results, the sum of points was calculated and classes were allocated: class 1 (significant decrease in quality of life) – 15–44 points, class 2 (moderate decrease in quality of life) – 45–74 points and class 3 (slight decrease, or high quality of life) – 75–90 points. Acceptability, reliability, legitimacy and sensitivity of the survey scale were assessed.

**Results.** The study included 118 patients with a mean age of  $58.98 \pm 9.6$ , 49 women (41.5 %). The scale of the Ukrainian-language modification of the Ferrans and Powers questionnaire had a high internal sequence (logic), the average correlation between the points of the scale was 0.51; Cronbach's alpha coefficient is 0.9. All the recommended criteria for constructing such scales were agreed, 15 points were combined into a single scale, in which 32 % of discrepancies with the original points were observed. By acceptability, the highest and lowest extremes of quality of life were below the recommended maximum of 20 %. Reliability was confirmed by compliance with the recommended criteria of internal density and reproducibility in repeated measurements. A high intrinsic density was demonstrated, confirming the design-related validity of the questionnaire. The sensitivity of the proposed scale was reflected in the increase in the quality of life of patients after all types of RFA procedures. The study proved the high acceptability, reliability, validity and sensitivity of the quality of life questionnaire of patients with cardiac arrhythmia in patients with paroxysmal, persistent and persistent forms of AFL and/or AF, as well as their observation in the stages after RFA.

**Conclusions.** The Ukrainian-language modification of the Ferrans and Powers questionnaire has high levels of acceptability, reliability, legitimacy and sensitivity for patients with AFL and AF, which is a useful practical tool for the treatment and control of these patients.

**KEY WORDS:** quality of life, atrial flutter, atrial fibrillation, validation, questionnaire

#### **INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Mariia S. Brynza**, PhD, associate professor, head of Propaedeutics of internal medicine and physical rehabilitation department, medical school, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail m.brynza@karazin.ua; ORCID 0000-0002-8260-3600

*For citation:*

**Brynza M.** APPLICATION AND VALIDATION OF UKRAINIAN-LANGUAGE MODIFICATION OF THE FERRANS AND POWERS QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE FOR PATIENTS WITH HEART RHYTHM DISTURBANCES IN UKRAINE. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021;43; P. 13–23. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-02

### **ПРИМЕНЕНИЕ И ВАЛИДИЗАЦИЯ УКРАИНОЯЗЫЧНОЙ МОДИФИКАЦИИ ОПРОСНИКА FERRANS И POWERS КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УКРАИНЕ**

*Брынза М. С.*

---

**Введение.** Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП) являются одними из самых распространенных видов нарушений сердечного ритма и составляют существенную долю сердечно-сосудистых событий. Радиочастотная абляция (РЧА), как один из основных методов контроля ритма у этих пациентов, влияет на многие конечные точки, включая качество жизни. Существующие валидизированные опросники не являются специфичными, содержат много пунктов, требуют много времени как для пациента при заполнении, так и для врача при интерпретации. В англоязычных источниках для пациентов с нарушениями ритма и после кардиоверсий высокую чувствительность и специфичность показал опросник Ferrans и Powers, который в дальнейшем стал широко использоваться в различных когортах пациентов.

**Целью** работы стала оценка приемлемости, достоверности, правомерности и чувствительности украиноязычной модификации опросника Ferrans и Powers для пациентов с фибрилляцией предсердий и трепетанием предсердий до и после радиочастотной абляции.

**Материалы и методы.** Были переведены и адаптированы с английского на украинский оригинальный опросник Ferrans и Powers, который состоит из 15 вопросов. Опрос был проведен среди пациентов перед процедурой РЧА, в остром послеоперационном периоде (3–5 сутки), через 3 месяца и 12 месяцев после процедуры. По результатам подсчитывалась сумма баллов и выделялись классы: класс 1 (выраженное снижение качества жизни) – 15–44 баллов, класс 2 (умеренное снижение качества жизни) – 45–74 балла и класс 3 (незначительное снижение, или высокое качество жизни) – 75–90 баллов. Оценивались приемлемость, достоверность, правомерность и чувствительность шкалы опроса.

**Результаты.** В исследование вошли 118 пациентов, средний возраст  $58.98 \pm 9.6$ , 49 женщин (41.5%). Шкала украиноязычной модификации опросника Ferrans и Powers имела высокую внутреннюю последовательность (логичность), средняя корреляция между пунктами шкалы составляла 0.51; коэффициент Кронбаха альфа – 0.9. Все рекомендуемые критерии по конструированию подобных шкал были согласованы, 15 пунктов были скомпонованы в единую шкалу, в которой наблюдалось 32% разногласий с оригинальными пунктами. По приемлемости наибольшее и наименьшее крайние значения качества жизни были ниже рекомендованного максимума на 20%. Достоверность подтверждалась соответствием заказным критериям внутренней плотности и воспроизводимости при повторных измерениях. Была доказана высокая внутренняя плотность, что подтверждает конструкция-связанную правомерность опросника. Чувствительность предложенной шкалы была отражена в росте качества жизни пациентов после всех типов процедур радиочастотной абляции. Исследование показало высокую приемлемость, достоверность, обоснованность и чувствительность опросника качества жизни пациентов с нарушением сердечного ритма у пациентов с пароксизмальной, персистирующей и длительно персистирующей формами фибрилляции предсердий и/или трепетания предсердий, а также их наблюдения на этапах после радиочастотной абляции.

**Вывод.** Украиноязычная модификация опросника Ferrans и Powers имеет высокие уровни приемлемости, достоверности, правомерности и чувствительности пациентов с трепетанием предсердий и фибрилляцией предсердий, является полезным практическим инструментом лечения и контроля этих пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** качество жизни, трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, валидизация, опросник

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

**Брынза Мария Сергеевна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренней медицины и физической реабилитации медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: m.brynza@karazin.ua; ORCID ID: 0000-0002-8260-3600

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 01.10.2021*

*Прийнято до друку: 09.11.2021*

*Received: 01.10.2021*

*Accepted: 09.11.2021*



## **ВПЛИВ РІЗНИХ ВИДІВ ТАМПОНАД ПОРОЖНИНИ НОСА У ХВОРИХ З НОСОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ НА МУКОЦІЛІАРНИЙ ТРАНСПОРТ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ**

**Бичкова Н. С.**

---

**Вступ.** Кількість пацієнтів з носовими кровотечами залишається досить високою (14,7–20,5 %) серед усіх пацієнтів, які потребують екстреної отоларингологічної допомоги. При застосуванні антикоагулянтів та дезагрегантів завжди вище ризик розвитку геморагічних ускладнень. Оториноларингологи протягом багатьох років вдосконалюють методи зупинки носових кровотеч.

**Мета:** порівняльне вивчення впливу різних видів тампонад порожнини носа на мукоцільарний транспорт слизової оболонки порожнини носа у хворих з носовими кровотечами на фоні проведення антитромботичної терапії.

**Матеріали та методи.** Проведено вивчення впливу різних видів тампонад порожнини носа на мукоцільарний транспорт слизової оболонки носа у 156 хворих з носовими кровотечами, які виникли на фоні проведення антитромботичної терапії. Усі хворі були розділені на дві групи: основна (104 хворих), в якій зупинка носової кровотечі виконувалась комбінованим методом, що включає до себе використання двокамерного гідротампона власної конструкції в поєднанні з гелем «Нозохем» та термічним впливом, і контрольна група (52 хворих), де використовувалась класична марлева тампонада. Критерієм оцінки функціонального стану слизової оболонки порожнини носа був час мукоцільарного транспорту при виконанні сахаринового тесту.

**Результати.** Відразу після видалення тампонів помічено достовірне прискорення швидкості мукоцільарного транспорту у хворих обох груп у порівнянні з умовною нормою. На 3 добу після видалення тампонів спостерігалось значне зниження швидкості мукоцільарного транспорту в обох досліджуваних групах, до чого більш достовірно ( $p < 0,001$ ) виражене у хворих з традиційною марлевою тампонадою. Показник часу мукоцільарного транспорту у хворих основної групи перевищував рівень умовної норми на 36,9 %, а аналогічний показник контрольної групи на 55,1 %. На 7 день після видалення гідротампона у хворих основної групи спостерігалось відновлення часу. У хворих контрольної групи на 7 день видалення марлевого тампона відзначалась тенденція збільшення швидкості мукоцільарного транспорту. На 14 день після видалення тампонів швидкість мукоцільарного транспорту у хворих основної групи залишалась у межах умовної норми, а швидкість мукоцільарного транспорту у хворих контрольної групи наблизилась до умовної норми.

**Висновки.** Механічна тампонада викликає порушення функціонального стану миготливого епітелію слизової оболонки носа, викликаючи значну активацію мукоцільарного транспорту після видалення тампонів з наступним уповільненням швидкості мукоцільарного транспорту. Гідробалонна тампонада викликає менш виражені зміни в мукоцільарному транспорті з більш швидким періодом відновлення транспортної функції миготливого епітелію в порівнянні з традиційною марлевою тампонадою, що свідчить про більш щадний вплив на слизову оболонку порожнини носа.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** носова кровотеча, мукоцільарний транспорт, гідротампон, антитромботична терапія

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА**

**Бичкова Наталя Сергіївна**, асистент кафедри ЛОР-хвороб медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: bichkova18ns@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7624-072X>

*Для цитування:*

**Бичкова Н. С.** ВПЛИВ РІЗНИХ ВИДІВ ТАМПОНАД ПОРОЖНИНИ НОСА У ХВОРИХ З НОСОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ НА МУКОЦІЛІАРНИЙ ТРАНСПОРТ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021: 43; С. 24–29. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-03

### **ВСТУП**

Носова кровотеча (НК) є найбільш частим видом кровотечі у медичній прак-

тиці. Кількість пацієнтів з НК залишається досить високою (14,7–20,5 %) серед усіх пацієнтів, котрі потребують екстреної отоларингологічної допомоги та не має

тенденції до зменшення [1, 2]. На фоні прийому антикоагулянтів та дезагрегантів завжди вище ризик розвитку геморагічних ускладнень (в тому числі й носових). При виборі лікувальної тактики у хворих з НК на фоні антитромботичної терапії вирішальним фактором є оцінка трьох основних факторів: важкість та контрольованість кровотечі, ступінь гіпокоагуляції, ризик тромбоемболічних ускладнень при зміні режиму антитромботичної терапії [3, 4, 5]. Оториноларингологи протягом багатьох років вдосконалюють методи зупинки НК, однак, незважаючи на досягнуті успіхи, пошук нових високо-ефективних способів залишається актуальним. Основними вимогами до способів та місцевих гемостатичних речовин при зупинці НК є: зупинка НК в мінімальній строк, висока адгезивність, щільне прилягання до ділянки кровоточивої слизової оболонки, запобігання рецидиву кровотечі, відсутність негативного впливу на слизову оболонку носа та впливу на систему загального гемостазу, простота, доступність та зручність в використанні, нетравматичність при видаленні з порожнини носа [6, 7].

Результати спостереження тільки за динамікою клінічних симптомів у хворих, яким зупинка НК виконувалась тампонуванням порожнини носа, не можуть повною мірою відобразити процеси, які відбуваються в слизовій оболонці носа. Для цього необхідно знати об'єктивні параметри функціональної здібності мукоциліарної транспортної системи. «Золотим стандартом» у вивченні мукоциліарного транспорту (МЦТ) за правом вважається сахариновий тест, як найпростіший у використанні, неінвазивний, загальнодоступний та достатньо достовірний [8, 9].

## **МЕТА**

Метою дослідження є порівняльне вивчення впливу різних видів тампонад порожнини носа на мукоциліарний транспорт (МЦТ) слизової оболонки носової порожнини у хворих на фоні проведення антитромботичної терапії.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Проведено вивчення впливу різних видів тампонад порожнини носа у

156 хворих з НК, які виникли на фоні проведення антитромботичної терапії. Серед обстежених хворих жінок було 73 (46,8 %), чоловіків – 83 (53,2 %). Вік хворих коливався від 39 до 89 років, середній вік становив  $66,7 \pm 11,8$  років. Усі хворі були розділені на дві групи: основна група (104 хворих), в якій зупинка НК виконувалась комбінованим методом, що включає в себе використання двокамерного гідротампона власної конструкції (основою тампона є ендотрахеальна трубка на зовнішній поверхні якої жорстко закріплені два латексні балони з окремими каналами для заповнення їх фізіологічним розчином) в поєднанні з гелем «Нозохем» та термічним впливом, і контрольна група (52 хворих), де використовували класичну марлеву тампонаду порожнини носа. Задній балон гідротампона заповнюється підігрітим до  $45-48\text{ }^{\circ}\text{C}$  фізіологічним розчином (селективна гіпертермія) при НК із задніх відділів порожнини носа, при НК із передньо-середніх відділів задній балон заповнюється фізіологічним розчином кімнатної температури. Передній балон гідротампона – охолодженим фізіологічним розчином до  $4-8\text{ }^{\circ}\text{C}$  (селективна гіпотермія) за допомогою одноразового шприця, який приєднується до клапанного пристрою, при цьому обтурує порожнину носа і здавлюючи кровоточиві ділянки слизової оболонки.

Критерієм оцінки функціонального стану слизової оболонки порожнини носа був час МЦТ при виконанні сахаринового тесту. Сахариновий тест виконувався наступним чином: на передній кінець нижньої носової раковини, відступив 1 см від переднього кінця, пінцетом розмішувалась четвертинка таблетки цукрозамінника діаметром близько 1 мм. Показник сахаринового тесту визначався від моменту розміщення таблетки до появи у хворого солодкого смаку у роті, та вважалось часом МЦТ. Час МЦТ виміряли безпосередньо після видалення тампонів на 3, 7 та 14 добу після видалення тампонів. Оскільки дослідження вихідного МЦТ у хворих з НК неможливе, в якості умовної норми нами було прийняте значення даного показника у 15 хворих, які приймали антитромботичну терапію та не мали в анамнезі НК. Час МЦТ у хворих становив  $15,41 \pm 2,65$  хвилин. Час МЦТ

виміряли безпосередньо після видалення тампонів на 3, 7 та 14 добу після видалення тампонів.

Статистична обробка одержаних даних проводилася за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 10.0. Значимість відмінностей кількісних ознак, що підпорядковуються нормальному розподілу, оцінювалися за допомогою t-

тесту Стьюдента. Відмінності вважалися достовірними у разі  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати оцінки функціонального стану миготливого епітелію, проведеного на підставі аналізу часу мукоциліарного транспорту, наведено в табл. 1.

Таблиця 1  
Table 1

#### Динаміка швидкості мукоциліарного транспорту у хворих з носовими кровотечами в залежності від способу тампонування

#### Dynamics of the speed of mucociliary transport in patients with epistaxis depending on the method of tamponade

Терміни дослідження	Основна група (n = 104)		Контрольна група (n = 52)		
	M ± m (хв)	p <sub>1</sub>	M ± m (хв)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
після видалення тампонів	9,39 ± 1,26	< 0,01	7,12 ± 1,54	< 0,001	< 0,05
3 доба після видалення тампонів	24,42 ± 2,56	< 0,001	34,25 ± 3,42	< 0,001	< 0,001
7 доба після видалення тампонів	16,15 ± 3,54	> 0,05	26,28 ± 4,51	< 0,001	< 0,001
14 доба після видалення тампонів	15,59 ± 2,35	> 0,05	17,19 ± 3,05	> 0,05	> 0,05

Примітка: p<sub>1</sub> – достовірність відмінностей у порівнянні з умовною нормою; p<sub>2</sub> – достовірність різниці між двома досліджуваними групами.

Відразу після видалення тампонів відзначено достовірне прискорення швидкості МЦТ у хворих з обох груп в порівнянні з умовною нормою. Так у хворих з основної групи час МЦТ (9,39 ± 1,26 хвилин) скоротився на 39,1 % ( $p < 0,01$ ), а у хворих контрольної групи час МЦТ (7,12 ± 1,54 хвилин) скоротився на 53,8 % ( $p < 0,001$ ). Таким чином, механічна тампонада порожнини носа викликає значне пришвидшення МЦТ, до чого марлева тампонада порожнини носа викликає достовірно ( $p < 0,05$ ) більш виражену активацію МЦТ в порівнянні з гідротампонадою. На 3 добу після видалення тампонів спостерігалось значне зниження швидкості МЦТ в обох досліджуваних групах, більш достовірно ( $p < 0,001$ ) виражене у хворих з традиційною марлевою тампонадою. Показник часу МЦТ (24,42 ± 2,56 хвилин) у хворих основної групи перевищував рівень умовної норми на 36,9 %, а аналогічний показник (34,25 ± 3,42

хвилин) на 55,1 %. Отримані дані свідчать про те, що механічна тампонада порожнини носа викликає значне пригнічення функції МЦТ на 3 добу після видалення тампонів, при цьому гідротампонада викликає менш виражені зміни часу МЦТ. На 7 добу після видалення гідротампона у хворих з основної групи спостерігалось відновлення часу МЦТ (16,15 ± 3,54 хвилин), що не відрізнялось достовірно від показників умовної норми ( $p > 0,05$ ). У хворих контрольної групи на 7 добу після видалення марлевого тампона відзначалась тенденція збільшення швидкості МЦТ (26,28 ± 4,51 хвилин), але цей показник достовірно ( $p < 0,001$ ) відрізнявся від аналогічних показників основної групи та умовної норми, та був вище на 38,6 % і 41,4 % відповідно. На 14 добу після видалення тампонів швидкість МЦТ (15,59 ± 2,35 хвилин) у хворих основної групи залишалась у межах умовної норми, а рівень швидкості

МЦТ ( $17,19 \pm 3,05$  хвилин) у хворих контрольної групи наблизився до умовної норми и статистично достовірно ( $p > 0,05$ ) не відрізнявся від останньої.

## ВИСНОВКИ

Проведені дослідження виявили, що механічна тампонада викликає порушення функціонального стану миготливого епітелію слизової оболонки носа,

викликаючи значну активацію МЦТ після видалення тампонів з послідуочим уповільненням швидкості МЦТ. Гідробалонна тампонада викликає менш виражені зміни МЦТ з більш швидким періодом відновлення транспортної функції миготливого епітелію в порівнянні з традиційною марлевою тампонадою, що свідчить про більш щадливий вплив на слизову оболонку порожнини носа.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bequignon E, Verillaud B, Robard L. et al. Guidelines of the french society of otorhinolaryngology (sforl). First-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017; 134 (3): 185–189. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.09.008>
2. Beck R, Sorge M, Schneider A, Dietz A. Current Approaches to Epistaxis Treatment in Primary and Secondary Care. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115 (1–2): 12–22. Doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0012>
3. Бабин СМ. Об особенностях тактики ведения и прогнозирования осложненной заболеланий сердечно-сосудистой системы у больных с носовым кровотечением. *Рос.оторинолар.* 2016; 6 (85): 103–106. Doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-103-106>
4. Stadler RR, Kindler R, Holzmann D, Soyka MB. The long-term fate of epistaxis patients with exposure to antithrombotic medication. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 2561–2567. Doi: <https://doi.org/10.5167/uzh-126073>
5. Smith J, Hanson J, Chowdhury R, Bungard TJ. Community-based management of epistaxis: Who bloody knows? *Can Pharm J (Ott).* 2019 Apr 25; 152 (3): 164–176. Doi: <https://doi.org/10.1177/1715163519840380>. PMID: 31156729; PMCID: PMC6512189.
6. Корнелюк ОА. Опыт применения тампонов носовых с сохранением функции носового дыхания. *Вестник ВГМУ.* 2021; 20 (3): 34–39. Doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.3.34>
7. Tunkel DE, Anne S, Payne SC. et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 162 (1): 1–38. Doi: <https://doi.org/10.1177/0194599819890327>
8. Безшпачный СБ, Гасюк ЮА, Лобурец ВВ, Вахнина АП. Структурно-функциональная организация слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. *Ринология.* 2011; 4: 3–13. [http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2011/2011\\_4\\_03.pdf](http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2011/2011_4_03.pdf)
9. Лаберко ЕЛ, Талалаев АГ, Богомильский МР, Буллихз АВ. Методика объективного изучения состояния мукоцилиарного клиренса у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2015; 2: 40–44. Doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201580240-44>

## REFERENCES

1. Bequignon E, Verillaud B, Robard L. et al. Guidelines of the french society of otorhinolaryngology (sforl). First-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017; 134 (3): 185–189. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2016.09.008>
2. Beck R, Sorge M, Schneider A, Dietz A. Current Approaches to Epistaxis Treatment in Primary and Secondary Care. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115(1–2):12–22. Doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0012>
3. Babin SM. On specific features of the approach to management and forecasting of cardiovascular system diseases complications in patients with nasal bleeding. *Russian otorhinolaryngology.* 2016;6(85):103–106. Doi: <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-6-103-106> [in Russian]
4. Stadler RR, Kindler R, Holzmann D, Soyka MB. The long-term fate of epistaxis patients with exposure to antithrombotic medication. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2016; 273: 2561–2567. Doi: <https://doi.org/10.5167/uzh-126073>
5. Smith J, Hanson J, Chowdhury R, Bungard TJ. Community-based management of epistaxis: Who bloody knows? *Can Pharm J (Ott).* 2019 Apr 25; 152 (3): 164–176. Doi: <https://doi.org/10.1177/1715163519840380>. PMID: 31156729; PMCID: PMC6512189.
6. Karnaliuk VA. The experience of nose tampons application with preservation of the nasal respiration function. *Vestnik VGMU.* 2021; 20 (3): 34–39. Doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.3.34> [in Russian]

7. Tunkel DE, Anne S, Payne SC. et al. Clinical Practice Guideline: Nosebleed (Epistaxis). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 162 (1): 1–38. Doi: <https://doi.org/10.1177/0194599819890327>
8. Bezshapochniy SB, Gasyuk YA, Loburets VV, Vahnina AP. Structure-functional organization of mucosa of nasal cavity and paranasal sinuses. *Rhinology.* 2011; 4: 3–13. [http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2011/2011\\_4\\_03.pdf](http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2011/2011_4_03.pdf) [in Russian]
9. Laberko EL, Talalaev AG, Bogomil'sky MR, Bullikh AV. The method for the direct evaluation of the state of mucociliary clearance in the children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2015; 2: 40–44. Doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201580240-44> [in Russian]

## THE EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF NASAL TAMPONADES IN PATIENTS WITH NASAL BLEEDING ON MUCOCILIARY TRANSPORT OF THE MUCOUS MEMBRANE

*Bychkova N.*

---

**Introduction.** The number of patients with nasal bleedings (NB) remains quite high (14.7–20.5 %) among all patients in need of emergency ENT care. When using anticoagulants and disaggregants, the risk of developing hemorrhagic complications is always higher. Otorhinolaryngologists have been improving the methods of stopping NC for many years.

**Objective:** a comparative study of the effect of different types of nasal tamponade on mucociliary transport (MCT) of the nasal mucosa in patients with NB on the background of antithrombotic therapy.

**Materials and methods.** The effect of different types of nasal tamponade on MCT of the nasal mucosa in 156 patients with NC who developed on the background of antithrombotic therapy was studied. All patients were divided into two groups: the main (104 patients), in which NB cessation was performed by the combined method, which includes the use of a two-chamber hydraulic tampon of our own design in combination with Nosochem gel and thermal exposure, and the control group (52 patients), where the classic gauze tamponade was used. The criterion for assessing the functional state of the nasal mucosa was the time of MCT when performing the saccharin test.

**Results.** Immediately after removal of tampons, a significant acceleration of the MCT rate was observed in patients of both groups in comparison with the conditional norm. On day 3 after tampon removal, a significant decrease in the rate of MCT was observed in both study groups, which was more significantly ( $p < 0.001$ ) expressed in patients with traditional gauze tamponade. The MCT time indicator in the patients of the main group exceeded the level of the conditional norm by 36.9 %, and the similar indicator of the control group by 55.1 %. On day 7 after hydrotampon removal, time recovery was observed in patients of the main group. In patients of the control group on day 7 of gauze tampon removal there was a tendency to increase the rate of MCT. On day 14 after removal of tampons, the MCT rate in patients of the main group remained within the conditional norm, and the level of MCT rate in patients of the control group approached the conditional norm.

**Conclusions.** Mechanical tamponade causes a violation of the functional state of the ciliated epithelium of the nasal mucosa, causing significant activation of MCT after removal of tampons, followed by a slowing of the MCT rate. Hydroballoon tamponade causes less expressed changes in MCT with a faster recovery period of the transport function of the ciliated epithelium compared to traditional gauze tamponade, what indicates a more gentle effect on the mucous membrane of the nasal cavity.

**KEY WORDS:** nasal bleeding, mucociliary transport, hydrotampon, antithrombotic therapy

### INFORMATION ABOUT AUTHOR

**Bychkova Nataliia**, Assistant of the Department of ENT Diseases, Faculty of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: [bichkova18ns@gmail.com](mailto:bichkova18ns@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7624-072X>

### For citation:

**Bychkova N.** THE EFFECT OF DIFFERENT TYPES OF NASAL TAMPONADES IN PATIENTS WITH NASAL BLEEDING ON MUCOCILIARY TRANSPORT OF THE MUCOUS MEMBRANE. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine».* 2021; 43; P. 24–29. DOI: [10.26565/2313-6693-2021-43-03](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-03)

## ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТАМПОНАД ПОЛОСТИ НОСА У БОЛЬНЫХ С НОСОВЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ НА МУКОЦИЛИАРНЫЙ ТРАНСПОРТ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

*Бычкова Н. С.*

---

**Вступление.** Количество пациентов с носовыми кровотечениями остается достаточно большим (14,7–20,5 %) среди всех пациентов, которые нуждаются в экстренной отоларингологической помощи и нет тенденции к их уменьшению. На фоне приема антикоагулянтов и дезагрегантов всегда выше риск развития геморрагических осложнений (в том числе и носовых). Оtolарингологи на протяжении многих лет усовершенствуют способы остановки носовых кровотечений.

**Цель:** сравнительное изучение влияния различных видов тампонад полости носа на мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки носа у больных с носовыми кровотечениями на фоне проведения антитромботической терапии.

**Материалы и методы.** Проведено изучение влияния различных видов тампонад полости носа на мукоцилиарный транспорт слизистой оболочки носа у 156 больных с носовыми кровотечениями, которые развились на фоне проведения антитромботической терапии. Все больные были разделены на две группы: основная группа (104 больных), в которой остановки носовых кровотечений осуществлялись комбинированным методом, включающим в себя использование двухкамерного гидротампона собственной конструкции в сочетании с гелем «Нозокем» и термическим воздействием, и контрольная группа (52 больных), где использовалась классическая марлевая тампонада полости носа. Критерием оценки функционального состояния слизистой оболочки полости носа служило время мукоцилиарного транспорта при выполнении сахаринного теста.

**Результаты.** Сразу после удаления тампонов отмечено достоверное ускорение скорости мукоцилиарного транспорта у больных обеих групп в сравнении с условной нормой. На 3 день после удаления тампонов наблюдалось значительное снижение скорости мукоцилиарного транспорта в обеих исследуемых группах, причем более достоверно ( $p < 0,001$ ) выраженное у больных с традиционной марлевой тампонадой. Показатель времени мукоцилиарного транспорта у больных основной группы превышал уровень условной нормы на 36,9 %, а аналогичный показатель контрольной группы на 55,1 %. На 7 день после удаления гидротампона у больных основной группы наблюдалось восстановление времени. У больных контрольной группы на 7 день удаления марлевого тампона отмечалась тенденция увеличения скорости мукоцилиарного транспорта. На 14 день после удаления тампонов скорость мукоцилиарного транспорта у больных основной группы оставалась в пределах условной нормы, а уровень скорости мукоцилиарного транспорта у больных контрольной группы приблизился к условной норме.

**Выводы.** Механическая тампонада вызывает нарушение функционального состояния мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, вызывая значительную активацию мукоцилиарного транспорта после удаления тампонов с последующим замедлением скорости мукоцилиарного транспорта. Гидробаллонная тампонада вызывает менее выраженные изменения мукоцилиарного транспорта с более быстрым периодом восстановления транспортной функции мерцательного эпителия в сравнении с традиционной марлевой тампонадой, что свидетельствует о более щадящем воздействии на слизистую оболочку полости носа

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** носовое кровотечение, мукоцилиарный транспорт, гидротампон, антитромботическая терапия

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ**

**Бычкова Наталия Сергеевна**, ассистент кафедры ЛОР болезней медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: bichkova18ns@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7624-072X>

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 22.10.2021*

*Прийнято до друку: 05.11.2021*

*Received: 22.10.2021*

*Accepted: 05.11.2021*

## МЕЛАТОНІН, ЯК ІМУНОМОДУЛЯТОР У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІЛ

*Дорош Д. М., Лядова Т. І., Попов М. М., Кадигроб І. В., Шустваль М. Ф., Маланчук Р. О.*

**Вступ.** Високоактивна антиретровірусна терапія є сучасним стандартом лікування пацієнтів з ВІЛ/СНІДом. Хоча антиретровірусна терапія є етіотропною, досить ефективною відносно зниження вірусного навантаження, рецидивуючі опортуністичні інфекції можуть призводити до негативних наслідків при веденні таких пацієнтів, а побічні ефекти можуть обмежити її ефективність. Вважалося, що мелатонін має виключно епіфізарне походження, але останні дослідження показали, що він має різноманітні важливі функції та сфери впливу: мелатонін посилює імунну відповідь Т-хелперів, регулює продукцію цитокінів та має антиоксидантні властивості.

**Мета:** дослідження ефективності мелатоніну у якості імуномодулюючого засобу при герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією у складі комбінованої терапії.

**Завдання дослідження:** визначити рівні клітин CD4+ в сироватці крові та дослідити зміни показників імунограми у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ до та після терапії мелатоніном та порівняти їх з рівнями контрольної групи.

**Матеріали та методи.** У поточне дослідження були відібрані пацієнти з ВІЛ, які мали герпесвірусну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у стадії загострення. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали пацієнти, які отримували антиретровірусну терапію, валацикловір у стандартних терапевтичних дозах та мелатонін у якості імуномодулюючої терапії, один раз на добу, ввечері у дозі 3 мг. До групи II належали пацієнти, які отримували ізольовано антиретровірусну терапію у поєднанні з валацикловіром. Клінічну та лабораторну оцінку проводили до та після 30 днів терапевтичного втручання.

**Результати.** У дослідженні брали участь сорок пацієнтів з ВІЛ, які мали герпесвірусну інфекцію у стадії загострення; рівні показників клітин CD4+ склали у середньому  $311 \pm 128$ . Усі пацієнти отримували антиретровірусну терапію щонайменше п'ять років із середнім періодом зараження 10 років. Після терапевтичного втручання показники клітин CD4+ були значно вищі у суб'єктів I групи, які отримували антиретровірусну терапію у поєднанні з валацикловіром та мелатоніном, порівняно з суб'єктами контрольної групи, які не отримували мелатонін після одного місяця лікування. Рівень клітин CD4+ був вищим на 37 % у пацієнтів, які вживали мелатонін, порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). Поточне дослідження продемонструвало, що у 60 % пацієнтів (12/20) відбулися позитивні зміни показників імунограми ( $p < 0,05$ ). Значні відмінності між групами, які характеризувалися статистично значущою достовірністю відносно рівнів клітин CD4+ та показників імунограми, вказують на те, що мелатонін позитивно вплинув на стан імунної системи.

**Висновок.** Наше дослідження довело сприятливий вплив мелатоніну на стан імунної системи у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями шкіри, асоційованими з ВІЛ. Беручи до уваги низьку токсичність мелатоніну та його здатність зменшувати побічні ефекти та підвищувати ефективність терапевтичних засобів, його застосування може бути важливим та значущим у складі комбінованої терапії у поєднанні з високоактивною антиретровірусною терапією.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вірус імунодефіциту людини, герпесвірусні захворювання шкіри, клінічний перебіг, мелатонін, імунологічні показники, ІЛ-31, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ, ВГЛ-8

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Дорош Діана Миколаївна**, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

**Лядова Тетяна Іванівна**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

**Попов Микола Миколайович**, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Кадигроб Ірина Володимирівна**, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: kadygrob13@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

**Шустваль Микола Федорович**, д. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: okia.mf@karazin.ua

**Маланчук Роман Олександрович**, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: roman.malantschuk@gmail.com

*Для цитування:*

Дорош ДМ, Лядова ТІ, Попов ММ, Кадигроб ІВ, Шустваль МФ, Маланчук РО. МЕЛАТОНІН, ЯК ІМУНОМОДУЛЯТОР У СКЛАДІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШКІРИ, АСОЦІЙОВАНИХ З ВІЛ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021; 43; С. 30–39. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-04

## ВСТУП

Пандемія вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) продовжує залишатися одною з головних загроз громадському здоров'ю у світі. Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ), як єдиний стандарт етіотропної терапії, зменшує захворюваність та смертність, пов'язану з ВІЛ [1], але, незважаючи на те, що застосування ВААРТ знижує частоту появи опортуністичних інфекцій (ОІ), вони продовжують залишатися головною причиною захворюваності та смертності [2]. Серед опортуністичних інфекцій велику групу складають герпесвірусні інфекції (ГІ), вони є частими маніфестними формами дерматологічних проявів ВІЛ, які подекуди можуть приводити до летальних випадків [3]. З іншої сторони, антиретровірусна терапія суттєво пов'язана з переліком несприятливих ефектів: гіпертензія та серцево-судинні розлади [4], дисліпідемія та ліподистрофія, як наслідок зменшення печінкового кліренсу сироваткового холестерину [5]; висока гепатотоксичність [6, 7], особливо у пацієнтів з вірусними гепатитами. Таким чином, враховуючи можливі ризики та негативні наслідки, використання ВААРТ потребує новітніх підходів.

Мелатонін (МТ), або N-ацетил-5-метокситриптамін – основний гормон, що виділяється епіфізом, був виявлений та виділений з шишковидної залози у 1958 році. Згодом екстрапінеальні джерела мелатоніну були виявлені в сітківці ока [8], клітинах кісткового мозку [9], тромбоцитах [10], шкірі [11], лімфоцитах [12] і в шлунково-кишковому тракті [13].

Інтерес до МТ, як потенційного імуномодулятора у якості комбінованої терапії ВІЛ/СНІДу, обумовлений його ефектами: МТ посилює імунну відповідь Т-хелперів [14], також стимулює продукцію цитокінів, а саме: інтерлейкінів (ІЛ), таких як ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-12 [15]; має антиоксидантні властивості: поглинає різні органічні радикали, підвищує антиоксидантний потенціал клітини, стимулюючи синтез антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза, а також підвищує рівень глутатіону, таким чином зменшує токсичність лікувальних засобів [15], пригнічує утворення оксиду азоту, що сприяє зменшенню запальної реакції [16]. Проведені дослідження підтверджують його імуномодулюючу дію при захворюваннях, які супроводжуються імунодефіцитними станами [17], а його висока ефективність по відношенню до ГІ, надає широкі перспективи у якості альтернативи терапії ацикловіром [18]. Таким чином, мелатонін – це, дійсно, багатообіцяючий засіб для лікування герпесвірусних захворювань шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією у складі комбінованої терапії.

## МЕТА

Метою дослідження було дослідження ефективності мелатоніну, у якості імуномодулюючого засобу при герпесвірусних захворюваннях шкіри, асоційованих з ВІЛ-інфекцією у складі комбінованої терапії.

**Завдання дослідження:** визначити рівні клітин CD4<sup>+</sup> в сироватці крові та



дослідити зміни показників імунограми у пацієнтів з герпесвірусною інфекцією, асоційованою з ВІЛ до та після терапії мелатоніном та порівняти їх з рівнями контрольної групи.

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Дослідження проводилося на базі Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні, яка є клінічною базою кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, з дотриманням етичних норм і принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про проведення наукових медичних досліджень за участю людини, в рамках НДР кафедри «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-

бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117UC04874. Всі пацієнти перед обстеженням підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з біоетики. В дослідження було включено 40 пацієнтів з ВІЛ, які мали герпесвірусну інфекцію, викликану ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8 у стадії загострення. Пацієнти були розділені на дві групи: I групу склали пацієнти, які отримували ВААРТ, валацикловір у стандартних терапевтичних дозах та мелатонін у якості імуномодулятора, один раз на добу, ввечері у дозі 3 мг, протягом 30-ти діб. До групи II включено пацієнтів, які отримували ізольовано ВААРТ у поєднанні з валацикловіром. (табл. 1).

Таблиця 1  
Table 1

#### **Загальна характеристика груп (абс.; %)**

#### **General characteristics of groups (abs; %)**

Параметри	I група (n = 20)	II група (n = 20)
Вік	43,5 ± 16,8	39,3 ± 17,6
Період зараження (роки)	10,5	9,5
Жін. стать n (%)	9 (45 %)	11 (55 %)
Вірус простого герпесу першого типу (HSV-1)	7 (35 %)	11 (55 %)
Вірус простого герпесу другого типу (HSV-2)	7 (35 %)	8 (40 %)
Герпес зостер (VZV)	6 (30 %)	4 (20 %)
Вірус Епштейна-Барр (EBV)	9 (45 %)	10 (50 %)
Вірус герпесу восьмого типу (HHV-8)	1 (5 %)	2 (10 %)

Критеріями включення хворих в дослідження були: вік пацієнтів від 18 до 60 років включно; наявність ВІЛ-інфекції, підтвердженої імуноферментними (ІФА, імуноблотинг) або молекулярними методами (ПЛР), тривалістю понад 7 років; ВААРТ-терапія тривалістю більше 5-ти років; наявність герпесвірусної інфекції клінічно та підтвердженої її активної форми методами ІФА, ПЛР.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали відповідно до загальноприйнятої переглянутої клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (класифікація ВІЛ-інфекції, рекомендована наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.07.2010 № 551).

Аналіз досліджень включав дані клінічних методів: клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, клінічний аналіз спинно-мозкової рідини (для визначення враження ЦНС); біохімічних методів: печінкові проби, протеїнограма, біохімічний аналіз ліквору; молекулярних методів: ПЛР для верифікації ВІЛ, ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3, ВЕБ, ВГЛ-8 (аналіз ліквору включно); імуноферментні (визначення вмісту антитіл до антигенів: ВПГ-1, ВПГ-2, ВВ3, ВЕБ, ВГЛ-8); імунологічних методів: імунограма, рівень клітин CD4+; культуральних методів: аналіз крові на стерильність. Інструментальні методи включали рентгенографію, комп'ютерну томографію.

Демографічні дані та первинні характеристики, включаючи вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання; лабораторні результати всіх учасників були зареєстровані в протоколах дослідження. Для статистичного аналізу даних використовувались наступні методи: дискримінантний аналіз для відокремлення груп [19]; непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні для оцінки різниці між двома вибірками [20]. Статистична обробка результатів проводилась з використанням Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-VM47K-749PV-PG3KT) та статистичного пакета IBM SPSS Statistics

v. 22 (FacultyPack L/N: L-GLBC-99H6WQ). Клінічну та лабораторну оцінку проводили до та після 30 днів терапевтичного втручання. Пацієнтам було запропоновано повідомляти про будь-які ускладнення.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження було включено 40 осіб з ВІЛ (n = 40), тривалістю понад 7 років, які мали герпесвірусні захворювання шкіри, викликані ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЛ-3, ВЕБ та ВГЛ-8. Усі пацієнти отримували ВААРТ щонайменше 5 років. У суб'єктів обох груп були визначені рівні клітин CD4+ у сироватці крові до та після терапевтичного втручання (табл. 2).

Таблиця 2  
Table 2

Рівні CD4+ у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією (M ± m)  
CD4 + levels in patients with HIV (M ± m)

Пацієнти з ВІЛ/СНІДом	Показники CD4+ до лікування, кл/мкл	Показники CD4+ після лікування, кл/мкл	Рівень значущості (p-value)*
I група (n = 20)	307 ± 109	421 ± 86	p < 0,05
II група (n = 20)	315 ± 147	324 ± 102	p > 0,05

Примітки:

M ± m - середнє ± середньоквадратичне відхилення; результати в дослідних групах через 30 днів. Порівняння між експериментальними групами: I група ВААРТ + валацикловір – 1г × 3 рази на добу + мелатонін – 3 мг 1 раз на добу. II група: ВААРТ + валацикловір – 1г × 3 рази на добу. \*p-value – значимість відмінностей між показниками.

Середні показники клітин CD4+ в групі I значно перевищували показники контрольної групи після 30-ти денної

терапії, що склало підвищення рівнів клітин CD4+ на 37 % (рис. 1).

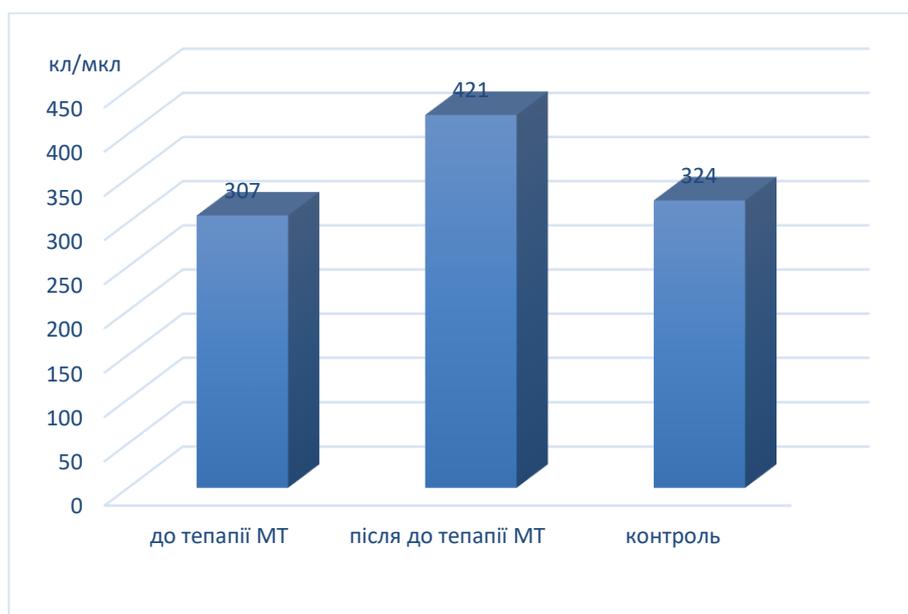


Рис. 1. Рівні клітин CD4+ до та після 30-ти денного лікування МТ у складі комбінованої терапії  
Fig. 1. Levels of CD4+ T cells before and after 30 days treatment of MT in combined therapy

При дослідженні показників імунограми у хворих на ГІ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією, після проведеної комбінованої терапії протягом 1-го місяця

відбувалася позитивна динаміка, що визначалося підвищенням окремих показників (табл. 3).

Таблиця 3  
Table 3

**Динаміка показників Т-клітинного імунітету хворих на ГІ на тлі ВІЛ залежно від проведеної терапії (M ± m)**

**Dynamics of indicators T-cell immunity of patients with GI on the background of HIV depending on the therapy (M ± m)**

Показник	Середні показники (n = 40)	I група, терапія з МТ (n = 20)	II група, базова терапія (n = 20)
CD4 <sup>+</sup> -кл, %	16,5 ± 3,15	23,7 ± 5,6 <sup>1</sup>	18,2 ± 3,12
CD4 <sup>+</sup> -кл, кл/мкл	311 ± 128	421 ± 86 <sup>1</sup>	324,7 ± 102
CD3 <sup>+</sup> -кл, %	76,2 ± 3,12	84,08 ± 4,3 <sup>1</sup>	77,9 ± 2,3
CD3 <sup>+</sup> -кл, × 10 <sup>9</sup> /л	1197 ± 171,3	1296,5 ± 320,2	1221 ± 196,2
CD45 <sup>+</sup> -кл, %	21,7 ± 7,46	29,8 ± 6,9 <sup>1</sup>	22,7 ± 7,6
CD45 <sup>+</sup> -кл, × 10 <sup>9</sup> /л	1575 ± 227,8	1672,9 ± 374,5	1591 ± 227,9

Примітки:

M ± m – середнє ± середньоквадратичне відхилення;

<sup>1</sup> – вірогідна різниця між показниками після лікування МТ (p < 0,05).

Відносний вміст CD3<sup>+</sup> характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували лише базисну терапію з 76,2 ± 3,12 % до 77,9 ± 2,3 % (p > 0,05) та вірогідним збільшенням вмісту у групи хворих, що отримували комбіновану терапію – 76,2 ± 3,12 % до 84,08 ± 4,3 % (p < 0,05).

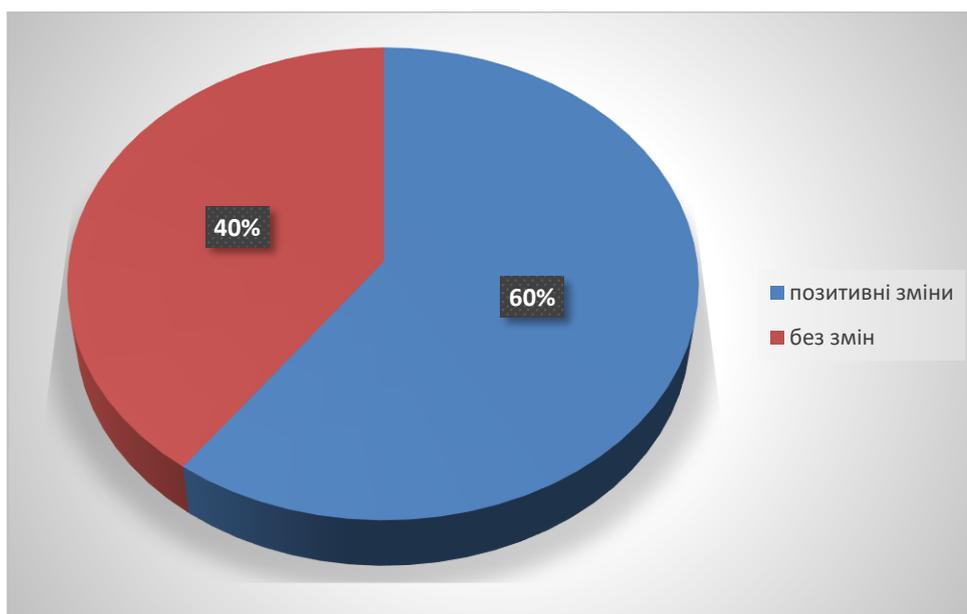
Абсолютне число CD3<sup>+</sup> у хворих, що отримували базисну та комбіновану терапію характеризувалось тенденцією до збільшення з 1197 ± 171,3 до 1221 ± 196,2 × 10<sup>9</sup>/л (p > 0,05) та до 1296,5 ± 320,2 × 10<sup>9</sup>/л (p > 0,05) відповідно.

Відносний вміст клітин CD45<sup>+</sup> характеризувався тенденцією до збільшення у групи хворих, що отримували базисну терапію з –

21,7 ± 7,46 % до 22,7 ± 7,6 % (p > 0,05) та вірогідним збільшенням вмісту у групи хворих, що отримували комбіновану терапію – з 21,7 ± 7,46 % до 29,8 ± 6,9 % (p < 0,05).

Абсолютне число CD45<sup>+</sup> у хворих, що отримували базисну та комбіновану терапію характеризувалось тенденцією до збільшення з 1575 ± 227,8 × 10<sup>9</sup>/л проти 1591 ± 227,9 × 10<sup>9</sup>/л та 1672,9 ± 374,5 × 10<sup>9</sup>/л відповідно (p < 0,05).

За результатами дослідження у 60 % пацієнтів (12/20) відбулися позитивні зміни показників імунограми головним чином за рахунок підвищення відносного вмісту та абсолютного числа CD4<sup>+</sup>-клітин (p < 0,05). (рис. 2).



**Рис. 2. Відмінності показників імунограми після 30-ти денного лікування МТ досліджуваної групи у складі комбінованої терапії**  
**Fig. 2. Differences of indicators in immunogram after 30 days treatment of MT in the study group in combined therapy**

## ОБГОВОРЕННЯ

Фізіологічні ефекти мелатоніну різноманітні і включають регуляцію циркадного ритму, детоксикацію від вільних радикалів і антиоксидантну дію, формування та захист кісток, репродуктивну функцію, регуляцію серцево-судинної та імунної системи [21]. Існує багато сприятливих ефектів мелатоніну у поєднанні з такими препаратами: доксорубіцин, цисплатин, епірубіцин, цитарабін, блеоміцин, гентаміцин, циклоспорин, індометацин, ацетилсаліцилова кислота, ранітидин, омепразол, ізоніазид, еритропоетин, фенобарбітал, карбамазепін, галоперидол, капсид-50, морфін, циклофосфамід та L-цистеїн [22].

Порівняння результатів дослідження імунного статусу та клінічної ефективності МТ у складі комбінованої терапії у хворих на ГІ, асоційованих з ВІЛ, дозволяє визначити характер імунної відповіді у суб'єктів даної групи. Виявляється, що активація клітинної імунної відповіді (підвищення рівнів CD4+, CD3+, CD45+) спостерігається у тієї групи хворих, у яких терапевтичні заходи виявилися ефективними. Слід зазначити, що всі пацієнти задовільно переносили комбіновану терапію,

серйозних побічних ефектів протягом курсу терапії зафіксовано не було.

Поточне дослідження показало сприятливі ефекти мелатоніну у поєднанні з ВААРТ та валацикловіром, що доводить його безпосередній вплив на імунну систему, посилюючи імунну відповідь, головним чином, CD4+ Т-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

Дослідження довело сприятливий вплив мелатоніну на стан імунної системи у пацієнтів з герпесвірусними захворюваннями шкіри, асоційованими з ВІЛ-інфекцією. Підвищення рівнів CD4+ та показників імунограми у хворих герпесвірусною інфекцією після терапії мелатоніном відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками осіб, які отримували базисну терапію. Приймаючи до уваги низьку токсичність мелатоніну та його здатність зменшувати побічні ефекти та підвищувати ефективність терапевтичних засобів, його застосування може бути важливим та значущим у складі комбінованої терапії у поєднанні з ВААРТ.

## REFERENCES

1. Montaner JS, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B, Wood E, Kerr T, Shannon K, Moore D, Hogg RS, Barrios R, Gilbert M, Krajden M, Gustafson R, Daly P, Kendall. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the «HIV Treatment as Prevention» experience in a Canadian setting. *J PPLoS One*. 2014; 9 (2): e87872. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087872>
2. Henry M. Recurring and Emerging Questions Related to Management of HIV-Related Opportunistic Infections. *J Top Antivir Med*. 2018 Sep; 26 (3): 79–84. PMID: 30384330
3. Li R, Binghui W, Zhijiang M, Pan L, Shiyi Z, Yun F, Shuting Y, Xueshan X, Kunhua W. A correlation analysis of HHV infection and its predictive factors in an HIV-seropositive population in Yunnan, China. *J Medical Virology*. 2019; 92 (3): 263–398 Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25609>
4. Papanze JP, Mbunka MA, Simo G, Tayong G, Samuel NC. Association between highly active antiretroviral therapy (HAART) and hypertension in persons living with HIV/AIDS at the Bamenda regional hospital, Cameroon. *Pan Afr Med J*. 2019; 33: 87. Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.87.15574>
5. Nduka C, Sarki A, Uthman O, Stranges S.. Impact of antiretroviral therapy on serum lipoprotein levels and dyslipidemias: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015; 199: 307–18. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.052>
6. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Bamhart H, Gu J, Serrano J. Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *J Gastroenterology*. 2015; 148 (7): 1340–1352. Doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006
7. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *J Clin Infect Dis*. 2004; 38 (2): 90–7. Doi: <https://doi.org/10.1086/381444>
8. Reiter RJ, Richardson BA, Hurlbut EC. Pineal, retinal and Harderian gland melatonin in a diurnal species, the Richardson's ground squirrel (*Spermophilus richardsonii*). *J Neurosci. Lett*. 1981; 22: 285–288. Doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(81\)90120-8](https://doi.org/10.1016/0304-3940(81)90120-8)
9. Conti A, Conconi S, Hertens E, Skwarlo-Sonta K, Markowska M, Maestroni JM. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. *J. Pineal Res*. 2000;28(4):193–202. Doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-079x.2000.280401.x>
10. Champier J, Claustrat B, Besancon R, Eymin C, Killer C, Jouvret A, Chamba G, Fevre-Montange M. Evidence for tryptophan hydroxylase and hydroxyindol-O-methyl-transferase mRNAs in human blood platelets. *J Life Sci*. 1997;60(24):2191–2197. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00234-8)
11. Slominski A, Fischer TW, Zmijewski MA, Wortzman J, Semak I, Zbytek B, Slominski RM, Tobin DJ. On the role of melatonin in skin physiology and pathology. *J Endocrine*. 2005; 27: 137–147. Doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:137>
12. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia-Maurino S, Reiter RJ, Guerrero JM. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*. 2004; 18: 537–539. Doi: <https://doi.org/10.1096/fj.03-0694fje>
13. Martin MT, Azpiroz F, Malagelada JR. Melatonin and the gastrointestinal system. *J Therapy*. 1998; 53: 453–458. PMID: 9921037
14. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *J Endocrine*. 2005 Jul; 27 (2): 189–200. Doi: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:189>
15. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, Esquifino AI, Hardeland R, Cardinali DP. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *J Neurotox. Res*. 2005; 7: 293–318. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF03033887>
16. Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Melatonin, a potent agent in antioxidative defense: Actions as a natural food constituent, gastrointestinal factor, drug and prodrug. *J Nutr. Metab*. 2005;2:22. Doi: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-2-22>
17. Liadova TI, Popov MM, Dorosh DM, Martynenko AV, Volobueva OV, Kadyhrob IV, Sorokina OG, Gamilovskaya AP, Gololobova OV, Shepylieva NV. Assessment of immunological effects of melatonin in immunodeficient population: a systematic review of 180190 randomized controlled trials. *J Lekarsky Obzor*. 2021; 1: 25–32. ISSN: 04574214
18. Odilon da S N. Regression of herpes viral infection symptoms using melatonin and SB-73: Comparison with Acyclovir. *J Pineal Res*. 2008;44(4):373-8. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00538.x>
19. Abbas FM. Alkarkhi, Wasin AA. Discriminant Analysis and Classification, Easy Statistics for Science with R, Ch. J Academic Press. 2019; 161–175. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814262-2.00010-8>

20. Pérez N, López M, Silva A, Ramos I. Improving the Mann-Whitney statistical test for feature selection: An approach in breast cancer diagnosis on mammography. *J Artificial Intelligence in Medicine*. 2015; 63 (1): 19–31. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2014.12.004>
21. Sylvie T, Sylvie C, Richard D, Annaëlle C, Eric B, Nemat J, Claire F. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *J Curr Neuropharmacol*. 2017; 15 (3): 434–443. Doi: <https://doi.org/10.2174/1570159X14666161228122115>
22. Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, Lopez-Burillo S. Melatonin: reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs. *J Pharm Pharmacol*. 2002; 54 (10): 1299–321. Doi: <https://doi.org/10.1211/002235702760345374>

## **MELATONIN AS AN IMMUNOMODULATOR IN COMBINED THERAPY OF HERPESVIRUS SKIN DISEASES ASSOCIATED WITH HIV**

***Dorosh D., Lyadova T., Popov M., Kadygrob I., Shustval M., Malanchuk R.***

---

**Introduction.** Highly active antiretroviral therapy is the current standard of care for patients with HIV/AIDS. Although antiretroviral therapy is etiotropic, quite effective in reducing viral load, recurrent opportunistic infections can lead to adverse effects in the management of such patients, and side effects may limit its effectiveness. Among opportunistic infections, a large group are herpesvirus infections, they are frequent manifestations of dermatological manifestations of HIV, which can sometimes lead to death. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) was thought to be of purely epiphyseal origin, but recent studies have shown that melatonin synthesis can occur in some other cells and organs of the human body. In addition, it was found that melatonin regulates circadian rhythms, has a number of important functions and areas of influence. Studying its structure and action, researches over the past decade have shown that melatonin enhances the immune response of T-helpers, stimulates the production of cytokines, has antioxidant properties. Due to these effects, and possibly other mechanisms yet to be determined, melatonin has been shown to reduce drug toxicity and have immunomodulatory effects.

**Objective:** to study the effectiveness of melatonin as an immunomodulatory agent in herpesvirus skin diseases associated with HIV as part of combined therapy.

**Objectives of the study:** to determine serum levels of CD4 + cells and to investigate changes in immunogram parameters in patients with herpesvirus infection associated with HIV before and after melatonin therapy and to compare them with the levels of the control group.

**Materials and methods.** In the current study, HIV patients who had an acute herpesvirus infection caused by HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, and HHV-8 were selected. Patients were divided into two groups: group I consisted of patients receiving antiretroviral therapy, valaciclovir in standard therapeutic doses and melatonin as immunomodulatory therapy, once daily, in the evening at a dose of 3 mg. Group II included patients who received antiretroviral therapy alone in combination with valaciclovir. Clinical and laboratory evaluation was performed before and after 30 days of therapeutic intervention. Patients were asked to report any complications.

**Results.** The study involved forty HIV patients who had an exacerbation of herpesvirus infection; the levels of CD4 + cells averaged  $311 \pm 128$ . All patients received antiretroviral therapy for at least five years with a mean infection period of 10 years. The age of patients ranged from 32 to 60 years with a mean of  $41.4 \pm 17.2$  years. After treatment, CD4 + cells were significantly higher in group I subjects receiving antiretroviral therapy in combination with valaciclovir and melatonin than in control subjects who not receiving melatonin after one month of treatment. The level of CD4 + cells was 37 % higher in patients taking melatonin compared with the control group ( $p < 0.05$ ). The current study showed that 60% of patients (12/20) had positive changes in the parameters of the immunogram ( $p < 0.05$ ). Significant differences between groups, which were statistically validity in levels of CD4 + cells and immunogram parameters, indicate that melatonin had a positive effect on the state of the immune system.

**Conclusion.** Our study has proven the beneficial effect of melatonin on the state of the immune system in patients herpesvirus skin diseases associated with HIV. Given the low toxicity of melatonin and its ability to reduce side effects and increase the effectiveness of therapeutic agents, its use may be important and significant in combination therapy in combination with highly active antiretroviral therapy.

**KEY WORDS:** human immunodeficiency virus, herpesvirus skin diseases, clinical course, melatonin, immunological parameters, HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, HHV-8

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Diana Dorosh**, MD, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkov, Ukraine, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

**Tetiana Lyadova**, MD, PhD, Full Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

**Popov Mykola**, MD, PhD, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Kadygrob Iryna**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: kadygrob13@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

**Shustval Mykola**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: okia.mf@karazin.ua

**Malantschuk Roman**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University. 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: roman.malantschuk@gmail.com

#### *For citation:*

**Dorosh D, Lyadova T, Popov M, Kadygrob I, Shustval M, Malanchuk R.** MELATONIN AS AN IMMUNOMODULATOR IN COMBINED THERAPY OF HERPESVIRUS SKIN DISEASES ASSOCIATED WITH HIV. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021: 43; P. 30–39 . DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-04

### МЕЛАТОНИН, КАК ИММУНОМОДУЛЯТОР В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИЧ

*Дорош Д. Н., Лядова Т. И., Попов Н. Н., Кадыгроб И. В., Шустваль Н. Ф., Маланчук Р. А.*

**Вступление.** Высокоактивная антиретровирусная терапия является современным стандартом лечения пациентов с ВИЧ/СПИДом. Хотя антиретровирусная терапия является этиотропной, достаточно эффективной в отношении снижения вирусной нагрузки, рецидивирующие опортунистические инфекции могут приводить к негативным последствиям при ведении таких пациентов, а побочные эффекты могут ограничить ее эффективность. Считалось, что мелатонин имеет исключительно эпифизарное происхождение, но последние исследования показали, что он имеет различные важные функции и сферы воздействия: мелатонин усиливает иммунный ответ Т-хелперов, регулирует продукцию цитокинов и обладает антиоксидантными свойствами.

**Цель:** исследование эффективности мелатонина, в качестве иммуномодулирующего средства при герпесвирусных заболеваниях кожи, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией в составе комбинированной терапии.

**Задачи исследования:** определить уровни клеток CD4+ в сыворотке крови и исследовать изменения показателей иммунограммы у пациентов с герпесвирусной инфекцией, ассоциированной с ВИЧ до и после терапии мелатонином, сравнить их с уровнями контрольной группы.

**Материалы и методы.** В текущее исследование были отобраны пациенты с ВИЧ, которые имели герпесвирусную инфекцию, вызванную ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-3, ВЭБ и ВГЧ 8 в стадии обострения. Пациенты были разделены на две группы: I группу составили пациенты, которые получали антиретровирусную терапию, валацикловир в стандартных терапевтических дозах и мелатонин в качестве иммуномодулирующей терапии, один раз в сутки, вечером в дозе 3 мг. Ко II группе принадлежали пациенты, которые получали изолированно антиретровирусную терапию в сочетании с валацикловиром. Клиническую и лабораторную оценку проводили до и после 30 дней терапевтического вмешательства.

**Результаты.** В исследовании принимали участие сорок пациентов с ВИЧ, которые имели герпесвирусные инфекции в стадии обострения; уровни показателей клеток CD4 + составляли в среднем  $311 \pm 128$ . Все пациенты получали ВААРТ-терапию не менее пяти лет со средним периодом заражения 10 лет. После терапевтического вмешательства показатели клеток CD4+ были значительно выше (на 37 %) у субъектов первой группы, получавших мелатонин, по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Текущее исследование показало, что у 60 % пациентов (12/20) произошли положительные изменения показателей иммунограммы ( $p < 0,05$ ). Значительные различия между группами, которые характеризовались статистически значимой достоверностью относительно уровней клеток CD4+ и

показателей иммунограммы, указывают на то, что мелатонин положительно повлиял на состояние иммунной системы.

**Вывод.** Наше исследование доказало благоприятное воздействие мелатонина на состояние иммунной системы у пациентов с герпесвирусными заболеваниями кожи, ассоциированными с ВИЧ. Учитывая низкую токсичность мелатонина и его способность уменьшать побочные эффекты и повышать эффективность терапевтических средств, его применение может быть важным и значимым в составе комбинированной терапии в сочетании с высокоактивной антиретровирусной терапией.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вирус иммунодефицита человека, герпесвирусные заболевания кожи, клиническое течение, мелатонин, иммунологические показатели, ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-3, ВЭБ, ВГЧ-8

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Дорош Диана Николаевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: diana.dorosh@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>

**Лядова Татьяна Ивановна**, д.мед.н., профессор, заведующая кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

**Попов Николай Николаевич**, д. мед. н., профессор кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

**Кадыгроб Ирина Владимировна**, к.мед.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: kadygrob13@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2551-0256>

**Шустваль Николай Федорович**, д.мед.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: okia.mf@karazin.ua

**Маланчук Роман Александрович**, к.мед.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022. e-mail: roman.malantschuk@gmail.com

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 11.09.2021*

*Прийнято до друку: 27.10.2021*

*Received: 11.09.2021*

*Accepted: 27.10.2021*



## **ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

***Ханюков О. О., Смольянова О. В.***

---

**Вступ.** Прихильність до терапії залишається наріжним каменем у лікуванні хронічної серцевої недостатності, адже постійна блокада патогенетичних ланок перебігу захворювання запобігає його прогресуванню та декомпенсації. Результатом низької прихильності є збільшення проявів хронічної серцевої недостатності та частоти госпіталізації, що призводить до погіршення якості життя.

**Мета.** Характеризувати якість життя у пацієнтів похилого віку з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок, а також визначити вплив прихильності до лікування на якість життя.

**Матеріали та методи.** У проспективне дослідження було включено 122 хворих віком 64 [62; 68] років з хронічною серцевою недостатністю на фоні артеріальної гіпертензії та хронічної хвороби нирок. Пацієнтам проводили загальноклінічне дослідження, оцінку рівня креатиніну з наступним розрахунком ШКФ ЕРІ, проводили тест з 6-хвилинною ходою та оцінку за Мінесотським опитувальником якості життя, оцінку прихильності до лікування за шкалою Моріскі-Грін. За рівнем прихильності учасників було розподілено на 2 групи.

**Результати.** Хворі обох груп були співставні за віком, статтю, фракцією викиду лівого шлуночка. У когорті неприхильних до терапії спостерігалася більша кількість коморбідних станів, вищий рівень систолічного артеріального тиску та функціональний клас за NYHA, вища частота серцевих скорочень, більший відсоток хворих з хрипами у легенях та рівнем ШКФ ЕРІ менш за 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, нижчий рівень ШКФ ЕРІ, менша відстань під час тесту з 6-хвилинною ходою та гірший показник якості життя. Показник якості життя складав (перший показник – під час госпіталізації, другий – через 6 місяців, третій – через 12 місяців): 50 [39; 61], 42 [31; 50] та 40 [29; 50] балів серед усіх пацієнтів; 58,5 [48; 62], 47 [42; 52] та 47,5 [38; 54] балів серед неприхильних до терапії; 41 [35; 53], 30 [28; 40] та 29 [27; 40] серед прихильних до терапії.

**Висновки.** Якість життя пацієнтів, що неприхильні до призначеною терапії, була вірогідно гіршою у порівнянні прихильними до лікування. Ця різниця спостерігалася як під час госпіталізації, так і під час повторних амбулаторних спостережень. Прихильність до лікування залишалася достовірним предиктором якості під час трьох візитів: гірша прихильність до лікування призводила до погіршення якості життя. У якості медіаторів, що обумовлювали зв'язок між прихильністю до терапії та якістю життя, виступали характеристики пацієнтів, що свідчили про відсутність компенсації захворювань.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, прихильність до лікування, похилий вік, якість життя

### **ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Ханюков Олексій Олександрович**, д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, email: alex1313@dsma.dp.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>

**Смольянова Олександра Вікторівна**, асистент кафедри внутрішньої медицини 3, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, Дніпро, Україна, 49044, e-mail: smolyanova.ukr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>

### **Для цитування:**

**Ханюков ОО, Смольянова ОВ.** ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43; С. 40–48. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-05

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця в поєднанні з коморбідними станами», № державної реєстрації 0117U004729.

## **ВСТУП**

Сьогодні, коли кількість рекомендованих лікарських засобів (ЛЗ) для лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) продовжує збільшуватись, питання поліфармації стає дедалі актуальнішим [1]. Прийняття правильного рішення щодо необхідності призначення ЛЗ пацієнту похилого віку є складним навіть при наявності одного захворювання, і цей процес ще більш ускладнюється при необхідності інтегрованого ведення хворого у відповідності до декількох протоколів, що часто спостерігається внаслідок мультиморбідності [2]. Остання є поширеним явищем у пацієнтів похилого віку з ХСН зі збереженою фракцією викиду (ХСНзбФВ) [1, 2] і є однією з причин поліфармації [1, 3]. За даними Unlu та ін., пацієнти з ХСН приймають більше 5 ЛЗ у 84 % та 95 % випадків під час надходження та виписки зі стаціонару відповідно, а близько половини із зазначених – приймають понад 10 ЛЗ [1]. Причому збільшення кількості препаратів відбувається здебільшого за рахунок некардіологічних [1]. Важливим є те, що лікування захворювань серцево-судинної системи не завжди стоїть на першому місці у пацієнтів з мультиморбідністю [2], а суміжні спеціалісти відмінюють, додають або дублюють призначення своїх колег [1, 2]. За таких умов слідування рекомендаціям стає утрудненим для пацієнта похилого віку, що, разом з супутніми когнітивними розладами, призводить до значного зниження прихильності до лікування [2, 3].

Прихильність до лікування залишається наріжним каменем у лікуванні ХСН, адже постійна блокада патогенетичних ланок перебігу захворювання запобігає його прогресуванню та декомпенсації [4]. Потрібно також пам'ятати, що у пацієнта

похилого віку з множинною супутньою патологією функціональні резерви організму знаходяться на межі, і те, що проходить непоміченим у більш молодих пацієнтів, призводить до декомпенсації захворювання. Остання, у свою чергу, призводить до збільшення кількості проявів ХСН, що разом з госпіталізацією, робить внесок у погіршення якості життя (ЯЖ) [5]. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів, все більше уваги приділяється визначенню ЯЖ особливо у пацієнтів похилого віку [4]. Крім того, точне визначення ЯЖ і значення його поліпшення для хворого є важливим для розрахунку показника QALY (quality-adjusted life years – роки життя, скореговані на його якість), який може бути використаним для порівняння ефективності та економічної обґрунтованості лікування у пацієнтів з ХСН [6].

Останнім часом все більше обговорюється питання, що ХСНзбФВ є гетерогенним синдромом з різноманітною етіологією та фоновими патогенетичними процесами [7, 8], і саме цим обумовлена складність її лікування та покращення прогнозу [8]. Сьогодні все більше уваги приділяється визначенню фенотипів ХСНзбФВ, які є об'єднанням декількох коморбідних станів з ХСН («діади» та «тріади») [7]. На нашу думку можливе виділення окремого фенотипу ХСН з артеріальною гіпертензією (АГ) та хронічною хворобою нирок (ХХН), адже ця тріада має спільні ланки патогенезу та вимагає деяких особливостей у лікуванні [4, 7].

Залишається нез'ясованим рівень ЯЖ, а також вплив прихильності до лікування на ЯЖ у даною когорти пацієнтів.

## **МЕТА РОБОТИ**

Характеризувати ЯЖ у пацієнтів похилого віку з ХСНзбФВ на фоні АГ та ХХН, а також визначити вплив прихильності до лікування на цей показник.

## **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

У проспективне дослідження було включено 122 хворих віком від 60 до 74 років з ХСН ІА та ІБ стадії на фоні АГ ІІ стадії, І,2 ступеню та наявністю ХХН зі

швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ)  $> 45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Для аналізу використовувалися тільки спостереження, для яких були відомі показники усіх 3 візитів (93 пацієнти). Критеріями виключення були: хронічний гломерулонефрит, хронічний пієлонефрит, сечокам'яна хвороба, цукровий діабет, декомпенсований цироз печінки, онкологічні захворювання. Відповідно до тестування за опитувальником Моріскі-Грін, учасників дослідження було розподілено на 2 групи: 1 група – неприхильні до терапії (ті, що набрали 2 бали), 2 група – недостатньо прихильні (ті, що набрали 3 бали). Хворі обох груп отримували терапію відповідно до чинних протоколів лікування.

Дослідження складалось із 3 етапів: під час надходження до стаціонару, через 6 та 12 місяців після надходження. Пацієнтам проводилося загальноклінічне дослідження (включаючи аналіз амбулаторної карти). 3 додаткових методів були використані: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (печінковий та ліпідний комплекси), ехокардіографічне дослідження серця, ультразвукове дослідження печінки та нирок. Для оцінки функції нирок усім хворим проводили оцінку рівня креатиніну з наступним розрахунком ШКФ за формулою Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (ШКФ EPI), визначали протеїнурію/альбумінурію у добовій сечі. Також виявляли хворих, що мали ШКФ EPI менш, ніж 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, та пацієнтів з швидким прогресуванням зниження ШКФ (більш ніж 5 мл/рік); проводився тест з 6-хвилинною ходьбою (Т6Х) та оцінка ЯЖ за Мінесотським опитувальником якості життя хворих із ХСН (MLHFQ). Оцінка прихильності до лікування за шкалою Моріскі-Грін проводилася під час останнього візиту.

Результати оброблялися за допомогою пакету STATISTICA (StatSoft Inc., ver.6.1, serial number AGAR909E415822FA). Більшість даних мали розподіл, що

відрізняється від нормального, тому неперервні змінні наведені у вигляді медіани (Me) з показниками першого та третього квантилей [25; 75]. Категорійні дані представлено у вигляді кількості хворих (n) та їх частки у групі дослідження (%). Для оцінки вірогідності відмінностей між незалежними групами використовувався U критерій Манна-Уїтні для кількісних ознак та критерій  $\chi^2$  Пірсона (у тому числі, з поправкою Йейтса) або точний критерій Фішера - для номінальних ознак. Для оцінки вірогідності відмінностей між залежними групами використовувався T критерій Вілкоксона для кількісних ознак та критерій Мак-Немара – для номінальних ознак. Для виявлення факторів, що пов'язані з ЯЖ та прихильністю до лікування було використано кореляційний аналіз з врахуванням коефіцієнту Спірмена ( $r_s$ ). Для визначення внеску предикторів, обраних за допомогою кореляційного аналізу, у варіацію ЯЖ, а також для пошуку медіаторів між прихильністю до лікування та ЯЖ, використовувався множинний регресійний аналіз окремо для кожного візиту [9]. Для усіх моделей було проведено видалення мультиколінеарних факторів та факторів, що несуттєво впливали на ЯЖ ( $p > 0,05$ ), аналіз залишків, оцінку прийнятності моделі у цілому за допомогою ANOVA з розрахунком критерію Фішера (F). Усі тести були двосторонніми з рівнем значимості  $p < 0,05$  [10].

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При оцінці прихильності до лікування жоден з пацієнтів не обрав максимально можливий бал, що означає відсутність повністю прихильних до лікування пацієнтів. При анкетуванні виявлено, що цей самий рівень прихильності хворі мали протягом попередніх 12 місяців. Вихідна характеристика усіх хворих та за групами в залежності від рівня прихильності на момент включення у дослідження наведена у Таблиці 1.

Таблиця 1  
Table 1Вихідна характеристика хворих, що включено у дослідження  
Baseline characteristics of patients included in the research

Показник		Усі обстеженні (n = 93)	Неприхильні до терапії (n = 50)	Недостатньо прихильні до терапії (n = 43)	p*
Стать	чоловіча	35 (37,6)	16 (32)	19 (44,2)	0,23
	жіноча	58 (62,4)	34 (68)	24 (55,8)	
Вік, роки		64 [62; 68]	65 [62; 69]	64 [62; 67]	0,45
Тривалість АГ, роки		8 [7; 10]	9 [8; 11]	8 [7; 9]	0,06
Рівень САТ, мм.рт.ст.		155 [150; 163]	158 [154; 164]	150 [147; 157]	< 0,001
Креатинін, мкмоль/л		92 [88; 99]	92 [88; 98]	92 [87; 101]	0,91
ЧСС, уд/хв		74 [68; 79]	76 [71; 83]	69 [66; 78]	0,002
ШКФ ЕРІ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>		61,1 [56,6; 68]	59,4 [53,3; 64,6]	62,4 [58,3; 70,1]	0,016
ШКФ ЕРІ менш за 60 мл/хв/1,73м <sup>2</sup>		42 (45,2)	28 (56)	14 (32,6)	0,024
Анемія		9 (9,7)	4 (8)	5 (11,6)	0,73
ХОЗЛ		18 (19,4)	16 (32)	2 (4,7)	0,001
ФП		12 (12,9)	9 (18)	3 (7)	0,13
Виразкова хвороба		8 (8,6)	4 (8)	4 (9,3)	1
Захворювання печінки		14 (15)	5 (10)	9 (20,9)	0,24
Захворювання КСА		29 (31,2)	21 (42)	8 (18,6)	0,028
Індекс коморбідності Чарлсона	6 б	48 (51,6)	23 (46)	25 (58)	0,25
	7 б	38 (40,9)	22 (44)	16 (37,2)	
	8 б	7 (7,5)	5 (10)	2 (4,7)	
Наявність хрипів		46 (49,5)	36 (72)	10 (23,3)	< 0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>		27,4 [26,5; 29,3]	28,4 [26,7; 29,7]	27 [26,2; 28,3]	0,01
ФВ, %		61,3 [56; 67,8]	61,2 [54; 67]	62 [56; 68]	0,42
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>		110 [100,7; 130,6]	109,2 [101,8; 132]	114,2 [99,1; 130,6]	0,78
Дистанція Т6Х, м		304 [243; 395]	267 [224; 309]	387 [298; 401]	< 0,001
НУНА, клас	II	48 (51,6)	15 (30)	33 (76,7)	< 0,001
	III	45 (48,4)	35 (70)	10 (23,3)	
Паління		38 (40,9)	23 (46)	15 (34,9)	0,28
Загальний холестерин, ммоль/л		4,98 [4,58; 5,21]	5 [4,68; 5,35]	4,96 [4,25; 5,12]	0,25

Примітка. \* – рівень достовірності відмінностей між групами. Дані наведені у вигляді Ме [25; 75] та n (%).  
САТ, систолічний артеріальний тиск; ЧСС, частота серцевих скорочень; КСА, кістково-суглобовий апарат;  
ІМТ, індекс маси тіла; ФВ ЛШ, фракція викиду лівого шлуночка; ІММ ЛШ, індекс маси міокарду лівого шлуночка.

Хворі обох груп були співставні за віком, статтю, ФВ, ІММЛШ. Звертає на себе увагу вірогідно більша кількість коморбідних станів у групі неприхильних до лікування, яка за даними Dunlay та ін. пов'язана з виникненням та посиленням неприхильності до терапії [2]. При аналізі виявлено, що у когорті хворих не прихильних до терапії спостерігався

вищий рівень САТ, ФК за НУНА, вища ЧСС, більший відсоток хворих з хрипами у легенях та рівнем ШКФ ЕРІ менш за 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>, нижчий рівень ШКФ ЕРІ, менша відстань при Т6Х та гірший показник ЯЖ. Тобто погана прихильність до лікування призводила до гіршої компенсації захворювань (АГ, ХХН та

ХСН). Означена різниця зберігалась під час спостереження у динаміці (Таблиця 2).

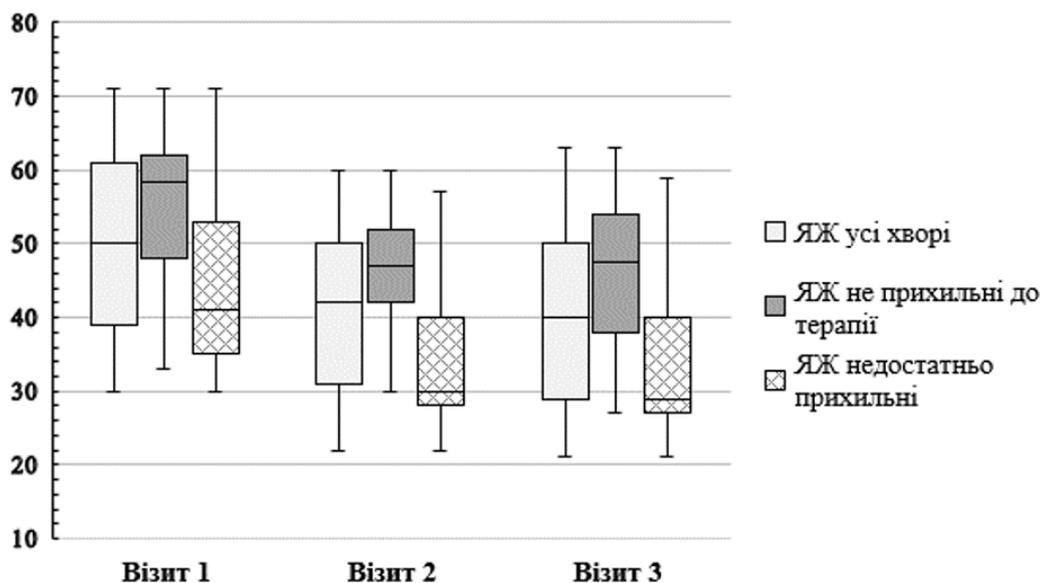
Показник ЯЖ під час першого візиту, а також його характеристики у динаміці наведені на рисунку 1.

Таблиця 2  
Table 2

**Клінічна характеристика хворих в залежності від прихильності в динаміці**  
**Clinical patient characteristics depending on the medication adherence in the dynamics**

Показник	6 місяців			12 місяців		
	Неприхильні до терапії (n=50)	Недостатньо прихильні до терапії (n=43)	p*	Неприхильні до терапії (n=50)	Недостатньо прихильні до терапії (n=43)	p*
САТ, мм.рт.ст.	148 [143; 153]	138 [135; 142]	< 0,001	145 [140; 150]	140 [137; 145]	< 0,001
Креатинін, мкмоль/л	87 [80; 91]	82 [78; 88]	0,04	93 [85; 99]	86 [81; 91]	0,03
ШКФ ЕРІ, мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	65,1 [57,3; 78,6]	72,7 [65,3; 79,6]	0,01	59,5 [54,5; 69,5]	67,8 [61,1; 78]	0,002
ШКФ ЕРІ менш за 60 мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	21 (42)	6 (14)	0,006	23 (46)	10 (23,3)	0,02
Наявність хрипів	20 (40)	4 (9,3)	< 0,001	20 (40)	5 (11,6)	0,002
Дистанція Т6Х, м	308 [283; 347]	376 [321; 404]	< 0,001	314 [271; 339]	383 [329; 414]	< 0,001
НУНА, клас	I	10 (20)	0,009	8 (16)	26 (60,5)	< 0,001
	II	38 (76)		31 (62)	16 (37,2)	
	III	2 (4)		11 (22)	1 (2,3)	

Примітка. \* – рівень достовірності відмінностей між групами. Дані наведені у вигляді Me [25; 75] та n (%).



**Рис. 1. Динаміка ЯЖ хворих, що включено у дослідження**  
**Fig. 1. Dynamics of patients` QoL in the research**

ЯЖ під час першого візиту (госпіталізація) була гіршою як у всіх

пацієнтів у цілому, так і в кожній з груп, у порівняння з наступними амбулаторними

візитами. Це пов'язано, по-перше, з окремими питаннями у MLHFQ щодо впливу на життя госпіталізації та витрат на лікування, та, по-друге, більшими проявами захворювання при надходженні до лікарні, тобто збільшення тягара симптомів, що за даними Alpert та ін. призводить до погіршення ЯЖ [5]. ЯЖ під час госпіталізації у нашому дослідженні складала 50 [39; 61] балів серед усіх пацієнтів, що несуттєво відрізняється від даних, що отримано Egseg та ін. –  $47,4 \pm 18,8$  балів (чим вища кількість балів за MLHFQ, тим гірша ЯЖ) [11].

Середній показник ЯЖ в цілому під час амбулаторних візитів у нашому дослідженні складав 42 та 40 балів (2 та 3 візити відповідно), що більше, ніж у іспанському дослідженні Lurón та ін. – 29 балів [12]. Проте, якщо порівнювати отриманий Lurón показник з сумою балів більш прихильних до лікування пацієнтів – 30 та 29 балів (2 та 3 візити відповідно), то показники не відрізняються. Можна припустити, що у іспанському дослідженні були в цілому більш прихильні до лікування пацієнти, що пов'язано з його дизайном: пацієнти регулярно спостерігалися медичною сестрою та суміжними спеціалістами (геріатрами, психіатрами, реабілітологами), що окрім функції моніторингу відповідали за навчання хворого. Тобто була створена мультидисциплінарна команда, що доведено значно підвищує прихильність до лікування [4].

Показник ЯЖ в нашій роботі значно перевищує відповідний показник (11 [7; 17] балів), який було отримано у тайландському дослідженні Silavanich та ін. [13]. Проте ці відмінності можна пояснити характеристиками пацієнтів та особливостями організації медичної допомоги у Тайланді. Учасники дослідження співставні за віком з нашими хворими ( $63,1 \pm 3,5$  років), проте АГ та ХХН спостерігалася лише у 43,3 % та 22,7 % пацієнтів відповідно. Також хворі мали кращий ФК за NYHA: I та II разом мали 97,8 %, що говорить про кращу компенсацію з меншою кількістю симптомів, результатом чого є кращий показник ЯЖ. На додачу до цього, усі пацієнти спостерігалися мультидисциплінарною командою, що підвищує

прихильність та компенсацію захворювання [4], а медична система у Тайланді повністю покриває витрати, що пов'язані з лікуванням [13].

При проведенні кореляційного аналізу було виявлено зв'язки середньої сили з рівнем значущості  $p < 0,05$  між ЯЖ та наступними показниками: САТ, ФК за NYHA, Т6Х, рівнем креатиніну, ШКФ ЕРІ, наявністю хрипів, побічною дією ліків та прихильністю до лікування. Зазначені показники використано як предиктори для визначення їх впливу на ЯЖ за допомогою множинного регресійного аналізу. При аналізі під час усіх трьох візитів було знайдено значну колінеарність ( $> 0,7$ ) для факторів «ФК за NYHA» та «Т6Х». При визначенні відносної важливості цих факторів за коефіцієнтом  $\beta$ , а також приймаючи до уваги, що Т6Х є більш об'єктивним показником, ніж ФК за NYHA, у моделях було залишено Т6Х. За коефіцієнтом детермінації, зазначені рівняння для 1, 2 та 3 візиту пояснювали 71 %, 73 % та 68 % варіабельності показника ЯЖ відповідно. Залишки для зазначених моделей мали нормальний розподіл та не залежали від передбаченого показника, а при тестуванні за допомогою ANOVA моделі визнано прийнятними ( $p < 0,001$ ). Тестування щодо наявності медіаторного ефекту проводили для усіх показників, що було знайдено під час кореляційного аналізу. При аналізі даних кожного з трьох спостережень було виявлено, що Т6Х та рівень САТ є медіаторами між прихильністю та ЯЖ. Прихильність до терапії залишалася предиктором ЯЖ в усіх трьох моделях з негативним коефіцієнтом  $\beta$ : 0,145, 0,19 та 0,2 під час 1, 2 та 3 візиту відповідно. Тобто при збільшенні показника прихильності показник ЯЖ зменшувався (менший показник за MLHFQ – краща ЯЖ), що співпадає з даними, що отримано Silavanich та ін. [13].

У німецькому дослідженні під керівництвом Schulz ЯЖ у пацієнтів, що знаходились під наглядом фармацевта (візити кожні 2 тижні з переглядом лікування і консультаціями) через рік амбулаторного лікування складала  $31,4 \pm 20,0$  [14]. Частий контакт з медичним персоналом з консультуванням та переглядом терапії доведено підвищує

прихильність до терапії [4], тому можна вважати групу з лікуванням під контролем фармацевта аналогом нашою з більшою прихильністю до лікування. І якщо порівняти їх між собою за MLHFQ, то отримані бали будуть співставні (31,4 проти наших 29).

## **ВИСНОВКИ**

ЯЖ пацієнтів похилого віку з ХСНзбФВ на фоні АГ та ХХН складала 50 [39; 61] та 40 [29; 50] балів під час госпіталізації та останнього амбулаторного візиту відповідно.

За результатами дослідження виявлено, що ЯЖ пацієнтів, що неприхильні до

призначеною терапії була вірогідно гіршою у порівнянні з ЯЖ у пацієнтів, що є більш прихильними до лікування. Ця різниця спостерігалася як під час госпіталізації, так і під час повторних амбулаторних спостережень.

Прихильність до лікування залишалася достовірним предиктором ЯЖ під час усіх трьох візитів: гірша прихильність до лікування призводила до погіршення ЯЖ. У якості медіаторів, що обумовлювали зв'язок між прихильністю до терапії та ЯЖ, виступали характеристики пацієнтів, що свідчили про відсутність компенсації захворювань (САТ, Т6Х).

## **REFERENCES**

1. Unlu O, Levitan EB, Reshetnyak E, Kneifati-Hayek J, Diaz I, Archambault A, et al. Polypharmacy in Older Adults Hospitalized for Heart Failure. *Circ: Heart Failure*. 2020 Nov; 13 (11): e006977. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006977>
2. Dunlay SM, Chamberlain AM. Multimorbidity in Older Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2016 Jan; 10 (3): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12170-016-0491-8>
3. Van der Laan DM, Elders PJ, Boons CC, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with nonadherence to cardiovascular medications: a cross-sectional study. *J Cardiovasc Nurs*. 2019 Jul; 34 (4): 344–52. DOI: <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000582>
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul; 37 (27): 2129–200. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehjhf.592>
5. Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev*. 2017 Jan; 22 (1): 25–39. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9581-4>
6. Rankin J, Rowen D, Howe A, Cleland JGF, Whitty JA. Valuing health-related quality of life in heart failure: a systematic review of methods to derive quality-adjusted life years (QALYs) in trial-based cost-utility analyses. *Heart Fail Rev*. 2019 Jul; 24 (4): 549–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.022>
7. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, Brindis R, Salive ME, Horne FM, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May; 71 (19): 2149–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.022>
8. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2014 Jul; 10 (3): 407–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.04.008>
9. Fairchild AJ, McDaniel HL. Best (but oft-forgotten) practices: mediation analysis. *Am J Clin Nutr*. 2017 Jun; 105 (6): 1259–71. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152546>
10. Riffenburgh R, Gillen D. *Statistics in Medicine*. London: Elsevier Inc.; 2020. Available from: <https://www.elsevier.com/books/statistics-in-medicine/riffenburgh/978-0-12-815328-4>
11. Erceg P, Despotovic N, Milosevic DP, Soldatovic I, Mihajlovic G, Vukcevic V, et al. Prognostic value of health-related quality of life in elderly patients hospitalized with heart failure. *Clin Interv Aging*. 2019; 14: 935–45. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S201403>
12. Lupón J, Gastelurrutia P, de Antonio M, González B, Cano L, Cabanes R, et al. Quality of life monitoring in ambulatory heart failure patients: temporal changes and prognostic value. *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan; 15 (1): 103–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs133>
13. Silavanich V, Nathisuwan S, Phrommintikul A, Permsuwan U. Relationship of medication adherence and quality of life among heart failure patients. *Heart Lung*. 2019 Mar; 48 (2): 105–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2018.09.009>

14. Schulz M, Griese-Mammen N, Schumacher PM, Anker SD, Koehler F, Ruckes C, et al. The impact of pharmacist/physician care on quality of life in elderly heart failure patients: results of the PHARM-CHF randomized controlled trial. *ESC Heart Fail.* 2020 Jul 23; 7 (6): 3310–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12904>

## QUALITY OF LIFE AND MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

*Khaniukov O., Smolianova O.*

---

As a permanent blockage of the pathogenetic chains of the disease prevents its progression and decompensation, medication adherence remains a cornerstone in the management of chronic heart failure. Poor adherence leads to an increase in chronic heart failure manifestations and frequent hospitalizations, resulting in quality of life deterioration.

**Aim.** To characterize the quality of life in the elderly with chronic heart failure with preserved ejection fraction on the background of arterial hypertension and chronic kidney disease, and to determine the effect of medication adherence on the quality of life.

**Materials and methods.** The prospective study included 122 patients aged 64 [62; 68] years with chronic heart failure on the background of arterial hypertension and chronic kidney disease. All participants underwent a clinical examination, a creatinine level determination with subsequent calculation of GFR EPI, a 6-minute walk test, an assessment according to the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, and the Morisky Green Medication Adherence Scale. Based on the medication adherence level, the participants were divided into 2 groups.

**Results.** Patients in both groups were comparable in age, sex, and ejection fraction. The patients in the non-adherent cohort had more comorbid diseases, greater systolic blood pressure and functional class according to NYHA, higher heart rate, a larger percentage of patients with lung crackles and GFR EPI less than 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, lower GFR EPI, the shorter distance at 6-minute walk test, and the worse quality of life. The the quality of life was (the first figure – during hospitalization, the second - after 6 months, the third - after 12 months): 50 [39; 61], 42 [31; 50] and 40 [29; 50] scores among all the patients; 58.5 [48; 62], 47 [42; 52] and 47.5 [38; 54] scores – among non-adherent cohort; 41 [35, 53], 30 [28; 40] is the 29 [27; 40] scores - among the adherent patients.

**Conclusion.** The quality of life of non-adherent patients was significantly worse in comparison with those who were more adherent to therapy. This difference was observed during both hospitalization and repeated outpatient observations. Medication adherence remained a significant quality of life predictor at all three visits: worsening in adherence level resulted in a quality of life deterioration. As the mediators causing the connection between medication adherence and the quality of life were patients' characteristics indicating poor diseases compensation.

**KEY WORDS:** chronic heart failure, treatment adherence, the elderly, quality of life

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Khaniukov Oleksii**, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky str., Dnipro, Ukraine, 49044, e-mail: alex1313@dsma.dp.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>

**Smolianova Oleksandra**, Professor Assistant of the Department of Internal Medicine 3, Dnipro State Medical University, 9, Vernadsky str., Dnipro, Ukraine, 49044, e-mail: smolyanova.ukr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>

### *For citation:*

**Khaniukov O, Smolianova O.** QUALITY OF LIFE AND MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ASSOCIATED WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC KIDNEY DISEASE. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine».* 2021; 43; P. 40–48. DOI: **10.26565/2313-6693-2021-43-05**

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

*Ханюков А.А., Смольянова А. В.*

---



**Вступление.** Приверженность к лечению остается краеугольным камнем в терапии хронической сердечной недостаточности, т. к. постоянная блокада патогенетических цепочек заболевания предотвращает его прогрессирование и декомпенсацию. Результатом недостаточной приверженности является увеличение проявлений хронической сердечной недостаточности и частые госпитализации, что приводит к ухудшению качества жизни.

**Цель.** Характеризовать качество жизни у пациентов пожилого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса на фоне артериальной гипертензии и хронического заболевания почек, а также определить влияние приверженности к лечению на показатель качества жизни.

**Материалы и методы.** В проспективное исследование было включено 122 пациента возрастом 64 [62; 68] лет с хронической сердечной недостаточностью на фоне артериальной гипертензии и хронического заболевания почек. Всем участникам проводили общеклиническое исследование, оценку уровня креатинина с последующим расчетом СКФ EPI, проводили тест с 6-минутной ходьбой и оценку по Миннесотскому опроснику качества жизни, оценку приверженности к лечению по шкале Мориски-Грин. Исходя из уровня приверженности, участники были разделены на 2 группы.

**Результаты.** Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и фракции выброса левого желудочка. В когорте не приверженных к лечению наблюдалось большее количество коморбидных заболеваний, более высокий уровень систолического давления и функциональный класс по NYHA, более высокая частота сердечных сокращений, больший процент пациентов с хрипами в легких и уровнем СКФ EPI меньше 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, более низкий уровень СКФ EPI, меньшее расстояние при тесте с 6-минутной ходьбой и более худший показатель качества жизни. Показатель качества жизни составлял (первый показатель – во время госпитализации, второй – через 6 месяцев, третий – через 12 месяцев): 50 [39; 61], 42 [31; 50] та 40 [29; 50] баллов среди всех пациентов; 58,5 [48; 62], 47 [42; 52] та 47,5 [38; 54] баллов - среди не приверженных к терапии; 41 [35; 53], 30 [28; 40] та 29 [27; 40] баллов – среди более приверженных к терапии. **Выводы.** Качество жизни не приверженных к терапии пациентов было достоверно хуже в сравнении с более приверженными к терапии. Эта разница наблюдалась как во время госпитализации, так и во время повторных амбулаторных наблюдений. Приверженность к терапии оставалась достоверным предиктором качества жизни во время трех визитов: ухудшение приверженности приводило к ухудшению качества жизни. В качестве медиаторов, обуславливающих связь между приверженностью и качеством жизни, выступали характеристики пациентов, которые свидетельствовали об отсутствии компенсации заболеваний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, приверженность к лечению, пожилой возраст, качество жизни

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ханюков Алексей Александрович**, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой внутренней медицины 3, Днепропетровский государственный медицинский университет, ул. Вернадского, 9, Днепро, Украина, 49044, email: alex1313@dsma.dp.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-0110>

**Смолянова Александра Викторовна**, ассистент кафедры внутренней медицины 3, Днепропетровский государственный медицинский университет, ул. Вернадского, 9, Днепро, Украина, 49044, email: smolyanova.ukr@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8654-381X>

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 22.07.2021*

*Прийнято до друку: 29.10.2021*

*Received: 22.07.2021*

*Accepted: 29.10.2021*

## SNUS USERS: INTRAORAL LESIONS, BIOFILM PROPERTIES, COMMUNICATION AND TREATMENT STRATEGIES

*Miluna Sintija, Kroica Juta, Pilmane Mara, Skadins Ingus, Koka Rudite, Rostoka Dagnija*

**Objective:** The link between snus, periodontal diseases and oral malignancy is still in question in different literature. This study aims to explore the impact of snus on mucosal lesions and oral malignancy along with evaluation of strategies for snus cessation and approaches to communication with patients.

**Methods:** A questionnaire about tobacco consumption habits was made. A heavy snus group, a light snus group and a control group were made. Oral biopsy samples were tested for protein gene product 9.5, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2, chromogranin A and B, matrix metalloproteinase 2, interleukin-1, interleukin-10 using immunohistochemical techniques. Periodontal pocket biofilms were tested with combined polymerase chain reaction and were subsequently analyzed in order to determine the presence of pathogenic periodontal bacteria, such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* and *Prevotella intermedia*.

**Results:** Biopsy results showed cellular disorganization, apoptosis, hyperkeratosis and prevalence of keratotic seborrhea in the area of snus sachets. Microbiological examination revealed the presence of periodontal pathogens in the snus users group. High concentration of pathogenic periodontal bacteria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Prevotella intermedia* was found in groups of both heavy and light snus users, yet they were absent in the samples of the control group. High concentration of *Tannerella forsythia* and *Treponema denticola* was also found in the groups of heavy and light snus users, whereas they were present in samples of only two patients of the control group.

**Conclusions:** Snus changes cell function, it can lead to oral malignancy and promote periodontal disease regardless of the frequency and amount of snus used.

**KEYWORDS:** snus, oral malignancy, dental biofilm, periodontal pathogens, addictive patient

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Sintija Miluna**, DDS, Riga Stradins University, Department of Microbiology and Biology, Dzirciema iela 16, Riga, Latvia, LV 1007, e-mail:sintijamilina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4002-7270>

**Juta Kroica**, MD, PhD, Full Prof., Riga Stradins University, Department of Microbiology and Biology, Dzirciema iela 16, Riga, Latvia, LV 1007, e-mail:juta.kroica@rsu.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0805-7063>

**Mara Pilmane**, MD, PhD, Full Prof., Riga Stradins University, Department of Morphology, Riga, 9 Kronvalda bulvaris, Riga, Latvia, LV 1010, e-mail:mar.pilmane@rsu.lv

**Ingus Skadins**, MD, PhD, Assoc. Prof., Riga Stradins University, Department of Microbiology and Biology, Dzirciema iela 16, Riga, Latvia, LV 1007, e-mail:ingus.skadins@rsu.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4044-8750>

**Rudite Koka**, MD, PhD, Assoc. Prof., Riga Stradins University, Department of Microbiology and Biology, Dzirciema iela 16, Riga, Latvia, LV 1007, e-mail:rudite.koka@rsu.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-1909>

**Dagnija Rostoka**, DDS, PhD, Assoc. Prof., Riga Stradins University, Department of Microbiology and Biology, Dzirciema iela 16, Riga, Latvia, Lv 1007, e-mail:dagnija.rostoka@apollo.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8853-6373>

### For citation:

**Miluna S., Kroica J., Pilmane M., Skadins I., Koka R., Rostoka D.** SNUS USERS: INTRAORAL LESIONS, BIOFILM PROPERTIES, COMMUNICATION AND TREATMENT STRATEGIES The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021:43. P. 49–61. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-06

### INTRODUCTION

Smokeless tobacco has become more popular among young adults in Latvia although the sale of snus is prohibited. Young adults are not well-informed about the harm that snus can cause. Moreover, smokeless tobacco is very addictive and harmful for oral

tissue. It induces changes in the oral microbiome and changes properties of the dental biofilm. Some sources claim snus can cause intraoral lesions that can lead to leukoplakia or oral malignancy in areas where sachets have been placed. Smokeless tobacco users place tobacco sachets under the upper or lower lip leading to the development

of white mucosal lesions in these regions exhibiting parakeratosis, leukoedema, cutaneous *lichen simplex chronicus*, leukoplakia-squamous cell hyperplasia [1]. Other oral manifestations include periodontitis, gingivitis, impaired wound healing, pyogenic granuloma, discoloration of teeth, enamel abrasion, etc. [2]. Young adults may not be capable of managing smokeless tobacco cessation on their own, thus snus cessation requires professional treatment and communication.

## **MATERIALS AND METHODS**

An online questionnaire about tobacco consumption strategies were done by 100 respondents. Based on the answers, respondents that used smokeless tobacco were divided in 2 groups: group 1 or light snus users group, n = 13 (1–7 sachets per day) and group 2 or heavy snus users group, n = 15 (more than 7 sachets per day). A control group was made from respondents who do not use tobacco products at all, n = 20.

A questionnaire was followed by an examination of the oral cavity. Oral biopsy was then obtained from the site of lesion from 4 heavy smokeless tobacco users and 3 light smokeless tobacco users.

The biopsy samples were thoroughly washed with normal saline, fixed with formalin and embedded in paraffin. A microtome was used to obtain thin sections (5–7 µm), which were collected on slides and stained with eosin and hematoxylin. Pathological changes were observed using different levels of magnification on a light microscope. Routine staining methods and immunohistochemical techniques for Ki67, protein gene product 9.5 (PGP9.5), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMMP2), chromogranin A and B, matrix metalloproteinase 2 (MMP2), interleukin-1 (IL1), interleukin-10 (IL10) were used on tissue.

Periodontal pocket biofilms from sites of oral lesions were gathered in a sterile Eppendorf test tube for qualitative and

quantitative analysis of anaerobic microbiota (n = 7 light smokeless tobacco users or group 1, n = 5 heavy smokeless tobacco users or group 2, n = 10 control group). Bacteria from the samples were identified using combined polymerase chain reaction (PCR Microdent, Hain Lifescience). The volume of bacteria was expressed through the referent interval equivalent/sample. Samples taken from smokeless tobacco users and patients from the control group were analyzed in order to determine the presence of pathogenic periodontal bacteria *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (A.a.), *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythia* (T.f.), *Treponema denticola* (T.d.) and *Prevotella intermedia* (P.i.). Statistics SPSS 17.0 was used to analyze differences between the results.

This research was approved by the Ethics Committee of Riga Stradins University, permit № 22/28.01.2016. Written consent was obtained from each patient.

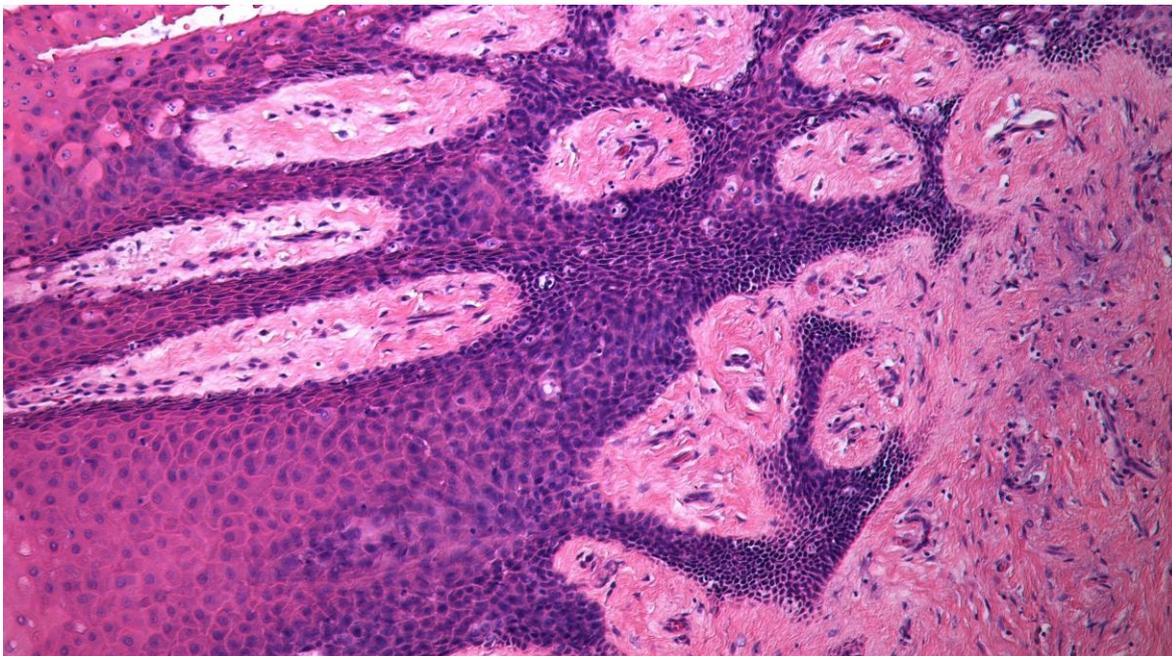
## **RESULTS**

Intraoral examination revealed oral lesions in snus users. The lesions were white, asymptomatic and mostly occurred in regions where snus had been placed. Participants underwent intraoral check-ups to detect mucosal changes and to collect dental biofilm. Mucosal changes were photographed and in case of changes consistent with premalignancy or other indications determined by an oral health specialist, an oral biopsy was taken for further morphological examination of tissue (Figure 1).

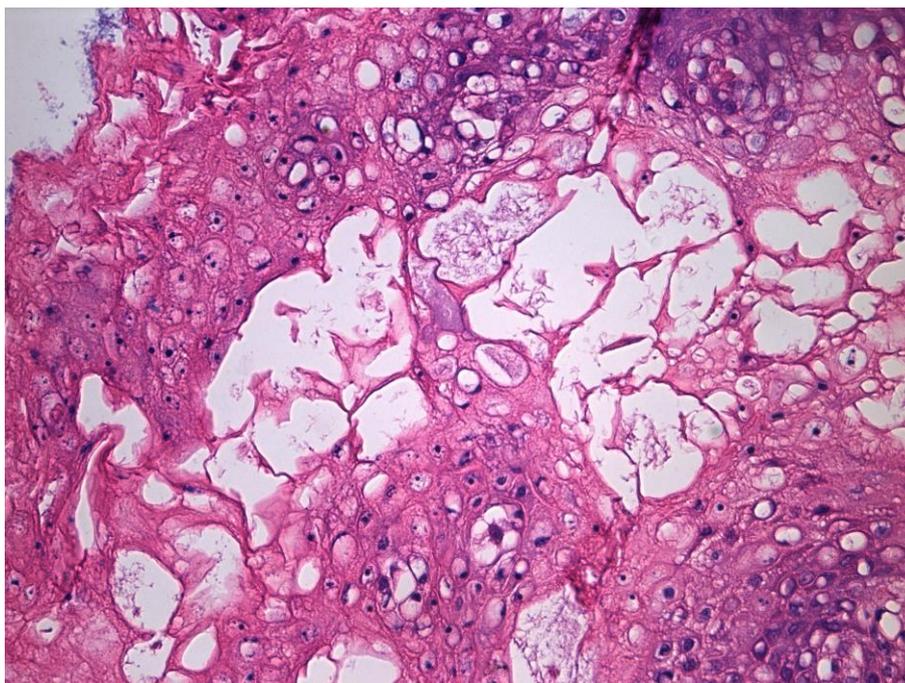
Biopsy results showed parakeratosis, basal cell hyperplasia, epithelial disorganization and vacuolization with prevalence of keratotic seborrhea. Oral ulcerations were also demonstrated. Light snus users had inflammation and fibrosis in subepithelial tissue. Heavy snus users had pronounced seborrheic keratosis, cyst-like epithelium degeneration and pyknosis in the core, basal cell hyperplasia in stratified squamous epithelium (Figure 2 and 3).



**Fig. 1. Lesion on the upper jaw above the canine tooth on the right side.  
Lesion present in a heavy snus user.**



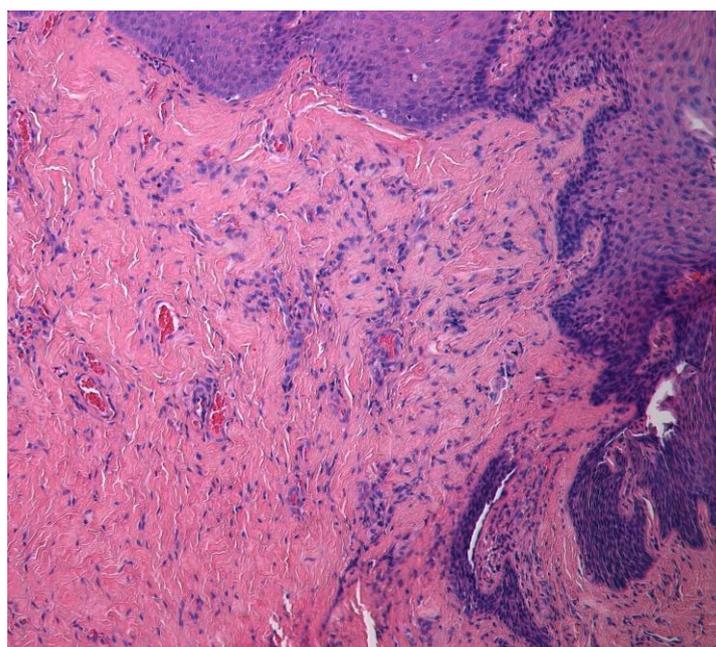
**Fig. 2. Keratotic seborrhea, epithelial disorganization seen in white lesions  
from snus user's oral cavity. Hematoxylin and eosin, magnification 200.**



**Fig. 3. Keratotic seborrhea, epithelial disorganization seen in white lesions from snus user's oral cavity. Hematoxylin and eosin, magnification 200.**

According to histopathological findings, hyperkeratosis was classed as either with or without oral epithelial dysplasia. Oral epithelial dysplasia, generally considered a precancerous lesion, also showed increased cellular proliferation compared with non-dysplastic epithelium. Cell vascularization

indicated seborrheic keratosis that had originated in the basal cell layer. Pyknosis in the core, cell apoptosis related to massive atrophy of epithelial cells, and chronic inflammation with potential of malignant transformation were also found (Figure 4).



**Fig. 4. Oral ulcerations in snus user's oral cavity. Hematoxylin and eosin. Magnification 200.**

Oral pathogens were found in all samples collected from light snus users or group 1 (Table 1). Combined polymerase chain reaction was used to determine the concentration of periodontal pathogens. Microbiological examination showed presence of pathogens in all samples collected from heavy snus users (Table 2). Results of quantitative examination revealed varying amounts of pathogens among members of the group 2.

The majority of samples of the control group did not contain pathogenic microorganisms (Table 3). Periodontal pathogenic microorganisms were discovered in three samples of patients in the control group, though in small concentrations, which could be effectively eliminated with the use of local antimicrobial agents. Based on the analysis of the questionnaire, these results can be interpreted as a consequence of insufficient personal oral hygiene. These particular patients did not use dental floss sufficiently or brushed their teeth less than once a day.

Data in table 1 and table 2 shows that both heavy snus users (group 2) and light snus users (group 1) had high concentrations of *A.a.* and no considerable differences existed between heavy and light snus users. All snus users demonstrated a concentration of  $10^5$  equivalent per sample of *A.a.* obtained from periodontal pocket dental biofilm. Table 3 shows that *A.a.* was not found in the samples of the control group indicating that both light and heavy snus users have unfavorable changes in their microbiome as *A.a.* is the most aggressive periodontal pathogen.

High concentrations ( $10^6$  and  $10^7$  equivalent per sample) of *P.g.* were found in the heavy and light snus users' groups. *P.g.* was not found in the samples of the control

group. This is a positive microbiological finding as it demonstrates that pathogenic microorganisms such as *P.g.*, associated with chronic periodontal disease, have not spread in the population.

*P.i.* was found in high concentrations ( $10^6$  and  $10^7$  equivalent per sample) in the heavy and light snus users' groups. *P.i.* was not found in the samples of the control group. *P.i.* is a periodontal pathogen with a pattern of mixed metabolism (both carbohydrate and protein) that has adapted to existence in biofilms of periodontal pockets and typically causes severe soft tissue damage. Table 3 shows that *P.i.* was not found in the samples of the control group, thus raising hopes that the pathogen is not commonly found in the population.

High concentrations ( $10^6$  and  $10^7$  equivalent per sample) of *T.f.* were found in the heavy and light snus users' groups. *T.f.* was not found in sample No.9. Small concentrations of *T.f.* were found in samples of the control group (№. 1, №. 2, №. 3). The results demonstrate that *T.f.* is part of the microbiome of non-users. Therefore, it is likely that the species is more invasive and capable of spreading in the population.

*T.d.* was found in high concentrations ( $10^6$  and  $10^7$  equivalent per sample) in the heavy and light snus users' groups. *T.d.* was also found in samples № 1 and № 2 of the control group. The prevalence of this pathogen among snus users is a serious indication of how changes in the microbiome of snus users can contaminate the microbiome of the general population with periodontal pathogens. The long-term consequences of these changes can be linked to various diseases affecting the hard and soft tissue of the oral cavity.

Table 1

Microbiological profiles of light snus users' group (n = 7) (group 1)

Number (No.)	Microorganism				
	<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>	<i>P.i.</i>	<i>T.f.</i>	<i>T.d.</i>
1	+	+++	+++	+++	+++
2	++	+	+++	+++	+++
3	+	+++	++	++	++
4	+	++	+++	+++	+++
5	++	+	+	++	+
6	++	+++	++	+++	+++
7	++	++	++	++	+

(+ =  $< 10^5$ , exception *A. a.*  $< 10^4$  equivalent per sample ; ++ =  $< 10^6$  equivalent per sample, exception *A. a.*  $< 10^5$  equivalent per sample; +++ =  $> 10^7$  equivalent per sample, exception *A. a.*  $< 10^6$  equivalent per sample ).

Table 2

**Microbiological profiles of heavy snus users' group (n = 5) (group 2)**

Number (No.)	Microorganism				
	<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>	<i>P.i.</i>	<i>T.f.</i>	<i>T.d.</i>
1	++	++	+++	+++	+
2	++	++	++	++	+
3	++	+++	+++	+++	+++
4	++	+++	++	+++	+++
5	++	++	+++	+++	++

(+ = < 10<sup>5</sup>, exception *A. a.* < 10<sup>4</sup> equivalent per sample ; ++ = < 10<sup>6</sup> equivalent per sample, exception *A. a.* < 10<sup>5</sup> equivalent per sample; +++ = > 10<sup>7</sup> equivalent per sample, exception *A. a.* < 10<sup>6</sup> equivalent per sample ).

Table 3

**Microbiological profiles of control group (n = 10)**

Number (No.)	Microorganism				
	<i>A.a.</i>	<i>P.g.</i>	<i>P.i.</i>	<i>T.f.</i>	<i>T.d.</i>
1	negative	negative	negative	+	+
2	negative	negative	negative	+	+
3	negative	negative	negative	++	negative
4	negative	negative	negative	negative	negative
5	negative	negative	negative	negative	negative
6	negative	negative	negative	negative	negative
7	negative	negative	negative	negative	negative
8	negative	negative	negative	negative	negative
9	negative	negative	negative	negative	negative
10	negative	negative	negative	negative	negative

(+ = < 10<sup>5</sup> equivalent per sample, ++ = < 10<sup>6</sup> equivalent per sample)

Figure 5 presents the distribution of concentration of bacteria (equivalent/sample) in the group of heavy snus users is more scattered. In the light snus users' group, the concentrations are equally high among the participants (10<sup>5</sup> equivalent/sample), indicating that the prevalence of *A.a.* is equivalent with the group of heavy users. Based on these data, light usage of snus, i. e. use of less sachets per day, is not linked to reduced risk of infection with *A.a.*

Figure 6 shows the distribution of concentration of bacteria (equivalent/sample) in the heavy snus users' group is more scattered (10<sup>6</sup>–10<sup>7</sup>). Concentration of bacteria in the group of light users is equally high, 10<sup>7</sup> (equivalent/sample), among the participants. These results show that the prevalence of *P.g.* is equivalent between both groups. Thus, the amount of snus used does not determine the risk of infection with *P.g.*, proving that even infrequent or limited use is dangerous.

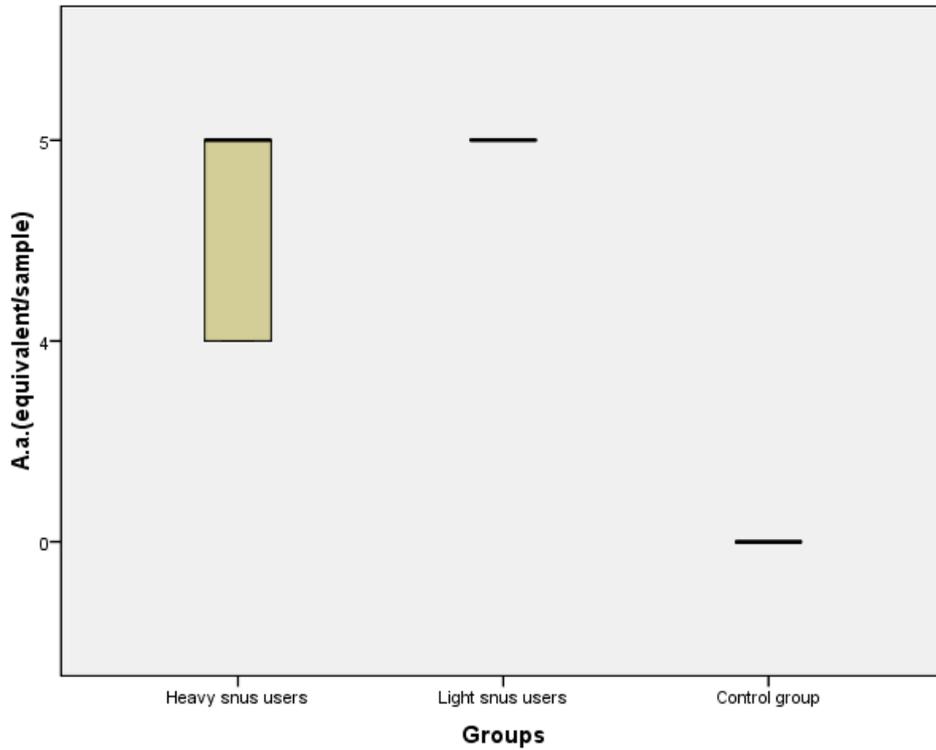


Fig. 5. Distribution of *A.a.* concentrations in heavy snus group, light snus group, control group (equivalent or DNA copy number/sample).

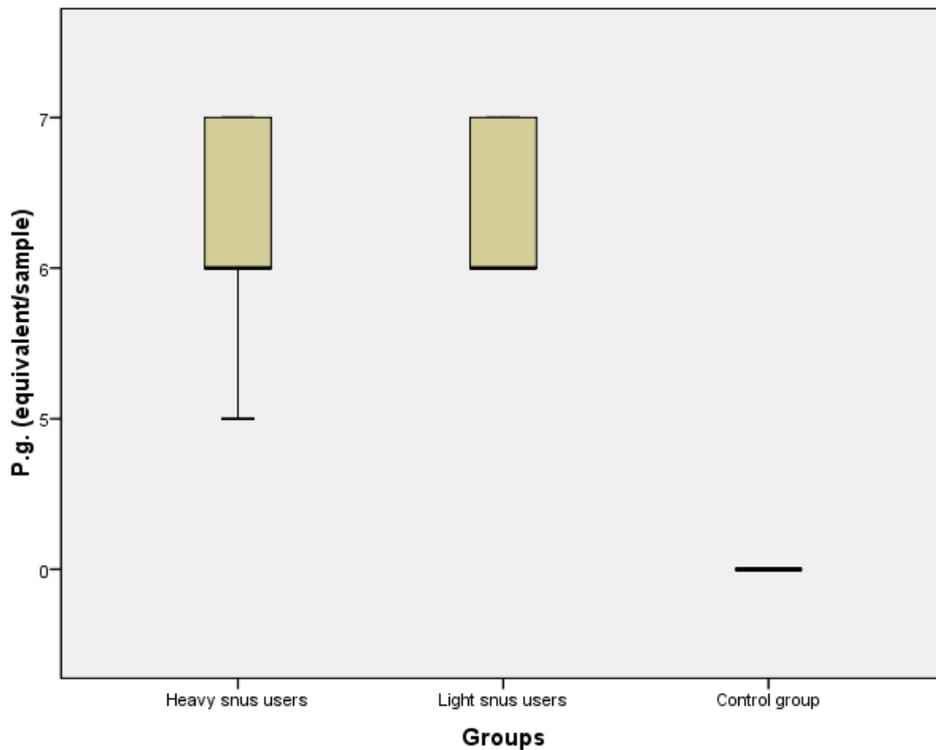
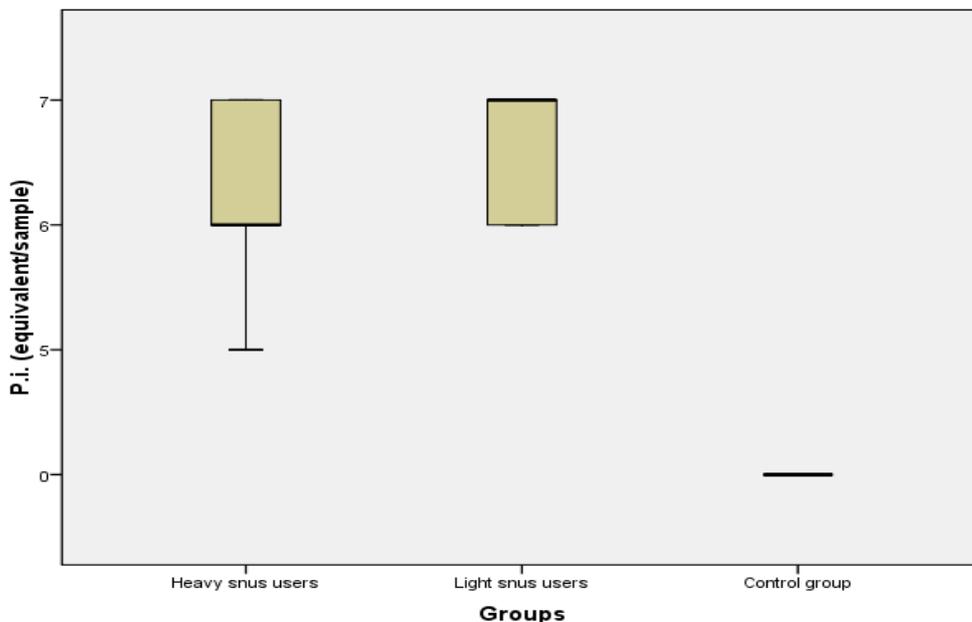


Fig. 6. Distribution of *P.g.* concentrations in heavy snus group, light snus group, control group (equivalent or DNA copy number/sample).

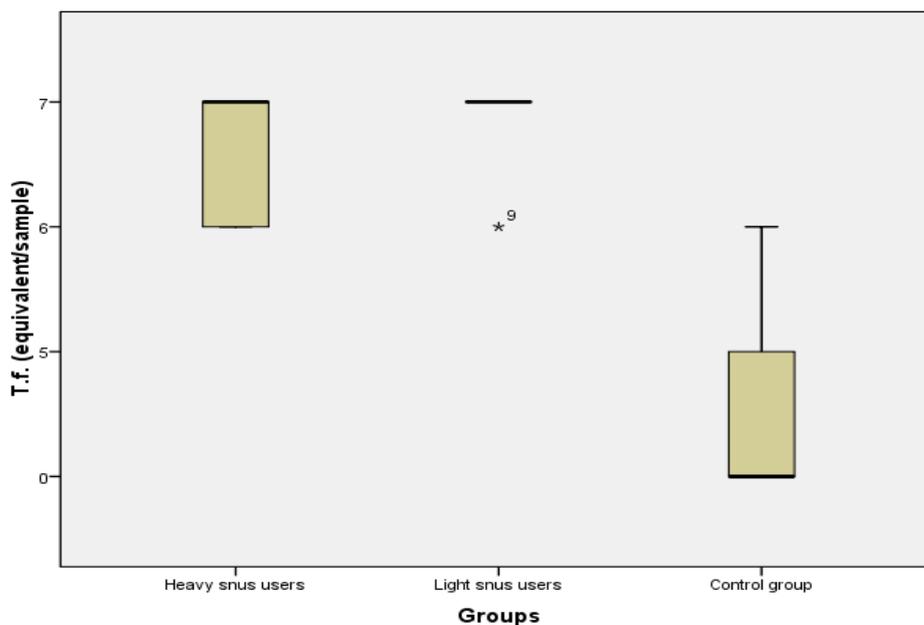


Figure 7. Distribution of concentration of bacteria (equivalent/sample) in the heavy snus users' group is more scattered ( $10^6$ – $10^7$ ). Concentration of bacteria in the group of light users is equally high,  $10^7$ (equivalent/sample), among the participants. These results show that the prevalence of *P.i.* is equivalent between both groups. Therefore, risk of infection with *P.i.* is equal regardless of the amount of snus used per day.

Figure 8. Data show that *T.f.* has spread to the microbiome of non-users. This pathogen may be more invasive and capable of quicker spread in the population. The average concentration of *T.f.* in samples of the control group was  $10^5$ . In comparison, the concentration in the group of heavy snus users was from  $10^6$  to  $10^7$ equivalent per sample.



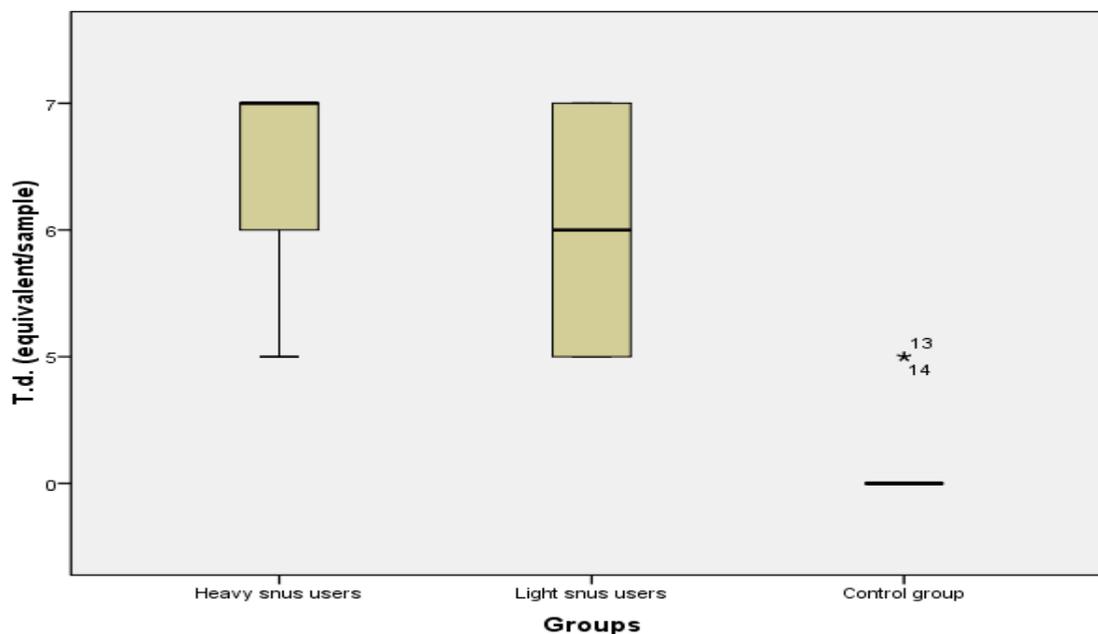
**Fig. 7. Distribution of *P.i.* concentrations in heavy snus group, light snus group, control group (equivalent or DNA copy number/sample).**



**Fig. 8. Distribution of *T.f.* concentrations in heavy snus group, light snus group, control group (equivalent or DNA copy number/sample).**

Figure 9. The figure shows an equally high concentration of bacteria in groups of both heavy and light snus users. The concentration in the group of heavy snus

users was from  $10^6$  to  $10^7$  equivalent per sample. The pathogen was found in the control group, however at significantly lower concentrations.



**Fig. 9. Distribution of *T.d.* concentrations in heavy snus group, light snus group, control group (equivalent or DNA copy number/sample).**

## DISCUSSION

The oral cavity, including teeth, the surrounding gingival epithelium, the periodontium, the salivary glands and other structures are open to the oral environment and are exposed to multiple microbiological and pathogenic influences. To prevent persistent inflammation, an efficient defense system is essential to ensure healthy functioning of the oral cavity and other associated organ systems. Keratinocytes are the major constituent of epithelial cells in the skin and in mucosal surfaces such as the oral mucosa. It has been shown that oral keratinocytes play an active role in the adaptive immune response of the oral mucosa [3].

Smokers' melanosis is a focal increase in melanin pigmentation in the oral mucosa found in cigarette, pipe, and cigar smokers who smoke frequently. Melanosis is either a diffuse patch of brownish discolored mucosa or numbers of small solitary melanotic macules. The lesion is not dysplastic or premalignant, however its presence indicates

a continual and frequent smoking habit that places the patient at an increased risk for oral carcinoma. Most lesions are seen on the labial mucosa and floor of the mouth, nevertheless, the tongue, gingiva, and buccal mucosa may also be involved. The lesion is asymptomatic and flat (macular), as if the mucosa was painted a light brown beneath its surface [4].

Although caries and periodontitis are evidently bacterial diseases, they are not infectious diseases in the classical sense as they result from a complex interaction between the commensal microbiota, host susceptibility and environmental factors such as nicotine intake. The human oral microbiome database provides a comprehensive resource consisting of descriptions of oral microbiota [5]. Individuals' oral microbiomes are highly specific at the species level, although overall the human oral microbiome shows few geographical differences. Oral microorganisms adapt to changing environments within protective biofilms [6]. Biofilms are complex colonies of microorganisms, which in the oral cavity are

predominantly found on surfaces of teeth and mucous membranes. While the microbial colonies play vital roles in maintaining oral homeostasis, they also have a significant role in oral diseases [7].

Recent studies have demonstrated that host susceptibility is of primary importance with an as yet uncharacterized defect of the immune system, which impairs the regulation of osteoclast recruitment, differentiation and activation, causing affected individuals to mount an inappropriately aggressively inflammatory response against the normal microbiota [8].

The majority of studies to date investigating the interaction between bacteria and host tissues and immune cells have used single organisms, typically those that have been implicated as pathogens. The host will, however, always be in contact with a highly diverse polymicrobial biofilm and the degree of resulting inflammation will be dependent on a vast number of bacterial-host interactions. Some progress using polymicrobial bacterial challenge has been made, yet new models need to be developed that include a mix of species typical of the natural plaque biofilm [9].

In susceptible individuals, inflammation arises at an early stage of biofilm maturation. It is possible that the gross changes in bacterial composition occur as a result of inflammation rather than causing it. There may be other species, yet to be identified, which play a key role in inducing an inappropriate inflammatory response in the host. Perhaps there are species analogous to *Bifidobacterium* species in the colon that exert an anti-inflammatory effect on oral tissue. Systematic screening should allow assignation of oral bacterial species to specific functional groups based on their interactions with host cells [10].

Tobacco products are a source of numerous toxins [11] that come into direct contact with oral bacteria; these toxins can perturb the microbial ecology of the mouth via antibiotic effects, oxygen deprivation or other potential mechanisms [12]. Loss of beneficial oral species due to smoking can lead to pathogen colonization and ultimately to disease; this contention is strongly supported by the well-established role of smoking in the onset and progression of periodontitis [13]. Testing samples from the

mouth can show how microbiota is related to health and disease. However, the microbiota in a person's mouth differs depending on the methods of collection and the part of the mouth that is tested. Understanding what can change the microbiota of smokers and snus users will give more information on how to study oral microbiota, smoking-related cancers and other diseases.

It has been proven that nicotine is addictive and it compares to drugs such as heroin or cocaine. Nicotine increases the level of epinephrine stimulating the body and mind, increasing blood pressure, heart rate and respiration. Nicotine also stimulates dopamine release evoking the feeling of pleasure [14].

For preventive purposes, all tobacco products should be removed from the patient's household. A few hours after quitting tobacco products a patient can have withdrawal symptoms, such as headaches, coughing, cravings, increased appetite, mood changes, restlessness, decreased heart rate and others. These symptoms are temporary, however there are possibilities to deal with them. Cognitive-behavioral therapy is known to reduce withdrawal symptoms. Regular sports activities also reduce desire for tobacco and stress [15]. Hypnotherapy and acupuncture can also be considered as potential treatment for symptoms of withdrawal [16].

Some studies show that assisted self-care tobacco cessation programs are effective [17]. Setting a date for quitting helps in the process of quitting tobacco products and yields better results [18]. Latest studies show that in the case of young adults, the best tobacco cessation programs involve the use of mobile apps or Internet programs. Benefits of online apps are accessibility and motivation alerts. Although mobile apps are effective among young adults, their use is not suitable for elderly individuals [19]. Some other effective cessation programs for adults are group-counseling sessions, self-help materials and counseling by phone. Nicotine replacement therapy has shown lower cessation rates than varenicline therapy [20].

Government plays a big role in tobacco cessation. Some countries have developed smoke-free environments, for example, Sweden, good cessation programs, and high taxes. In addition, mass media and pack

warnings are important in tobacco cessation and effective communication with tobacco users [21].

Children are influenced by both their family members and classmates at school. There is evidence that children that had been bullied at school have a tendency to start using tobacco products more often than children who were not bullied [22].

## CONCLUSIONS

- Snus changes cell function and can lead to development of oral malignancy.

- Snus promotes periodontal diseases regardless of frequency and amount of snus used.
- Oral professionals should inform snus users about potential risks and harm.
- More information should be provided to young adults about the harm of snus use.
- Professionals should utilize psychotherapy and pharmacological therapy for treatment of snus users.
- Further studies on oral microbiome should be carried out in order to evaluate changes to the oral cavity and their causes in early snus users.

## REFERENCES

1. Müller S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol.* 2019 Mar; 13 (1): 16–24. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0986-3>. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30671762; PMCID: PMC6405791.
2. Greer RO Jr. Oral manifestations of smokeless tobacco use. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Feb; 44 (1): 31–56, v. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.09.002>. PMID: 21093622.
3. Pivarsci A, Kemény L, Dobozy A. Innate immune functions of the keratinocytes. A review. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2004; 51 (3): 303–10. Doi: <https://doi.org/10.1556/AMicr.51.2004.3.8>. PMID: 15571070.
4. Khan Z, Albuquerque R, Richards A. Malignant oral melanoma: how to spot it and how it is managed. *Dental Update.* 2018; 45 (7): 660–664. Doi: <https://doi.org/10.12968/denu.2018.45.7.660>.
5. Expanded Human Oral Microbiome Database. [Internet]. 2018 August 16. Available from: <http://www.homd.org>.
6. Sultan AS, Kong EF, Rizk AM et al. The oral microbiome: A Lesson in coexistence. *PLUS pathogens.* 2018; 14 (1): e1006719.
7. Flemmig TF, Beikler T. Control of oral biofilms. *Periodontol 2000.* 2011; 55: 9–15.
8. Taubman M, Kawai T, Han X. The new concept of periodontal disease pathogenesis requires new and novel therapeutic strategies. *Journal of Clinical Periodontology.* 2007; 34, 367–369.
9. Huang CB, Altimova Y, Strange S, et al. Polybacterial challenge effects on cytokine/chemokine production by macrophages and dendritic cells. *Inflammation Research,* 2010. Doi: <https://doi.org/10.1007/500011-010-0242-0>.
10. Preising J, Philippe D, Gleinser M, et al. Selection of bifidobacteria based on adhesion and anti-inflammatory capacity in vitro for amelioration of murine colitis. *Applied and Environmental Microbiology.* 2010; 76: 3048–3051.
11. WHO. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs vol. 100. 2012.
12. Macgregor ID. Effects of smoking on oral ecology. A review of the literature. *ClinPrev Dent.* 1989; 11: 3–7.
13. Nociti FH, Casati MZ, Duarte PM. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. *Periodontology 2000.* 2015; 67: 187–210.
14. Henningfield JE, Cohen C, Slade JD. Is nicotine more addictive than cocaine? *British Journal of Addiction.* 1991; 86: 565–569.
15. Kendall-Tackett K. Treatments for depression that lower inflammation: Additional support for an inflammatory etiology of depression. *The Psychoneuroimmunology of Chronic Disease: Exploring the links between Inflammation, Stress, and Illness.* 1<sup>st</sup> ed. Washington DC: American Psychological Association. 2010; 243–247.
16. Haddad A, Davis AM. Tobacco smoking cessation in Adults and Pregnant Women behavioral and pharmacotherapy interventions. *JAMA Clinical guidelines Synopsis.* 2015; 315 (18).
17. Hatsukami DK, Severson HH. Oral spit tobacco: Addiction, prevention and treatment. *Nicotine & Tobacco Research.* 1999; 1, 21–44.
18. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 2000.

19. Pulverman R, Yellowlees PM. Smart Devices and a Future of Hybrid Tobacco Cessation Programs. *Telemedicine Journal And E-Health: The Official Journal Of The American Telemedicine Association*. 20 (3)
20. Haddad A, Davis AM. Tobacco smoking cessation in Adults and Pregnant Women behavioral and pharmacotherapy interventions. *JAMA Clinical guidelines Synopsis*, 2015; 315 (18).
21. WHO report on the global tobacco epidemic. Raising taxes on tobacco. Executive summary. [Internet]. 2015. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178577/1/WHO\\_NMH\\_PND\\_15.5\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178577/1/WHO_NMH_PND_15.5_eng.pdf?ua=1&ua=1)
22. Case KR, Cooper M, Creamer M, Mantey D, Kelder S. Victims of Bullying and Tobacco Use Behaviors in Adolescents: Differences Between Bullied at School, Electronically, or Both. *J Sch Health*. 2016 Nov; 86 (11): 832–840. Doi: <https://doi.org/10.1111/josh.12437>. PMID: 27714875.

## **СПОЖИВАЧІ СНЮСУ: УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА, ВЛАСТИВОСТІ БІОПЛІВКИ, КОМУНІКАЦІЯ ТА СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ**

*Сінтія Мілюна, Юта Кройча, Мара Пілманс, Інгус Скадінш, Рудіте Кока, Дагнія Ростока*

---

**Метою** роботи є визначення мікробіологічних особливостей біоплівки верхніх та нижніх ясен у споживачів бездимного тютюну та порівняння отриманих результатів з аналогічними результатами, отриманими при обстеженні пацієнтів, які ніколи не вживали тютюнові продукти.

**Матеріал та методи.** Для кількісного та якісного дослідження анаеробної мікрофлори у стерильній пробірці Епендорф збиралися біоплівки періодонтальних кишень у районі верхніх та нижніх ясен. Патогенні періодонтальні бактерії в біоплівці визначалися полімеразної ланцюгової реакції. Для споживачів бездимного тютюну – пацієнтів контрольної групи були визначені *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* – кількість (у чисельному вираженні) періодонтальних патогенів у зразках біоплівки верхніх та нижніх. Для проведення дослідження було одержано дозвіл Комітету з етики РСУ № NR.22 від 28.01.2016.

**Результати.** Патогенні бактерії, що є в популяції, циркулюють від людини, хворої на періодонтит, потрапляючи в мікробіом ротової порожнини здорової людини.

**Висновки.** Результати користувачів бездимного тютюну перевищують допустимі межі, що збільшує ризик розвитку в майбутньому періодонтиту та інших хвороб. У матеріалах біоплівки пацієнтів, які не вживають бездимний тютюн, не виявляється наявності патогенних мікроорганізмів *A. actinomycetemcomitans*. У слині та біоплівках споживачів бездимного тютюну зустрічаються *T.forsythensis*, *T.denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, які є патогенними періодонтальними мікроорганізмами. Для споживачів бездимного тютюну існує висока ймовірність не тільки захворіти на періодонтит, а й набути залежність, яка змінює мікрофлору рота, а надалі може негативно вплинути на загальний стан здоров'я.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** снус, злоякісні пухлини порожнини рота, зубна біоплівка, пародонтоз, хворий з залежністю

### **ИНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ**

**Сінтія Мілюна**, докторант, Рижский Университет Страдиня, Кафедра мікробіології та біології, ул. Дзірцієма, 16, Рига, Латвія, LV 1007, e-mail: [sintijamiluna@gmail.com](mailto:sintijamiluna@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4002-7270>

**Юта Кройча**, д.мед.н., професор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра мікробіології та біології, вул. Дзірцієма, 16, Рига, Латвія, LV 1007, e-mail: [juta.kroica@rsu.lv](mailto:juta.kroica@rsu.lv), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0805-7063>

**Мара Пілманс**, д.мед.н., професор, Рижский Университет Страдиня, Інститут анатомії та морфології, б. Кронвалда, 9, Рига, Латвія, LV 1010, e-mail: [mara.pilmane@rsu.lv](mailto:mara.pilmane@rsu.lv)

**Інгус Скадінш**, д.мед.н., професор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра мікробіології та біології, вул. Дзірцієма, 16, Рига, Латвія, LV 1007, e-mail: [ingus.skadins@rsu.lv](mailto:ingus.skadins@rsu.lv), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4044-8750>

**Рудіте Кока**, д.мед.н., професор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра мікробіології та біології, вул. Дзірцієма, 16, Рига, Латвія, LV 1007, e-mail: [rudite.koka@rsu.lv](mailto:rudite.koka@rsu.lv), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-1909>

**Дагнія Ростока**, д.мед.н., професор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра мікробіології та біології, вул. Дзірцієма, 16, Рига, Латвія, LV 1007, e-mail: [dagnija.rostoka@apollo.lv](mailto:dagnija.rostoka@apollo.lv), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8853-6373>

*Для цитування:*

Мілюна С., Кройча Ю., Пилмане М., Скадиньш І., Кока Р., Ростока Д. СПОЖИВАЧІ СНЮСУ: УРАЖЕННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТА, ВЛАСТИВОСТІ БІОПЛІВКИ, КОМУНІКАЦІЯ ТА СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021:43; С. 49–61. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-06

## **ПОТРЕБИТЕЛИ СНЮСА: ПОРАЖЕННЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА, СВОЙСТВА БІОПЛЕНКИ, КОМУНІКАЦІЯ І СТРАТЕГІЇ ЛІЧЕННЯ**

*Мілюна С., Кройча Ю., Пилмане М., Скадиньш І., Кока Р., Ростока Д.*

---

**Цель работы.** Целью работы является определение микробиологических особенностей биопленки верхних и нижних десен у потребителей бездымного табака, и сравнение полученных результатов с аналогичными результатами, полученными при обследовании пациентов, которые никогда не употребляли табачные продукты.

**Материал и методы.** Для количественного и качественного исследования анаэробной микрофлоры в стерильной пробирке Эпендорф собирались биопленки периодонтальных карманов в районе верхних и нижних десен. Патогенные периодонтальные бактерии в биопленке определялись полимеразной цепной реакцией. Для потребителей бездымного табака – пациентов контрольной группы были определены *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* – количество (в численном выражении) периодонтальных патогенов в образцах биопленки верхних и нижних десен. Для проведения исследования было получено разрешение Комитета по этике РСУ № NR.22 от 28.01.2016.

**Результаты.** Патогенные бактерии, имеющиеся в популяции, циркулируют от человека, больного периодонтитом, попадая в микробиом ротовой полости здорового человека.

**Выводы.** Результаты пользователей бездымного табака превышают допустимые границы, что увеличивает риск развития в будущем периодонтита и других болезней. В материалах биопленки пациентов, не употребляющих бездымный табак, не обнаруживается наличие патогенных микроорганизмов *A. actinomycetemcomitans*. В слюне и биопленках потребителей бездымного табака встречаются *T.forsythensis*, *T.denticola*, *A. actinomycetemcomitans*, которые являются патогенными периодонтальными микроорганизмами. Для потребителей бездымного табака существует высокая вероятность не только заболеть периодонтитом, но и приобрести зависимость, которая меняет микрофлору рта, а в дальнейшем может негативно повлиять на общее состояние здоровья.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** снус, злокачественные опухоли полости рта, зубная биопленка, пародонтоз, больной с зависимостью

### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Синтия Милуна**, докторант, Рижский Университет Страдиня, Кафедра микробиологии и биологии, ул. Дзирциема, 16, Рига, Латвия, LV 1007, e-mail: sintijamiluna@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4002-7270>

**Юта Кройча**, д.мед.н., профессор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра микробиологии и биологии, ул. Дзирциема, 16, Рига, Латвия, LV 1007, e-mail: juta.kroica@rsu.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0805-7063>

**Мара Пилмане**, д.мед.н., профессор, Рижский Университет Страдиня, Институт анатомии и морфологии, б. Кронвалда 9, Рига, Латвия, LV 1010, e-mail: mara.pilmane@rsu.lv

**Ингус Скадиньш**, д.мед.н., профессор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра микробиологии и биологии, ул. Дзирциема, 16, Рига, Латвия, LV 1007, e-mail: ingus.skadins@rsu.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4044-8750>

**Рудите Кока**, д.мед.н., профессор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра микробиологии и биологии, ул. Дзирциема, 16, Рига, Латвия, LV 1007, e-mail: rudite.koka@rsu.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-1909>

**Дагния Ростока**, д.мед.н., профессор, Рижский Университет Страдиня, Кафедра микробиологии и биологии, ул. Дзирциема, 16, Рига, Латвия, LV 1007, e-mail: dagnija.rostoka@apollo.lv, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8853-6373>

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 08.09.2021 року*

*Прийнято до друку: 09.11.2021 року*

*Received: 08.09.2021*

*Accepted: 09.11.2021*

## ПОШИРЕНІСТЬ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ М. ХАРКОВА

*Ніколенко Є. Я., Адамович І. В., Вовк К. В.*

**Вступ.** На сьогоднішній день пандемія коронавірусної інфекції займає одне з найважливіших місць та обговорюється щодня, становлячи серйозну загрозу для світової спільноти. Незважаючи на те, що більшість людей видужують після коронавірусної інфекції, значна частина страждає від проявів так званого постковідного синдрому (ПКС), що є суттєвою соціальною проблемою, оскільки порушується звичний режим життя та щоденне функціонування, знижується якість життя. Проблемою є той факт, що механізми розвитку ПКС ще недостатньо вивчені, тож зусилля медичної спільноти мають бути направлені в тому числі на аналіз цих механізмів.

**Метою** даного дослідження була оцінка поширеності симптомів ПКС серед жителів міста Харкова та надання рекомендацій щодо тактики ведення таких пацієнтів. Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 60 респондентів, з них 43 жіночої статі і 17 чоловічої статі, всі учасники були старші 20 років. За допомогою самостійно створеного опитувальника в документах Google було оцінено частоту виникнення симптомів ПКС серед усіх респондентів, а також окремо серед представників чоловічої та жіночої статі, та в залежності від часу з моменту захворювання, з'ясовано чи залишилася на тому ж рівні фізична активність, а також чи звертаються такі пацієнти за медичною допомогою.

**Результати.** В результаті дослідження виявлено, що найпоширеніші симптоми серед опитуваних – слабкість та швидка втомлюваність, її відмітили 37 респондентів (61,7 %), зниження концентрації уваги та пам'яті (так званий «туманний мозок») – 35 учасників (58,3 %), утруднення виконання фізичних навантажень, які раніше вважалися нормою – 34 респондента (56,7 %), біль в м'язах – 27 опитуваних (45 %), порушення сну та біль в суглобах на одному рівні – 26 респондентів (43,3 %). Були проаналізовані гендерні особливості скарг, які дещо відрізнялися в представників жіночої та чоловічої статі. З'ясовано, що фізична активність у 35 респондентів (58,3 %) знизилася, що призводить до гіподинамії, яка призводить до погіршення якості життя.

**Висновки.** Приймаючи до уваги вищенаведене, автори вважають за необхідне створення комплексного плану реабілітації за участі фізичного терапевта та інших спеціалістів, з використанням рекомендацій авторитетних установ, таких, як Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) та Центри з контролю та профілактики захворювань в США (ЦКЗ, англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** постковідний синдром, covid-19, post-covid 19, long-covid

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Ніколенко Євгеній Якович**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: e.nikolenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0644>

**Адамович Ірина Валеріївна**, асистент кафедри загальної практики–сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: i.adamovich@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8934-7291>

**Вовк Кіра Віталіївна**, к.мед.н., доцент кафедри загальної практики–сімейної медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: vovkkira1970@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

### Для цитування:

**Ніколенко ЄЯ, Адамович ІВ, Вовк КВ.** ПОШИРЕНІСТЬ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ СЕРЕД ЖИТЕЛІВ М.ХАРКОВА. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43: С. 62–72. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-07

### ВСТУП

Пандемія коронавірусної інфекції є однією з найбільш актуальних проблем сьогодення, займаючи це місце вже досить довгий час і становлячи серйозну загрозу

для світової спільноти. Показано, що клінічний спектр інфекції SARS-CoV-2 коливається від безсимптомної інфекції до критичної хвороби. Хоча більшість людей, які хворіли на коронавірусну інфекцію, мають покращення стану здоров'я

протягом декількох тижнів після хвороби, у деяких людей спостерігається так званий «постковідний синдром» (англ. post-COVID 19 syndrome, post-COVID conditions, Long COVID, long-haul COVID, post-acute COVID-19, long-term effects of COVID, or chronic COVID) [1, 2]. Постковідний синдром (ПКС) – це широкий спектр порушень у стані здоров'я, які можуть виникнути у людей через чотири або більше тижнів після першого зараження вірусом, що викликає COVID-19. Навіть люди, які не мали симптомів COVID-19 протягом кількох днів або тижнів після зараження, можуть мати ПКС [3]. Цей стан може проявлятися у вигляді різних видів та комбінацій проблем зі здоров'ям протягом різного періоду часу. До симптомів ПКС відносять наступні скарги (які були відсутні до захворювання): утруднене дихання або задишка, слабкість, кашель, зниження концентрації уваги, біль у грудях, головний біль, серцебиття, біль у суглобах або м'язах, діарея, проблеми зі сном, підвищення температури, запаморочення, висип на шкірі, зміни настрою, зміни запаху або смаку, порушення менструального циклу у жінок.

ВООЗ розробила визначення клінічного випадку пост-COVID-19, що було опубліковано 6 жовтня 2021 року [4]. Згідно цього документа, стан після COVID-19 виникає у осіб, що хворіли вірогідно чи з підтвердженням наявності SARS-CoV-2 інфекції, зазвичай через 3 місяці від початку COVID-19 із симптомами, які тривають протягом щонайменше 2 місяців та не можуть бути пояснені альтернативним діагнозом. Поширені симптоми включають швидку втомлюваність, задишку, когнітивні порушення та інші, і, як правило, впливають на повсякденне життя. Симптоми можуть виникнути після одужання від коронавірусної хвороби чи зберігатися від початку захворювання. Симптоми також можуть коливатися або рецидивувати з часом.

ПКС є важливою соціальною проблемою, адже багато хворих у зв'язку з порушенням нервової системи, психіки та іншими скаргами не в змозі виконувати звичну роботу, що призводить до фінансової кризи в їхніх родинах, то ж в

різних країнах створюються реабілітаційні центри для пацієнтів з даним синдромом [5, 6].

Центри з контролю та профілактики захворювань в США (CDC) та експерти у всьому світі працюють над тим, щоб дізнатися більше про короткострокові та довгострокові наслідки для здоров'я, пов'язані з COVID-19, які категорії населення найбільш вразливі та чому.

Згідно даних, які отримали Androula Pavli [7] та ін. у своєму дослідженні, розповсюдженість пост-COVID-синдрому оцінюється як 10–35 %, тоді як для госпіталізованих пацієнтів вона може досягати 85 %. Втомлюваність була найпоширенішим симптомом, про який повідомлялося у 17,5–72 % випадків після COVID, наступним симптомом була залишкова задишка, частота якої становила 10–40 %.

Maxime Taquet та ін. [8] провели ретроспективне дослідження, проаналізувавши частоту виникнення симптомів на протязі 3–6 місяців після постановки діагнозу COVID-19, та порівняли з когортю пацієнтів, у яких було діагностовано грип, за той же період часу. За результатами, 57 % пацієнтів мали принаймні одну ознаку ПКС, зареєстровану протягом 180 днів після зараження, а 37 % – через 90–180 днів після встановлення діагнозу, з них 40 % не мали його протягом перших 3 місяців. Також було встановлено, що ці ознаки частіше зустрічаються після COVID-19, ніж після грипу.

Всесвітня організація охорони здоров'я запрошує лікарів та пацієнтів систематично збирати інформацію про COVID-19 та надсилати клінічні дані до Клінічної платформи ВООЗ, щоб розширити наші знання про стан після COVID-19, а також підтримати догляд за пацієнтами та заходи з охорони здоров'я [9]. Форма звіту ВООЗ про пост-COVID-випадок (англ. case report form CRF) була розроблена для надання стандартизованих клінічних даних від осіб після виписки з лікарні або після гострої хвороби для вивчення середньо- та довгострокових наслідків COVID-19.

Метою даного дослідження була оцінка поширеності симптомів ПКС серед жителів міста Харкова та надання рекомендацій щодо тактики ведення таких пацієнтів.



## **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

Дослідження проводилося серед жителів міста Харкова, які хворіли на коронавірусну інфекцію (за наявності позитивного ПЛР на коронавірус SARS-Cov-2 або високих титрів IgM та/або IgG та характерних клінічних та епідеміологічних ознак хвороби). Усі респонденти висловили усвідомлену згоду на участь в опитуванні.

У дослідження було включено 60 суб'єктів, відповіді 17 респондентів чоловічої статі (28,3 %) та 43 жіночої статі (71,7 %) було проаналізовано. Усі учасники опитування були старші 20 років, та були розподілені згідно віку.

У сервісі Google Документи було створено самостійно винайдену анкету. За допомогою анкети серед респондентів було з'ясовано анамнестичні дані щодо тривалості періоду з моменту захворювання, тяжкість перебігу хвороби, наявність/відсутність супутніх захворювань та характер постковідних симптомів, що турбували пацієнтів.

Перелік запитань щодо симптомів ПКС базувався на переліку симптомів, що найчастіше зустрічаються у людей після перенесеного захворювання, та вказані на сайті Центру з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) та визначені ВООЗ. Перелік включав у себе наступні скарги: неможливість виконання фізичних навантажень, що раніше не викликали труднощів, загальну слабкість, швидку стомлюваність, утруднення дихання, задишку, перебої в роботі серця, біль у м'язах та суглобах, погіршення апетиту, порушення сну, головний біль, запаморочення, погіршення пам'яті та концентрації уваги («так званий туманний мозок»), підвищення температури, кашель, діарея, біль в животі, зміни сприйняття нюху та смаку, відчуття болі чи поколювання у тілі, біль у грудях, порушення менструального циклу у жінок, різкі зміни настрою, погіршення цих симптомів після активного розумового чи фізичного навантаження. Також до анкети були включені симптоми, які виникають після перенесеної коронавірусної хвороби згідно власних спостережень, такі, як підвищення артеріального тиску,

випадіння волосся, виникнення цукрового діабету чи інсулінорезистентності. Анкетування продемонструвало, що виявлені симптоми раніше не спостерігалися серед опитуваних респондентів. Анкетування проводилося анонімно, тому отримані результати є об'єктивними та неупередженими.

Аналіз даних. Для оцінки відповідей, отриманих від пацієнтів, був використаний метод описової статистики.

## **РЕЗУЛЬТАТИ**

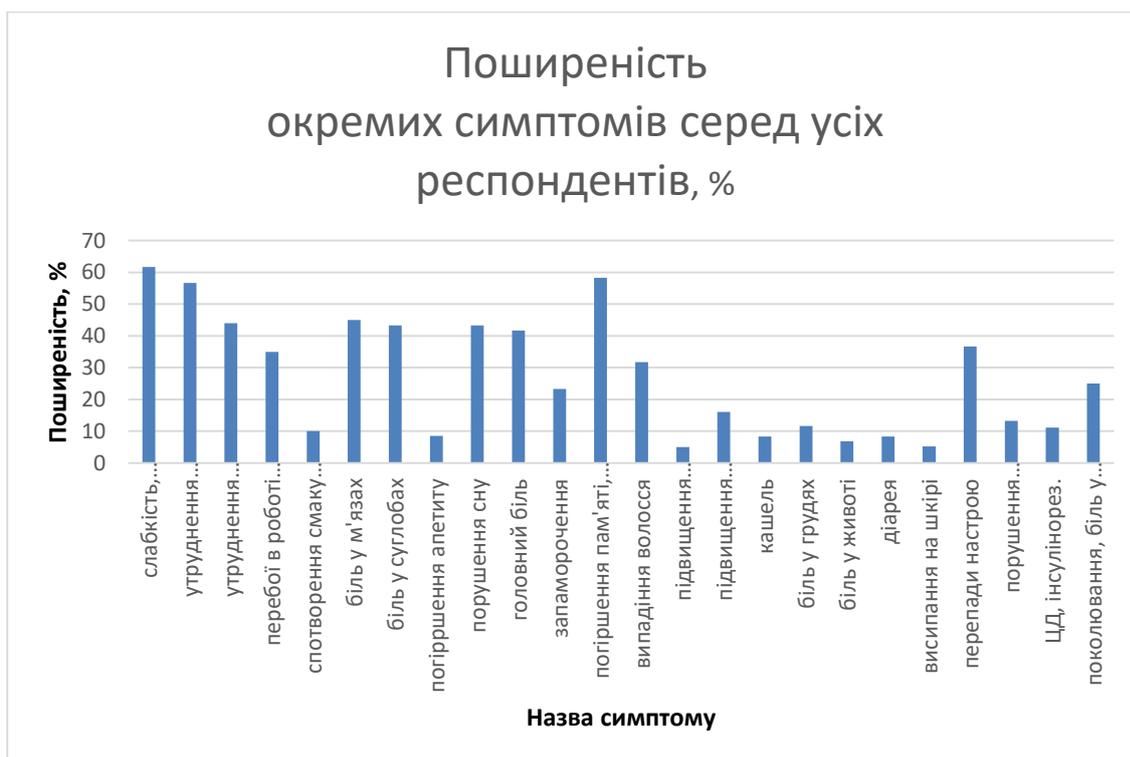
Результати анкетування були ретельно проаналізовані за основними показниками та систематизовані для подальшого вивчення.

Серед усіх опитуваних респондентів найчастіше зустрічалися такі симптоми (Рис. 1.): слабкість та швидка втомлюваність у 37 (61,7 %), зниження концентрації уваги та пам'яті (так званий «туманний мозок») у 35 (58,3 %), утруднення виконання фізичних навантажень, які раніше вважалися нормою – у 34 (56,7 %), біль в м'язах – у 27 (45 %), порушення сну – у 43,3 %, біль у суглобах – у 43,3 % респондентів (26 опитуваних).

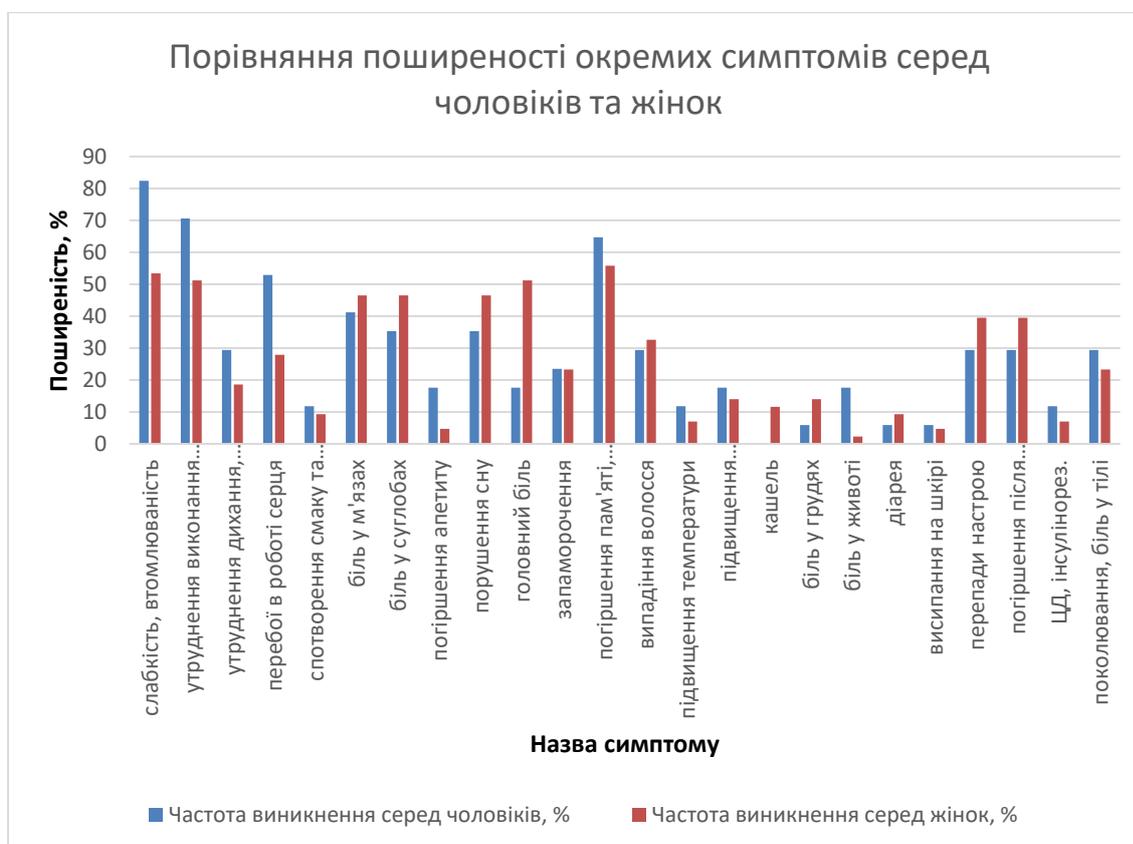
Якщо порівнювати поширеність вищезгаданих симптомів окремо серед чоловіків і серед жінок, то можна помітити, що серед чоловіків найчастіше зустрічаються наступні скарги: слабкість та швидка втомлюваність – у 14 респондентів (82,4 %), утруднення виконання фізичних навантажень, що раніше вважалися нормою, у 12 чоловіків (70,6 %), погіршення пам'яті, концентрації уваги у 11 (64,7 %), перебої в роботі серця у 9 (52,9 %), біль у м'язах – у 7 респондентів (41,2 %).

Скарги, що були виявлені у жінок були наступними, а саме: погіршення пам'яті та концентрації уваги у 24 жінок (55,8 %), слабкість та швидка втомлюваність у 23 респондентів (53,4 %), головний біль та утруднення виконання фізичних навантажень, що раніше вважалися нормою – у 22 (51,2 %), біль у м'язах та суглобах також відзначили у себе однакова кількість респондентів жіночої статі – 20 (46,5 %).

Порівняння поширеності окремих симптомів серед представників жіночої та чоловічої статі представлено на рисунку 2.



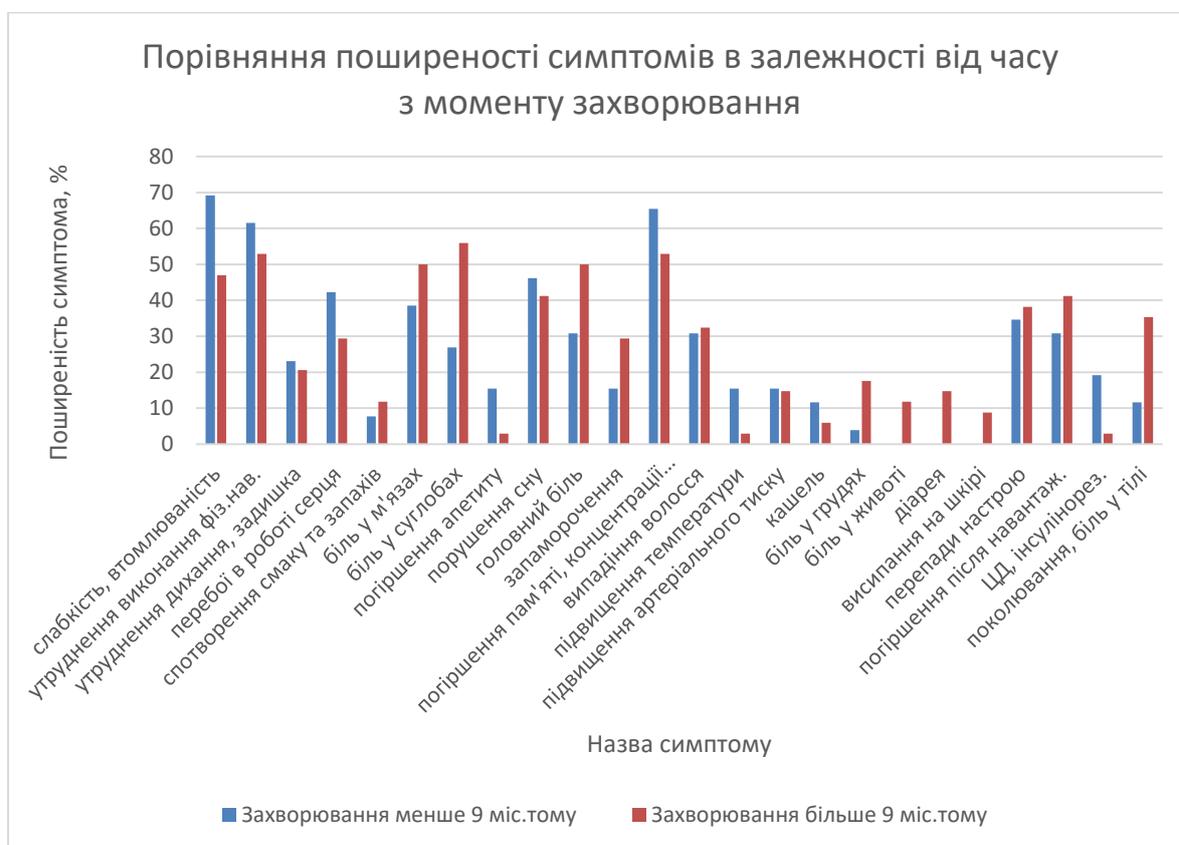
**Рис. 1. Поширеність окремих симптомів серед усіх респондентів**  
**Fig. 1. Prevalence of different symptoms among all respondents**



**Рис. 2. Порівняння поширеності окремих симптомів серед чоловіків та жінок**  
**Fig. 2. Comparison of the different symptoms' prevalence among men and women**

Також, цікавим виявився той факт, що поширеність симптомів в залежності від тривалості з моменту захворювання також має деякі відмінності (Рис. 3). Серед респондентів, у яких тривалість постковідного синдрому складала більше 9 місяців (n = 34), найпоширенішими симптомами були біль у суглобах – 19 осіб (55,9%), утруднення виконання фізичних навантажень, які раніше вважалися за норму, тобто зниження толерантності до фізичних навантажень – у 18 (52,9%), такий саме відсоток респондентів турбували погіршення пам'яті та

концентрації уваги, біль у м'язах та головний біль спостерігалися з однаковою частотою серед групи спостереження у 50% (17 пацієнтів). Респонденти, тривалість постковідного синдрому складала менше 9 місяців (n = 26), найбільше скаржилися на слабкість та швидку втомлюваність – 18 осіб (69,2%), погіршення пам'яті та концентрації уваги – 17 респондентів (65,4%), зниження толерантності до фізичних навантажень – у 16 (61,5%), порушення сну – у 12 осіб (46,2) та перебоїв в роботі серця – у 11 осіб (42,3%).



**Рис. 3. Порівняння поширеності симптомів в залежності від часу з моменту захворювання**

**Fig. 3. Prevalence rates of symptoms depending on the since the disease**

В ході дослідження були з'ясовані зміни рівня активності після перенесеної хвороби (Рис. 4). Встановлено, що 26 респондентів (43,3%) вважають, що рівень їх активності знизився незначним чином, 9 осіб (15%) відзначили значне зниження активності та у 25 респондентів (41,7%) рівень активності не змінився.

Був проведений аналіз звернення респондентів за медичною допомогою та призначення лікування (Рис. 5). За результатами 25 респондентів (41,7%) не зверталися у зв'язку з відсутністю симптомів, 13 респондентів (21,7%) не зверталися при наявності симптомів, 21 людина (35%) зверталися за медичною

допомогою, призначено лікування, медичною допомогою, лікування не  
 1 респондент (1,6 %) – звертався за призначено.



**Рис. 4. Порівняння рівня фізичної активності до та після хвороби**  
**Fig. 4. Comparison of the level of physical activity before and after the disease**



**Рис. 5. Потреба у медичній допомозі серед пацієнтів**  
**Fig. 5. The need for medical care among patients**

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження показало переважання таких симптомів ПКС, як, слабкість та швидка втомлюваність у 14

респондентів (82,4 %), утруднення виконання фізичних навантажень, що раніше вважалися нормою у 12 (70,6 %), погіршення пам'яті, концентрації уваги у 11 анкетованих осіб (64,7 %), перебої в

роботі серця у 9 (52,9 %), біль у м'язах у 7 осіб (41,2 %). Розподіл окремих скарг мають гендерні відмінності, з переважанням у чоловіків таких скарг, як слабкість та швидка втомлюваність, утруднення виконання фізичних навантажень, що раніше вважалися нормою, погіршення пам'яті, концентрації уваги. Серед жінок найчастіше зустрічалися погіршення пам'яті та концентрації уваги, слабкість та швидка втомлюваність, з однаковою частотою виявлялися головний біль та утруднення виконання фізичних навантажень.

2. Більше половини респондентів відзначали зниження фізичної активності в тій чи іншій мірі після перенесення COVID-19, що, з огляду на зростання в Україні кількості смертей від серцево-судинних захворювань, викликає стурбованість. Таким чином, цей фактор буде також впливати несприятливим чином на показники захворюваності та смертності в Україні.

3. Постковідний синдром характеризується наявністю окремих симптомів навіть через 9 місяців після одужання, а саме: біль у суглобах, погіршення пам'яті та концентрації уваги.

4. Незалежно від перебігу хвороби звернення до терапевта або сімейного лікаря є необхідним для отримання рекомендацій щодо покращення якості життя та запобігання в подальшому повторного ураження.

Дуже важливим є створення та впровадження в практику тактики ведення таких пацієнтів. Центри з контролю та профілактики захворювань в США (ЦКЗ, англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) створили низку клінічних рекомендацій щодо лікування симптомів після COVID [10]. Хоча настанови досить обширні, проте, фактичні клінічні рекомендації все ще невизначені та жодного засобу для лікування пост-COVID синдрому з доказовою базою ще не винайдено. Для більшості пацієнтів метою лікувальної тактики ПКС є оптимізація та відновлення функціонування та якості життя. В ідеалі, медичні працівники після консультації з відповідними спеціалістами, повинні розробити комплексний план ведення пацієнтів, ґрунтуючись на наявних

симптомах, попередньому стані здоров'я та психічному статусі. Сімейні лікарі повинні попередити пацієнтів про те, що післяковідний стан ще недостатньо зрозумілий, і запевнити їх, що підтримка буде надаватись із появою нової інформації. Згідно рекомендацій Національного інституту здоров'я і досконалості допомоги (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE) щодо клінічних досліджень пацієнтів з вперше виявленими або триваючими симптомами через 4 тижні або пізніше після гострої інфекції обстеження повинно складатися з повного аналізу крові, визначення показників функції нирок і печінки, С-реактивного білку, також проведення тесту на толерантність до фізичних навантажень (реєструється рівень задишки, частота серцевих скорочень та насичення O<sub>2</sub>) [11]. Якщо у пацієнта тривають респіраторні симптоми, рекомендовано проведення рентгенографії органів грудної клітини через 12 тижнів після гострої інфекції.

Таким чином, важливим є розуміння того, що післяковідний стан ще недостатньо зрозумілий, але дуже підступний щодо наслідків та його подолання. Тільки своєчасне діагностування та індивідуальний підхід до кожного пацієнта зможуть запобігти розвитку ПКС та сприяти своєчасному початку лікування.

Значну частину постковідних станів можна поліпшити за допомогою вже існуючих підходів до лікування окремих симптомів (наприклад, дихальні вправи для поліпшення симптомів задишки) [12]. Створення комплексного плану реабілітації може бути корисним для деяких пацієнтів і може включати фізичну та професійну терапію, мовну терапію, а також неврологічну реабілітацію з приводу когнітивних симптомів. Дуже важливим є участь фізичного терапевта у подоланні таких симптомів, як зниження толерантності до фізичних навантажень, тривожність, когнітивна дисфункція. Можуть бути використані аеробні тренування, вправи на зміцнення м'язів, техніка діафрагмального дихання. Поступове повернення до фізичних навантажень у міру переносимості може бути корисним для більшості пацієнтів [13]. Оптимізація

лікування основних захворювань може включати консультування щодо таких компонентів способу життя, як харчування, сон і зниження стресу.

Той факт, що бракує більш конкретних рекомендацій, викликаний недостатнім

розумінням цього стану на даний момент. Оскільки проводиться все більше досліджень та отримується більше знань, очікуються новітні більш конкретні протоколи і рекомендації.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Iwu CJ, Iwu CD, Wiysonge CS. The occurrence of long COVID: a rapid review. *Pan Afr Med J.* 2021 Jan 20; 38: 65. Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.65.27366>. PMID: 33889231; PMCID: PMC8028365.
2. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Med J.* 2021 Jan 26; 36 (1): e220. Doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2021.91>. PMID: 33537155; PMCID: PMC7838343.
3. Центри з контролю та профілактики захворювань в США (ЦКЗ, англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [Інтернет]. Доступно на сайті: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Обновлено в юлі 9, 2021
4. Глобальний веб-сайт Всесвітньої організації охорони здоров'я. Визначення клінічного випадку пост-COVID-19 консенсусом Дельфі, 6 жовтня 2021 року [Інтернет] Доступно на сайті: WHO/2019-nCoV/Post\_COVID\_19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1
5. Kuehn BM. Post-COVID-19 Symptoms Were Worse Than Cancer's Effects. *JAMA.* 2021; 326 (8): 692. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12353>
6. Nalbandian A, Sehgal, K., Gupta, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 601–615 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
7. Pavlia A, Theodoridou M, Maltezou H. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research.* 2021; 52 (6): 575–581. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
8. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes J, Husain M, Harrison P. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med* 18(9):e1003773. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
9. Глобальний веб-сайт Всесвітньої організації охорони здоров'я. Global covid-19 clinical platform case report form (CRF) for post covid condition (Post COVID-19 CRF). [Інтернет]. Доступно за посиланням: [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf)) 9 Feb 2021.
10. Центри з контролю та профілактики захворювань в США (ЦКЗ, англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [Інтернет]. Доступно за посиланням: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-management.html>
11. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021 Feb; 9 (2): 129. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X). Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453162; PMCID: PMC7832375.
12. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, Dupont-Versteegden EE, Montgomery-Yates AA. Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report. *Phys Ther.* 2021 Jun 1; 101 (6): pzab098. Doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab098>. PMID: 33735380; PMCID: PMC7989151.
13. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition – A cohort study. *Chron Respir Dis.* 2021 Jan–Dec; 18: 14799731211015691. Doi: <https://doi.org/10.1177/14799731211015691>. PMID: 33957805; PMCID: PMC8114752.

## REFERENCES

1. Iwu CJ, Iwu CD, Wiysonge CS. The occurrence of long COVID: a rapid review. *Pan Afr Med J.* 2021 Jan 20; 38: 65. Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.65.27366>. PMID: 33889231; PMCID: PMC8028365.
2. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Med J.* 2021 Jan 26; 36 (1):e220. Doi: <https://doi.org/10.5001/omj.2021.91>. PMID: 33537155; PMCID: PMC7838343.

3. Centers for Disease Control and Prevention (Internet). Updated July 9, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>
4. Global World Health Organization. [Internet]. WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1
5. Kuehn BM. Post-COVID-19 Symptoms Were Worse Than Cancer's Effects. JAMA. 2021; 326 (8): 692. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12353>
6. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27: 601–15. pmid:33753937
7. Pavlia A, Theodoridou M, Maltezou H. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. Archives of Medical Research. 2021; 52 (6): 575–581. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
8. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes J, Husain M, Harrison P. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. PLoS Med 18(9): e1003773. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>
9. World Health Organization. Global covid-19 clinical platform case report form (CRF) for post covid condition (Post COVID-19 CRF). [Internet]. 9 Feb 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-))
10. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-management.html>
11. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021 Feb; 9 (2): 129. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X). Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453162; PMCID: PMC7832375.
12. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, Dupont-Versteegden EE, Montgomery-Yates AA. Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report. Phys Ther. 2021 Jun 1; 101 (6): pzab098. Doi: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab098>. PMID: 33735380; PMCID: PMC7989151.
13. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition – A cohort study. Chron Respir Dis. 2021 Jan–Dec; 18: 14799731211015691. Doi: <https://doi.org/10.1177/14799731211015691>. PMID: 33957805; PMCID: PMC8114752.

## PREVALENCE OF POST-COVID SYNDROME AMONG INHABITANTS OF KHARKIV

*Nikolenko E. Ya., Adamovych I. V., Vovk K. V.*

---

**Introduction.** Currently, the coronavirus pandemic remains high on the world community, and it is discussed on a daily basis, posing a serious threat. Despite the fact, that most people recover from coronavirus infection, many suffer from the manifestations of the post-COVID syndrome that became a significant social problem due to disruption of the normal lifestyle and daily functioning, reduced quality of life. The fact, that the development of the mechanism of post-COVID conditions has not been studied much is a challenge for medical community, so its efforts should be aimed at the analysis of these mechanisms.

**Objective:** to assess the prevalence of post-COVID symptoms among residents of Kharkiv and to provide recommendations regarding the management of such patients.

**Materials and methods.** The study involved 60 respondents, including 43 females and 17 males, all participants were older than 20 years. Using a self-designed questionnaire applying in Google Docs, the incidence of symptoms due to post-COVID syndrome was assessed among all respondents, as well as separately among males and females, and depending on the time since the disease, whether physical activity remained at the same level, and, also whether such patients seek medical help.

**Results.** The study has shown the primary role of tiredness and fatigue, it was noted by 37 respondents (61.7 %), difficulty thinking and concentrating (so-called «foggy brain») – 35 participants (58.3 %), decrease the exercise tolerance – 34 respondents (56.7 %), muscle pain – 27 respondents (45 %), sleep disorders and joint pain at the same level – 26 respondents (43.3 %). The gender-specific was analyzed, so there were some differences. It was found that physical activity in 35 respondents (58.3 %) was decreased that leads to hypodynamy resulting in a reduced quality of life.

**Conclusion.** Bearing this in mind, the authors consider it necessary to create a comprehensive rehabilitation plan with the participation of a physical therapist and other professionals, using the recommendations of reputable institutions such as the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

**KEY WORDS:** post-COVID-19 conditions, COVID-19, post-COVID-19 syndrome, Long-COVID

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Nikolenko Evgene**, MD, PhD, Full Professor. Head of the Department of General Practice-Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq. Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: e.nikolenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0644>

**Adamovych Iryna**, assistant Professor of the Department, V. N. Karazin Kharkiv National University, School of Medicine, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: I.adamovich@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8934-7291>

**Vovk Kira**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Practice-Family Medicine, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: vovkkira1970@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

#### *For citation:*

**Nikolenko E, Adamovych I, Vovk K.** PREVALENCE OF POST-COVID SYNDROME AMONG INHABITANTS OF KHARKIV. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021;43; S. 62–72. DOI: **10.26565/2313-6693-2021-43-07**

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ Г. ХАРЬКОВА**

**Николенко Е. Я., Адамович И. В., Вовк К. В.**

---

**Вступление.** На сегодняшний день пандемия коронавирусной инфекции занимает одно из важнейших мест и обсуждается ежедневно, составляя серьезную угрозу для мирового сообщества. Несмотря на то, что большинство людей выздоравливают после коронавирусной инфекции, значительная часть страдает от проявлений так называемого постковидного синдрома (ПКС), что является существенной социальной проблемой, поскольку нарушается привычный режим жизни и ежедневное функционирование, снижается качество жизни. Проблемой является тот факт, что механизмы развития ПКС еще недостаточно изучены, поэтому усилия медицинского сообщества должны быть направлены, в том числе, на анализ этих механизмов.

**Целью** данного исследования была оценка распространенности симптомов ПКС среди жителей города Харькова и предоставление рекомендаций по тактике ведения таких пациентов.

**Материалы и методы.** В исследовании принимали участие 60 респондентов, из них 43 женского пола и 17 мужского пола, все участники были старше 20 лет. С помощью самостоятельно созданного опросника в документах Google оценивалась частота возникновения симптомов ПКС среди всех респондентов, а также отдельно среди представителей мужского и женского пола, в зависимости от времени с момента заболевания, определялось, осталась ли на том же уровне физическая активность, а также обращаются ли такие пациенты за медицинской помощью.

**Результаты.** В результате исследования выявлено, что наиболее распространенными симптомами среди опрошенных была слабость и быстрая утомляемость, её отметили 37 респондентов (61,7 %), снижение концентрации внимания и памяти (так называемый «туманный мозг») – 35 участников (58,3 %), затруднение выполнения физических нагрузок, которые ранее считались нормой – 34 респондента (56,7 %), боль в мышцах – 27 опрошенных (45 %), нарушения сна и боль в суставах на одном уровне – 26 респондентов (43,3 %). Были проанализированы гендерные особенности жалоб, выявлены некоторые отличия. Также выяснено, что физическая активность снизилась у 35 респондентов (58,3 %), что приводит к гиподинамии, а затем и к ухудшению качества жизни.

**Вывод.** Принимая во внимание вышесказанное, авторы считают необходимым создание комплексного плана реабилитации с участием терапевта и других специалистов, с использованием рекомендаций авторитетных учреждений, таких как Национальный институт здоровья и совершенства помощи (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE ) и Центры по контролю и профилактике заболеваний в США (ЦКЗ, англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** постковидный синдром, COVID-19, post-COVID-19 Long-COVID

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Николенко Евгений Яковлевич**, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: e.nikolenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0644>



**Адамович Ирина Валерьевна**, ассистент кафедры общей практики семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: i.adamovich@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8934-7291>

**Вовк Кира Витальевна**, к.мед.н., доцент кафедры общей практики-семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: vovkkira1970@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 18.09.2021*

*Прийнято до друку: 19.11.2021*

*Received: 18.09.2021*

*Accepted: 19.11.2021*

## КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

*Павлікова К. В., Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Шепилева Н. В.*

**Анотація.** Дослідження ролі Епштейна-Барр вірусної інфекції у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю, оскільки згідно епідеміологічних даних, при досягненні повноліття більше 90 % людей є інфікованими ВЕБ. Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених ВЕБ як серед дорослих, так і дітей, що пов'язане з його специфічною тропністю до імунокомпетентних клітин, довічною персистенцією і латентним перебігом обумовлює необхідність всебічного вивчення і розробки ефективних методів лікування.

**Метою роботи** було оцінити ефективність рибонуклеїнової кислоти при корекції імунних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

**Матеріали і методи:** Для виконання поставленої мети було обстежено 110 пацієнтів на ІМ, серед них 58 жінок (52,7 %), чоловіків – 52 (47,3 %). Середній вік пацієнтів склав  $23,3 \pm 4,2$  роки. Матеріалом для дослідження була сироватка хворих отримана в динаміці захворювання. До комплексу обстеження хворих на ІМ входили клініко-біохімічні методи, імуноферментний аналіз, метод полімеразної ланцюгової реакції, імунограма.

**Результати** досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8<sup>+</sup>), клітин, що експресують активаційний маркер CD25<sup>+</sup> (рецептор ІЛ-2) та підвищення Th1/Th2. Під впливом комплексної імуномодулюючої та противірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді.

**Висновки.** Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаний ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, імунна відповідь, противірусна та імуномодельюча терапія

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Павлікова Ксенія Вячеславівна**, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: k.pavlikova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

**Лядова Тетяна Іванівна**, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

**Волобуєва Ольга Вікторівна**, к. мед. н., доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**Гаміловська Алла Петрівна**, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: a.gamilovska@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-0952>

**Шепилева Наталія Володимирівна**, к. мед. н., доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: n.shepylieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2694-7871>

*Для цитування:*

Павлікова К. В., Лядова Т. І., Волобуєва О. В., Гаміловська А. П., Шепілева Н. В. КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РІЗНИХ СХЕМ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43;73–82. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-08

## **ВСТУП**

Дослідження ролі Епштейна-Барр вірусної інфекції (ВЕБ) у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення. Це обумовлено значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю, оскільки згідно епідеміологічних даних, при досягненні повноліття більше 90 % людей є інфікованими ВЕБ [1, 2, 3]. Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених ВЕБ як серед дорослих, так і дітей, що пов'язане з його специфічною тропністю до імунокомпетентних клітин, довічною персистенцією і латентним перебігом обумовлює необхідність всебічного вивчення і розробки ефективних методів лікування [3].

Слід зазначити, що протягом тривалого часу ВЕБ-інфекцію асоціювали виключно з інфекційним мононуклеозом (ІМ), клінічні форми якого найчастіше реєструвалися серед дітей, але в останні роки він все частіше діагностується серед дорослого населення [4, 5]. Так, за останні 10 років захворюваність на ІМ зростає у 5 разів, що обумовлено як істинним збільшенням захворюваності внаслідок впливу різних екзогенних і ендогенних факторів, так і удосконаленням методів лабораторної діагностики цієї інфекції [4, 6].

Поліморфізм клінічних проявів ВЕБ-інфекції характеризується широким різноманіттям – це інпаарантні, маніфестні форми, хронічні персистуючі форми. У клінічній практиці зустрічаються форми ІМ при яких крім класичної тріади, можливі клінічні прояви, пов'язані з ураженням серця: міо-, ендо- або перикардити; ендотелію: васкуліти; центральної та периферичної нервової системи: менінгіти, менінгоенцефаліти, моно- або полірадикулоневрити; нирок: нефрити; залозистих органів: панкреатити або орхіти та ін. [7]. В даний час ВЕБ пов'язують з лихоманкою неясного генезу, низкою лімфопрліферативних, онкологіч-

них, демієлінізуючих, неврологічних, аутоімунних та інших захворювань. Таке різноманіття клінічних форм ВЕБ-інфекції стає зрозумілим, якщо врахувати, що ВЕБ-інфекція є інфекційною хворобою з хронічною персистенцією вірусу [4, 7, 8, 9].

Прогнозування перебігу та наслідків ІМ залежить від окремих вірусних факторів та ступеня вираженості імунної дисфункції, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань, а також від впливу зовнішніх чинників (стрес, інфекції, операційні втручання, несприятливий вплив навколишнього середовища), які пошкоджують імунну систему [8]. Після перенесеного ІМ не завжди спостерігається поновлення імунного балансу та тривалий час зберігаються зміни в гемограмі [9, 10].

Незважаючи на успіхи, що досягнуті в етіотропній терапії інших герпесвірусних захворювань, в арсеналі сучасної медицини дотепер відсутня достатньо досконала терапія ВЕБ-інфекції, яка б дозволяла елімінувати персистуючий вірус з організму людини. Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що визначаються необхідністю пошуку ефективних схем терапії, які направлені на реабілітацію імунної системи, сприянню регресії імунних змін, ускладнень та профілактику рецидивів при різних формах ВЕБ-інфекції є вельми актуальним.

## **МЕТА**

Оцінити ефективність препарату нуклекс при корекції імунних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

## **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна – у відділенні диференційної діагностики, ангіні, нейроінфекцій Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна

клінічна інфекційна лікарня» (головний лікар д.мед.н., професор П. В. Нартов).

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося за наступними критеріями:

1) наявність клінічних проявів ВЕБ-інфекції;

2) етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження;

3) вік хворих від 18 до 52 років;

4) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [11], етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (версія 2007 р.), клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження, визначався як B27. У пацієнтів, старших 18 років, верифікація клінічного діагнозу ІМ проводилася відповідно до рекомендацій Ж. І. Возіанової і співавт. (2001).

Для виконання поставленої мети було обстежено 110 пацієнтів на ІМ, серед них 58 жінок (52,7 %), чоловіків – 52 (47,3 %). Середній вік пацієнтів складав  $23,3 \pm 4,2$  роки.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в динаміці захворювання. Кров для досліджень збирали натще із ліктвової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

До комплексу обстеження хворих на ІМ входили клінічний аналіз крові, виявлення атипичних мононуклеарів, визначення специфічних Ig до ВЕБ методом твердофазного імуноферментного аналізу (тІФа), виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в крові і слині в динаміці захворювання. Для підтвердження діагнозу, крім загального аналізу крові, виконували комплекс серологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Як скринінговий експрес-аналіз крові на наявність інфекції ВЕБ застосовували гетерофільний тест в модифікації Гоффа–Бауера (ГБ)

(Чірешкіна Н. М., 1973). Контрольну групу склали 20 здорових осіб молодого віку без клінічних ознак інфекційного процесу.

Специфічні противірусні антитіла до ВЕБ (VCA-IgM, EA-IgG і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом тІФа наборами виробництва «IBL» (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) згідно з наведеними інструкціями. У частини пацієнтів для диференціально-діагностики проводили серологічні обстеження на вірус простого герпесу-1, вірус простого герпесу-2 (ВПГ-2), цитомегаловірус, токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ-інфекцію. Для цього використовували наступні тест-системи для тІФа: анти-ВГА-IgM, анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, HBsAg, анти-НСV-total і анти-ВІЛ-1+2-total, виробництва: «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Німеччина).

Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотною транскрипцією з гібридаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс» (Росія). Виділення ДНК із зразків проводили за допомогою набору для виділення ДНК фірми «Минипреп» (Силекс М, Росія), використовуючи методику сорбції ДНК на сорбенті по Boom R. та співавт., 1990. Ампліфікацію ДНК проводили з використанням набору «Ампліфікація ДНК» (Силекс-М, Москва) на ампліфікаторі БІС.

Геномну ДНК виділяли за допомогою «Комплекту для виділення ДНК/РНК з сироватки або плазми крові» (ЛитТех, Россия).

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлення діагнозу ІМ проводилося на підставі клінічних проявів, скарг та результатів лабораторних досліджень. Приймалися до уваги клінічні ознаки, що свідчать про активність вірусної інфекції: лихоманка, лімфаденопатія, наявність хронічних запальних вогнищ в ротоглотці і носоглотці, симптоми астенизації. Крім того, оцінювалися вираженість і особливості мононуклеозо-подібного синдрому, враховувалась наявність проявів супутньої патології. Всі хворі перенесли середньо-тяжку форму ІМ.

Госпіталізація хворих в стаціонар здійснювалася з 3 по 16 день захворювання, в більшості випадків з 4 по 11 день. В середньому хворі госпіталізувались на  $8,3 \pm 3,8$  день хвороби.

В стаціонарі хворим на ІМ проводилося комплексне лікування: палатний режим, загальний стіл (дієта № 15), симптоматична терапія: дезінтоксикаційні, десенсибілізуючі, жарознижуючі засоби. При ознаках активізації вторинної інфекції пацієнтам призначалась антибактеріальна терапія, де препаратами вибору, в основному, були антибактеріальні препарати фторхінолонового та цефалоспоринового ряду (II-III покоління). Тривалість курсу антибактеріальної терапії в середньому складала  $6,4 \pm 1,3$  дні. Необхідність у проведенні антибактеріальної терапії виникла майже у 70 % (77 хворих на ІМ).

У більшості хворих на ІМ показники клінічного аналізу крові характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів від 5,6 до  $28,3 \times 10^9$ /л. Виражене збільшення лімфоцитів в період розпалу хвороби виявлено у 99 (90 %) хворих і лише у 11 (10 %) пацієнтів лімфоцити не перевищували норми. Більше ніж у 1/3 пацієнтів відзначався моноцитоз 45 (40,9 %) хворих, відсотковий вміст моноцитів складав  $11,4 \pm 0,8$  %. Патологічні зміни в клінічному аналізі сечі (незначна протеїнурія, лейкоцитурія, циліндрурія) реєструвались в період розпалу у 50 % хворих ІМ (55 пацієнтів).

У хворих на ІМ відзначалося підвищення АлАТ (у 3–4 рази вище за норму та складала в середньому  $2,5 \pm 0,2$  ммоль/(г $\times$ л) ( $p < 0,05$ ).

Усі вищеописані зміни зникали по мірі поліпшення загального стану хворих і нормалізації біохімічних показників.

У якості етіотропної противірусної терапії використовували валацикловір по 500–1000 мг 3 рази. Ефективність проведеної терапії у хворих на ВЕБ-інфекцію оцінювали на підставі клінічних даних, досягнення біохімічної, лабораторної та вірусологічної ремісії (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Встановлені у процесі дослідження імунологічні порушення, відмінності у продукції цитокінів та даних імунограми у хворих на ІМ, стали передумовою для дослідження їх прогностичної ролі та ефективності проводимої терапії. При плануванні даної серії досліджень ми виходили з розуміння того, що для успішного лікування хворих на ІМ велике значення має імунокоригуюча терапія. Тому у якості імуномодулятору нами було досліджено терапевтичну ефективність нуклексу (рибонуклеїнова кислота). Даний препарат володіє специфічною противірусною активністю, в основі якої лежать механізми впливу на конформацію поверхневих антигенів та рецепторів вірусів. Рибонуклеїнова кислота стимулює міграцію стовбурових клітин у кістковому мозку, відновлює диференціювання, кількісний і якісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів і фагоцитарну активність макрофагів, підсилюючи активність чинників неспецифічної резистентності. Володіє протизапальною активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів.

В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать наступні механізми: стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук, таких як АТФ. Протизапальна активність забезпечується регуляцією

аденозинового Ade1 рецептора, нормалізацією NO-синтезної активності, інгібуванням окислювальних процесів в клітинних мембранах, стабілізацією мембран клітин і оптимізацією окислювально-відновних процесів в тканинах.

З метою вивчення клінічної ефективності комбінованої схеми терапії було сформовано дві групи пацієнтів з клінічними проявами ІМ. У першу групу

(20 хворих) увійшли хворі у комплексному лікуванні яких використовувався нуклекс (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів. У другу групу увійшли 20 хворих на ІМ, які одержували лише базисну (протівірусну) терапію. Отримані результати щодо динаміки клінічних проявів ІМ представлені в табл. 1.

Таблиця 1  
Table 1

**Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ІМ при використанні різних схем терапії (M ± m), дні**  
**Characteristics and duration of clinical symptoms in patients with IM using different treatment regimens (M ± m), days**

Клінічні симптоми	1-ша група (n = 20)	2-га група (n = 20)
Лихоманка	12,2 ± 0,3 <sup>1</sup>	16,4 ± 0,7
Лімфаденопатія	16,3 ± 2,1 <sup>1</sup>	18,7 ± 1,5
Загальна слабкість	10,6 ± 0,5 <sup>1</sup>	14,7 ± 1,6
Збільшення мигдаликів	15,5 ± 1,4	16,6 ± 1,3
Болі в горлі	10,1 ± 0,4 <sup>1</sup>	14,4 ± 0,7
Головний біль	7,4 ± 0,6	8,2 ± 0,5
Гепатомегалія	14,8 ± 0,8 <sup>1</sup>	18,5 ± 1,3
Спленомегалія	13,5 ± 1,4 <sup>1</sup>	16,6 ± 1,3
Порушення сну	9,3 ± 0,4	10,5 ± 0,5
Нудота	5,7 ± 0,6	6,2 ± 0,4

Примітка: <sup>1</sup> – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p < 0,05).

Аналіз даних, представлених у таблиці, дозволив встановити, що серед хворих на ІМ найбільш тривалим клінічним синдромом був синдром лімфаденопатії який проявлявся скаргами на збільшення передньошийних і задньошийних лімфатичних вузлів. Серед хворих, що отримували базисну терапію він складав 18,7 ± 0,5 дні, тоді як у групі хворих, що отримували комбіновану терапію – 16,3 ± 2,1 дні (p < 0,05). Також у хворих, що отримували базисну терапію вірогідно довше зберігались прояви лихоманки – 16,4 ± 0,7 проти 12,2 ± 0,3 дні (p < 0,05); болі у горлі – 14,4 ± 0,7 проти 10,1 ± 0,4 (p < 0,05); гепато- та спленомегалія –

18,5 ± ,3 проти 14,8 ± 0,8 дні та 16,6 ± 1,3 проти 13,5 ± 1,4 (p < 0,05). Тривалість астенове-гетативного синдрому у вигляді загальної слабкості складала 14,7 ± 1,6 дні у хворих з базисною терапією, тоді як у групі хворих з комбінованою терапією – 10,6 ± 0,5 дні (p < 0,05). Ураження дихальних шляхів та лімфоглотки у вигляді фарингіту та тонзиліту та інші клінічні прояви не відзначалося статистичною вірогідністю (p > 0,05).

У хворих на ІМ після проведеної терапії відбувалася позитивна динаміка в даних імунограми з тенденцією до нормалізації окремих показників (табл. 2).

## Динаміка основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ залежно від проведеної терапії (M ± m)

## Dynamics of the main subpopulations of peripheral blood lymphocytes in patients with IM depending on the therapy (M ± m)

Показник	ІМ, період розпалу (n = 40)	Базисна терапія (n = 20)	Комбінована терапія (n = 20)	Контроль (n = 20)
Лейкоцити, (10 <sup>9</sup> /л)	12,7 ± 0,82	7,35 ± 0,34 <sup>1,3</sup>	5,38 ± 0,2 <sup>1,2</sup>	5,37 ± 0,18
Лімфоцити, (%)	57,67 ± 2,81	38,65 ± 2,34 <sup>1,3</sup>	33,39 ± 1,3 <sup>1</sup>	30,1 ± 1,75
Лімфоцити, (10 <sup>9</sup> /л)	5,74 ± 0,65	3,6 ± 0,38 <sup>1</sup>	2,8 ± 0,2 <sup>1</sup>	2,55 ± 0,18
CD3 <sup>+</sup> -кл, %	87,21 ± 3,34	69,2 ± 3,21 <sup>1</sup>	70,51 ± 2,3 <sup>1</sup>	65,85 ± 3,5
CD4 <sup>+</sup> -кл, %	47,16 ± 1,07	44,1 ± 1,05 <sup>1</sup>	42,28 ± 1,1 <sup>1,2</sup>	42,0 ± 1,31
CD8 <sup>+</sup> -кл, %	44,16 ± 3,78	41,8 ± 2,23 <sup>1,3</sup>	31,4 ± 2,1 <sup>1,2</sup>	29,4 ± 1,9
CD16 <sup>+</sup> -кл, %	16,61 ± 0,6	16,83 ± 0,6 <sup>3</sup>	13,95 ± 0,5 <sup>1,2</sup>	14,52 ± 0,44
CD20 <sup>+</sup> -кл, %	18,91 ± 0,9	17,67 ± 0,8 <sup>3</sup>	14,2 ± 0,3 <sup>1,2</sup>	13,5 ± 0,5
CD25 <sup>+</sup> -кл, %	21,40 ± 0,92	17,41 ± 0,63 <sup>1</sup>	15,4 ± 0,68	15,1 ± 0,65
Th1 (ІНФγ <sup>+</sup> ), %	15,2 ± 0,94	12,3 ± 1,2 <sup>1</sup>	12,7 ± 0,6 <sup>1</sup>	11,1 ± 1,1
Th2 (ІЛ-4 <sup>+</sup> ), %	10,4 ± 1,78	14,6 ± 1,35 <sup>1</sup>	13,5 ± 1,13 <sup>1</sup>	12,4 ± 1,43
Th1/Th2	1,46 ± 0,06	0,84 ± 0,05	0,94 ± 0,06 <sup>2</sup>	0,89 ± 0,09

Примітки:

<sup>1</sup> – вірогідна різниця з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ),<sup>2</sup> – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію ( $p < 0,05$ ).<sup>3</sup> – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При дослідженні динаміки основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ, що отримували комбіновану терапію, було встановлено вірогідне зменшення абсолютного вмісту лейкоцитів ( $p < 0,05$ ), вірогідного вмісту CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> лімфоцитів та відношення Th1/Th2 ( $p < 0,05$ ) проти даних які були отримані у хворих з базисною терапією. Слід зазначити, що у групи хворих, які отримували лише базисну терапію, динаміка нормалізації показників імунограми була значно нижче порівняно з показниками хворих, що отримували комбіновану терапію.

#### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі клітинної та гуморальної

ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активації гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>), цитотоксичних Т-супресорних клітин (CD8<sup>+</sup>), клітин, що експресують активаційний маркер CD25<sup>+</sup> (рецептор ІЛ-2) та різке підвищення Th1/Th2.

Під впливом комплексної імуномодулюючої та противірусної дії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається більш позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з

показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді.

## **ВИСНОВКИ**

Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, викликаний ВЕБ обґрунтована доцільність застосування у складі комплексної терапії препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота) (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 днів та валацикловір (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 днів.

## **ПЕРСПЕКТИВИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Поліморфізм клінічних проявів та ускладнень ІМ, обумовлює необхідність поліпшення клінічної та лабораторної діагностики та лікування цього захворювання. Тому дослідження щодо вивчення ефективності нових схем терапії

імунотропними препаратами та їх вплив на функціональну активність імунокомпетентних клітин є вельми актуальними та перспективними.

## **ФІНАНСУВАННЯ**

Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна та клінічній базі кафедри Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова в 2017–2020 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» державної реєстрації № 0117U004874.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010; 362 (21): 1993–2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
2. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour NH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections. *Clin. Microbiol Rev.* 2011; 24 (1): 193–209. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-10>
3. Дроздова НФ, Фазылов ВХ. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: кликопатогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2018; 11 (3): 59–61. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-mononukleoz-obuslovlennyy-virusom-epshteyna-barr-kliniko-patogeneticheskie-aspekty-obzor-literatury> (дата звернення: 08.07.2021).
4. Balfour NH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 2015; 4 (2): e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
5. Демина ОИ, Чеботарева ТА, Мазанкова ЛН, Тетова ВБ, Учаева ОН. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020; 65 (1): 37–44. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>
6. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, Kolbutova KB, Oleinikova DYU, Karazhas NV. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. *Children infections*. 2020; 19 (3): 5–11. (In Russ.), DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11>
7. Исаков ВА, Архипова ЕИ, Исаков ДВ. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб. : СпецЛит; 2013. 13 с.
8. Balfour NH, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J. Infect. Dis.* 2013; 207:80–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
9. Vozianova ZH, Hley AI. Infektsiyniy mononukleoz yak poli etiologichne zakhvoryuvannya. *Suchasni infektsiyi*. 2004; 2: 37–41.
10. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Current opinion in virology*. 2013; Jun; 3 (3): 227–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>
11. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» [Електронний ресурс]. 2008. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005) (дата звернення: 16.05.2017).



## REFERENCES

1. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362(21):1993– 2000. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
2. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections. Clin. Microbiol Rev. 2011; 24 (1): 193–209. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-10>
3. Drozdova NF, Fazylov VH. Infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus: clinicopathogenetic aspects (literature review). Bulletin of modern clinical medicine. 2018; 11 (3): 59–61. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-mononukleoz-obuslovlennyy-virusom-epshteyna-barr-kliniko-patogeneticheskie-aspekty-obzor-literatury> (access date: 08.07.2021). [in Russian]
4. Balfour HHJr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol. 2015; 4 (2): e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
5. Demina OI, Chebotareva TA, Mazankova LN, Tetova VB, Uchaeva ON. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020; 65 (1): 37–44. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>
6. Solomay TV, Semenenko TA, Filatov NN, Kolbutova KB, Oleinikova DYu, Karazhas NV. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections. Children infections. 2020; 19 (3): 5–11. (In Russ.), DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11>
7. Isakov VA, Arhipova EI, Isakov DV. Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. Saint Petersburg : SpecLit. 2013. 13 p. [in Russian]
8. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. J. Infect. Dis. 2013; 207: 80–88. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
9. Vozyanova ZH, Hley AI. I. Infektsiyniy mononukleoz yak polietiologichne zakhvoryuvannya. Suchasni infektsiyi. 2004; 2: 37–41. [In Ukrainian].
10. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. Current opinion in virology. 2013; Jun; 3 (3): 227–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>
11. Helsinki Declaration of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with human participation as an object of study» [Electronic resource]. 2008. Available from: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005) (access date: 16.05.2017). [in Ukraine]

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF DIFFERENT THERAPY SCHEMES IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS

*Pavlikova K., Liadova T., Volobuieva O., Hamilovska A., Shepileva N.*

**Abstract.** The study of the role of Epstein-Barr virus infection in the development of various human pathological conditions is of great importance. This is due to the significant epidemiological role and social significance, because according to epidemiological data, more than 90 % of people are infected with VEB when they reach adulthood. The steady increase in the number of diseases caused by VEB in both adults and children is associated with its specific susceptibility to immunocompetent cells, lifelong persistence and latent course, which necessitates a comprehensive study and development of effective treatments.

**The aim** of this study was to evaluate the effectiveness of ribonucleic acid in the correction of immune disorders in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus.

**Materials and methods:** To achieve this goal, 110 patients with IM were examined, including 58 women (52.7 %), men – 52 (47.3 %). The mean age of patients was  $23.3 \pm 4.2$  years. The material for the study was the serum of patients obtained in the dynamics of the disease. The complex of examination of patients with IM included clinical and biochemical methods, enzyme-linked immunosorbent assay, polymerase chain reaction method, immunogram.

**The results** of the research were processed by the method of variation and correlation statistics using the program «Statistica 10.0 for Windows». The analysis of the obtained results allowed to establish that in patients with IM changes in the system of cellular and humoral parts of the immune system and the diversity of the immune response were detected. The progressive nature of changes in immune parameters indicates the formation of secondary cellular immune imbalance, activation of the humoral link, a change in the balance of immunoregulatory mediators towards Th2 cells. In the acute period, probable disorders of the cellular immune

system, characterized by an increase in the number of cells with killer activity: mature T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), cytotoxic T-suppressor cells (CD8<sup>+</sup>), cells expressing the activation marker CD25<sup>+</sup> (receptor IL2) and increase Th1/Th2. Under the influence of complex immunomodulatory and antiviral action with the appointment of ribonucleic acid, there is a more positive dynamics of immunological parameters compared with patients who received only basic therapy, which is manifested by an increase in the proliferative response.

**Conclusions.** For the correction of immune disorders in patients with IM, associated with VEB the use of complex therapy with the drug nuclex (ribonucleic acid) (250 mg) 2 capsules 3 times a day for 14 days and valaciclovir (500 mg) at a dose of 1000 mg (2 table) 3 times a day for 14 days.

**KEY WORDS:** infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, immune response, antiviral and immunomodulatory therapy

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Ksenia Pavlikova**, Assistant, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: k.pavlikova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

**Tetiana Liadova**, MD, Full Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

**Olha Volobuieva**, MD, Associate of Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: o.volobuieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**Alla Hamilovska**, Assistant, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: a.gamilovska@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-0952>

**Natalia Shepileva**, MD, Associate of Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: n.shepylieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2694-7871>

#### *For citation:*

**Pavlikova K, Liadova T, Volobuieva O, Hamilovska A, Shepileva N.** CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICIENCY OF DIFFERENT THERAPY SCHEMES IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021;43;73–82. DOI: [10.26565/2313-6693-2021-43-08](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-08)

### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ ВЫЗВАННЫМ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР**

***Павликова К. В., Лядова Т. И., Волобуева О. В., Гамиловская А. П., Шепилева Н. В.***

**Аннотация.** Исследование роли Эпштейна-Барр вирусной инфекции в возникновении различных патологических состояний человека имеет огромное значение. Это обусловлено значительной эпидемиологической ролью и социальной значимостью, поскольку согласно эпидемиологическим данным, при достижении совершеннолетия более 90 % людей являются инфицированными ВЭБ. Неуклонный рост числа заболеваний, вызванных ВЭБ как среди взрослых, так и детей, связаны с его специфической тропностью к иммунокомпетентным клеткам, пожизненной персистенцией и латентным течением, что обуславливает необходимость всестороннего изучения и разработки эффективных методов лечения.

**Целью работы** было оценить эффективность рибонуклеиновой кислоты при коррекции иммунных нарушений у больных инфекционным мононуклеозом, вызванный вирусом Эпштейна-Барр.

**Материалы и методы:** Для выполнения поставленной цели было обследовано 110 пациентов с ИМ, среди них 58 женщин (52,7 %), мужчин – 52 (47,3 %). Средний возраст пациентов составлял 23,3 ± 4,2 года. Материалом для исследования была сыворотка крови больных полученная в динамике заболевания. В комплекс обследования больных ИМ входили клинико-биохимические методы, иммуноферментный анализ, метод полимеразной цепной реакции, иммунограмма.

**Результаты** исследований обработаны методом вариационной и корреляционной статистики с использованием программы «Statistica 10.0 for Windows». Анализ полученных результатов позволил установить, что у больных ИМ выявлены изменения в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета и разнонаправленности иммунного ответа. Прогрессирующий характер изменений иммунных показателей указывает на формирование вторичного клеточного иммунного дисбаланса,

активации гуморального звена, изменении равновесия иммунорегуляторных медиаторов в сторону Th2 клеток. В остром периоде установлены достоверные отличия со стороны клеточного звена иммунитета, которые характеризовались увеличением количества клеток с киллерной активностью: зрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), цитотоксических Т-супрессорных клеток (CD8<sup>+</sup>), клеток, экспрессирующих активационный маркер CD25<sup>+</sup> (рецептор ИЛ-2) и повышение Th1/Th2. Под влиянием комплексного иммуномодулирующего и противовирусного действия с применением рибонуклеиновой кислоты отмечается положительная динамика иммунологических показателей по сравнению с показателями больных, получавших только базисную терапию, что проявляется усилением пролиферативного ответа.

**Выводы.** Для коррекции иммунных нарушений у больных ИМ, вызванным ВЭБ обоснована целесообразность применения в составе комплексной терапии препарата нуклекс (рибонуклеиновая кислота) (250 мг) по 2 капсулы 3 раза в сутки в течение 14 дней и валацикловира (500 мг) в дозе 1000 мг (2 табл.) 3 раза в сутки в течение 14 дней.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна-Барр, иммунный ответ, противовирусная и иммуномодулирующая терапия

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Павликова Ксения Вячеславовна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: k.pavlikova@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

**Лядова Татьяна Ивановна**, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-6019>

**Волбуева Ольга Викторовна**, к. мед. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: o.volobyeva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

**Гамиловская Алла Петровна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: a.gamilovska@karazin.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6652-0952>

**Шепилева Наталья Владимировна**, к. мед. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии медицинского факультета, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: n.shepylieva@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2694-7871>

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 08.09.2021*

*Прийнято до друку: 29.10.2021*

*Received: 08.09.2021*

*Accepted: 29.10.2021*

## ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШКІРИ ЖІНОК З АНДРОГЕНЕТИЧНОЮ АЛОПЕЦІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ПЛАЗМОЮ, ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ У КОМБІНАЦІЇ З МІНОКСИДИЛОМ

*Саленкова О. А., Данилюк С. В., Овчаренко Ю. С.*

**Вступ.** За допомогою імуногістохімічного методу було досліджено біоптати шкіри 30 пацієнок з андрогенетичною алопецією до та після лікування плазмою, збагаченою тромбоцитами у комбінації з 2 % міноксидилом.

**Ціль.** Дослідження проводилося для вивчення імуногістохімічних змін у біоптатах шкіри голови пацієнок з андрогенетичною алопецією I-II стадій за шкалою Людвіга та для виявлення можливі зміни після використання ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми у поєднанні з місцевим 2 % лосьйоном міноксидилу.

**Матеріали та методи.** Досліджено біоптати шкіри 30 пацієнтів з андрогенетичною алопецією за допомогою імуногістохімічного дослідження до та після лікування, яке тривало 3 місяці та включало 3 сеанси PRP (один раз на місяць) та місцеве застосування міноксидилу 2 % лосьйон двічі на день.

**Результати.** Встановлено, що андрогенетична алопеція супроводжується запальною перифолікулярною інфільтрацією Т-лімфоцитами CD3+, CD4+ і CD8+, макрофагами (CD68+); дисбалансом росткових поліпептидів VEGF, TGF- $\beta$ 1, EGFR; накопиченням ферментів оксидативного стресу eNOS та iNOS; накопиченням патологічної фракції колагену IV. Ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми в поєднанні з місцевим застосуванням 2 міноксидилу у якості терапії андрогенетичної алопеції призводять до нормалізації імуногістохімічних показників шкіри, що свідчить про можливість застосування даної комбінації для тривалого лікувального ефекту.

**Висновки.** Це дослідження доповнило уявлення про патогенез андрогенетичної алопеції і служить основою для вдосконалення схем лікування даної патології. Але необхідні додаткові дослідження для подальшого вивчення патоморфології андрогенетичної алопеції та стандартизування техніки використання плазми, збагаченої тромбоцитами, у пацієнтів з цим захворюванням.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** андрогенетична алопеція, збагачена тромбоцитами плазма; міноксидил; імуногістохімічне дослідження біоптатів шкіри

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Саленкова Олена Анатоліївна**, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

**Данилюк Світлана Володимирівна**, доцент кафедри патологічної анатомії та гістології Харківської медичної академії післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, Харків, Україна, 61176; e-mail: danyliuksvit@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-0410>

**Овчаренко Юлія Сергіївна**, к. мед. н., професор, інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

### Для цитування:

Саленкова О.А., Данилюк С.В., Овчаренко Ю.С. ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ШКІРИ ЖІНОК З АНДРОГЕНЕТИЧНОЮ АЛОПЕЦІЄЮ ПРИ ЛІКУВАННІ ПЛАЗМОЮ, ЗБАГАЧЕНОЮ ТРОМБОЦИТАМИ У КОМБІНАЦІЇ З МІНОКСИДИЛОМ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021: 43; С. 83–92. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-09

### АКТУАЛЬНІСТЬ

Сучасні дослідження відкрили величезний потенціал для розробки способів корекції та управління циклом росту волосся за допомогою біологічно активних речовин, факторів росту та

гормонів та фактично зробили революцію у цьому напрямку. На теперішній час агресивний вплив андрогенів на волоссяний фолікул в андроген-залежних зонах волосистої частини голови розглядається як основний етіопатогенетичний механізм АГА [5, 7, 13]. Однак останні наукові дані

демонструють, що в якості неандрогенних кофакторів її розвитку можна розглядати оксидативний стрес, мікрозапалення, апоптоз та фіброзування [11, 12]. Таргетний вплив лікувальних препаратів на кожен ланку патогенезу АГА, ймовірно, може призводити до більш вираженого та тривалого терапевтичного ефекту та доповнити існуючі схеми лікування даної патології.

Великі терапевтичні можливості передбачає застосування аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами, як методу, що опосередковано стимулює роботу клітин дермального сосочка [2, 16]. Дермальний сосочок і сполучнотканинна оболонка сформовані з тих самих клітин-попередників, що і фібробласти, що знаходяться у міжфолікулярній дермі, проте їх профіль експресії генів та біологічні функції кардинально відрізняються [4]. Якщо міжфолікулярні фібробласти сприяють зростанню і диференціюванню верхніх епітеліальних клітин (кератиноцитів), то дермальний сосочок і сполучнотканинна оболонка грають основну роль у регулюванні росту волосся. В основі методу плазмотерапії лежить концепція збагаченої тромбоцитами плазми як природного джерела сигнальних молекул, що надають паракринний ефект на інші клітини. Головними функціями тромбоцитів у відновленні пошкодженої тканини є модуляція запалення за допомогою взаємодії клітин вродженого імунітету, регуляція ангиогенезу і стимуляція клітинної міграції і проліферації [3].

Попередні дослідження ефективності використання плазми, збагаченої тромбоцитами при АГА не враховували механізми управління системою фізіологічної дегенерації волоссяного фолікула.

Тому **метою** нашого дослідження стало вивчення імуногістохімічних (ІГХ) особливостей шкіри у жінок з АГА до та після лікування плазмою, збагаченою тромбоцитами у поєднанні з топічним міноксидилом 2 %.

## **МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ**

Матеріалом для дослідження послужили біоптати шкіри волосистої частини голови 30 жінок з АГА віком від

22 до 40 років, середній вік  $32,13 \pm 5,03$  роки, які знаходилися під спостереженням у період з 2017 до 2020 років на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету ХНУ імені В. Н. Каразіна – «Інститут трихології» (основна група). У якості терапії пацієнтки отримували ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми у комбінації з топічним міноксидилом 2 %.

У групі контролю було 20 зразків шкіри жінок без ознак АГА та інших захворювань у віці 25–40 років (середній вік  $34,75 \pm 4,19$  роки), які зазнали автопсії в патологоанатомічному відділенні 17 КМБ м. Харкова.

Фіксація тканинних фрагментів була проведена за стандартною гістологічною методикою, пофарбовані гематоксиліном і еозинном.

ІГХ дослідження проводилося на базі лабораторії кафедри патологічної анатомії Харківської медичної академії післядипломної освіти з використанням антитіл і системи візуалізації фірми Thermo scientific, Німеччина. Якісний склад запального інфільтрату вивчався за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ) до CD 3, CD 4 Clone 4B12, CD8 (SP16) (пізні фракції Т-лімфоцитів, Ready-to-Use), CD 68 KP1 (маркер макрофагів, Ready-to-Use). Для виявлення оксидативних порушень досліджували експресію маркерів обміну оксиду азоту: ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS, Nitric Oxide Synthase, endothelial (eNOS), Rabbit Polyclonal Antibody в розведенні 1:50) і індукцельної синтази оксиду азоту (iNOS, Nitric Oxide Synthase, inducible (iNOS), Rabbit Polyclonal Antibody в розведенні 1:100). Характер ангиогенезу оцінювали за експресією фактора росту ендотелію судин (VEGF (VG1)), Ready-to-Use. Експресію епідермального фактора росту визначали з використанням поліклональних антитіл (ПКАТ) EGFR Polyclonal Antibody (титр 1:100). Як фактор індукції запального процесу, вивчали трансформуючий фактор росту (ПКАТ до TGF- $\beta$ 1 (V) Antibody, Ready-to-Use). Bcl 2(124), Ready-to-Use, використовувався у якості маркеру апоптозу. Collagen IV (CIV22) з титром 1:50 виявляли у зонах фіброзування.

Демаскуюча термічна обробка була виконана за методом кип'ятіння зрізів в цитратному буфері (рН 6,0–7,0). Для візуалізації первинних антитіл використовувалася система детекції UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific, Німеччина). У якості хромогену використовувався DAB (діамінобензидін).

Результати підраховували за допомогою окулярної сітки Автанділова [1] в 10 довільно вибраних полях зору при збільшенні  $\times 400$ . Оцінку ІГХ-мітки проводили за двома параметрами: ступінь поширення та інтенсивність забарвлення, враховуючи вираженість реакції та її локалізацію.

Ступінь поширення мітки враховували за процентним вмістом позитивно забарвлених в коричневий колір органел клітин від загальної кількості клітин в полі зору. Для оцінки ступеню інтенсивності забарвлення використовували напівкількісну шкалу: негативною (0) вважалася реакція при відсутності фарбування специфічних структур клітини, слабкою позитивною (1+) вважалася реакція при слабкому або вогнищевому фарбуванні від 0 до 30 % клітин, помірною позитивною (2+) – при достатньому або вогнищевому фарбуванні 30–60 % клітин, вираженою або дифузною (3+) вважалася реакція при фарбуванні 60–90 % клітин.

Комплекс морфологічних досліджень проводився на мікроскопі Primo Star (Carl Zeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s).

## **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

В усіх випадках основної групи дослідження до лікування дерма була потоншеною з ознаками втрати волосся. Волосся різного діаметру та ембріональне волосся (велус) зростало з мініатюризованих фолікулів. Кореневі волосяні цибулини проріджених волосяних фолікулів, у порівнянні з групою контролю, розташовувалися переважно у сітчастому шарі дерми зі значним їх зменшенням у гіподермі. Поміж збережених волосяних фолікулів, у зоні спустілих волосяних сумок в області верхньої частини волосяних фолікулів виявлялися ділянки фіброзування дерми, вони складались з концентрично

розташованих пучків сполучно-тканинних волокон. Кількість сальних залоз було збільшено у порівнянні зі шкірою здорових жінок. У 28 випадках з 30 периваскулярно, перифолікулярно та між ацинусами сальних залоз ми спостерігали лімфо-гістіоцитарний інфільтрат різного ступеню вираженості.

Близько  $\frac{3}{4}$  клітин запального інфільтрату у основній групі було представлено CD3+ Т-лімфоцитами; 40 % з них приходилося на CD4+ Т-лімфоцити, причому спостерігалися вони переважно у перифолікулярній зоні поза осередками фіброзу, поміж ацинусами сальних та потових залоз. CD8+ Т-лімфоцити складали третину від усіх Т-лімфоцитів і виявлялись у сполучно-тканинних прошарках та периваскулярно у дермі та гіподермі. 11 % клітин запального інфільтрату приходилося на CD68+ макрофаги, які розташовувалися переважно у полях фіброзування.

Експресія eNOS у шкірі здорових жінок виявлялась лише у поодиноких макрофагах, фібробластах та ендотеліоцитах судин, тоді як у основній групі спостерігалась і в чисельних макрофагах, фібробластах, ендотеліальній устліці та м'язовому шарі судин, а також у епітеліоцитах зовнішньої оболонки кореневої піхви. Індуцибельна синтаза оксиду азоту iNOS у групі контролю не визначалася, у біоптатах з АГА експресувалась у макрофагах, ендотеліоцитах судин, поодиноких епітеліоцитах фолікулів та сальних залоз та у фібробластах зони перифолікулярного фіброзування.

Вміст VEGF, як і колагену 4 типу було знижено: реакція з судинним фактором росту у ендотелії судин була слабкою (1+), особливо це було помітно у ділянках концентричного фіброзування зі збідненою васкуляризацією. Базальні мембрани епідермісу, залоз, волосяних фолікулів та судин втрачали спеціалізований колаген 4 типу, та, навпаки, його накопичення фіксувалось у нетипових зонах перифолікулярного фіброзування.

Підвищеним, у порівнянні з контрольною групою, був вміст TGF- $\beta$ 1 та EGFR. Виражена позитивна реакція (3+) з ПКAT до трансформуючого фактору росту спостерігалась понад усе в чисельних

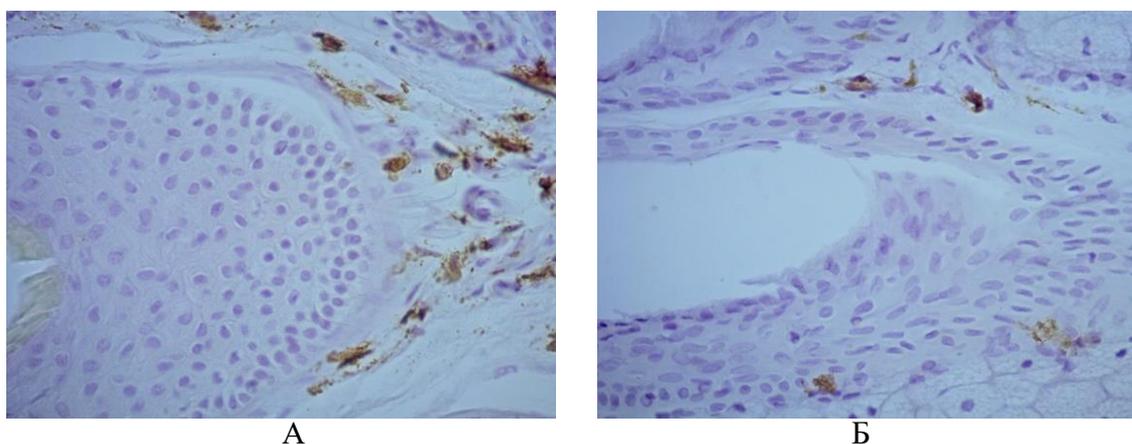
макрофагах навколо судин та серед сполучно-тканинних тяжів фіброзування. Епідермальний фактор росту маркував як стоншений епідерміс, так і клітини епітеліальних піхв волосся.

Розподіл антиапоптотичного білка Vcl-2 був помірним і, частіше, слабо вираженим (1+), експресія його виявлялась у клітинах запального інфільтрату та корелювала з підвищенням активності синтазу оксиду азоту, особливо індуцибельної.

Після лікування пацієток плазмою, збагаченою тромбоцитами у комбінації з міноксидилом 2% ми спостерігали наступне. Товщина дерми коливалась від 1,19 до 1,58 мм та дорівнювала у середньому 1,40 мм, що було на 0,04 мм менше у порівнянні з групою контролю, та

на 0,3 мм більше, ніж до лікування ( $p \leq 0,05$ ). Волосся однакового діаметру зростало з фолікулів звичайних розмірів. Кореневі волоссяні цибулинки волоссяних фолікулів, як і у групі контролю, розташовувалися рівномірно у сітчастому шарі дерми та у гіподермі. Ретикулярний шар відрізнявся мережею сполучно-тканинних волокон з вільним розташуванням сальних та потових залоз, як відзначалося у шкірі здорових жінок. В усіх 30 випадках, переважно періваскулярно, зустрічався розсіяний лімфогістіоцитарний інфільтрат, перифолікулярно та між ацинусами сальних залоз інфільтрації не спостерігалось.

CD3+ Т-лімфоцити складали 17,6% від усього пулу запального компоненту (рис. 1).



**Рис. 1. CD3+ Т-лімфоцити у складі запального інфільтрату біоптатів шкіри основної групи дослідження до (А) та після (Б) лікування. Реакція з МКАТ до CD3, ×400**  
**Fig. 1. CD3 + T lymphocytes in the inflammatory infiltrate of skin biopsies of the main study group before (A) and after (B) treatment. Reaction from MCAV to CD3, ×400**

У запальному інфільтрату дерми 6,8% та 5,9% складали відповідно CD4+ та CD8+ Т-лімфоцити. 3,4% клітин запального інфільтрату приходилося на

CD68+ макрофаги, які розташовувалися переважно навколо судин та більш глибоких відділах дерми (таблиця 1).

Таблиця 1  
Table 1

**Співвідношення імунокомпетентних клітин у складі інфільтрату дерми при АГА по групах дослідження**  
**The ratio of immunocompetent cells in the dermis infiltrate in AGA by study groups**

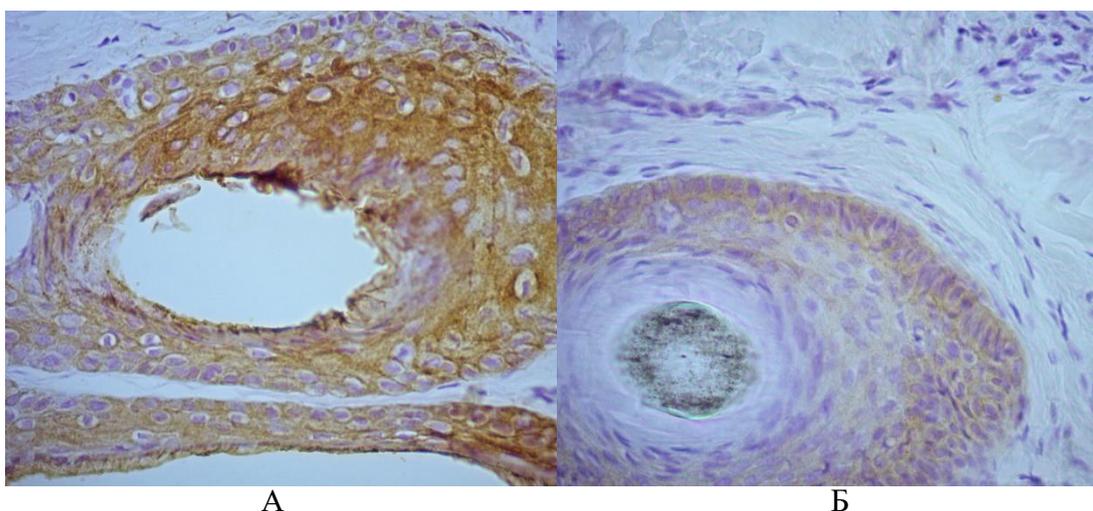
Імунокомпетентні клітини	Група контролю n = 20	Основна група n = 30	
		до лікування	після лікування
CD 3+	14,2 ± 7,8 %	76,6 ± 7,7 %	17,6 ± 6,9 %
CD 4+	3,3 ± 4,0 %	40,0 ± 1,05 %	6,8 ± 4,6 %
CD8+	4,6 ± 4,7 %	26,7 ± 8,1 %	5,9 ± 4,3 %
CD 68+	2,1 ± 3,2 %	11,0 ± 5,7 %	3,4 ± 3,3 %*

Примітки: \* –  $p \leq 0,05$ , порівнювали показники імунокомпетентних клітин у складі запального інфільтрату в основній групі до та після лікування (інтервал 3 місяці) та у групі контролю.

Експресія синтаз азоту eNOS та iNOS у шкірі пацієнок основної групи після лікування, як і в контрольній групі, була однонаправленою, виявлялась на рівні 1+ переважно у клітинах внутрішньої устлілки судин, поодиноких макрофагах, фібробластах.

Вміст та розташування ростових пептидів також були наближеними до

показників контрольної групи: судинно-ендотеліальний фактор росту VEGF, трансформуючий фактор TGF- $\beta$ 1 маркували ендотелій чисельних капілярів сітчастого шару (2+ та 1+ відповідно). Епідермальний фактор росту EGFR визначався у вигляді слабкої реакції (1+) у епідермісі і клітинах епітеліальних піхв волосся (рис. 2).

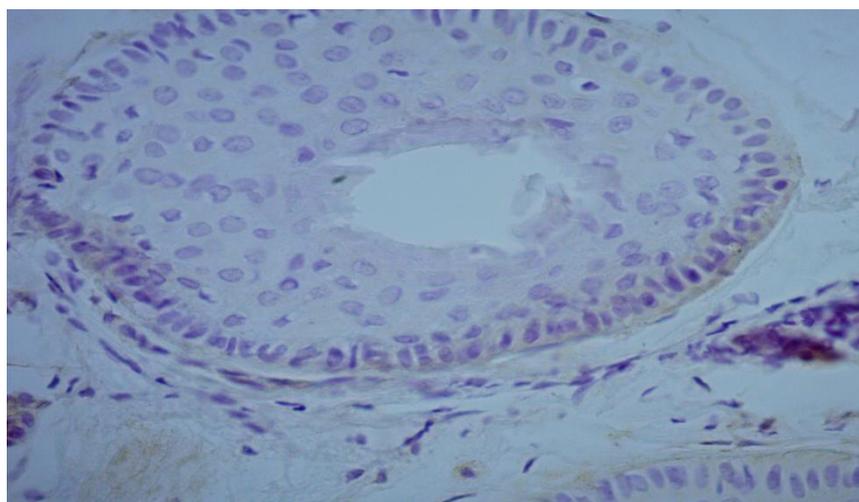


**Рис. 2. Експресія EGFR у епітеліальних оболонках волосяного фолікула шкіри біоптатів основної групи дослідження до (А) та після (Б) лікування. Реакція з ПКАТ до EGFR Polyclonal Antibody,  $\times 400$**

**Fig. 2. Expression of EGFR in the epithelial membranes of the hair follicle in skin biopsies of the main study group before (A) and after (B) treatment. Reaction with PCAB to EGFR Polyclonal Antibody,  $\times 400$**

Колаген 4 типу виявлявся лише у базальній мембрані епідермісу, сальних та

потових залоз, волосяних фолікулів та судин (рис. 3).



**Рис. 3. Експресія колагену 4 типу у базальній мембрані волосяного фолікула біоптатів основної групи дослідження після лікування. Реакція з МКАТ до Collagen IV (CIV22),  $\times 400$**

**Fig. 3 Expression of type 4 collagen in the basement membrane of the hair follicle biopsies of the main study group after treatment. Reaction from MCAB to Collagen IV (CIV22),  $\times 400$**



Експресія антиапоптозного білка Bcl-2 була помірною (2+), визначалась у поодиноких клітинах запального

інфільтрату, як у випадках після лікування, так і у контрольній групі (таблиця 2).

Таблиця 2  
Table 2

**Експресія ІГХ маркерів при АГА по групах дослідження**  
**Expression of IHC markers in AGA by study groups**

ІГХ маркер	Група контролю n = 20	Основна група n = 30	
		до лікування	після лікування
eNOS	1+	3+	1+
iNOS	-	3+	-
VEGF	3+	1+	2+
EGFR	1+	3+	1+
TGF-β1	1+	3+	1+
Bcl 2	2+	1+	2+
Collagen IV	1+	3+	1+

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Діагностика АГА включає оцінку клінічних проявів захворювання, виявлення патології з боку щитоподібної залози, гіпофізу, захворювань яєчників і надниркових залоз, печінки, [8, 9] без детального урахування молекулярно-біологічних особливостей саме шкіри пацієнток. Відомо, що основна кількість регуляторних білків і факторів росту, таких як VEGF, TGF-β1, EGFR, синтезується в області дермального сосочка [19]. Фібробласти, епітеліоцити, ендотеліоцити капілярів в умовах запального процесу, який ми виявили в 93,3 % спостережень основної групи дослідження, як і Т-лімфоцити і макрофаги запального інфільтрату втрачають здатність до повноцінної продукції цих контролюючих субстанцій [10]. У свою чергу матрикс волосяного фолікулу і прилегла дерма починають накопичувати продукти ферментативного розпаду оксиду азоту eNOS та iNOS, що можна розцінювати, як прояв оксидативного стресу [6, 21]. У сполучно-тканинних волокнах дерми та пучках концентричного перифолікулярного фіброзування спостерігається відкладення колагену 4 типу. На кожному з цих етапів приєднується апоптоз-опосередкована загибель клітин.

На теперішній час пошук найбільш ефективних протоколів лікування АГА триває. В якості перспективних напрямків етіопатогенетичної терапії АГА

обговорюються методики з вираженою антиоксидантною, протизапальною і імунокоригуючою дією [21, 22]. Застосування фінастериду, міноксидилу, інших місцевих та пероральних препаратів, інструментальних методів не призводить до тривалого ефекту [14, 15, 17, 18, 23]. Використання плазми, збагаченої тромбоцитами у поєднанні з топічним міноксидилом є досить поширеним методом у трихологічних клініках світу, тому нами було здійснено спробу пошуку імунофологічного підґрунтя лікування АГА саме цією комбінацією.

### ВИСНОВКИ

Результати ІГХ реакції в дермі пацієнток з АГА у вигляді підвищення експресії синтаз оксиду азоту eNOS та iNOS свідчать про наявність оксидативних порушень з дисбалансом імунокомпетентних Т-лімфоцитів CD3+, CD4+ та CD8+, макрофагів (CD68+) та факторів росту VEGF, TGF-β1, EGFR. В основі прогресуючого облісіння полягає продукція фібробластами волосяних фолікулів патологічної фракції колагену 4 типу з розвитком перифолікулярного фіброзування та зростання апоптозу. Використання у якості терапії АГА плазми, збагаченої тромбоцитами у поєднанні з 2 % міноксидилом призводить до відновлення функціональної морфології шкіри, що проявляється змінами експресії ІГХ маркерів до рівнів наближених до нормальної шкіри. Подальше вивчення

сигнальных шляхів, що приймають участь у зростанні волосся, у майбутньому має

відкрити нові мішені медикаментозного впливу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов ГГ. Основы количественной патологической анатомии. Москва: Медицина; 2002. 240 с.
2. Овчаренко ЮС, Качук ЮВ. Андрогенетическая алопеция. *Les Nouvelles Esthetiques* (Украина). 2015; 3 (91): 70–8.
3. Серебряная НБ, Шанин СН, Фомичева ЕЕ, Якуцени ПП. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1, Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. *Мед. иммунология*. 2018; 20 (6): 785–96.
4. Злотогорский А, Шапиро Д, Литус А, Овчаренко Ю. Трихология. 2-е изд., доп. и перераб. Киев: Киев; 2016. 276 с.
5. Agabalyan NA, Borys BS, Sparks HD, Boon K, Raharjo EW, et al. Enhanced Expansion and Sustained Inductive Function of Skin-Derived Precursor Cells in Computer-Controlled Stirred Suspension Bioreactors. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6 (2): 434–43.
6. Alves R, Grimalt R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermftol Surg*. 2016 Apr; 42 (4): 491–7. Doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000665>.
7. Anitua E, Pino A, Martinez N, Orive G, Berridi D. The effect of plasma rich in growth factors on pattern hair loss: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2017; 3: 658–70. Doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001049>.
8. do Nascimento I, Harries M, Rocha VB, Thompson JY, Wong CH., Varkanek HK, et al. Effect of Oral Minoxidil for Alopecia: Systematic Review. *Int J Trichology*. 2020; 12 (4): 147–55. Doi: [https://doi.org/10.4103/ijt.ijt\\_19\\_20](https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_19_20).
9. Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2015; 4: 1317–23. Doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0107>.
10. Gupta S, Revathi TN, Sacchidanand S, Nataraj HV. A study of the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenic alopecia in males. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017; 83 (3): 412. Doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.191128>.
11. Jin M, Chen Y-L, He X, Hou Y, Chan Z, Zeng R. Amelioration of Androgenetic Alopecia by Algal Oligosaccharides Prepared by Deep-Sea Bacterium Biodegradation. *Front Microbiol*. 2020; 11: 567060. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.567060>.
12. Kim BJ, Kim SY, Kwon TR, Lee YH, Song YS. Platelet-rich plasma promoting hair growth in human hair follicle dermal papilla cells associated with VEGF and VEGFR-2. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1398.
13. Lee SH, Zheng Z, Kang J-S, Kim D-Y, Oh SH, Cho SB. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Repair Regen*. 2015; 23 (1): 30–6. Doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12250>.
14. Mapar MA, Shahriari S, Haghizadeh MH. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: a pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2016; 18 (8): 452–5. Doi: <https://doi.org/10.1080/14764172.2016.1225963>.
15. Najem I, Chen H. Use of low-level laser therapy in treatment of the androgenic alopecia, the first systematic review. *J Cosmet Laser Ther*. 2018 Aug; 20 (4): 252–7. Doi: <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1400174>.
16. Ovcharenko J, Salenkova O. Autologous platelet-rich plasma: a review of scientific articles on the study of efficiency in treatment of androgenetic alopecia in men and women. *Journal of V. N. Karazin` KhNU*. 2018;36:72–9. Doi: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2018-36-11>.
17. Panchaprateep R, Lueangarun S. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia: An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10 (6): 1345–57. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00448-x>.
18. Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-blind, placebo-controlled pilot study on the use of platelet-rich plasma in women with female androgenetic alopecia. *Dermatol Surg*. 2016; 42: 1243–7. Doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000883>.
19. Sadick NS, Callender VD, Kircik LH, Kogan S. New Insight Into the Pathophysiology of Hair Loss Trigger a Paradigm Shift in the Treatment Approach. *J Drugs Dermatol*. 2017; 16 (11 Suppl): s. 135–40.
20. Sperling LC, Lupton GP. Histopathology of nonscarring alopecia. *J Cutan Pathol*. 1995 Apr; 22 (2): 97–114. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1995.tb01391.x>.

21. Tanaka Y, Aso T, Ono J, Hosoi R, Kaneko T. Androgenetic Alopecia Treatment in Asian Men. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2018; 11 (7): 32–5.
22. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effect of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013; 169 (3): 690–4. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12397>.
23. Yoon JS, Ku WY, Lee JH, Ahn HC. Low-level light therapy using a helmet-type device for the treatment of androgenetic alopecia: A 16-week, multicenter, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17; 99 (29): e21181. Doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021181>.

## REFERENCES

1. Avtandilov GG. *Osnovy kolichestvennoi patolohicheskoi anatomii*. Moskva: Medicina; 2002. 240 s. [in Russian].
2. Ovcharenko YuS, Kachuk YuV. Androheneticheskaia alopeciia. *Les Nouvelles Esthetiques (Ukraina)*. 2015; 3 (91): 70–8 [in Russian].
3. Serebrianaia NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Iakuceni PP. Trombocyt kak aktivatory i rehuatory vospalitel`nykh i immunnykh reakcii. Chast` 1, Osnovnye kharakteristiki trombocytov kak vospalitel`nykh kletok. *Med immunolohiia*. 2018; 20 (6): 785–96 [in Russian].
4. Zlotohorskii A, Shapiro D, Litus A, Ovcharenko Yu. *Trikhologiiia*. 2-e izd., dop. i pererab. Kiev: Kiev; 2016. 276 s. [in Russian].
5. Agabalyan NA, Borys BS, Sparks HD, Boon K, Raharjo EW, et al. Enhanced Expansion and Sustained Inductive Function of Skin-Derived Precursor Cells in Computer-Controlled Stirred Suspension Bioreactors. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6 (2): 434–43.
6. Alves R, Grimalt R. Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Half-Head Study to Assess the Efficacy of Platelet-Rich Plasma on the Treatment of Androgenetic Alopecia. *Dermftol Surg*. 2016 Apr; 42 (4): 491–7. Doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000665>.
7. Anitua E, Pino A, Martinez N, Orive G, Berridi D. The effect of plasma rich in growth factors on pattern hair loss: a pilot study. *Dermatol Surg*. 2017; 43: 658–70. Doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001049>.
8. do Nascimento I, Harries M, Rocha VB, Thompson JY, Wong CH., Varkaneh HK, et al. Effect of Oral Minoxidil for Alopecia: Systematic Review. *Int J Trichology*. 2020; 12 (4): 147–55. Doi: [https://doi.org/10.4103/ijt.ijt\\_19\\_20](https://doi.org/10.4103/ijt.ijt_19_20).
9. Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The effect of platelet-rich plasma in hair regrowth: a randomized placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med*. 2015; 4: 1317–23. Doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0107>.
10. Gupta S, Revathi TN, Sacchidanand S, Nataraj HV. A study of the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenic alopecia in males. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(3):412. Doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.191128>.
11. Jin M, Chen Y-L, He X, Hou Y, Chan Z, Zeng R. Amelioration of Androgenetic Alopecia by Algal Oligosaccharides Prepared by Deep-Sea Bacterium Biodegradation. *Front Microbiol*. 2020; 11: 567060. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.567060>.
12. Kim BJ, Kim SY, Kwon TR, Lee YH, Song YS. Platelet-rich plasma promoting hair growth in human hair follicle dermal papilla cells associated with VEGF and VEGFR-2. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1398.
13. Lee SH, Zheng Z, Kang J-S, Kim D-Y, Oh SH, Cho SB. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Repair Regen*. 2015; 23 (1): 30–6. Doi: <https://doi.org/10.1111/wrr.12250>.
14. Mapar MA, Shahriari S, Haghhighizadeh MH. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of androgenetic (male-patterned) alopecia: a pilot randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2016; 18 (8): 452–5. Doi: <https://doi.org/10.1080/14764172.2016.1225963>.
15. Najem I, Chen H. Use of low-level laser therapy in treatment of the androgenic alopecia, the first systematic review. *J Cosmet Laser Ther*. 2018 Aug; 20 (4): 252–7. Doi: <https://doi.org/10.1080/14764172.2017.1400174>.
16. Ovcharenko J, Salenkova O. Autologous platelet-rich plasma: a review of scientific articles on the study of efficiency in treatment of androgenetic alopecia in men and women. *Journal of V. N. Karazin` KhNU*. 2018; 36: 72–9. Doi: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2018-36-11>.
17. Panchaprateep R, Lueangaran S. Efficacy and Safety of Oral Minoxidil 5 mg Once Daily in the Treatment of Male Patients with Androgenetic Alopecia: An Open-Label and Global Photographic Assessment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020; 10 (6): 1345–57. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00448-x>.

18. Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-blind, placebo-controlled pilot study on the use of platelet-rich plasma in women with female androgenetic alopecia. *Dermatol Surg.* 2016; 42: 1243–7. Doi: <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000883>.
19. Sadick NS, Callender VD, Kircik LH, Kogan S. New Insight Into the Pathophysiology of Hair Loss Trigger a Paradigm Shift in the Treatment Approach. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16 (11 Suppl):s. 135–40.
20. Sperling LC, Lupton GP. Histopathology of nonscarring alopecia. *J Cutan Pathol.* 1995 Apr; 22 (2): 97–114. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1995.tb01391.x>.
21. Tanaka Y, Aso T, Ono J, Hosoi R, Kaneko T. Androgenetic Alopecia Treatment in Asian Men. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology.* 2018;11(7):32–5.
22. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, et al. A randomized, double blind, placebo- and active-controlled, half-head study to evaluate the effect of platelet-rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2013; 169 (3): 690–4. Doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.12397>.
23. Yoon JS, Ku WY, Lee JH, Ahn HC. Low-level light therapy using a helmet-type device for the treatment of androgenetic alopecia: A 16-week, multicenter, randomized, double-blind, sham device-controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17; 99 (29): e21181. Doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021181>

### **IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF WOMEN'S SKIN WITH ANDROGENETIC ALOPECIA IN THE TREATMENT OF PLASMA ENRICHED WITH PLATELETS IN COMBINATION WITH TOPICAL MINOXIDIL 2 % LOTION**

*Salenkova O. A., Danilyuk S. V., Ovcharenko Yu. S.*

---

**Introduction.** The skin biopsies of 30 patients with androgenetic alopecia before and after treatment with platelet-rich plasma in combination with 2 % minoxidil were examined by immunohistochemistry.

**Goal.** The study looked at immunohistochemical changes in the scalp biopsies of patients with stage I-II androgenetic alopecia according to the Ludwig scale and to identify possible changes after injection of platelet-rich plasma in combination with topical 2 % minoxidil lotion.

**Materials and methods.** Skin biopsies of 30 patients with androgenetic alopecia were examined using an immunohistochemical study before and after treatment, which lasted 3 months and included 3 sessions of PRP (once per month) and topical application of minoxidil 2 % lotion twice a day.

**Results.** It was found that androgenetic alopecia is accompanied by inflammatory perifollicular infiltration by T-lymphocytes CD3 +, CD4 + and CD8 +, macrophages (CD68 +); imbalance of germ polypeptides VEGF, TGF- $\beta$ 1, EGFR; accumulation of oxidative stress enzymes eNOS and iNOS; accumulation of pathological fraction of collagen IV. Injections of platelet-rich plasma in combination with topical administration of 2 % minoxidil as a treatment for androgenetic alopecia lead to normalization of immunohistochemical parameters of the skin, which indicates the possibility of using this combination for long-term therapeutic effect.

**Conclusions.** This study complemented the understanding of the pathogenesis of AGA and serves as a basis for improving treatment regimens for this pathology. However, additional studies are needed to further study the pathomorphology of androgenetic alopecia and to standardize the technique of using platelet-rich plasma in patients with this disease.

**KEY WORDS:** androgenetic alopecia, platelet-rich plasma; minoxidil; immunohistochemical examination of skin biopsies

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Salenkova Olena**, Assistant of the Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Medical Faculty, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: [o.salenkova@karazin.ua](mailto:o.salenkova@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

**Danyliuk Svitlana**, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Histology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, 58, Amosova st., Kharkov, Ukraine, 61176; e-mail: [danyliuksvit@gmail.com](mailto:danyliuksvit@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-0410>

**Ovcharenko Yuliya**, PhD, Professor, Department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Medical Faculty, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: [j.ovcharenko@karazin.ua](mailto:j.ovcharenko@karazin.ua), ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

#### **For citation:**

**Salenkova OA, Danilyuk SV, Ovcharenko Yu.S.** IMMUNOMORPHOLOGICAL FEATURES OF WOMEN'S SKIN WITH ANDROGENETIC ALOPECIA IN THE TREATMENT OF PLASMA ENRICHED WITH PLATELETS IN

**ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ ЖЕНЩИН С  
АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ  
ТРОМБОЦИТАМИ В КОМБИНАЦИИ С МИНОКСИДИЛОМ**

***Саленкова Е. А., Данилюк С. В., Овчаренко Ю. С.***

---

**Вступление.** С помощью иммуногистохимического метода были исследованы биоптаты кожи 30 пациенток с андрогенетической алопецией до и после лечения плазмой, обогащенной тромбоцитами в комбинации с 2 % миноксидилом.

**Цель.** Исследование проводилось для изучения иммуногистохимических изменений в биоптатах кожи головы пациенток с андрогенетической алопецией I-II стадий по шкале Людвига и для выявления возможных изменений после использования инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы в сочетании с местным применением 2 % лосьона миноксидила.

**Материалы и методы.** Исследованы биоптаты кожи 30 пациентов с андрогенетической алопецией с помощью иммуногистохимического исследования до и после лечения, которое длилось 3 месяца и включало 3 сеанса PRP (один раз в месяц) и местное применение миноксидила 2 % лосьона дважды в день.

**Результаты.** Установлено, что андрогенетическая алопеция сопровождается воспалительной перифолликулярной инфильтрацией Т-лимфоцитами CD3+, CD4+ и CD8+, макрофагами (CD68+); дисбалансом ростковых полипептидов VEGF, TGF-1, EGFR; накоплением ферментов оксидативного стресса eNOS и iNOS; накоплением патологической фракции коллагена IV. Инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы в сочетании с местным применением 2 % миноксидила в качестве терапии андрогенетической алопеции приводят к нормализации иммуногистохимических показателей кожи, что свидетельствует о возможности применения данной комбинации для длительного лечебного эффекта.

**Выводы.** Это исследование дополнило представление о патогенезе андрогенетической алопеции и служит основой для усовершенствования схем лечения данной патологии. Но необходимы дополнительные исследования для дальнейшего изучения патоморфологии андрогенетической алопеции и стандартизации техники использования плазмы, обогащенной тромбоцитами, у пациентов с этим заболеванием.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** андрогенетическая алопеция, обогащенная тромбоцитами плазма; миноксидил; иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Саленкова Елена Анатольевна**, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: o.salenkova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5170-5447>

**Данилюк Светлана Владимировна**, доцент кафедры патологической анатомии и гистологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, ул. Амосова, 58, Харьков, Украина, 61176; e-mail: danyliuksvit@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-0410>

**Овчаренко Юлия Сергеевна**, к. мед. н., профессор, кафедра инфекционных болезней и клинической иммунологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; e-mail: j.ovcharenko@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2412-2251>

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 08.10.2021*

*Прийнято до друку: 09.11.2021*

*Received: 08.10.2021*

*Accepted: 09.11.2021*

## Clinical case

УДК 616.438–006

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-10

## РЕНТГЕНЕНДОВАСКУЛЯРНІ ТЕХНОЛОГІЇ. АНАЛІЗ ПОМИЛОК В ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОМУ АЛГОРИТМІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ

*Кравченко Р. Ю., Авдосьєв Ю. В.*

В поданій статті розглядається проблема діагностично-лікувального підходу до хворих з новоутвореннями середостіння.

Мета дослідження підвищити ефективність лікування хворих з епітеліальними пухлинами середостіння шляхом застосування внутрішньоартеріальної хіміоемболізації як неоад'ювантної терапії для створення ішемії та високих концентрацій цитостатиків у пухлинах протягом тривалого періоду часу для досягнення девіталізації пухлинної тканини та зниження загальної токсичності цитостатиків. Об'єкт дослідження: епітеліальні пухлини вилодкової залози. Методи дослідження: клінічний, лабораторний, морфологічний, інструментальний, статистичний. Лабораторні дослідження: загальноклінічні аналізи крові, біохімічні показники (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін, лужна фосфатаза, гаммаглутамінтранспептидаза, лактатдегідрогеназа, альбумін), біохімічні маркери пухлини тимуса (альфа-фетопротейн, хоріонічний гонадотропін людини), антитіла до ацетилхоліна. Загальний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, тромбоцити). Інструментальні методи обстеження: комп'ютерна томографія з внутрішньовенним контрастуванням, магнітно-резонансна томографія.

Згідно аналізу літературних даних можна констатувати, що не існує єдиної точки зору щодо діагностики та вибору тактики лікування хворих з епітеліальними пухлинами тимуса. Гістологічна неоднорідність пухлин цієї анатомічної області зі схожістю клінічних проявів і рентгенологічної симптоматики вимагає розробки алгоритмів їх диференціальної діагностики та оптимізації лікування. Крім того, за останнє десятиліття в Україні спостерігається значне збільшення кількості пухлин середостіння, особливо вилодкової залози. Враховуючи переважно молодий вік хворих на це захворювання та високий ступінь агресивності захворювання, проблема трансформується на соціальний рівень. Також перегляду потребують підходи до лікування даної патології, де традиційним вважається хірургічне втручання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вилочкова залоза, тимус, тимектомія, ендовазкулярні технології, ризик метастазування, інвазія пухлини, внутрішньо-артеріальна хіміоемболізація, селективна хіміотерапія, синдром верхньої порожнистої вени

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Кравченко Роман Юрійович**, аспірант кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО, лікар хірург торакальний, хірургічного торакального відділення Комерційного неприбуткового підприємства «Чернігівська обласна лікарня» Чернігівської обласної ради, вул. Волковича, 25, Чернігів, Україна, 14000, e-mail: romankrava1985@ukr.net, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9482-2309>.

**Авдосьєв Юрій Володимирович**, д. мед. н., віце-президент Міжнародної асоціації ендовазкулярних хірургів та інтервенційних радіологів України, завідувач рентгенохірургічного відділення ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева», професор кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії і топографічної анатомії ХНУ імені В. Н. Каразіна, професор кафедри онкології та дитячої онкології ХМАПО, в'їзд Балакірева, 1, Харків, Україна, 61000; e-mail: avdosjev@ukr.net, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2677-4469>.

### Для цитування:

**Кравченко Р. Ю., Авдосьєв Ю. В.** РЕНТГЕНЕНДОВАСКУЛЯРНІ ТЕХНОЛОГІЇ. УРАХУВАННЯ ПОМИЛОК В ДІАГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНОМУ АЛГОРИТМІ ХВОРИХ НА ПУХЛИНИ СЕРЕДОСТІННЯ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43; С. 93–106. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-10

Аналіз вітчизняної і зарубіжної літератури показує, що рівень 5-ти і 10-ти літнього виживання після радикального

видалення тимомы I стадії досягає 98–100 % і 87–96 % відповідно. При II стадії 5-ти і 10-ти – літнє виживання складає 75–

84 % і 62–73 %, при III стадії – 30–41 % і 21–30 % при IV стадії – 13–24 % і 3–12 % [1, 2, 3, 4].

Поява альтернативних методик і широке впровадження нових мініінвазивних методів (МІТ) призвело до розширення «хірургічної лінійки», це змусило фахівців замислитися про вибір оптимального способу оперативного лікування пацієнтів з тимомою [5, 6].

Z. He і співавт. порівняв безпосередні і віддалені результати хірургічного лікування 33-ох пацієнтів з тимомою I і II стадії, асоційованих з генералізованою міастенією. За допомогою торакоскопії було оперовано 15 пацієнтів, стернотомним доступом – 18 хворих. Частота післяопераційних ускладнень склала 26,7 % при відеоторакокопічних втручаннях і 33,3 % – після відкритої операції. При вивченні віддалених результатів відзначені більш високі показники ремісії міастенічних розладів в групі торакокопічних операцій [7].

I. Manoly і співавт. провів аналіз безпосередніх і середньострокових результатів 22-х відкритих і 17-ти відеоторакокопічних тимомектомій, тобто комплексне видалення тимусу та його змінених тканин. У 10-ти пацієнтів після традиційного видалення пухлини тимуса були післяопераційні ускладнення, тоді як в групі торакокопічних тимомектомій ускладнення відзначені лише у 3 хворих. Перебування в стаціонарі було тривалим після відкритого втручання. При вивченні середньострокових результатів не було виявлено статистично достовірної різниці 5-річного виживання пацієнтів і рецидиву захворювання [8].

A. Pennathur і співавт. повідомив про результати оперативного лікування пацієнтів з тимомами I (14) і II (26) стадії. Видалення пухлин за допомогою стернотомії виконане у 22 хворих, торакокопічна тимомектомія виконана у 18 пацієнтів. Тривалість перебування в стаціонарі була менш тривалим в групі відеоторакокопії. В ході спостереження, яке тривало 36 місяців істотних відмінностей по рецидиву захворювання і 5-річного виживання в групах не виявлено [9].

Z. Y. Yuan і співавт. досліджували результати 129 тимомектомій, з яких 38 було виконано за допомогою торакокопії,

стернотомним доступом – 44, за допомогою торакотомії – 47. Післяопераційну летальність не відзначено. Достовірних відмінностей за часом операції, тривалістю перебування в реанімаційному відділенні між групами визначено не було. При цьому встановлена достовірна різниця між відеоторакокопічними і відкритими втручаннями за такими показниками як післяопераційне перебування в стаціонарі (5,26 і 8,32 днів), об'єм крововтрати (114,74 і 194,51 мл), кількість вмісту відокремлюваного по дренажах (617,86 і 859,08 мл) і тривалість дренивання (3,87 і 5,22 днів). На підставі проведеного аналізу автори відзначили переваги торакокопічного способу, а також безпеку використання його при видаленні тимом I і II стадій по Masaoka (2014) [10].

A. Xie і співавт. провів порівняльний аналіз хірургічного лікування 1061 пацієнта з тимомою на підставі 414 публікації. Відеоторакокопічна методика застосована до 540 хворих, у 521 випадку пухлина видалена за допомогою відкритого доступу. Середня тривалість перебування в стаціонарі була більше у пацієнтів, що оперувалися традиційним способом, і склала 9,8 днів. У групі торакокопії цей показник склав 7,0 днів. Середній об'єм відокремлюваного (732,1 мл) і термін дренивання (4,8 доби) був більше в групі відкритих втручань, в той час як після відеоторакокопії ці показники дорівнювали 3,6 дні і 408,4 мл відповідно. Післяопераційні ускладнення зустрічалися частіше після традиційного видалення пухлини. Показники виживання і без рецидиву хвороби через 1, 2 і 5 років були вищі в групі торакокопічних операцій [11].

N. R. Hess і співавт. опублікував аналіз хірургічного лікування 2068 пацієнтів, з яких 838 були оперовані за допомогою мініінвазивних технологій, 1230 – виконано відкрите втручання. У аналіз були включені хворі з I, II і III стадією тими по Masaoka. Інтраопераційна крововтрата, терміни дренивання і тривалість перебування в стаціонарі були менші у групі пацієнтів, що були прооперовані за допомогою мініінвазивних технологій. В ході дослідження не було виявлено достовірних відмінностей за рівнем післяопераційних ускладнень,

рецидиву захворювання, стабілізації міастенічного прояву і 5-річного виживання. Вивчення та порівняння літературних даних за результатами хірургічного лікування пацієнтів з гіперплазією та новоутвореннями вилочкової залози свідчить про те, що мініінвазивні технології досить широко використовуються в хірургічному лікуванні пацієнтів з тимомами. При цьому відзначена наявність переваг мініінвазивних втручань над відкритими операціями. Попри те, що досвід мініінвазивних тимомектомій невеликий і потрібно накопичення більшого клінічного матеріалу, було відзначено відсутність очевидних відмінностей між відеторакоскопічним і робото-асистованим видаленням пухлини тимуса. Проте роботизована хірургія має переваги над торакаскопією при виконанні операцій на тимусі з інвазією в сусідні органи і анатомічні структури. Основним чинником, стримуючим розвиток робото-асистованої хірургії, є не стільки складність технології, скільки більш висока вартість в порівнянні з торакаскопичним втручанням [12].

Таким чином, для успішного розвитку відеоторакоскопічної і робото-асистованої хірургії в оперативному лікуванні пацієнтів з тимомами потрібно подальше накопичення клінічного матеріалу та проведення об'єктивного порівняльного аналізу з метою уточнення свідчень до вибору цієї чи іншої мініінвазивної методики. Незважаючи на позитивні результати, в декількох публікаціях автори оцінюючи роль мінімально-інвазивного підходу, висловилися за необхідність стернотомії через високий ризик поширення пухлини всередині грудної порожнини. У 2010 році було повідомлено про локальну частоту рецидивів в 3,4 % у пацієнтів, яким була виконана тимомти-мектомія. Порівнювалися показники відеоторакоскопії і стернотомії. Рецидивів тимоми II стадії автори не спостерігали, як у відкритій, так і в групах з відеоторакоскопією. Аналогічні результати були опубліковані у інших авторів. Аналіз вітчизняної і зарубіжної літератури показує, що рівень 5- і 10-літнього виживання після радикального видалення тимоми I стадії досягає 98–100 % і 87–

96 % відповідно. При II стадії 5- і 10-літнє виживання складає 75–84 % і 62–73 %, при III стадії – 30–41 % і 21–30 % при IV стадії – 13–24 % і 3–12 % [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Хірургічне лікування як самостійний метод, може застосовуватися тільки при I ст., рідше II ст. пухлини тимуса, тобто при інкапсульованих і малоінвазивних пухлинах. У всіх інших випадках пацієнти підлягають комбінованому, комплексному або консервативному лікуванню. При комбінованому і комплексному лікуванні перевагу слід віддавати неoad'ювантним методам, що дозволяє досягти регресії пухлини, зменшити її обсяг, обмежити інвазію навколишніх тканин, а також перевести неоперабельний процес в операбельність [13, 14].

Ендоваскулярні технології, а саме регіонарна хіміотерапія, в передопераційному періоді, як підготовчий етап, підвищить рівень абластики та антибластички при хірургічному лікуванні тимом та знизить відсоток впливу цитостатиків на весь організм, як при внутрішньовенному введенні. У хворих з паранеопластичним синдромом збільшить термін регресії проявів цих синдромів [13, 14].

Внутрішньо-артеріальне введення хіміопрепаратів має певні переваги:

- цитостатики по артеріям, які кровопостачають пухлину, вводяться безпосередньо в зону ураження, чим дозволяє суттєво збільшити концентрацію препарату в самій пухлині;
- знижує токсичну дію хіміопрепарату на весь організм;
- більш тривала дія препаратів дозволяє довготривалий контакт цитостатика з клітинами пухлини на всіх стадіях клітинного циклу [13, 14].

Ще одна основна деталь лікування – це після введення цитостатика обов'язково ввести спеціальні емболи (мікросфери), щоб заблокувати виведення хіміопрепарату [13, 14].

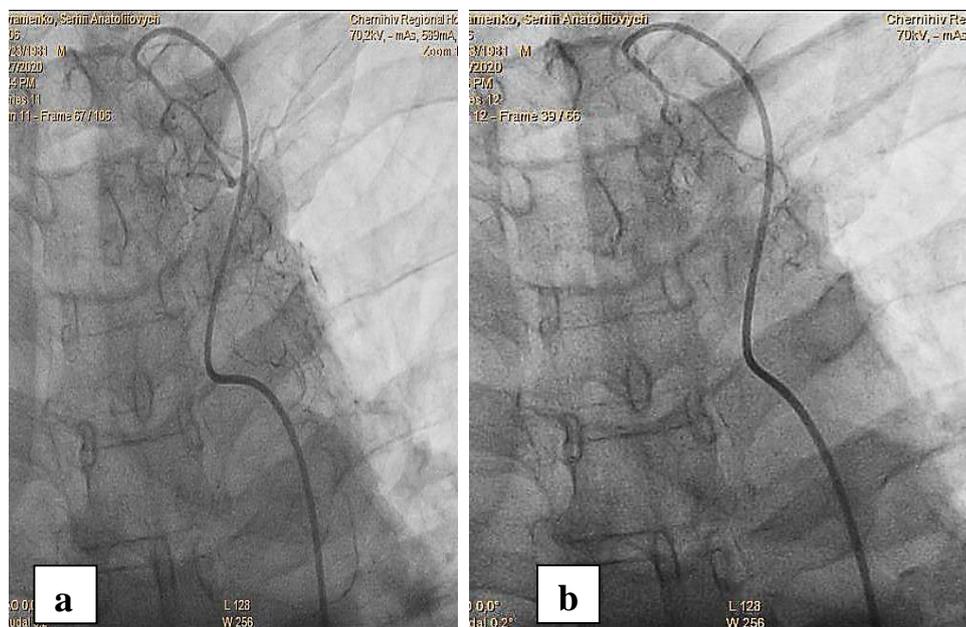
Механізм селективної хіміотерапії пухлин середостіння, а саме внутрішньо-артеріальна хіміоеMBOLІзація, відрізняється від методів, вже описаних у світовій літературі [13, 14].

Опис методу: через стегову артерію, малоінвазивним методом, в аорту вводиться мікрокатетер під контролем спеціального провідника та агіографічного



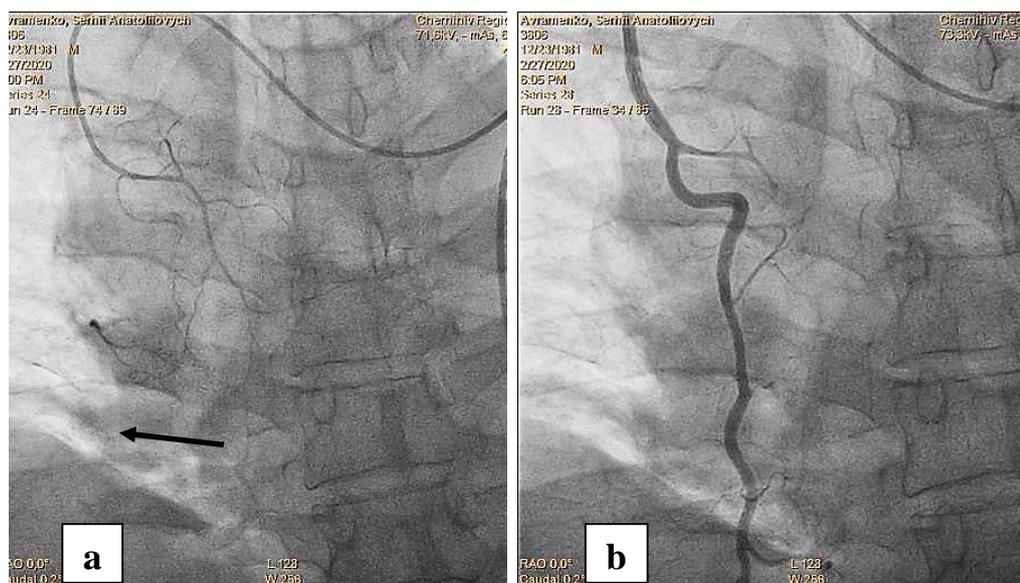
пристрою. Враховується кровопостачання пухлин середостіння, а саме: a. thoracica interna, truncus brachiocephalicus at a. subclavia. Основною метою та новизною методу є введення мікрокатетера у всі артерії та всі гілки, які відповідають за трофіку пухлини, введення цитостатиків у

всі знайдені судини пухлини середостіння, і, якщо це можливо, емболізація всіх судин мікросферами, так щоб концентрація хіміопрепарата була максимальною в пухлині і не впливала на весь організм [13, 14].



**Рис.1.** Ангіограми гілок лівого щитовидно-шийного стовбура до (а) та після (б) внутрішньо-артеріальної хіміоемболізації пухлинних судин тимусу: а) контрастує з пухлинним утворенням тимусу (стрілка); б) судини пухлини не контрастуються [13, 14].

**Fig.1.** Angiograms of the branches of the left thyroid-cervical trunk before (a) and after (b) intra-arterial chemoembolization of tumor vessels of the thymus: a) contrasts the tumor formation of the thymus (arrow); b) tumor vessels do not contrast.



**Рис. 1.** Ангіограми гілок лівого щитовидно-шийного стовбура до (а) та після (б) внутрішньо-артеріальної хіміоемболізації пухлинних судин тимусу: а) контрастує з пухлинним утворенням тимусу (стрілка); б) судини пухлини не контрастуються [13, 14].

**Fig. 1.** Angiograms of the branches of the left thyroid-cervical trunk before (a) and after (b) intra-arterial chemoembolization of tumor vessels of the thymus: a) contrasts the tumor formation of the thymus (arrow); b) tumor vessels do not contrast.

Результати лікування доброякісних пухлин тимусу за 2018–2021 роки (n = 9):

- з міастенією – 5 хворих;
- без симптомів хвороби – 4 пацієнти;
- торакотомія (тимомектомія, тимектомія) – 5 пацієнтів;
- рентгено-ендоваскулярна операція – 3 пацієнти;
- консервативна терапія – 1 пацієнт.

Через місяць після лікування 7 пацієнтів не мали симптомів хвороби.

У одного пацієнта були ускладнення у вигляді рецидивів міастенії та набряку мозку, що вимагало трахеотомії та реанімації.

Результати лікування злоякісних пухлин тимусу за 2018–2020 роки (n = 6):

- з синдромом верхньої порожнистої вени – 4 пацієнти;
- торакотомія – 1 пацієнт;
- відеоторакоскопія – 1 пацієнт;
- операція+внутрішньоартеріальне введення хіміотерапії – 1 пацієнт;
- променева

терапія+внутрішньоартеріальне введення цитостатиків – 1 пацієнт;

- консервативна терапія – 2 пацієнта;
- померли у ранньому після операційному періоді – 2 хворих;
- помер від супутніх ускладнень (набряк мозку, гостра серцево-судинна недостатність) без операції – 1 пацієнт.

Померло 3 пацієнта. Загальна летальність 20,0 % [13, 14].

## ВЛАСНІ КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

### Приклад №1. Злоякісні новоутворення середостіння

Хворий А. 1981 року народження. Госпіталізований в березні 2020 року в хірургічне торакальне відділення в важкому стані.

Виражений інтоксикаційний синдром, синдром верхньої порожнистої вени, дихальна недостатність III ст. Ортопноє.

**Основний діагноз:** Сг вилочкової залози Т3N2M0 III ст. II кл.гр.

**Ускладнення:** Синдром верхньої порожнистої вени. Дихальна недостатність III ст. Ортопноє.

**Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, органів черевної порожнини та головного мозку проведена з в/в контрастуванням.** Заключення: КТ-ознаки Са вилочкової

залози, внутрішньогрудної лімфаденопатії (метастази) з компресією верхньої порожнистої вени і бронхів, одиничних дрібновогнищевих змін лівої легені (вогнищевий фіброз ?), пневмонічної інфільтрації S5 лівої легені, пневмофіброзу, релаксації правого купола діафрагми, дифузних змін печінки. Зміни в IV сегменті печінки потребують зіставлення з даними КТ з в/в введенням контрастної речовини (фокальний гепатоз?) Описані зміни в області хвоста підшлункової залози з найбільшою вірогідністю відповідає запальним змінам (гострий панкреатит?, менше вірогідно неопластичний процес. КТ-ознаки утворення правої нирки (з найбільшою вірогідністю – кіста), паренхіматозний кальцинат лівої нирки, дифузні зміни передміхурової залози.

Хворому проведено курс внутрішньоартеріальної хіміоемболізації препаратом Цисплатин 150 мг.

На наступний день ознаки дихальної недостатності та синдрому верхньої порожнистої вени зменшились.

За час лікування хворому проведено 3 курси внутрішньоартеріальної хіміоемболізації (Цисплатин 150 мг) в поєднанні з внутрішньовенною хіміотерапією (Паклітаксел 400 мг).

Після проведеної терапії після контрольної мультиспіральної комп'ютерної томографії органів грудної порожнини динаміка позитивна.

Розміри основного процесу від початку лікування зменшились на 60 %.

### Приклад №2. Тимоми з паранеопластичним синдромом

Хворі з неврологічним паранеопластичним синдромом, а здебільшого це хворі з міастенічним синдромом в фазі загострення, ми спочатку підбирали дозу гормональних препаратів (Медрол) та інгібіторів холінестерази (Калімін), потім проводили курс внутрішньоартеріальної хіміоемболізації (ВАХЕ). На першу добу після ВАХЕ відзначався регрес неврологічної симптоматики і в подальшому зменшення дози гормональних препаратів (Медрол) та інгібіторів холінестерази (Калімін). Після декількох курсів ВАХЕ регрес, а в деяких хворих повне зникнення неврологічної симптоматики спостерігався тривалий час.

Хвора Ш. 1967 року народження. Близько року тому у хворої вперше була виявлена тимомома верхньо-переднього середостіння. Ускладнення – міастенія, генералізована форма, важкий перебіг. Знаходилась на лікуванні в неврологічному відділенні. В травні 2019 р. була шпиталізована до відділення торакальної хірургії, де виконана внутрішньо-артеріальну хіміоемболізацію, розчином Цисплатин 100 мг, пухлини середостіння.

В подальшому у хворої відзначалось загострення міастенічного синдрому. У зв'язку з чим була повторно шпиталізована до відділення торакальної хірургії, проведено короткий курс дезінтоксикаційної терапії, збільшена добова доза каліміну до 6 таблеток та медролу. Стан хворої стабілізувався.

За час лікування в торакальному відділенні хворій проведено 3 курси внутрішньо-артеріальної хіміоемболізації препаратом Цисплатин 100 мг.

Після стабілізації стану з приводу міастенії та розмірів тимоми хворій виконано в плановому порядку 18.12.19 тимомектомію. В післяопераційному періоді наростання міастенічного синдрому. 24.12.19 – нижня трахеостомія. 01.01.20 – ТЕЛА, гостра серцево-судинна недостатність. Асистолія. Реанімаційні заходи проведені успішно. Після чого у хворої розвинулась постгіпоксична енцефалопатія. набряк головного мозку. Кома І.

**Гістологічне дослідження** № 47037-44, 47045-52 від 24.12.19 р.) Заключення: 47037-44 Жирова та сполучна тканина, вогнища крововиливів, повнокрів'я судин. 47045-52 Лімфоепітеліоїдна тимомома.

Діагноз основний: Лімфоепітеліоїдна тимомома. Операція тимомектомія та тимектомія (18.12.19).

Ускладнення основного: Міастенія. Генералізована форма, важкий перебіг, фармакорезистентна. ТЕЛА (01.01.2020). Гостра серцево-судинна недостатність. Асистолія (01.01.2020). Післягіпоксична енцефалопатія. набряк головного мозку. Кома І. Гіпостатична пневмонія. Токсичний гепатит.

Супутній діагноз: ГХ І–ІІ ст., ступінь 2–3, ризик 3. СН І. Функціонує трахеостома (24.12.19).

### **Приклад №3. Помилки в діагностиці та їх вирішення.**

Пацієнт М., 53 роки, Госпіталізований в хірургічне торакальне відділення КНП «Чернігівська обласна лікарня» ЧОР зі скаргами на загальну слабкість, помірну біль у грудях, субфебрильну температуру.

**Анамнез захворювання.** Зі слів хворого та медичної документації захворів з кінця січня 2021 року з підвищення температури тіла до 39 °С. Звернувся за місцем проживання. Лікувався в КНП «Ніжинська центральна районна лікарня» з приводу абсцесу тильної поверхні правої стопи. Було виконано розкриття та дренивання абсцесу стопи. Під час лікування було виконана комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, було діагностовано об'ємне утворення середостіння. Був скерований на консультацію в КНП «Чернігівська обласна лікарня» Чернігівської обласної ради. Хворий консультований торакальним хірургом. Шпиталізований в хірургічне торакальне відділення для подальшого обстеження та лікування.

**Анамнез життя.** ТВС, тифи, паратифи, малярію, вірусні гепатити – заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Травм, операцій не було. В анамнезі цукровий діабет ІІ типу, інсулінозалежний. Не застрахований.

#### **Були виконані наступні обстеження**

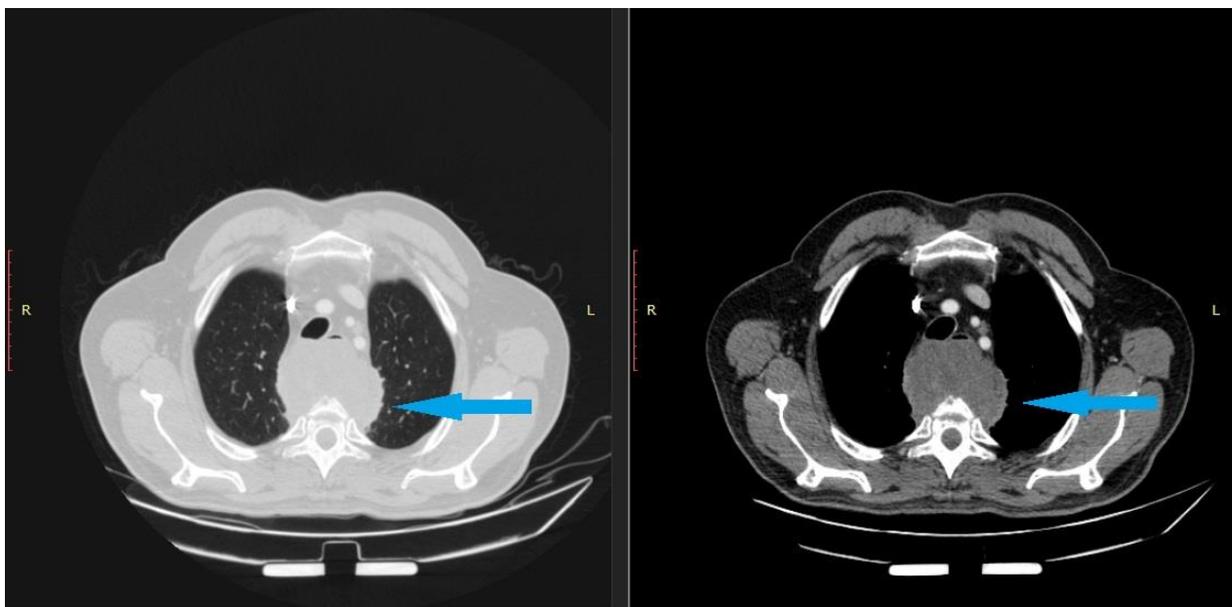
##### **Інструментальні**

1. **Фіб्रोезофагоскопія** Заключення: Компресійна деформація середньої третини стравоходу. Помірний дуоденогастральний рефлюкс. Ерітематозна гастропатія. Виразка у препілоричному відділі шлунка, гостра фаза. Ерітематозна дуоденопатія. Дискінезія дванадцятипалої кишки.

2. **Мультиспіральна комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, органів черевної порожнини та головного мозку** проведена з в/в контрастуванням (Ультравіст-370,100 мл.) Заключення: КТ-ознаки Тг заднього середостіння (з найбільшою ймовірністю виходить з стравоходу), що супроводжується деструкцією Th2 і Th3 хребців з наявністю патологічного перелому Th3 хребців. КТ-ознаки одиничних дрібновогнищевих змін легень, гідроперикарду, кальцинозу плеври зліва, гепатоспленомегалії,

жирового гепатозу, синусової кисти правої нирки, аномалії кількості ниркових судин у вигляді наявності додаткової ниркової артерії зліва. Враховуючи анамнез

неможна виключити наявність патологічних переломів 7 і 8-го ребра справа при вторинному ураженні.



[13]

**Рис. 3. МСКТ до операції  
Fig.1 MSCT before surgery**



[13]

**Рис. 4. МСКТ до операції фронтальні зрізи  
Fig. 4 MSCT before surgery frontal sections**



[13]

Рис. 5. МСКТ до операції сагітальна проекція  
Fig.5. MSCT before surgery sagittal projection

3. *Доплерехокардіографія.* Заключен-  
ня: Аортосклероз. Дегенеративні зміни  
стулок АК. Помірна дилатація ЛП.  
Гіпертрофія МШП ЛШ в базальному  
відділі. Діастолічна дисфункція ЛШ по  
типу порушення релаксації. Скоротлива  
функція міокарду ЛШ збережена, але  
відмічається відносний гіпокінез  
передньої стінки ЛШ.

Виконано до розкриття абсцесу стопи.

При нормальних показниках червоної  
крові відзначався помірний лейкоцитоз,  
підвищене ШОЕ до 70 мм/год. Гіперглі-  
кемія до 30 ммоль/л, ацетон в сечі +++.

Після проведеної детоксикаційної,  
знеболюючої, антибактеріальної, корекції  
інсулінотерапії хворий перейшов з  
декомпенсованого стану в субкомпен-  
сований, але інтенсивність болю в  
грудному відділі хребта наростала.  
Хворий готувався до проведення

регіонарної, внутрішньо- артеріальної  
хіміоемболізації з подальшою системною  
хіміотерапією.

Хірургічним консилиумом було  
вирішено провести діагностичну  
відеоторакоскопію для взяття матеріалу,  
щоб встановити діагноз.

Діагноз до операції: Новоутворення  
заднього середостіння.

Хворий був взятий в операційну.  
Проведено операцію – VATS справа.

Розкриття та дренивання абсцесу  
середнього та заднього середостіння.  
Біопсія.

Після операції стан хворого  
покращився. Показники глікемії  
нормалізувались.

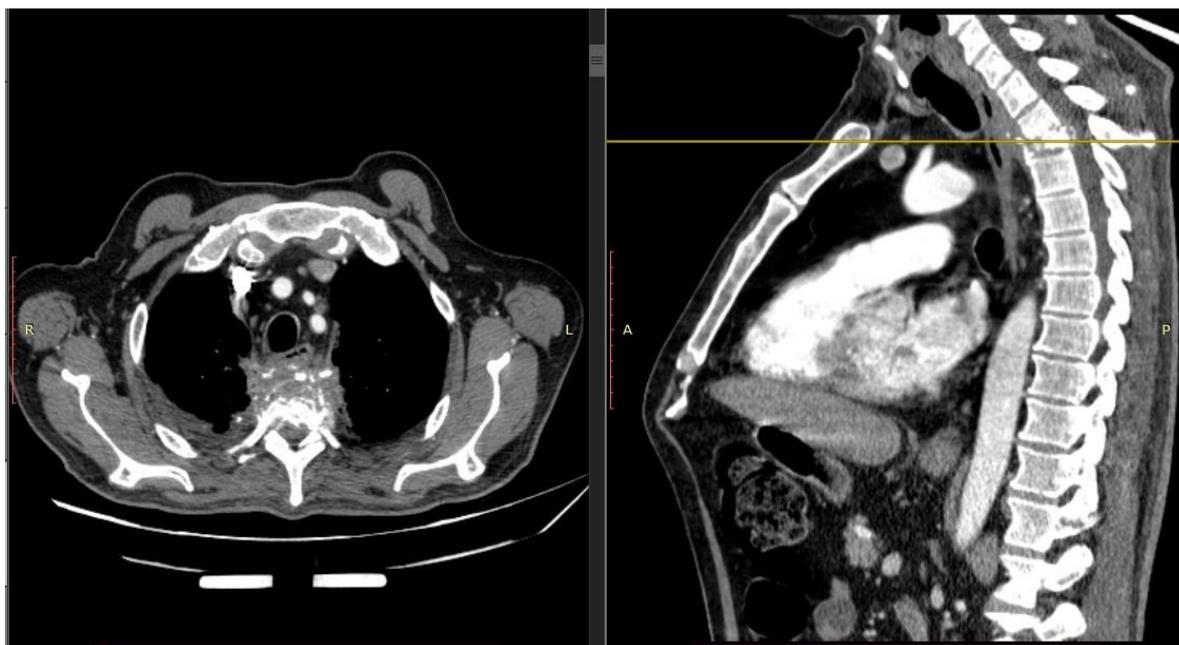
*R-грама ОГК після операції.*  
Заключення: Тінь функціонуючих  
дренажів. Стан після оперативного  
втручання. Порівнюючи зі знімком до

операції динаміка позитивна за рахунок зменшення ділянки затінення, що знаходиться проєкційно в нижній долі правої легені. Легеневий малюнок справа посилений за рахунок судинного компоненту. Корені легень не структурні. Синуси – праворуч візуалізується. Ліворуч поза кадром. Тінь верхнього середостіння розширена. Сog розширений за рахунок лівих відділів.

*ФЕС після операції:* Стравохід прохідний. Слизова дифузно гіперемована, набрякла. Компресія, описана попередньо, відсутня. Рефлюкс-езофагіт С (L.A). Пептична виразка кардії стравоходу (Savary). Ознаки ковзної грижі. стравохідного отвору діафрагми. Ерозивна гастропатія. Виразка антрального відділу шлунка, підгостра фаза. Застійна дуоденопатія.

*Бактеріоскопічне дослідження* вмісту абсцесу середнього та заднього середостіння КСП – негативний.

*МСКТ ОГК з в/в контрастуванням після операції:* В порівнянні з даними КТ-дослідження від попередніх обстеженнях відзначається зменшення розмірів основного процесу в задньому середостінні, але при цьому збільшення ступеня деструкції Th3 хребця і його висоти в передніх і центральних відділах, поява рідини в правій плевральній порожнині, збільшення розмірів внутрішньогрудних лімфатичних вузлів і ступеня накопичення ними контрастної речовини, збільшення розмірів вогнища в S10 правої легені, зменшення кількості рідини в порожнині перикарда, в іншому – без суттєвої динаміки.



[13]

Рис. 6. МСКТ після операції  
Fig. 6. MSCT after surgery

*Гістологічне дослідження:* 1. В надісланому матеріалі фрагменти сполучної, жирової та м'язової тканин з хронічним неспецифічним запальним процесом, ділянками гнійного запалення з некрозами, розвитком грануляційної тканини, вогнищевим склерозом, гіалінозом. 2. В надісланому матеріалі сполучна тканина з хронічним

неспецифічним запальним процесом, виразним склерозом, гіалінозом, вогнищеві скупчення ксантомних клітин, ділянки гнійного запалення з некрозом та грануляційної тканини.

Був зібраний лікарський консиліум для формулювання діагнозу та подальших рекомендацій.

**Основний діагноз:** Цукровий діабет 2 тип інсулінозалежний, важка форма, декомпенсований стан.

**Ускладнення основного:** Діабетична мікроангіопатія судин нижніх кінцівок. Остеоартропатія. Діабетична нейропатія. Діабетична стопа праворуч, змішана форма. Гранулююча рана тилу стопи після розкриття абсцесу. Септичний стан. Абсцес середнього та заднього середостіння. Спонділіт з деструкцією Th2 Th3 хребців. Реактивний ерозивно-виразковий езофагіт. Інтоксикація.

**Супутній діагноз:** Виразкова хвороба шлунка.

Хворий виписаний з поліпшенням. Дані рекомендації.

## **ВИСНОВКИ**

Підводячи підсумок за даними огляду літератури можна констатувати відсутність єдиного погляду щодо діагностики та вибору тактики лікування пацієнтів з епітеліальними пухлинами вилочкової залози. Гістологічна різnorodність пухлин цієї анатомічної області при подібності клінічних проявів та рентгенологічної картини вимагає розробки алгоритмів їх диференціальної діагностики та оптимізації лікування. Крім того, за останнє десятиліття в Україні спостерігається значне збільшення кількості новоутворень середостіння, особливо вилочкової залози. Враховуючи переважно молодий вік пацієнтів даного захворювання та високу ступінь агресивності протікання захворювання, проблема трансформується до рівня соціальної. Необхідно також переглянути традиційний підхід, що склався стосовно лікування цієї патології, першою ланкою якого вважають хірургічну операцію. Пухлини середостіння є рідкісною

патологією, складність виявлення якої обумовлена відсутністю специфічних симптомів і можливістю тривалого безсимптомного перебігу. Хірургічне лікування відіграє важливу роль в лікуванні та правильній діагностиці новоутворень середостіння особливо злоякісних. Використання мініінвазивних методів діагностики (відеоторакоскопія, трансторакальна голкова біопсія) дозволяє отримати морфологічну верифікацію при підготовці до лікування і вибрати найбільш безпечний і оптимальний вид лікування хворих з даною патологією. Але, як показує другий приклад, радикальна хірургія не завжди може бути основним і взагалі використовуватись, як метод лікування. За 3 роки методом внутрішньо-артеріальної хіміоемболізації ми пролікували близько 300 пацієнтів з специфічними та неспецифічними захворюваннями різних локалізацій. Завдяки рентгеноваскулярним технологіям ми переводили онкологічні захворювання легень з нерезекційної форми до можливості прооперувати, стабілізації основного процесу чи метастатичних вогнищ або зменшення їх в розмірі. У хворих на тимомі з паранеопластичним синдромом через 2–3 курси внутрішньо-артеріальної хіміоемболізації відзначався повний або тривалий регрес проявів міастенії. Пацієнти з злоякісними (інвазивними) тимомами, які мали виражені прояви синдрому верхньої порожнистої вени, дихальної недостатності, після проведення 1-го курсу даної терапії відчували покращення на 1-шу, 2-гу добу.

Рентгеноваскулярні методи лікування мають бути в алгоритмі кожної патології, будь-якій локалізації процесу.

## **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Мачаладзе ЗО. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение) [диссертация]. Москва, РФ; ГУ Рос. Онколо. науч. центр им. Н. Н. Блохина РАМН; 2008. 500 с.
2. Ветшев ПС, Ипполитов АИ, Меркулова ДМ, Животов ВА, Пономарев АБ. Хирургическое лечение тимом у больных генерализованной миастенией. Хирургия. 2003; 10: 15–19.
3. Калинин АП, Майстренко НА, Ветшев ПС. Хирургическая эндокринология. Питер: М.-СПб; 2004. 462 с.
4. Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A, Ströbel P. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. J Thorac Oncol. 2015 Oct; 10(10): 1383–95. Doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000654>. PMID: 26295375; PMCID: PMC4581965.

5. Tajima S, Koda K. A case report of sclerosing thymoma of the anterior mediastinum: an exceedingly rare morphology. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Apr 1; 8 (4): 4233–7. PMID: 26097617; PMCID: PMC4467004.
6. Toker A. Standardized definitions and policies of minimally invasive thymoma resection. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015 Nov; 4 (6): 535–9. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.10.02>. PMID: 26693149; PMCID: PMC4669255.
7. He Z, Zhu Q, Wen W, Chen L, Xu H, Li H. Surgical approaches for stage I and II thymoma-associated myasthenia gravis: feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy in comparison with trans-sternal resection. *J Biomed Res.* 2013 Jan; 27 (1): 62–70. Doi: <https://doi.org/10.7555/JBR.27.20120060>. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23554796; PMCID: PMC3596756.
8. Manoly I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, Casali G, Thorpe JA, Amer K, Woo E. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jun; 45 (6): e187–93. Doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu077>. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24616388.
9. Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, Dhupar R, Ferson PF, Gooding WE, Christie NA, Gilbert S, Shende M, Awais O, Greenberger JS, Landreneau RJ, Luketich JD. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar; 141 (3): 694–701. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.09.003>. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21255798.
10. Yuan ZY, Cheng GY, Sun KL, Mao YS, Li J, Wang YG, Wang DL, Gao SG, Xue Q, Huang JF, Mu JW. Comparative study of video-assisted thoracic surgery versus open thymectomy for thymoma in one single center. *J Thorac Dis.* 2014 Jun; 6 (6): 726–33. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.08>. PMID: 24976996; PMCID: PMC4073414.
11. Xie A, Tjahjono R, Phan K, Yan TD. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015 Nov; 4 (6): 495–508. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.01>. PMID: 26693145; PMCID: PMC4669250.
12. Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, Levy RM, Christie NA, Luketich JD. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Jan; 5 (1): 1–9. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2016.01.01>. PMID: 26904425; PMCID: PMC4740099.
13. Кравченко РЮ. Новоутворення середостіння. Помилки в діагностиці та їх вирішення. Український медичний ЧАСОПИС. 2021; 3 (143)-V/VI:59–61. Doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.143.208171>.
14. Kravchenko RYu, Avdosyev YuV, Luzan OM, Ivashchik YaI. The Place of X-ray Endovascular Catheter Technologies Taking into Account Errors in the Diagnostic and Treatment Algorithm of Patients with Mediastinal Tumors. *American Journal of Biomedical and Life Sciences.* 2021; 9 (5): 271–278.

## REFERENCES

1. Machaladze ZO. Opukholi sredosteniya (differentsial'naya diagnostika i lechenie) [dissertatsiya]. Moskva, RF; GU Ros. Onkolo. nauch. tsentr im. N. N. Blokhina RAMN; 2008. 500 s. [in Russian].
2. Vetshev PS, Ippolitov AI, Merkulova DM, Zhivotov VA, Ponomarev AB. Khirurgicheskoe lechenie timom u bol'nykh generalizovannoi miasteniei. *Khirurgiya.* 2003; 10: 15–19. [in Russian].
3. Kalinin AP, Maistrenko NA, Vetshev PS. *Khirurgicheskaya ehndokrinologiya.* Piter: M.-SPb; 2004. 462 s. [in Russian].
4. Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, Jaffe ES, Kurrer MO, Marom EM, Moreira AL, Mukai K, Orazi A, Ströbel P. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Thymus: Continuity and Changes. *J Thorac Oncol.* 2015 Oct; 10 (10): 1383–95. Doi: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000654>. PMID: 26295375; PMCID: PMC4581965.
5. Tajima S, Koda K. A case report of sclerosing thymoma of the anterior mediastinum: an exceedingly rare morphology. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015 Apr 1; 8 (4): 4233–7. PMID: 26097617; PMCID: PMC4467004.
6. Toker A. Standardized definitions and policies of minimally invasive thymoma resection. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015 Nov; 4 (6): 535–9. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.10.02>. PMID: 26693149; PMCID: PMC4669255.
7. He Z, Zhu Q, Wen W, Chen L, Xu H, Li H. Surgical approaches for stage I and II thymoma-associated myasthenia gravis: feasibility of complete video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) thymectomy in comparison with trans-sternal resection. *J Biomed Res.* 2013 Jan; 27 (1): 62–70. Doi: <https://doi.org/10.7555/JBR.27.20120060>. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23554796; PMCID: PMC3596756.
8. Manoly I, Whistance RN, Sreekumar R, Khawaja S, Horton JM, Khan AZ, Casali G, Thorpe JA, Amer K, Woo E. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for



- thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jun; 45 (6): e187-93. Doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu077>. Epub 2014 Mar 9. PMID: 24616388.
9. Pennathur A, Qureshi I, Schuchert MJ, Dhupar R, Ferson PF, Gooding WE, Christie NA, Gilbert S, Shende M, Awais O, Greenberger JS, Landreneau RJ, Luketich JD. Comparison of surgical techniques for early-stage thymoma: feasibility of minimally invasive thymectomy and comparison with open resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Mar; 141 (3): 694-701. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.09.003>. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21255798.
  10. Yuan ZY, Cheng GY, Sun KL, Mao YS, Li J, Wang YG, Wang DL, Gao SG, Xue Q, Huang JF, Mu JW. Comparative study of video-assisted thoracic surgery versus open thymectomy for thymoma in one single center. *J Thorac Dis.* 2014 Jun; 6 (6): 726-33. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.08>. PMID: 24976996; PMCID: PMC4073414.
  11. Xie A, Tjahjono R, Phan K, Yan TD. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2015 Nov; 4 (6): 495-508. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2015.08.01>. PMID: 26693145; PMCID: PMC4669250.
  12. Hess NR, Sarkaria IS, Pennathur A, Levy RM, Christie NA, Luketich JD. Minimally invasive versus open thymectomy: a systematic review of surgical techniques, patient demographics, and perioperative outcomes. *Ann Cardiothorac Surg.* 2016 Jan; 5 (1): 1-9. Doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2016.01.01>. PMID: 26904425; PMCID: PMC4740099.
  13. Kravchenko RYU. Novoutvorennya seredostinnya. Pomilki v diagnostitsi ta ikh virishennya. *Ukraïns'kii medichnii CHASOPIS.* 2021; 3 (143)-V/VI:59-61. Doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.143.208171>.
  14. Kravchenko RYU, Avdosyev YuV, Luzan OM, Ivashchik YaI. The Place of X-ray Endovascular Catheter Technologies Taking into Account Errors in the Diagnostic and Treatment Algorithm of Patients with Mediastinal Tumors. *American Journal of Biomedical and Life Sciences.* 2021; 9 (5): 271-278.

## **X-RAY VASCULAR TECHNOLOGIES. ANALYSIS OF ERRORS IN THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM OF PATIENTS WITH MEDIASTINUM TUMORS**

***Kravchenko R., Avdosiev Yu.***

---

This article considers the unsolved problem of diagnostic and therapeutic approach to patients with mediastinal tumors.

The aim of the study was to increase the efficacy of treatment of patients with mediastinal epithelial tumors by using intra-arterial chemoembolization as a neoadjuvant therapy to create ischemia and high concentrations of cytostatics in tumors over a long period of time to devitalize tumor tissue and reduce overall chemotherapy toxicity. Object of study. Epithelial tumors of the thymus gland. Research methods: Clinical, laboratory, morphological, instrumental, statistical. Laboratory tests will include general clinical blood tests, biochemical parameters (ALT, AST, bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamine transpeptidase, lactate dehydrogenase, albumin), biochemical markers of thymus tumor (AFP, HGT), acetyl. General blood test (hemoglobin, erythrocytes, leukocytes, platelets). Instrumental methods of examination will include CT (computed tomography) with intravenous contrast, MRI (magnetic resonance imaging).

Conclusions can be drawn from the literature. It can be stated that there is no single point of view on the diagnosis and choice of treatment tactics for patients with epithelial tumors of the thymus. Histological heterogeneity of tumors of this anatomical region with the similarity of clinical manifestations and radiological symptoms requires the development of algorithms for their differential diagnosis and optimization of treatment. In addition, over the last decade in Ukraine there has been a significant increase in the number of mediastinal tumors, especially thymus. Given mainly the young age of patients with this disease and the high degree of aggressiveness of the disease, the problem is transformed at the social level. It is also necessary to reconsider the traditional approach to the treatment of this pathology, the first link of which is considered to be surgery.

**KEY WORDS:** combination therapy, thymus, thymectomy, endovascular technologies, risk of metastasis, tumor invasion, intra-arterial chemoembolization, selective chemotherapy, superior vena cava syndrome

### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Kravchenko Roman**, post-graduate student of the Department of Oncology and Pediatric Oncology of KhMAPE, doctor of thoracic surgery, surgical thoracic department of the Commercial non-profit enterprise «Chernihiv Regional Hospital» of Chernihiv Regional Council, 25, Volkovica str., Chernihiv, Ukraine, 14000, e-mail: [romankrava1985@ukr.net](mailto:romankrava1985@ukr.net), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9482-2309>.

**Avdosiev Yuriy**, MD Ph.D., Vice-President of the International Association of Endovascular Surgeons and Interventional Radiologists of Ukraine, Head of the X-ray Surgical Department of V. T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery, Professor of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy. Professor of the Department of Oncology and Pediatric Oncology KhMAPE, 1, entrance Balakireva, Kharkiv, Ukraine, 61000; e-mail: avdosjev@ukr.net, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2677-4469>.

*For citation:*

**Kravchenko R., Avdosiev Yu.** X-RAY VASCULAR TECHNOLOGIES. TAKING INTO ACCOUNT ERRORS IN THE DIAGNOSTIC AND TREATMENT ALGORITHM OF PATIENTS WITH MEDIASTINUM TUMORS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021:43; 93–106. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-10

**РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ. АНАЛИЗ ОШИБОК  
В ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБНОМ АЛГОРИТМЕ БОЛЬНЫХ  
ОПУХОЛЯМИ СРЕДОСТЕНИЯ**

***Кравченко Р. Ю., Авдосьев Ю. В.***

---

В данной статье рассматривается проблема диагностически и лечебного подхода к больным с новообразованиями средостения.

Цель исследования – повысить эффективность лечения больных с эпителиальными опухолями средостения путем применения внутриартериальной химиоэмболизации как неoadьювантной терапии для создания ишемии и высоких концентраций цитостатиков в опухолях в течение длительного периода времени для достижения девитализации опухолевой ткани и снижения общей токсичности цитостатиков. Объект исследования: эпителиальные опухоли вилочковой железы. Методы исследования: клинический, лабораторный, морфологический, инструментальный, статистический. Лабораторные исследования: общеклинические анализы крови, биохимические показатели (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, щелочная фосфатаза, гаммаглутаминтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, альбумин), биохимические маркеры опухолей тимуса (альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека), антитела к ацетилхолину. Общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты). Инструментальные методы обследования: компьютерная томография с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография.

Согласно анализу литературных данных можно констатировать отсутствие единой точки зрения по диагностике и выбору тактики лечения больных с эпителиальными опухолями тимуса. Гистологическая неоднородность опухолей этой анатомической области со сходством клинических проявлений и рентгенологической симптоматики требует разработки алгоритмов дифференциальной диагностики и оптимизации лечения. Кроме того, в последнее десятилетие в Украине наблюдается значительное увеличение количества опухолей средостения, особенно вилочковой железы. Учитывая преимущественно молодой возраст больных этим заболеванием и высокую степень агрессивности заболевания, проблема трансформируется в социальный уровень. Также в пересмотре нуждаются подходы к лечению данной патологии, где традиционным считается хирургическое вмешательство.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вилочковая железа, тимус, тимэктомия, эндоваскулярные технологии, риск метастазирования, инвазия опухоли, внутриартериальная химиоэмболизация, селективная химиотерапия, синдром верхней полой вены

**ІНФОРМАЦІЯ ОБ АВТОРАХ**

**Кравченко Роман Юрьевич**, аспирант кафедры онкологии и детской онкологии ХМАПО, врач хирург торакальный, хирургического торакального отделения Коммерческого неприбыльного предприятия «Черниговская областная больница» Черниговского областного совета., ул. Волковича, 25, Чернигов, Украина, 14000; e-mail: [romankrava1985@ukr.net](mailto:romankrava1985@ukr.net), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9482-2309>.

**Авдосьев Юрий Владимирович**, д. мед. н., вице-президент Международной ассоциации эндоваскулярных хирургов и интервенционных радиологов Украины, заведующий рентгенохирургическим отделением ГУ «Институт общей и неотложной хирургии имени В. Т. Зайцева», профессор кафедры хирургических заболеваний, оперативной хирургии и топографической анатомии ХНУ имени В. Н. Каразина, профессор кафедры онкологии и детской онкологии ХМАПО, въезд Балакирева, 1, Харьков, Украина, 61000; e-mail: [avdosjev@ukr.net](mailto:avdosjev@ukr.net), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2677-4469>.

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 08.10.2021*

*Прийнято до друку: 09.11.2021*

*Received: 08.10.2021*

*Accepted: 09.11.2021*

## РІДКІСНИЙ ВИД ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ГРИЖІ ЖИВОТА

*Пронін В. О., Матвєєнко М. С.*

**Резюме.** Післяопераційна грижа живота вважається найбільш частим ускладненням в абдомінальній хірургії.

**Мета.** Ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком діагностики та лікування защемленої післяопераційної контрапертурної справжньої грижі живота на тлі закритої травми живота.

**Матеріали і методи дослідження.** Наводимо клінічний випадок власного спостереження за перебігом, діагностикою та лікуванням защемленої післяопераційної контрапертурної справжньої грижі живота з некрозом петлі тонкої кишки і некрозом пасма великого сальника, гострою странгуляційною тонкокишковою непрохідністю, загальним серозно-фібринозним перитонітом, спайковою хворобою очеревини 2 ст. у пацієнтки з закритою травмою живота.

**Результати.** В роботі представлені дані щодо обстеження та лікування пацієнтки із закритою травмою живота. З анамнестичних даних встановлено, що 39 років тому проведена холецистоектомія. Враховуючи скарги хворої, анамнез хвороби, дані фізикального обстеження, наявні на час огляду результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, встановлено попередній діагноз: закрита травма живота, перитоніт. Інтраопераційно встановлено випадок істинної післяопераційної грижі живота рідкісної локалізації – контрапертурної грижі. Клінічний інтерес представляє не тільки рідкість виникнення даної патології, а й анамнез захворювання, діагностичний пошук, клінічна картина і лікувальна тактика.

**Висновки.** В даному випадку, вірогідно, хвора була носієм грижі довгі роки, а травма лише спровокувала защемлення. Хвора пізно звернулася за медичною допомогою, в результаті чого діагноз перитоніту не викликав сумніву, що дозволило швидко прийняти рішення про необхідність оперативного лікування. В іншому випадку ймовірність тактичної помилки не виключена. Вважаємо, що представлений випадок є цікавим: завжди слід пам'ятати про можливу хірургічну патологію на тлі закритої травми живота.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** контрапертурна грижа живота, перитоніт, гостра кишкова непрохідність, лікування

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Пронін Василь Олександрович**, к.мед.н., лікар-хірург КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова» ХМР, доцент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії медичного факультету, ХНУ імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5170> e-mail: [vapronin69@gmail.com](mailto:vapronin69@gmail.com)

**Матвєєнко Марія Сергіївна**, к.мед.н., асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії медичного факультету, ХНУ імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: [maria.matvieienko@karazin.ua](mailto:maria.matvieienko@karazin.ua)

*Для цитування:*

**Пронін ВО, Матвєєнко МС.** РІДКІСНИЙ ВИД ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ГРИЖІ ЖИВОТА. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43: 107–114. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-11

### ВСТУП

Післяопераційна грижа живота (ПГЖ) вважається найбільш частим ускладненням в абдомінальній хірургії. Показники поширеності ПГЖ згідно з даними низки досліджень суттєво відрізняються й становлять 10–32 % від загальної кількості гриж живота і посідають друге місце після пахвинних гриж [1, 2]. Сьогодні виділяють кілька факторів, що пояснюють

варіабельність частоти ПГЖ: вік, ожиріння, стать, аневризма черевної аорти та попередні операції на черевній порожнині [1, 3]. Серед інших пов'язаних факторів виділяють: первинне закриття фасції кетгутом, стояння дренажної трубки в місці формування грижі, раннє розходження рани, анемію, імуносупресивну терапію, недоїдання, цукровий діабет, жовтяницю та азотемію, на мікроскопічному рівні – порушення метаболізму колагену [3, 4].

Серед неймовірної кількості варіантів локалізації післяопераційних гриж живота особливе місце займають грижі в місцях встановлення післяопераційних дренажів – так звані «контрапертурні грижі» або «троакальні грижі» [5, 6, 7]. Відповідно до даних ряду авторів частота їх виникнення становить до 9 % [8, 9]. Перш за все, це обумовлено як рідкісною локалізацією, так і невеликими розмірами. Діагностика даних різновидів гриж вважається утрудненою у зв'язку з низькою доступністю до пальпації, особливо у хворих із підвищеною масою тіла та ожирінням [10, 11].

Отже, ПГЖ вважається серйозною хірургічною проблемою, оскільки дана патологія має виражену тенденцію до збільшення та часто важко піддається відновленню і, зазвичай, супроводжується серйозними супутніми захворюваннями. Це дуже поширена проблема в сучасній рутинній практиці загального хірурга, яка пов'язана зі значними рівнем захворюваності і навіть смертністю [3]. Питання своєчасної діагностики і лікування залишаються відкритими та актуальними.

## **МЕТА**

Ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком діагностики та лікування защемленої післяопераційної контрапертурної справжньої грижі живота на тлі закритої травми живота.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Наводимо клінічний випадок власного спостереження за клінічним перебігом, діагностикою та лікуванням защемленої післяопераційної контрапертурної справжньої грижі живота з некрозом петлі тонкої кишки і некрозом пасма великого сальника, гострою странгуляційною тонкокишковою непрохідністю, загальним серозно-фібринозний перитонітом, спайковою хворобою очеревини 2 ст. у пацієнтки з закритою травмою живота.

Пацієнтка надала письмову інформовану згоду на опублікування цього матеріалу (в т.ч. фотографій) у медичних журналах (включаючи їх електронні версії).

## **РЕЗУЛЬТАТИ**

Пацієнтка, жінка 74 років (історія хвороби № 11369/21), пенсіонерка,

госпіталізована до КНП «МКЛШНМД ім. проф. О. І. Мещанінова» ХМР в ургентному порядку зі скаргами на постійний біль в животі, блювоту, затримку відходження газів. Дані скарги виникли три дні тому, після падіння з висоти власного зросту й удару животом. При надходженні пацієнтка притомна, вітальні функції компенсовані (АТ – 130/80 ммНг, ЧСС – 92/хв, ЧД – 17/хв, SpO<sub>2</sub> – 97 %). Живіт дещо піддутий, болючий у всіх відділах. По правому фланку пальпується болюче пухлиноподібне утворення без чітких меж розмірами 10×8 см. Симптоми подразнення очеревини позитивні у всіх відділах живота. За даними клінічного аналізу крові – лейкоцитоз (14×10<sup>9</sup>/л). На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини візуалізуються поодинокі горизонтальні рівні рідини в тонкій кишці. УЗД черевної порожнини виявила вільну рідину поміж петлями кишківника і в порожнині малого тазу, «маятникоподібний» рух вмісту розширених петель тонкої кишки.

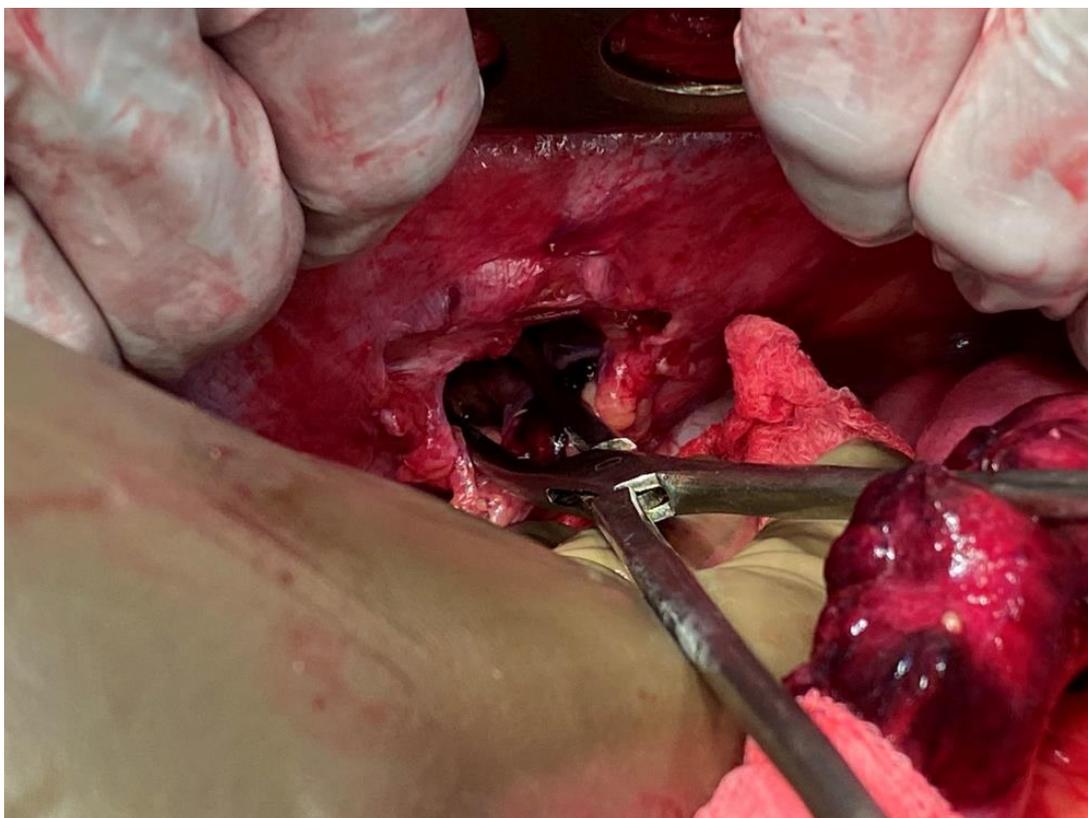
В анамнезі у хворої холецистектомія 39 років тому (на передній черевній стінці рубець довжиною 25 см по серединній лінії і рубець довжиною 2 см в правому підребер'ї), ішемічна хвороба серця.

Враховуючи скарги хворої, анамнез хвороби, результати фізикального обстеження, наявні на час огляду результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, встановлено попередній діагноз: закрыта травма живота, перитоніт.

Показанням до хірургічного лікування визначено перитоніт. В ургентному порядку хворій проведено операцію – серединну лапаротомію з видаленням старого післяопераційного рубця. Вхід в черевну порожнину утруднений обширним спайковим процесом, який локалізований в серединних відділах і в підпечінковому просторі. У черевній порожнині серозно-фібринозний випіт в кількості 600 мл. Проксимальні відділи тонкої кишки розширені до 4 см в діаметрі, стінка набрякла, в просвіті рідина і газ. Дистальні відділи тонкої кишки спалі. При розділі зрощень виявлено, що петля тонкої кишки на відстані 80 см від ілеоцекального кута і пасмо великого сальника щільно стиснуті в контрапертурі в правому підребер'ї. Для звільнення стислих органів пошарово розсічені шари передньої стінки живота і

зрощення цих органів з очервиною. Витягнуто 10 см некротизованої тонкої кишки і пасмо великого сальника. Дана знахідка розцінена як защемлена післяопераційна грижа, грижеві ворота (близько 2 см в діаметрі) якої були утворені

дренажним каналом (L1W1R0 за класифікацією EHS-2014). Грижева порожнина 8×6 см, вислана очервиною, розташована в підшкірній жировій клітковині (рис. 1).



**Рис. 1. Грижеві ворота контрапертурної грижі живота (вигляд зсередини, у грижеві ворота вставлений корнцанг), на передньому плані некротизована ділянка тонкої кишки.**

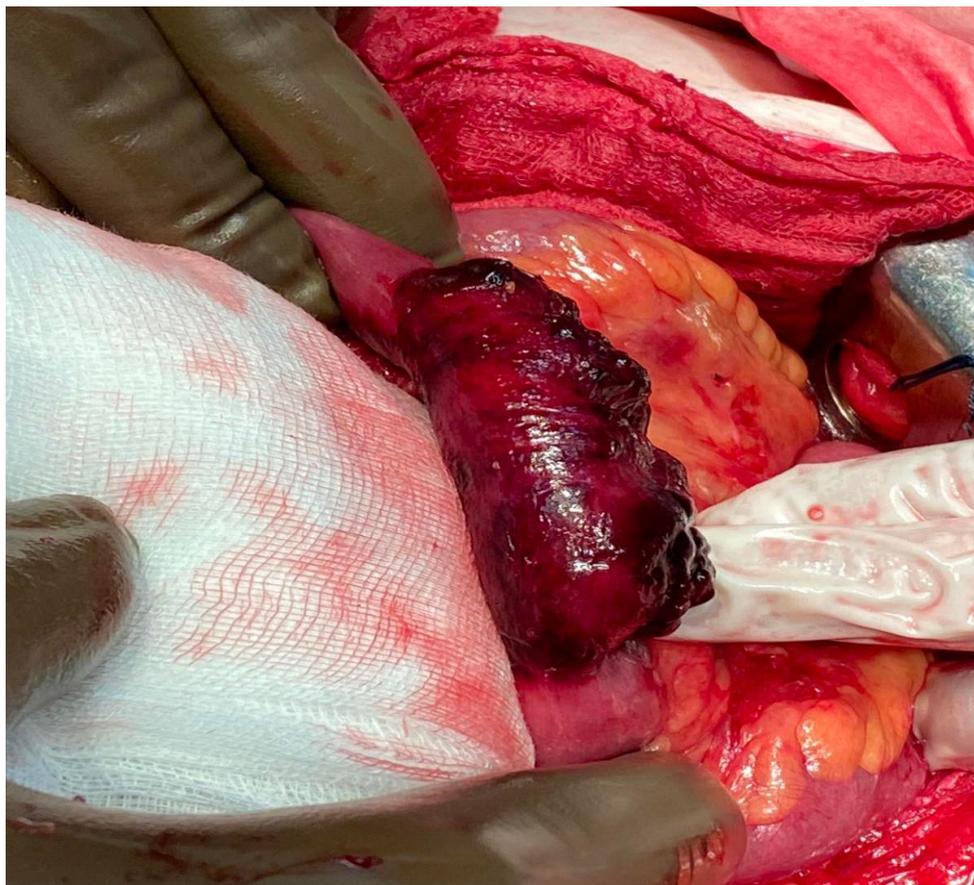
**Fig. 1. Hernial gates of a contrapertural hernia of the abdomen (view from the inside, a forceps is inserted into the hernial gates), in the foreground is a necrotic area of the small intestine.**

Під час операції проведено: резекція некротизованої ділянки великого сальника, резекція некротизованої ділянки тонкої кишки з накладенням тонко-тонкокишкового анастомозу бік-в-бік, ліквідація грижевого мішка й ушивання грижевих воріт, трансназальна інтубація тонкої кишки (зонд заведений за лінію анастомозу), санація і дронування черевної порожнини (рис. 2).

Діагноз: Защемлена післяопераційна контрапертурна справжня грижа живота з

некрозом петлі тонкої кишки і некрозом пасма великого сальника, гостра странгуляційна тонкокишкова непрохідність, загальний серозно-фібринозний перитоніт, спайкова хвороба очеревини 2 ст.

Післяопераційний період протікав без ускладнень. Трансназальний зонд і дренажі з черевної порожнини видалені в звичайні терміни. Рана загоїлася первинним натягом. Хвора виписана в задовільному стані на 14 добу.



**Рис. 2.** Некротизована ділянка тонкої кишки.

**Fig. 2.** The necrotic area of the small intestine.

## **ОБГОВОРЕННЯ**

Наведене спостереження демонструє рідкісний випадок післяопераційної контрапертурної грижі живота яка формувалась впродовж доволі великого проміжку часу у місці розрізу черевної порожнини при встановленні дренажу під час виконання холецистектомії. Серед факторів ризику виникнення ПГЖ можна зазначити жіночу стать, похилий вік, в анамнезі оперативне втручання на черевній порожнині зі стоянням дренажної трубки в місці формування грижі, а фактором защемлення – закрита травма живота.

Сьогодні діагностика ПГЖ залишається складною, оскільки немає об'єктивного золотого стандарту. Провідним діагностичним чинником защемленої ПГЖ вважається клінічна картина, але в пацієнтів з ожирінням III–IV ступеня з багатокамерними грижами, які не можна вправити, клінічна картина защемлення не завжди переконлива, що часто стає

причиною пізньої госпіталізації та затримки хірургічного втручання, а також змушує вживати додаткових діагностичних заходів для уточнення діагнозу й визначення показань до екстреної операції [10]. Екстрене мультidetекторне КТ-сканування може допомогти в ранній діагностиці та визначенні подальшої хірургічної тактики ведення таких хворих, а отже, оптимізувати результати лікування [11]. Вважається доцільним широке застосування УЗД та ендовідеохірургічних методів діагностики особливостей перебігу захворювання, що може оптимізувати хірургічну тактику, призводить до зменшення частоти ускладнень і летальних випадків, особливо у хворих із високим операційним ризиком [10]. Потрібно пам'ятати, що численні дослідження повідомляють про значні розбіжності між результатами КТ-сканування та фізикальним оглядом та між КТ-скануванням та результатами УЗД [1, 9].

Серед причин незадовільних результатів лікування защемлених ПГЖ розрізняють: вік

хворих і наявність супутніх захворювань, що зумовлюють високу післяопераційну летальність при защемлених вентральних грижах: 1,5–8,0 % у пацієнтів віком до 60 років, 10–30 % в осіб похилого та старечого віку; пізня госпіталізація у стаціонар – летальність у разі виконання втручання в перші 6 годин після защемлення становить 1,1–2,8 %, а через 24 години – 8,2–16,0 %; защемлення порожнистого органа (16–21 %), що призводить до гострої кишкової непрохідності, а в низці випадків – до некрозу ділянки кишки (12–18 %) із розвитком перитоніту, що обтяжує стан хворого й обмежує вибір способу герніопластики; внутрішньочеревна гіпертензія, що є однією з причин розвитку синдрому поліорганної недостатності у хворих із защемленими

вентральними грижами; великі та гігантські розміри грижового дефекту в коморбідно складних хворих [10, 12, 13].

## ВИСНОВКИ

В даному випадку, вірогідно, хвора була носієм грижі довгі роки, а травма (падіння з висоти росту) лише спровокувала защемлення. Хвора запізно звернулася за медичною допомогою, в результаті чого картина перитоніту була очевидною, що дозволило швидко прийняти рішення про необхідність оперативного лікування. В іншому випадку, ймовірність тактичної помилки не виключена. Вважаємо даний випадок цікавим: завжди слід пам'ятати про можливу хірургічну патологію на тлі закритої травми живота.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Kroese LF, Sneiders D, Kleinrensink GJ. et al. Comparing different modalities for the diagnosis of incisional hernia: a systematic review. *Hernia*. 2018; 22: 229–242. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1725-5>
2. Піотрович СМ, Васильчук ОВ, Андрієць ВС. Базові принципи хірургічного лікування рецидиву післяопераційної грижі живота після алопластики. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука*. 2021; 1: 72–76. Doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.1.11959>
3. Hari Krishnan CP, Vakayil HJ. Prospective and retrospective study of incisional hernias in a tertiary care hospital. *Int Surg J*. 2017; 4: 2670–76. Doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20173185>
4. Henriksen NA, Jensen KK, Jorgensen LN. The Biology of Hernia Formation. In: Hope W, Cobb W, Adrales G, editor. *Textbook of Hernia*. Springer, Cham. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4_1)
5. Егнев ВН, Лядов КВ, Воскресенский ПК. Атлас оперативной хирургии грыж. М: Медпрактика-М; 2003. 230 с.
6. Bender E, Sell H. Small bowel obstruction after laparoscopic cholecystectomy as a result of a Maydl's herniation of the small bowel through a trocar site. *Surgery*. 1996 Apr; 119 (4): 480. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(96\)80152-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(96)80152-8). PMID: 8644017
7. Howard R, Thompson M, Fan Z, Englesbe M, Dimick JB, Telem DA. Costs Associated With Modifiable Risk Factors in Ventral and Incisional Hernia Repair. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (11): e1916330. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16330>
8. Köckerling F. Recurrent Incisional Hernia Repair-An Overview. *Front Surg*. 2019 May 14; 6: 26. Doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00026>. PMID: 31139632; PMCID: PMC6527885.
9. Liang MK, Holihan JL, Itani K, Alawadi ZM, Gonzalez JR, Askenasy EP, Ballecer C. Ventral Hernia Management: Expert Consensus Guided by Systematic Review. *Ann Surg*. 2017 Jan; 265 (1): 80–89. Doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001701>. PMID: 28009730.
10. Слонецький Б.І., Тутченко М.І., Вербицький І.В., Коцюбенко В.О. Сучасні тенденції діагностико-лікувальної тактики в пацієнтів із защемленими вентральними грижами. *Запорозький медичинський журнал*. 2021; 23: 583–589. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.232565>
11. Mnari W, Hmida B, Maatouk M, Zrig A, Golli M. Strangulated obturator hernia: a case report with literature review. *Pan Afr Med J*. 2019 Mar 26; 32: 144. Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.144.14846>. PMID: 31303916; PMCID: PMC6607289.
12. Bakker WJ, Aufenacker TJ, Boschman JS, Burgmans JPI. Lightweight mesh is recommended in open inguinal (Lichtenstein) hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2020 Mar; 167 (3): 581–589. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.021>. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672519.
13. Saito T, Fukami Y, Uchino T, Kurahashi S, Matsumura T, Osawa T, Arikawa T, et al. Preliminary results of robotic inguinal hernia repair following its introduction in a single-center trial. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020 Jun 4; 4 (4): 441–447. Doi: <https://doi.org/10.1002/ags3.12341>. PMID: 32724888; PMCID: PMC7382428.



## REFERENCES

1. Kroese LF, Sneyders D, Kleinrensink GJ. et al. Comparing different modalities for the diagnosis of incisional hernia: a systematic review. *Hernia*. 2018; 22: 229–242. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10029-017-1725-5>
2. Piotrovich SM, Vasilchuk OV, Andriiets VS. Basic principles of surgical treatment of recurrence of postoperative abdominal hernia after alloplasty. *Hospital Surgery. Journal named by L.Ya. Kovalchuk* [Internet]. 2021 Apr. 30; (1): 72–6. Doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2021.1.11959> [in Ukraine]
3. Harikrishnan CP, Vakayil HJ. Prospective and retrospective study of incisional hernias in a tertiary care hospital. *Int Surg J*. 2017; 4: 2670–76. Doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2349-2902.isj20173185>
4. Henriksen NA, Jensen KK, Jorgensen LN. The Biology of Hernia Formation. In: Hope W, Cobb W, Adrales G, editor. *Textbook of Hernia*. Springer, Cham. Doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-43045-4_1)
5. Egiev VN, Lyadov KV, Voskresenskii PK. *Atlas operativnoi khirurgii gryzh*. M: Medpraktika-M; 2003. 230 s. [in Russian]
6. Bender E, Sell H. Small bowel obstruction after laparoscopic cholecystectomy as a result of a Maydl's herniation of the small bowel through a trocar site. *Surgery*. 1996 Apr; 119 (4): 480. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(96\)80152-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(96)80152-8). PMID: 8644017
7. Howard R, Thompson M, Fan Z, Englesbe M, Dimick JB, Telem DA. Costs Associated With Modifiable Risk Factors in Ventral and Incisional Hernia Repair. *JAMA Netw Open*. 2019; 2 (11): e1916330. Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16330>
8. Köckerling F. Recurrent Incisional Hernia Repair-An Overview. *Front Surg*. 2019 May 14; 6: 26. Doi: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00026>. PMID: 31139632; PMCID: PMC6527885.
9. Liang MK, Holihan JL, Itani K, Alawadi ZM, Gonzalez JR, Askenasy EP, Ballecer C. Ventral Hernia Management: Expert Consensus Guided by Systematic Review. *Ann Surg*. 2017 Jan; 265 (1): 80–89. Doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001701>. PMID: 28009730.
10. Slonetskyi BI, Tutchenko MI, Verbytskyi IV, Kotsiubenko VO. Current trends in diagnostic and treatment tactics in patients with strangulated ventral hernias. *Zaporozhye medical journal*. 2021; 23 (4), 583–589. Doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.4.232565>. [in Ukraine]
11. Mnari W, Hmida B, Maatouk M, Zrig A, Golli M. Strangulated obturator hernia: a case report with literature review. *Pan Afr Med J*. 2019 Mar 26; 32: 144. Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.144.14846>. PMID: 31303916; PMCID: PMC6607289
12. Bakker WJ, Aufenacker TJ, Boschman JS, Burgmans JPJ. Lightweight mesh is recommended in open inguinal (Lichtenstein) hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Surgery*. 2020 Mar; 167 (3): 581–589. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.08.021>. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31672519
13. Saito T, Fukami Y, Uchino T, Kurahashi S, Matsumura T, Osawa T, Arikawa T, et al. Preliminary results of robotic inguinal hernia repair following its introduction in a single-center trial. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020 Jun 4; 4 (4): 441–447. Doi: <https://doi.org/10.1002/ags3.12341>. PMID: 32724888; PMCID: PMC7382428

### A RARE TYPE OF POSTOPERATIVE ABDOMINAL HERNIATION

*Pronin V. A., Matvieienko M. S.*

---

**Resume.** Postoperative abdominal hernia is considered the most common complication in abdominal surgery.

**Aim.** To acquaint medical practitioners with the clinical case of diagnosis and treatment of impaired postoperative contraperture true abdominal hernia on the background of a closed abdominal injury.

**Materials and methods.** We present a clinical case of our own observation of the clinical course, diagnosis and treatment of impaired postoperative contraperture true abdominal hernia with necrosis of the loop of the small intestine and necrosis of the large omentum, acute strangulation small intestinal obstruction, general serous-fibrinous peritonitis, adhesive peritoneal disease of the 2<sup>nd</sup> degree at patient with closed abdominal trauma.

**Results.** The patient with a closed abdominal injury, the results of the examination and treatment of which are given in the article, in the anamnesis - cholecystectomy 39 years ago. The preliminary diagnosis: closed abdominal trauma, peritonitis. Intraoperatively, a case of true postoperative abdominal hernia of rare localization - contraperture hernia. It was taking into account the patient's complaints, medical history, results of physical examination, the results of laboratory and instrumental methods of research available at the time

of examination. The clinical interest is not only the rarity of the birth of this pathology, but also the history of the disease, diagnostic search, clinical picture and treatment tactic.

**Conclusions.** In this case, the patient was probably a hernia carrier for many years, and the injury only provoked the infringement. The patient sought medical help late, as result of which the picture of peritonitis was obvious. This made it possible to quickly decide on the need for surgical treatment. Otherwise, the likelihood of a tactical error is not excluded. We believe this case is interesting because one should always remember about the possible surgical pathology against the background of a closed abdominal trauma.

**KEY WORDS:** contraperture postoperative abdominal hernia, peritonitis, acute intestinal obstruction, treatment

#### **INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Pronin Vasyl**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy. V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5170>, e-mail: [vapronin69@gmail.com](mailto:vapronin69@gmail.com)

**Matvieienko Mariia**, MD, PhD, assistant of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy. V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: [mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)

#### **For citation:**

**Pronin VA, Matvieienko MS.** A RARE TYPE OF POSTOPERATIVE ABDOMINAL HERNIATION. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021;43; 107–114. DOI: [10.26565/2313-6693-2021-43-11](https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-11)

### **РЕДКИЙ ВИД ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГРЫЖИ ЖИВОТА**

**Пронин В. А., Матвеевко М. С.**

---

**Резюме.** Послеоперационная грыжа живота считается наиболее частым осложнением в абдоминальной хирургии.

**Цель.** Познакомить практикующих врачей с клиническим случаем диагностики и лечения ущемленной послеоперационной контрапертурной настоящей грыжи живота на фоне закрытой травмы живота.

**Материалы и методы исследования.** Приводим клинический случай собственного наблюдения за течением, диагностикой и лечением ущемленной послеоперационной контрапертурной настоящей грыжи живота с некрозом петли тонкой кишки и некрозом пряди большого сальника, острой странгуляционной тонкокишечной непроходимостью, общим серозно-фибринозным перитонитом, спаечной болезнью брюшины 2 ст. у пациентки с закрытой травмой живота.

**Результаты.** Пациентка с закрытой травмой живота результаты обследования и лечения, которой представлены в статье, в анамнезе – холецистэктомия 39 лет назад. Учитывая жалобы больной, анамнез болезни, результаты физикального обследования, осмотра результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, установлен предварительный диагноз: закрытая травма живота, перитонит. Интраоперационно подтвержден случай истинной послеоперационной грыжи живота редкой локализации – контрапертурной грыжи. Клинический интерес представляет не только редкость рождения данной патологии, но и анамнез заболевания, диагностический поиск, клиническая картина и лечебная тактика.

**Выводы.** В данном случае, вероятно, больная была носителем грыжи долгие годы, а травма только спровоцировала ущемление. Больная поздно обратилась за медицинской помощью, в результате чего диагноз перитонита не вызывал сомнений, что позволило быстро принять решение о необходимости оперативного лечения. В противном случае вероятность тактической ошибки не исключена. Полагаем данный случай интересным: всегда следует помнить о возможной хирургической патологии на фоне закрытой травмы живота.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** контрапертурная послеоперационная грыжа живота, перитонит, острая кишечная непроходимость, лечение

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Пронин Василий Александрович**, к.мед.н., доцент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7151-5170>, e-mail: [vapronin69@gmail.com](mailto:vapronin69@gmail.com)

**Матвеевко Мария Сергеевна**, к.мед.н., ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022; ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: [mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 08.10.2021*

*Прийнято до друку: 09.11.2021*

*Received: 08.10.2021*

*Accepted: 09.11.2021*

## REVIEW

УДК 616.72-002:611.728.2

DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-12

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННОГО СУГЛОБА

*Колесніченко В. А., Голка Г. Г., Ханик Т. Я., Веклич В. М.*

**Вступ.** Остеоартроз колінного суглоба – прогресуюче невиліковне захворювання, яке у разі важкого перебігу на пізній стадії призводить до тотального ендопротезування суглоба. Останнім часом фахівці переключили свою увагу на профілактику та лікування на ранній стадії остеоартрозу, в зв'язку з чим важливо розуміти поширеність, частоту і модифіковані фактори ризику остеоартрозу колінного суглоба.

**Мета** – дослідити закономірності захворюваності і поширення остеоартрозу колінного суглоба на основі наукового аналізу релевантних сучасних літературних джерел.

**Матеріали та методи.** Матеріал дослідження – наукові статті в базі даних MEDLINE за період 2016–2020 рр., що відображають епідеміологічні показники остеоартрозу колінного суглоба, та додатковий пошук статей із бібліографічних списків відібраних джерел літератури. Методи дослідження – систематичний огляд релевантних джерел літератури.

**Результати.** Остеоартроз колінного суглоба – одно з найпоширеніших захворювань кістково-м'язової системи. Частота остеоартрозу неухильно збільшується з віком, підвищеною масою тіла людини. Прогресуючий характер перебігу захворювання, наявність стійкого болю призводять до обмеження функціональних можливостей та зниження працездатності; такі хворі в ряді випадків потребують хірургічного лікування, спрямованого на заміну скомпрометованого суглоба, що потребує значних економічних витрат, медичної реабілітації та соціальної реадaptaції пацієнтів і є важким тягарем як для самого хворого, так і для суспільства в цілому. Характерна для остеоартрозу колінного суглоба відсутність кореляції між клінічною симптоматикою та рентгенологічними ознаками обумовлює низьку доступність ортопедичної допомоги: більше 30 % хворих з вперше встановленим діагнозом мають виражену стадію захворювання, а в ряді випадків патологія діагностується лише у зв'язку з проявом ускладнення; діагноз остеоартрозу через великий відсоток безболісного розвитку захворювання (40 %) встановлюється часто на термінальних стадіях. Все це свідчить про необхідність подальших досліджень різних чинників, що впливають на частоту, поширеність, економічний та соціальний тягар остеоартрозу колінного суглоба.

**Висновки.** Остеоартроз колінного суглоба характеризується високою захворюваністю, що зростає з віком, прогресуючим перебігом, обмеженням функціональних можливостей. Лікування таких хворих потребує значних економічних витрат суспільства. Значне зростання поширеності остеоартрозу колінного суглоба фахівці пов'язують певною мірою зі збільшенням тривалості життя та ожирінням, що супроводжується дією надлишкових навантажень на суглоб з вираженими інволютивними та дегенеративними змінами. Однак існують і деякі інші чинники, що впливають на розвиток остеоартрозу (стать, етнічна приналежність, депресивні стани, характер навантажень тощо). Частота і характер впливу таких чинників потребують подальших досліджень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** остеоартроз, колінний суглоб, епідеміологія

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Колесніченко Віра Анатоліївна**, д. мед. н., старший науковий співробітник, професор кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна; адреса: майдан Свободи, 6, Харків; Україна, 61022; e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0003-0503-9732

**Голка Григорій Григорович**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: g.golka1958@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3741-8924

**Ханик Тарас Ярославович**, аспірант кафедри травматології та ортопедії, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, Харків, Україна, 61022; e-mail: taras.hanyk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1656-6239

**Веклич Віктор Миколайович**, асистент кафедри хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022; e-mail: veclich@ukr.net, ORCID ID: 0000-0001-5073-2793

*Для цитування:*

**Колесніченко В.А., Голка Г.Г., Ханик Т.Я., Векліч ВМ.** ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ КОЛІННОГО СУГЛОБА. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021;43: 115–126. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-12

## **ВСТУП**

Остеоартроз (ОА) – найбільш поширене захворювання суглобів, що супроводжується хронічним болем, різними ступенями функціонального обмеження, достатньо високим рівнем інвалідності, зниженням якості життя в США [1] та інших розвинених країнах [2, 3]. На остеоартроз колінного суглоба припадає більш ніж 80 % загального тягаря хвороб [4]; це захворювання зустрічається у 3,8 % загальної популяції [5]; вражає не менш ніж 19 % дорослих американців віком 45 років і старіше [6].

На сьогодні існує значна кількість доказів щодо безпосереднього зв'язку остеоартрозу колінного суглоба зі спадковою схильністю, ожирінням, старінням [7, 8], механічним навантаженням [9] і запаленням [10], однак увесь ланцюжок ланок патогенезу та причини значної розповсюдженості ОА остаточно не з'ясовані. Відсутність чітких уявлень про фактори, що ініціюють початок або загострення захворювання, перешкоджає зусиллям щодо профілактики й ефективному лікуванню остеоартрозу колінного суглоба.

У сучасних дослідженнях основними чинниками, що сприяють достатньо швидкому розповсюдженню ОА колінного суглоба, розглядаються зростання тривалості життя та «епідемія» ожиріння [11–13]. Старіння населення супроводжується зростанням кумулятивних ушкоджень тканин скомпрометованих суглобів в умовах прогресування інволютивних змін у кістково-м'язовій системі, що призводить до зростання дегенерації колінного суглоба з віком [14, 15]. У осіб з високим індексом маси тіла (ІМТ) спостерігаються комбіновані ефекти переважання суглобів нижніх кінцівок та запалення, спричиненого дисліпідемією [16]. Питання щодо наявності зв'язку між збільшенням тривалості життя, підвищення ІМТ, з одного боку, та високим поточним рівнем ОА колінного суглоба є мало дослідженим, але таке

припущення стало причиною розповсюдженості думки, що значна поширеність хвороби практично не піддається профілактиці, оскільки і старіння невиліковне, і з епідемією ожиріння важко впоратися [17, 18].

ОА колінного суглоба – прогресуюче невиліковне захворювання, яке у разі важкого перебігу на пізній стадії призводить до тотального ендопротезування суглоба. Ця високотехнологічна операція потребує значних економічних витрат [8, 19] та медико-соціальної адаптації [20, 21] і має певну кількість післяопераційних ускладнень та несприятливих результатів [22, 23]. Останнім часом фахівці переключили свою увагу на профілактику та лікування на ранній стадії захворювання [2, 24, 25]. Відповідно до цього, важливо розуміти поширеність, частоту і модифіковані фактори ризику ОА колінного суглоба, для забезпечення ефективних профілактичних стратегій.

## **МЕТА**

Мета дослідження – дослідити закономірності захворюваності і поширення остеоартрозу колінного суглоба на основі наукового аналізу релевантних сучасних літературних джерел.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Матеріал дослідження – наукові статті, що відображають епідеміологічні показники остеоартрозу колінного суглоба.

Пошук літератури проведено в базі даних MEDLINE за період 2016–2020 рр. з використанням медичних предметних рубрик і ключових слів «поширеність (частота) остеоартрозу колінного суглоба», «поширеність (частота) артрозу колінного суглоба», «поширеність (частота) остеоартриту колінного суглоба», «епідеміологія остеоартрозу колінного суглоба», «epidemiology of the knee joint osteoarthritis», «prevalence of the knee joint osteoarthritis». Також було проведено

додатковий пошук статей із бібліографічних списків відібраних джерел літератури.

Критерії включення: поширеність та економічний тягар остеоартрозу колінного суглоба, захворюваність за віком, статтю, вплив хвороби на пацієнта.

Критерії виключення: фактори ризику, патогенез та лікування остеоартрозу колінного суглоба.

Методи дослідження – систематичний огляд релевантних джерел літератури.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Дефініція

Дотепер не існує загальноприйнятого визначення остеоартрозу колінного суглоба, що призводить до певних розбіжностей у визначенні показників епідеміології, факторів етіології та патогенезу та протоколів обстеження та лікування даної категорії пацієнтів. За клінічними настановами, що розроблені асоціаціями ревматологів та ортопедів-травматологів України, остеоартроз – це метаболічно активний, динамічний процес, який залучає всі тканини суглоба (хрящі, кістки, синовіальну оболонку/капсулу, зв'язки і м'язи). Основні патологічні зміни включають локалізовану втрату суглобового (гіалінового) хряща та зміну прилеглої кістки з утворенням нової кістки (остеофіту) на краях суглоба [26]. Згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я 10-го перегляду ОА входить до розділу M.15–M.19. У цьому блоці термін «остеоартрит» використовують як синонім термінів «артроз» та «остеоартроз».

Остеоартроз розглядається як поширене прогресуюче захворювання суглобів, що складається з багатьох чинників [2, 3–6], які включають фактори, що модифікуються (ожиріння, травми коліна) і немодифіковані (вік, стать) [25, 27].

Відзначається і деяка плутанина в термінології, пов'язана з назвою самого захворювання. На сьогодні існує більше 20 назв даної хвороби, які застосовуються у літературних джерелах різних країн з різною частотою. Деякими з них є:

- деформуючий артрит;
- деформуючий артроз;
- остеоартроз;
- деформуюча артропатія;
- хронічний дегенеративний остеоартроз;
- дегенеративний артрит;
- дегенеративна хвороба суглоба;
- дегенеративний гіпертрофічний хондроостеоартрит;
- сенільний гіпертрофічний артрит;
- остеохондрит;
- прогресуючий сухий остеоартрит [28].

### Поширеність та захворюваність

Остеоартроз є найпоширенішою формою захворювань суглобів через збільшення тривалості життя та індексу маси тіла [12, 17, 27]. Клінічна симптоматика остеоартрозу тазостегнового та колінного суглобів відмічається у 242 мільйони людей у всьому світі [29]. За даними С. Айюнг з співавт., глобальна поширеність даного захворювання досягає 16 0 %, а частота – 203 на 10 000 людина-років [95 % довірчий інтервал (ДІ), 106–331] [30]. ОА колінного суглоба становить майже чотири п'ятих тягара остеоартрозу у загальній популяції [4] і вражає 32,5 мільйонів дорослих США [31].

Цікаве дослідження провели американські фахівці I. J. Wallacea з співавт. на основі історичних та еволюційних даних. Вони проаналізували довгострокові тенденції поширеності ОА колінного суглоба в Сполучених Штатах, використовуючи скелети людей у віці  $\geq 50$  років, чий ІМТ на момент смерті був задокументований і які жили під час ранньої індустріальної ери (1800-ті – початок 1900-х років;  $n = 1581$ ) та у сучасну постіндустріальну епоху (кінець 1900-х – початок 2000-х років;  $n = 819$ ). ОА колінних суглобів серед осіб такого ж віку ( $\geq 50$  років) також оцінювався на археологічно отриманих скелетах доісторичних мисливців-збирачів і ранніх землеробів (6000–300 років до н. е.;  $n = 176$ ). Діагноз ОА був верифікований на основі стану кісток колінного суглоба, що зчленовувалися (наявності ділянок з «поліруванням» субхондральної кістки як реакції, що виникає при контакті кістки з кісткою на ділянках, підданих поширеній ерозії хряща). Було виявлено, що

поширеність ОА колінного суглоба становила 16 % серед постіндустріальної вибірки, але лише 6 % і 8 % серед ранніх промислових і доісторичних зразків відповідно. Поширеність ОА колінного суглоба була в 2,1 рази вищою (95 % ДІ, 1,5–3,1) у постіндустріальній вибірці порівняно з ранньою промисловою вибіркою. За результатами аналізу таких змінних чинників, що впливають на розвиток ОА, як вік, коливання ІМТ, мінеральна щільність кісткової тканини, було встановлено, що збільшення тривалості життя та ожиріння недостатні для пояснення приблизного подвоєння поширеності ОА колінного суглоба, яке відбулося в Сполучених Штатах з середини 20-го століття. Базуючись на цих результатах, автори прийшли до висновку, що ОА колінного суглоба можна запобігти легше, ніж прийнято вважати, але для розробки стратегії профілактики знадобяться дослідження додаткових незалежних факторів ризику, які або виникли, або посилюються в постіндустріальну еру [32].

Поширеність ОА колінного суглоба негативно пов'язана з рівнем освіти [30, 33, 34]. Така ситуація може пояснюватися тим, що люди з нижчим рівнем освіти часто займаються тяжкою фізичною працею або мало знають про профілактику ОА колінного суглоба [30]. Ці ж автори [30] не виявили статистично значущої різниці у поширеності ОА колінних суглобів між сільськими та міськими районами (ОР 097, 95 % ДІ, 074–128,  $p = 084$ ).

В Україні середній багаторічний показник поширеності деформуючого артрозу становив  $1836,23 \pm 229,19$  на 100 000 населення, за період 2014–2017 років –  $1770,96 \pm 32,56$  відповідно, тенденція до зростання тривала протягом 1993–2013 років. Середній багаторічний показник захворюваності на деформуючий артроз протягом 1993–2014 років становив  $266,15 \pm 11,73$  випадків на 100 000 населення, за період 2014–2017 років –  $229,84 \pm 5,60$  випадків на 100 000 населення. Після 2015 року зареєстроване незначне зниження показників захворюваності та поширеності. Поширеність деформуючого артрозу в 2001 році перевищувала захворюваність у 5,66 рази, а в 2017 – у 7,80 разів, при цьому розрив

між показниками постійно збільшувався, відбувалось накопичення хронічної патології в популяції [35].

Захворюваність на ОА колінного суглоба у Великій Британії склала 315 на 10 000 людино-років (95 % ДІ, 42–824); у США – 130 на 10 000 людино-років (95 % ДІ, 59–228) [30]. Різні методики вимірювання захворюваності в нашій країні та у західних країнах не дають змогу порівняти ці показники, що утруднює розробку універсальних профілактичних та, певною мірою, лікувальних заходів, а також оцінку їхньої ефективності.

### ***Економічний та соціальний тягар ОА***

Значна поширеність ОА проявляється у величезних соціальних та особистих витратах. Загальний економічний тягар, пов'язаний з ОА у США, оцінюється в 136,8 млрд. доларів на рік. Ця цифра збільшилася більше, ніж удвічі за останнє десятиліття. На перспективу щорічна економічна вартість ОА перевершує наслідки хвороб, пов'язаних з курінням, раком та діабетом. Прямі медичні витрати на лікування пацієнтів з ОА колінного суглоба досягають 65 мільярдів доларів на рік [31]. За вартістю лікування ОА був другим захворюванням у лікарнях США у 2013 році [36]. Щороку через ОА виконується близько 1 мільйона операцій по заміні колінних та тазостегнових суглобів [37].

Загальні втрати заробітної плати через ОА склали 164 мільярди доларів у 2013 році, тобто заробітна плата у дорослого з ОА була на 4040 доларів менше, ніж у працівників без ураження колінних суглобів [36]. Невиходи на роботу серед працівників з ОА в середньому на 2 дні більше на рік, ніж у працівників без даної хвороби. У останніх реєструється більш висока продуктивність на роботі порівняно з працівниками з ураженими колінними суглобами [38].

Прогули роботи через ОА колінних суглобів коштують 10,3 мільярда доларів щорічно. Через невиходи на роботу та зниження продуктивності загальні збитки у США досягають 136 мільярдів доларів, з яких непрямі збитки (тобто втрачена вигода) становлять 17 мільярдів доларів, а прямі збитки (медичні витрати) –

65 мільярдів доларів. Середні прямі збитки на особу на рік у США досягають 11000 доларів [31].

Тягар захворювань опорно-рухової системи оцінюється за наступними медико-соціальними показниками:

– DALYs (скор. від англ. «Disability-adjusted life year») – роки життя, скориговані за непрацездатністю; показник, що оцінює сумарний тягар хвороби;

– YLLs (скор. від англ. «Years of Life Lost») – очікувана (середня) кількість втрачених років життя, розраховується на основі очікуваної тривалості життя в момент смерті;

– YLDs (скор. від англ. «Years of Life Disability») – очікувана (середня) кількість втрачених років працездатного життя, тобто вплив непрацездатності. DALYs може бути підрахований за такою формулою:  $DALYs = YLLs + YLDs$ .

Дослідження вищевказаних показників за період з 2000 по 2015 по 183 країнам за Глобальної базою даних ВООЗ дозволило встановити, що тягар захворювань опорно-рухової системи в усьому світі, кількісно оцінений з використанням показників DALYs, збільшився з 2000 по 2015 рр., що в першу чергу пов'язано зі збільшенням YLDs. В середньому частка YLDs, викликана порушеннями в опорно-руховій системі, збільшилася з 11,8 % у 2000 р. до 13,5 % у 2015 р., внаслідок чого тягар захворювань кістково-м'язової системи став другою причиною YLDs у 2015 році (на першому місці – психічні розлади та розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин) [29].

За результатами дослідження, проведеного на основі аналізу 68781 наукових джерел з 195 країн за період 2007–2017 рр., встановлено, що загальна кількість порушень в опорно-руховій системі збільшилася і стала першою причиною YLDs серед інших захворювань і травм, включених до Глобальної бази даних ВООЗ [39]. Навантаження на кістково-м'язову систему є особливо високими у середньому віці. Найбільший внесок у підвищення YLDs пов'язаний з болем в поперековому та шийному відділах хребта, а також з клінічною симптоматикою ОА. Частка ОА становила приблизно 7,1 % загальної кількості YLDs,

що статистично значуще перевищило аналогічний показник у 2007 р. на 31,4 % (95 % ДІ, 30,7–32,1); з 1990 по 2007 рік статистично значуще зростання цього ж показника становило 63,1 % [40]. На жаль, в Україні подібні статистичні дані відсутні.

Остеоартроз за кількістю осіб, що втратили працездатність з виходом на інвалідність, є третьою хворобою після цукрового діабету та деменції [31].

Тягар хвороби за наявності ОА був досліджений й шляхом порівняльної оцінки результатів опитування 149 пацієнтів з ОА та 203 пацієнтів з ревматоїдним артритом при першому відвідуванні поліклініки ревматології та під час контрольного візиту через 6 місяців з використанням анкет RAPID3/MDHAQ (багатомірний опитувальник для оцінки здоров'я / рутинна оцінка даних індексу пацієнтів) та даних по ревматоїдному артриті як орієнтиру високого тягара хвороб. Результати цього дослідження показали, що пацієнти з ОА відчувають менше покращення свого стану порівняно з хворими на ревматоїдний артрит (РА), швидше за все, через більш ефективні методи лікування РА [41].

### **Вік та стать**

У пацієнтів з ОА колінного суглоба простежується чіткий позитивний кореляційний зв'язок між поширеністю захворювання та збільшенням віку як у сучасних [11, 15, 42], так і у більш ранніх дослідженнях [43, 44]. За результатами досліджень встановлено, що 88 % людей з ОА перебувають у віці 45 років і старше; 43 % – у віці 65 років і старше [31], однак при цьому більше половини людей із симптоматичним ОА колінного суглоба молодше 65 років [45].

Глобальна поширеність ОА колінного суглоба становила 16 % (95 % ДІ, 14,3 % – 17,8 %) в осіб віком 15 років і більше; зросла до 22,9 % (95 % ДІ, 19,8 % – 26,1 %) в осіб віком 40 років та старше. Глобальна захворюваність на ОА склала 203 випадки на 10 000 людино-років (95 % ДІ, 106–331) у осіб віком 20 років та старше. Поширеність й захворюваність збільшуються з віком, досягаючи піку в похилому віці за поширеністю та в 70–79



років за захворюваністю [46]. Щорічна захворюваність на ОА колінного суглоба найбільш висока у віці від 55 до 64 років [45].

Співвідношення поширеності та захворюваності у жінок і чоловіків становить 1 до 69 (95 % ДІ, 159–180,  $p < 001$ ) і 1 до 39 (95 % ДІ, 124–156),  $p < 0001$ ) відповідно [3, 47]. 62 % людей, хворих на ОА – жінки. Серед людей молодших 45 років ОА найчастіше зустрічається серед чоловіків; старше 45 років ОА – найчастіше зустрічається у жінок [31].

### **Етнічна приналежність**

Поширеність ОА колінного суглоба на рівні континентів була вищою в Азії (19,2 % [95 % ДІ, 15,7–23,0 %]) порівняно з Європою (13,4 % [95 % ДІ, 10,1–17,0 %]) та Північною Америкою (15,8 % [95 % ДІ, 11,2–20,9 %]). Найнижчою поширеність захворювання була в Південній Америці (4,1 % [95 % ДІ, 2,1–6,9 %]). Не було достатньо даних, щоб зробити висновок в Океанії та Африці. На рівні країн поширеність ОА коливалася від 16 % (95 % ДІ, 11–20 %) до 46,3 % (95 % ДІ, 41,9–50,6 %). Найвищою поширеність ОА виявилась у Таїланді (46,3 % [95 % ДІ, 41,9–50,6 %]), Японії (39,6 % [95 % ДІ, 34,1–45,1 %]), Кореї (36,1 % [95 % ДІ, 34,1–38,1 %]) та Індії (21,0 % [95 % ДІ, 11,0–34 %]). На думку авторів дослідження, превалювання кількості рентгенпозитивного остеоартрозу КС в країнах Азії пов'язане зі спадковою схильністю, факторами навколишнього середовища та біомеханічним фактором – надлишковими навантаженнями на колінні суглоби під час звичного для азіатів сидіння навпочіпки [30].

В США 78 % людей, що хворіють на ОА – білі неіспаномовні. Однак у межах своєї раси/етнічних груп неіспаномовні темношкірі люди та латиноамериканці мають вищі показники на захворюваність ОА, ніж неіспаномовні білі [31].

### **Біль**

Біль, що супроводжує ОА, впливає на якість сну, настрої та участь у повсякденному житті. Пацієнти з ОА колінного суглоба відчувають біль більшої інтенсивності, швидко стомлюваність, у них виявляється підвищений рівень

дисабілітації та обмеження рухової активності порівняно з особами того ж віку без проявів остеоартрозу [48]. Майже чверть дорослих, хворих на ОА, відчувають сильний біль у суглобах з інтенсивністю 7 балів і вище за шкалою болю від 0 до 10 балів, в якій 10 балів характеризують нестерпний біль [49].

Сильний біль у суглобах частіше виникає у дорослих середнього віку (45–64 роки), жінок, нелатиноамериканських чорношкірих, латиноамериканок, а також за наявності задовільного / поганого стану здоров'я, ожиріння, цукрового діабету, хвороб серцево-судинної системи та під час серйозного психологічного стресу [49].

У 99 % випадках до операцій ендопротезування тазостегнового та колінного суглобів хворих на ОА спонукають біль та функціональні обмеження [22, 23, 49]. Тотальному ендопротезуванню колінного суглоба підлягатимуть більш ніж 50 % хворих на ОА даної локалізації [45].

У пацієнтів віком від 45 років біль у колінному суглобі, що тривав понад тиждень у минулому місяці, реєструється найчастіше (у 19 % випадків) за артралгії іншої локалізації. Найчастіше (35 % спостережень) біль у колінних суглобах турбує жінок віком 75 років і старше [50]. Серед пацієнтів від 50 років 23 % повідомляють про сильні болі і втрату працездатності [51]. Для порівняння, частота болю, що триває місяць, в суглобах верхніх кінцівок коливається від 12 % у пацієнтів віком 45 років і старше [50] до 30% у хворих у віці від 50 років [52] і частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, зі збільшенням поширеності в старшій віковій групі [51].

Майже у 44 % випадків пацієнти з ОА відчувають обмеження активності через більові відчуття. До 2040 року очікується зростання кількості хворих з ОА з обмеженням активності на 11–14 %. Близько 30 % пацієнтів з ОА колінних суглобів відзначають суттєве обмеження можливості стояти навколішки та нахилитись; 20 % не можуть пройти 3 квартали. Обмеження активності, пов'язане з клінічними проявами ОА, може призвести до втрати роботи [37].

Причина болю в суглобах при остеоартрозі остаточно не зрозуміла. Від

болу в суглобах, який може бути пов'язаний з остеоартрозом, страждають до 8,5 млн. осіб у Великобританії [46]. Кількість населення, яка виявлена з клінічними симптомами ОА, в значній мірі залежить від методу визначення. В той же час є загальновідомим факт, що клінічні прояви зустрічаються частіше, ніж рентгенографічно підтверджений остеоартроз певного суглоба серед літніх пацієнтів. Це може бути пов'язано з болем у суглобах через інші причини (наприклад, бурсит, тендиніт) і різні протоколи рентгенографічного обстеження [26, 54].

У пацієнтів з ранніми стадіями ОА колінного суглоба рентгенологічні зміни можуть не візуалізуватись. Навпаки, у пацієнтів з вираженою рентгенологічною симптоматикою клінічні прояви можуть бути відсутніми [55]. Така ситуація може бути пов'язана з «німими» рентгенанатомічними ознаками, коли структурні зміни в елементах колінного суглоба не супроводжуються активацією ноцицепторів, а відчуття болю пов'язане з багатьма факторами, перш за все, такими, як переносимість та сприйнятливність. В цілому, пацієнт з рентгенологічними змінами та симптомами зазвичай вважається важчим [56].

### **Депресія**

Біль, як хронічний, так і епізодичний, може призвести до депресії та інших розладів настрою, функціональних порушень та обмежень в роботі. Пацієнти з остеоартрозом більш схильні до ризику розвитку депресії через обмеженість функціональних можливостей та стомлюваність, пов'язані з суглобовим болем [57]; вони частіше за осіб без ОА повідомляють про відчуття поганого психічного здоров'я (5,4 днів за наявності ОА проти 2,8 днів для людей без цієї хвороби) [31]. Третина хворих на ОА, старших за 45 років, страждає від депресії чи тривоги [37].

### **REFERENCES**

1. The US Burden of Disease Collaborators. The State of US Health, 1990-2016: Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Among US States. JAMA. 2018; 319 (14): 1444–1472. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0158>
2. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. Lancet 2015; 386 (9991): 376–87. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-7568\(21\)00172-0](https://doi.org/10.1016/S2666-7568(21)00172-0)

Соціальна ізоляція та самотність є частими ознаками пацієнтів з остеоартрозом та іншими хронічними захворюваннями опорно-рухової системи. Не можна виключити і зворотню залежність: наявність болю потенціє соціальну ізоляцію та самотність [58].

### **ВИСНОВКИ**

Остеоартроз колінного суглоба – одне із найпоширених захворювань кістково-м'язової системи. Частота ОА неухильно збільшується з віком, підвищеною масою тіла людини. Прогресуючий характер перебігу захворювання, наявність стійкого болю призводять до обмеження функціональних можливостей та зниження працездатності; такі хворі в ряді випадків підлягають хірургічному лікуванню, спрямованому на заміну скомпрометованого суглоба, що потребує значних економічних витрат, медичної реабілітації та соціальної реадaptaції пацієнтів і є важким тягарем як для самого хворого, так і для суспільства в цілому.

Відсутність кореляції між клінічною симптоматикою та рентгенологічними ознаками ОА колінного суглоба обумовлює низьку доступність ортопедичної допомоги: більше 30 % хворих з вперше встановленим діагнозом мають виражену стадію захворювання, а в ряді випадків патологія діагностується лише у зв'язку з проявом ускладнення; діагноз ОА через великий відсоток безболісного розвитку захворювання (40 % ) встановлюється часто на термінальних стадіях. Все це свідчить про необхідність подальших досліджень різних чинників, що впливають на частоту, поширеність, економічний та соціальний тягар остеоартрозу колінного суглоба.

### **ФІНАНСУВАННЯ**

У авторів відсутні додаткові джерела фінансування.

3. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019; 393 (10182): 1745–1759. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9)
4. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859): 2163–96. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
5. Karateev AE, Lyla AM. Osteoartryt: sovremennaiia klynnycheskaia kontseptsyia y nekotorye perspektivnye terapevtycheskiye podkhody. [Osteoarthritis: a modern clinical concept and some promising therapeutic approaches] *Nauchno-praktycheskaia revmatolohyia*. 2018; 56 (1): 70–81. Doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81> [Russian]
6. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, Schroeder KM. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1551. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3726-1>
7. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, Im H-J. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Research* (2017) 5, 16044; Doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>
8. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–89. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
9. Felson DT. Osteoarthritis as a disease of mechanics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21: 10–15. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.012>
10. Robinson WH, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016; 12: 580–592. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>
11. Li D, Li S, Chen Q, Xie X. The Prevalence of Symptomatic Knee Osteoarthritis in Relation to Age, Sex, Area, Region, and Body Mass Index in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.*, 16 July 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00304>
12. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115–2126. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60243-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60243-2)
13. Kelli D. Allen, Yvonne M. Golightl. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015, 27: 000–000. Doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000161>
14. Runhaar J, Zhang Y. Can we prevent OA? Epidemiology and public health insights and implications. *Rheumatology*. 2018;57:iv3iv9 Doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key014>
15. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 12: 412–420. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.65>
16. Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; 9: 225–235. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.224>
17. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons – a scoping review. *Obes Rev*. 2014 Jul;15 (7): 578–586. Doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12173>
18. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Marlene Franse M, Bridgett L et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1323–1330. Doi <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
19. Murray DW, Liddle AD, Judge A, Pandit H. Bias and unicompartamental knee arthroplasty. *Bone Joint J*, 2017. 99-b (1): p. 12–15. Doi: <http://dx.doi.org/10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0515.R1>
20. Ng Man Sun S, Gillott E, Bhamra J, Briggs T. Implant use for primary hip and knee arthroplasty: are we getting it right first time? *J Arthroplast*. 2013; 28(6): 908–12. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2012.11.012>
21. Loth FL, Liebensteiner MC, Giesinger JM, Giesinger K, Bliem HR, Holzner B.. What makes patients aware of their artificial knee joint? *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):5. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1923-4>
22. Liddle AD, Judge A, Pandit H, Murray DW. Adverse outcomes after total and unicompartamental knee replacement in 101,330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet*. 2014 Oct 18;384(9952):1437–45. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60419-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60419-0)
23. Ditton E, Johnson S, Hodyl N, Flynn T, Pollack M, Ribbons K, Walker FR, Nilsson M. Improving Patient Outcomes Following Total Knee Arthroplasty: Identifying Rehabilitation Pathways Based on Modifiable Psychological Risk and Resilience Factors. *Front. Psychol*. 2020:8p Doi: <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2020.01061>
24. Kulshrestha V, Kulshrestha V, Datta B, Kumar S, Mittal G. Outcome of Unicompartmental knee arthroplasty vs Total knee arthroplasty for early medial compartment arthritis: a randomized study. *J Arthroplast*. 2017; 32 (5): 1460–9. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.12.014>

25. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2016; 12 (2): 92–101. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.135>
26. Bortkevych OP, Harmash OO, Kalashnikov OV, Kovalenko VM, Poluliakh MM, Protsenko HO ta in. Osteoartroz. Klinichna nastanova. [Osteoarthritis. Clinical guidelines] Kyiv; 2017. 481 s. [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn\\_osteo.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/akn_osteo.pdf) [Ukrainian]
27. Kelli D. Allen, Yvonne M. Golightl. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2016, 27: 000–000. Doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000161>
28. Cervini C, Margolongo R. J'artrosi terminologia. *Realizzazioni scientifiche*. 1996;2:15–19.
29. Sebbag E, Felten R, Sagez F, Sibilia J, Devilliers H, Arnaud L. The world-wide burden of musculoskeletal diseases: a systematic analysis of the World Health Organization Burden of Diseases Database. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78 (6): 844–8. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215142>
30. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020; 2930: 100587. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
31. United States Bone and Joint Initiative. The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States (BMUS). In: In. Fourth ed. Rosemont, IL. 2018: Available at <https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition>. Accessed June 12, 2019.
32. Wallacea IJ, Worthington S, Felsonc DT, Jurmaind RD, Wrene KT, Maijanenf H, Woodsg RJ, Lieberman DE. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *PNAS*. 2017; 114 (35): 9332–9336. [www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1703856114/-/DCSupplementa](http://www.pnas.org/lookup/suppl/doi:10.1073/pnas.1703856114/-/DCSupplementa)
33. Hannan MT, Anderson JJ, Pincus T, Felson DT. Educational attainment and osteoarthritis: differential associations with radiographic changes and symptom reporting. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45 (2): 139–47. Doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90006-9)
34. Callahan LF, Shreffler J, Siaton BC, et al. Limited educational attainment and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional analysis using data from the Johnston County (North Carolina) Osteoarthritis Project. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R46. Doi: <https://doi.org/10.1186/ar2956>
35. Internet-resurs Derzhavnoi sluzhby statystyky Ukrainy [Internet resource of the State Statistics Service of Ukraine] [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: [http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile\\_c.asp](http://database.ukrcensus.gov.ua/MULT/Dialog/statfile_c.asp). [Ukrainian]
36. Centers for Disease Control and Prevention. 2003 National Health Interview Survey; 2030 Census projected population. Available at [https://www.cdc.gov/arthritis/data\\_statistics/national-statistics.html](https://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/national-statistics.html). Accessed January 19, 2019.
37. Barbour KE, Helmick CG, Boring M, Brady TJ. Vital Signs: Prevalence of Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation – United States, 2013–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66 (9): 246–253. Doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6609e>
38. Menon J. Osteoarthritis related absenteeism and activity limitations. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015; 23: A343.
39. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392 (10159): 1789–858.
40. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: Epidemiology and therapy. *Osteoarthritis and Cartilage* 2020; 28: 242–248. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.01.002>
41. Chua JR, Jamal S, Riad M, Castrejon I, Malfait AM, Block JA, et al. Disease burden in osteoarthritis is similar to that of rheumatoid arthritis at initial rheumatology visit and significantly greater six months later. *Arthritis Rheum* 2019; 71 (8): 1276–84. Doi: <https://doi.org/10.1002/art.40869>
42. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216515>
43. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 26 (3): 355–69. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.03.001>
44. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights.Part1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133 (8): 635–46. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016>
45. Arthritis Foundation. Arthritis by the Numbers. In: Atlanta, GA: Arthritis Foundation; 2019: <https://www.arthritis.org/Documents/Sections/About-Arthritis/arthritis-facts-stats-figures.pdf>. Accessed April 5, 2019

46. Swain S, Sarmanova A, Mallen C, et al. Trends in incidence and prevalence of osteoarthritis in the United Kingdom: findings from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Osteoarthritis Cartilage* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.03.004>
47. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30 (2): 160–7. Doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000479>
48. Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: A Serious Disease, submitted to the U.S. Food and Drug Administration. 2016. [https://www.oarsi.org/sites/default/files/docs/2016/oarsi\\_white\\_paper\\_oa\\_serious\\_disease\\_121416\\_1.pdf](https://www.oarsi.org/sites/default/files/docs/2016/oarsi_white_paper_oa_serious_disease_121416_1.pdf). Accessed March 27, 2019
49. Barbour KE, Boring M, Helmick CG, Murphy LB, Qin J. Prevalence of Severe Joint Pain Among Adults with Doctor-Diagnosed Arthritis—United States, 2002–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65 (39): 1052–1056. Doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6539a2>
50. Finney A, Dziedzic KS, Lewis M, Healey E. Multisite peripheral joint pain: a cross-sectional study of prevalence and impact on general health, quality of life, pain intensity and consultation behaviour. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017; 18: 535. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1896-3>
51. Tossini NB, Zacharias ALS, Abrantes LSS, da Silva Serrao PRM. Initial stages of hand osteoarthritis do not affect the extrinsic muscles of the hand: a cross-sectional study. *Scientific Reports* 2021; 11: 5381. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85054-3>
52. Chou L, Ellis L, Papandony M, Seneviwickrama KLMD, Cicuttini FM, Sullivan K, et al. Patients' perceived needs of osteoarthritis health information: A systematic scoping review. *PLoS ONE* 2018; 13 (4): e0195489. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195489>
53. Hootman JM, Helmick CG, Barbour KE, Theis KA, Boring MA. Updated Projected Prevalence of Self-Reported Doctor-Diagnosed Arthritis and Arthritis-Attributable Activity Limitation Among US Adults, 2015–2040. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (7): 1582–1587. Doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6539a2>
54. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19(11):1270–85. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>
55. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull* 2013; 105: 185–99. Doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/lds038>
56. Wang X, Oo WM, Linklater JM. How well do radiographic, clinical and self-reported diagnoses of knee osteoarthritis agree? Findings from the Hertfordshire cohort study. *Rheumatology* 2018; 57: iv51iv60 Doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex501>
57. Hawker GA, Gignac MA, Badley E, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 (10): 1382–1390. Doi: <https://doi.org/10.1002/acr.20298>
58. Smith TO, Dainty JR, MacGregor A. Trajectory of social isolation following hip fracture: an analysis of the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) cohort. *Age Ageing*. 2018; 47 (1): 107–112. Doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afx129>

## EPIDEMIOLOGY OF KNEE OSTEOARTHRITIS

*Kolesnichenko V. A., Golka G. G., Khanyk T. Ya., Veklych V. M.*

---

**Introduction.** Osteoarthritis of the knee joint is a progressive incurable disease, which in the case of a severe course at a late stage leads to total joint replacement. Recently, experts have focused their attention to the prevention and treatment of early osteoarthritis, so it is important to understand the prevalence, frequency, and modified risk factors for knee OA.

**The aim is to investigate** the patterns of morbidity and prevalence of osteoarthritis of the knee joint on the basis of scientific analysis of relevant modern literature.

**Materials and methods.** Research material – scientific articles in the MEDLINE database for the period 2016–2020, reflecting the epidemiological indicators of osteoarthritis of the knee joint, and additional search for articles from bibliographic lists of selected literature sources. Research methods – a systematic review of relevant sources of literature.

**Results.** Osteoarthritis of the knee joint is one of the most common diseases of the musculoskeletal system. The frequency of osteoarthritis steadily increases with age, overweight. The progressive nature of the disease, the presence of persistent pain lead to limited functionality and reduced efficiency; such patients in some cases require surgical treatment aimed at replacing the compromised joint, which requires significant economic costs, medical rehabilitation and social readaptation of patients and is a heavy burden for both the

patient and society as a whole. The lack of correlation between clinical symptoms and radiological signs of osteoarthritis of the knee joint leads to low availability of orthopedic care: more than 30 % of patients with a first diagnosis have a pronounced stage of the disease, and in some cases the pathology is diagnosed only in connection with complications; the diagnosis of osteoarthritis due to the high percentage of painless development of the disease (40 %) is often established in the terminal stages. All this indicates the need for further research on various factors influencing the frequency, prevalence, economic and social burden of osteoarthritis of the knee.

**Conclusions.** Osteoarthritis of the knee joint is characterized by high incidence, which increases with age, progressive course, limited functional capabilities. Treatment of such patients requires significant economic costs of society. A significant increase in the prevalence of osteoarthritis of the knee is associated with increased life expectancy, obesity and some other factors that require further research.

**KEY WORDS:** osteoarthritis, knee joint, epidemiology

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Kolesnichenko Vira**, DM, Senior Researcher, Professor of the Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobod sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; email: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0003-0503-9732

**Golka Gregory**, DM, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kharkiv National Medical University, 4, Nauki Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022; email: g.golka1958@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3741-8924

**Khanyk Taras**, graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Kharkiv National Medical University, 4, Nauki Avenue, Kharkiv, Ukraine, 61022; email: taras.hanyk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1656-6239

**Veklych Victor**, Assistant Professor of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographic Anatomy, V. N. Karazin Kharkiv National University, 6, Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; email: veklich@ukr.net, ORCID ID: 0000-0001-5073-2793

#### *For citation:*

**Kolesnichenko VA, Golka GG, Khanyk TYa, Veklich VM.** EPIDEMIOLOGY OF KNEE OSTEOARTHRITIS. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021;43:115–126. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-12

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА**

***Колесниченко В. А., Голка Г. Г., Ханик Т. Я., Веклич В. Н.***

---

**Введение.** Остеоартроз коленного сустава – прогрессирующее неизлечимое заболевание, которое при тяжелом течении на поздней стадии приводит к тотальному эндопротезированию сустава. В последнее время специалисты сосредоточили свое внимание на профилактику и лечение ранней стадии остеоартроза, поэтому важно понимать распространенность, частоту и модифицированные факторы риска остеоартроза коленного сустава.

**Цель** – исследовать закономерности заболеваемости и распространение остеоартроза коленного сустава на основе научного анализа релевантных современных литературных источников.

**Материал и методы.** Материал исследования – научные статьи в базе данных MEDLINE за период 2016–2020 гг., отражающие эпидемиологические показатели остеоартроза коленного сустава, и дополнительный поиск статей из библиографических списков отобранных источников литературы. Методы исследования – систематический обзор релевантных источников литературы.

**Результаты.** Остеоартроз коленного сустава – одно из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы. Частота остеоартроза неуклонно возрастает с возрастом, избыточной массой тела человека. Прогрессирующий характер течения заболевания, наличие стойких болей приводят к ограничению функциональных возможностей и снижению работоспособности; такие больные в ряде случаев нуждаются в хирургическом лечении, направленном на замену скомпрометированного сустава, что требует значительных экономических затрат, медицинской реабилитации и социальной реадaptации пациентов и является тяжелым бременем как для самого больного, так и для общества в целом. Отсутствие корреляции между клинической симптоматикой и рентгенологическими признаками остеоартроза коленного сустава обуславливает низкую доступность ортопедической помощи: более 30 % больных с впервые установленным диагнозом имеют выраженную стадию заболевания, а в ряде случаев патология диагностируется только в связи с проявлением осложнения; диагноз остеоартроза из-за большого процента безболезненного развития

заболевания (40 %) устанавливается часто на терминальных стадиях. Все это свидетельствует о необходимости дальнейших исследований различных факторов, влияющих на частоту, распространенность, экономическое и социальное бремя остеоартроза коленного сустава.

**Выводы.** Остеоартроз коленного сустава характеризуется высокой заболеваемостью, возрастающей с возрастом, прогрессирующим течением, ограничением функциональных возможностей. Лечение таких больных требует значительных экономических затрат общества. Существенный рост распространенности остеоартроза коленного сустава связан с увеличением продолжительности жизни, ожирением и некоторыми другими факторами, требующими дальнейших исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, коленный сустав, эпидемиология

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Колесниченко Вера Анатольевна**, д. мед. н., старший научный сотрудник, профессор кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua, ORCID ID: 0000-0003-0503-9732

**Голка Григорий Григорьевич**, д. мед. н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, e-mail: g.golka1958@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3741-8924

**Ханик Тарас Ярославович**, аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Харьковский национальный медицинский университет, проспект Науки, 4, Харьков, Украина, 61022, e-mail: taras.hanyk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1656-6239

**Веклич Виктор Николаевич**, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, площадь Свободы, 6, Харьков, Украина, 61022, e-mail: veclich@ukr.net, ORCID ID: 0000-0001-5073-2793

---

*Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.*

*Конфлікт інтересів: відсутній.*

*Конфликт интересов: отсутствует.*

*Отримано: 18.10.2021*

*Прийнято до друку: 09.11.2021*

*Received: 18.10.2021*

*Accepted: 09.11.2021*

## КРИТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ В МЕДИЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ. МЕНЕДЖМЕНТ І КОМУНІКАЦІЯ

*Максимюк Г. В., Ястремська О. О., Кость А. С., Бойків Н. Д.*

**Анотація.** Останнім часом спостерігаємо підвищену увагу медичної світової спільноти щодо налагодження чіткого механізму повідомлень критичних результатів тестів у клініці. Згідно вимог стандарту ДСТУ ISO 15189:2015, лабораторія повинна проінформувати клініцистів про критичні результати тесту в межах певного визначеного періоду часу, з дотриманням вимог чітко прописаної процедури. З метою стандартизації процесів та уникнення непорозумінь між зацікавленими сторонами, міжнародними організаціями (RCPA, AACB, CLSI) розроблено термінологію, алгоритм комунікації, шляхи ескалації конфліктів та вимоги щодо обліку та зберігання даних в лабораторній інформаційній системі або ж у журналах записів. Серед значної кількості медичних лабораторій, міжнародною спільнотою проведено ряд опитувань щодо того, які саме аналізи варто включати в листок сповіщень критичних результатів та межі величин їх значень для гематологічних, гемостазіологічних і біохімічних досліджень. Згідно рекомендацій ICSH до критичних тестів належать такі показники, як концентрація гемоглобіну, кількість лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів, активований тромбопластиновий час, протромбіновий час/міжнародне нормалізаційне відношення та вміст фібриногену. Серед біохімічних тестів найбільш часто лабораторії включають у листок сповіщень критичних результатів глюкозу, калій, натрій та кальцій. Варто зауважити, що вказаний перелік критичних тестів носить рекомендований характер для клінічних лабораторій, так як кількість показників та значення верхньої і нижньої межі аналітів варто узгодити з клініцистами певної медичної установи, зважаючи на їх досвід та локальну популяцію пацієнтів. З огляду на вищесказане, розроблені рекомендації дозволять максимально оперативно реагувати на ситуації, які можуть загрожувати життю пацієнтів, вчасно надавати їм кваліфіковану медичну допомогу та налагодити робочі процеси згідно вимог міжнародних стандартів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** критичні результати тесту, безпека пацієнта, ДСТУ ISO 15189:2015, менеджмент процесів, постаналітична фаза

### ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

**Максимюк Ганна Василівна**, д. б. н., професор кафедри клінічної лабораторної діагностики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, e-mail: maksymyuk\_hanna@meduniv.lviv.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9561-2381>

**Ястремська Оксана Остапівна**, к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, e-mail: oksana\_yastremaska@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6118-9829>

**Кость Андрій Степанович** к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, e-mail: andkost@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7401-7460>

**Бойків Наталія Дмитрівна** к.мед.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010, e-mail: natabojkiv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0307-4510>

### Для цитування:

Максимюк Г. В., Ястремська О. О., Кость А. С., Бойків Н. Д. КРИТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ В МЕДИЧНІЙ ЛАБОРАТОРІЇ. МЕНЕДЖМЕНТ І КОМУНІКАЦІЯ. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021; 43; С. 127–138. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-13

### ВСТУП

В усьому світі ключовим аспектом у сфері охорони здоров'я є надання якісної медичної допомоги пацієнтам та забезпечення їх безпеки. З огляду на це, даному питанню приділяють значну увагу

та докладають максимум зусиль щодо втілення зазначених принципів у роботу лікувальної установи. Однак, необхідно пам'ятати також про те, що шкоду пацієнту може нанести не тільки несвоєчасне та некваліфіковане втручання, а також і невідповідне спостереження за



ним з боку медичних працівників під час діагностично-лікувального процесу. Робочою групою Альянсу безпеки пацієнтів (ВОЗ) були опубліковані дані про те, що саме неякісний догляд завдає найбільшої шкоди. Зокрема, це стається через несвоєчасне інформування зацікавлених осіб про встановлені критичні результати (КР) тесту в певного пацієнта [1].

Принципи налагодження процесів повідомлення критичних результатів у клініці, перелік тестів, про які варто негайно або ж якомога швидше інформувати клініцистів, рекомендації міжнародних організацій (RCPA, AACB, CLSI, ICSH) щодо величин критичних результатів тестів у листку сповіщень для гематологічних, гемостазіологічних та біохімічних досліджень є предметом розгляду представленого огляду.

### **НАЛАГОДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ**

Зацікавленими сторонами, у своєчасній та коректній передачі значень критичних величин, є працівники лабораторії, лікарі, медичні сестри, особи, які доглядають пацієнтів, самі пацієнти, а також комітети та організації, що опікуються безпекою пацієнтів [2]. З метою стандартизації процесів та узгодження дій варто досягти консенсусу у цій ділянці між персоналом лабораторії, медичними працівниками та адміністрацією лікарні. В 2013 році Європейська федерація клінічної хімії та лабораторної медицини (EFLM) опитувала респондентів з 38 країн, щоб з'ясувати, яким чином налагоджені процеси повідомлення критичних результатів (КР) у лікувальних установах цих країн, відповідно до вимог ISO 15189:2012. Тільки три країни, серед яких Угорщина, Ізраїль та Великобританія повідомили про наявність додаткових керівництв [3] а дані, які надали різні лабораторії, щодо величини критичних результатів тестів, суттєво відрізнялись між собою. З огляду на вищесказане, було прийняте рішення щодо стандартизації даної процедури. На основі даних опитування EFLM та результатів, які надали Королівський коледж патологів Австралії (RCPA) і Австралійська асоціація клінічних біохіміків (AACB) було сформовано узагальнене бачення стану цих процесів у

медичних лабораторіях. При створенні протоколу щодо критичних величин перед лабораторією постає два основних питання: яким чином розробити цей документ і яку інформацію він повинен містити? Над вирішенням цієї проблеми працювали RCPA разом із AACB, які власне і розробили рекомендації із організації процедури комунікації та менеджменту критичних результатів [4]. Перш за все, працівники лікувальної установи мають користуватись чітко узгодженою термінологією, щоб уникнути непорозумінь між усіма зацікавленими сторонами; по-друге – необхідно скласти перелік критичних тестів та визначити осіб, які отримуватимуть інформацію про критичні величини; по-третє – описати алгоритм комунікації між лабораторією та лікуючим лікарем/зацікавленою особою, прописавши в документі, яку саме інформацію має надати спеціально навчений працівник лабораторії та як власне відбуватиметься підтвердження отримання даних. Якщо ж виникне ситуація, коли не вдалось проінформувати зацікавлених осіб у зазначений в протоколі термін, необхідно вказати чіткий порядок дій персоналу лабораторії, що дозволить якнайшвидше надати інформацію. Ще один пункт, вартий уваги: які саме дані варто документувати, через який проміжок часу рекомендовано їх переглядати та скільки часу зберігати записи (рис. 1).

**Термінологія.** Стандарт ДСТУ ISO 15189: 2015 містить пункт 5.8.2, у якому вказано, що лабораторії зобов'язані повідомляти у клініку інформацію про виявлення критичних результатів досліджень. У зв'язку з цим з'ясуємо, які ж саме величини вважають критичними. В 1972 році Lundberg G.D. вперше дав визначення цьому поняттю, зазначивши, що *критичне значення тесту* – це результат, який свідчить про загрозу життю пацієнта, тому при його появи виникає потреба негайних дій з боку клініцистів.

Якої ж позиції сьогодні щодо цього питання дотримується міжнародна спільнота? Згідно наробок Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) GP 47 та AACB рекомендовано

користуватись наступною термінологією [5]:

*Критичний тест* (Critical test): тест, який вимагає негайної комунікації щодо

результатів дослідження, незалежно від того, чи він є нормальний, істотно патологічний чи критичний.



Рис. 1 Алгоритм налагодження процесів у медичній лабораторії при повідомленні критичних результатів.

Fig. 1 Algorithm for presenting critical results by medical laboratories.

*Істотно патологічний результат* (Significant risk result): результат тесту, який не говорить про безпосередню загрозу життю пацієнта, але вимагає своєчасної медичної допомоги та подальших дій у межах медично обґрунтованих часових масштабів.

*Критичний результат тесту* (Critical risk result): результат тесту, який свідчить про патофізіологічний стан, що може загрожувати життю особи чи навіть призвести до її смерті й тому вимагає негайної уваги та дій з боку медиків/медичних працівників.

*Результати високого ризику* (High risk results): це збірний термін, який використовують для позначення результатів, що вимагають комунікації у визначений період часу.

*Порогові показники сповіщення* (Alert threshold): верхній та/або нижній поріг результату тесту чи величина зміни результату тесту протягом критичного або клінічно значущого часового масштабу, під час якого є потреба наданню

пріоритету негайної медичної допомоги та термінових/своєчасних заходів.

*Список сповіщень* (Alert list): перелік критичних тестів та тестів із пороговими показниками сповіщень для результатів високого ризику, що відображають узгоджену політику між лабораторією та клініцистами щодо швидкого спілкування у визначений термін та відповідно до процедури. При укладанні списку сповіщень необхідно враховувати думку експертів.

*Процедура ескалації* (Escalation procedure): впорядкований перелік альтернативних кроків, якими необхідно користуватись у випадку, якщо в клінічно відповідних часових рамках реципієнт не отримав результати високого ризику.

**Перелік тестів.** При розробці листка сповіщень, перед лабораторією закономірно постає питання: які інформаційні джерела можна використати для укладання необхідного переліку тестів? У медичних установах по-різному підходять до вирішення цього питання.

Згідно опитування, яке провела EFLM у 2012–2013 роках, в Європі більшість лабораторій (90 % з 871 лабораторій-учасниць проекту), як правило, використовують три критичні результати тесту: вміст калію, глюкози і натрію. На противагу, у США широко застосованими є 8 тестів (калій, натрій, кальцій, тромбоцити, гемоглобін, ПЧ, АЧТЧ, лейкоцити) (5). Щодо включення інших показників у листок сповіщень КР дані дуже різняться. Для прикладу, С-реактивний протеїн (СРП) присутній у листку сповіщень 28 % клінік Австралії, а в Європі – 30 % установ для дорослих і 43 % дитячих лікарень. Цікаво, що тільки 35 % клініцистів хотіли б, щоб їх у терміновому порядку повідомляли про рівень СРП вищий за 120 мг/л (5).

У 2014 році Міжнародний комітет зі стандартизації в гематології (ICSH) провів опитування, в результаті якого було з'ясовано, що понад 71 % лабораторій при формуванні листка сповіщень спиралась на власний досвід [6]. Однак заключний список формували тільки після консультацій із клініцистами. Окрім того, є дані опитування, яке проводила EFLM, які свідчать про те, що не зважаючи на вимоги стандарту ISO 15189: 2012, тільки 48 % лабораторій у Європі консультуються з клініцистами щодо того, які саме критичні величини включати в листок сповіщень [5]. Як бачимо, дані, надані міжнародними організаціями дуже різняться між собою. Тому, CLSI розробив стандарт GP 47 «Management of Critical- and Significant Risk Results», яким варто керуватись лабораторіям при організації роботи з виявлення та повідомлення КР тестів. Необхідно також звернути увагу на те, що будь-яке задеклароване лабораторією

значення КР, повинно бути задокументовано.

Згідно рекомендацій ICSH, кожна лабораторія повинна розробити власний листок сповіщень, у якому б містився повний перелік критичних та істотно патологічних величин, а також поріг сповіщень результатів зазначених тестів [6]. Багато лабораторій при укладанні списку сповіщень використовують не одне інформаційне джерело, а декілька. Зокрема, після опитування, яке провела ICSH, з'ясували, що приблизно, половина усіх установ за основу брала дані департаментів та перелік і значення критичних величин, опублікованих у статтях, а близько 35 % – використали рекомендації міжнародних та національних керівництв. Однак, була також і незначна кількість лабораторій (15 %), які укомплектовували список, на основі протоколів інших лабораторій та даних виробників реагентів. Близько 3 % респондентів не змогли вказати джерело (6).

Яку ж інформацію мав би містити у собі листок сповіщень? Даний документ повинен висвітлювати принаймні наступні пункти: назву тесту, одиниці вимірювань аналіту, поріг сповіщення (нижню, верхню межу чи інтервал зміни показника) та допустимий часовий проміжок сповіщення. Окрім того, залежно від потреб лікувальної установи, може виникнути необхідність у наданні додаткової інформації, яку варто буде включити у листок сповіщень при його комплектації [2, 6]. Для прикладу, таким пунктом може бути значення критичних величин окремо для дітей/дорослих/вагітних жінок.

## ЛИСТОК СПОВІЩЕНЬ

### Основна інформація:

- назва критичного тесту;
- одиниці вимірювань;
- поріг сповіщення (нижня, верхня межа чи інтервал зміни показника);
- допустимий часовий проміжок сповіщення.

### Додаткова інформація:

- значення критичних тестів для різних груп пацієнтів (дітей/дорослих/вагітних жінок).

**Алгоритм комунікації.** Згідно вимог ДСТУ ISO 15189: 2015 п. 5.9.1 (b, e), при передачі зацікавленим особам повідом-

лення про критичні результати досліджень необхідно розробити процедуру надання інформації в усній формі, а також вести

письмовий облік усіх даних. Основний виклик, який постає перед працівниками лабораторій – це коректна і своєчасна передача інформації зацікавленим особам даних про критичне значення результату досліджень у певного пацієнта.

Важливим аспектом налагодження цього процесу є спосіб і погодження механізму передачі інформації про КР у клініку. Як правило, у багатьох установах КР повідомляли лікарю/медсестрі за допомогою телефону (98 %, 2015 рік). Сьогодні існують й інші способи комунікації, тому необхідно визначитись, яким чином (вербально/за допомогою електронних повідомлень) буде передаватись ця інформація і як відбуватиметься підтвердження з боку реципієнта про її отримання. Рекомендовано, щоб у лабораторії була компетентна особа, яка відповідатиме за передачу такого типу даних і, яка обов'язково пройшла відповідний інструктаж. Окрім того, компетентність даної особи необхідно періодично перевіряти й підтверджувати. У співпраці з клініцистами варто визначити, яку саме інформацію про КР необхідно вказувати. Для прикладу, у повідомленні може бути: ім'я особи, яка надає інформацію; ім'я пацієнта, який був

обстежений; дату і час, коли його зразки були забрані; тест, який виконали для зазначеного пацієнта і результати цього тесту (з одиницями вимірювання). Додатково можна вказувати тип зразка і референтний інтервал для даного аналізу чи межу прийняття клінічного рішення. Бажано, щоб у лабораторній інформаційній системі була опція, сповіщення реципієнтів про ідентифікацію результатів високого ризику. Часто також виникає необхідність вказати номер палати для пацієнтів стаціонару чи, якщо кров на дослідження поступила з іншої установи, – контакти лікаря, який скерував пацієнта на обстеження/батьків/опікунів тощо. Варто розробити дві окремі процедури сповіщень: для пацієнтів, які перебувають у лікувальній установі та у випадку, коли біологічних матеріал потрапив в лабораторію з-поза меж клініки [2]. Такий механізм дозволить максимально швидко реагувати на появу КР. Третє, що треба узгодити із користувачами, хто буде тією авторизованою особою, яка отримуватиме КР та яким чином фіксувати підтвердження від клініцистів про те, що вони є проінформованими і правильно зрозуміли дані.

#### ПОВІДОМЛЕННЯ КРИТИЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ТЕСТУ

##### Основна:

- повне ім'я та посада особи, яка надає інформацію;
- повне ім'я пацієнта (ідентифікатор), який був обстежений;
- дату і час, коли його зразки були зібрані;
- тест, який виконали для зазначеного пацієнта;
- результати цього тесту (з зазначенням одиниць вимірювання).

##### Додаткова:

- тип зразка;
- референтний інтервал для даного аналізу/межа прийняття клінічного рішення

Як швидко лабораторії прагнули передати дані про КР клініцистам? Різні установи по-різному організували цей процес у себе. Значна частина із них (48 %) не мала чітко зазначених часових рамок, однак вказали, що робили це якомога швидше (ASAP); були також і такі, які користувались строгими часовими рамками: 14 % лабораторій передавали інформацію протягом 15 хв, 11 % – за 30 хв і 13 % – мали встигнути до 1 год; 26 % лабораторій робили це протягом 2 год, а 2 % надавали інформацію клініцистам до 3 год [6]. Зрозуміло, що

різні показники вимагатимуть неоднакових часових рамок щодо терміновості передачі повідомлень даних у клініку. Наприклад, якщо у пацієнта визначили глюкозу – 27,4 ммоль/л, то про такий результат треба інформувати негайно, тоді як про рівень тиреотропного гормону можна повідомити і на наступний день.

**Ескалація конфлікту.** Ще один алгоритм, з детальним покроковим описом, який варто розробити у кожній клініці – це процедура ескалації конфлікту. Якщо при повідомленні критичних результатів тесту неможливо вирішити

проблему на поточному рівні або ж у межах чітко визначених часових рамок, то зацікавленим особам необхідно обговорити та узгодити між собою способи альтернативного рішення питання на вищому рівні для уникнення непорозуміння та нанесення шкоди пацієнту. Наведемо нижче приклад можливої покрокової послідовності дій працівників (за відсутності відповіді від реципієнтів у певний визначений період часу) для конкретної лабораторії та її користувачів. Варто розробити протокол окремо для запитів, які поступили із власної медичної установи та від лікарів ззовні. Запропонований алгоритм може бути наступним: якщо працівнику лабораторії не вдалось поінформувати лікаря, який подав запит, то необхідно контактувати із лікуючим лікарем; у разі невдалої спроби, наступною особою може бути медична сестра відділення, у якому перебуває пацієнт, і якщо і з нею, не вдалось поговорити, то телефонуємо у відділ невідкладної допомоги. Якщо ж запит на проведення тесту надійшов з-поза меж лікарні, то процедура передачі повідомлення може бути наступною: інформуємо лікаря, який подав запит, якщо він не відповідає, то пробуємо зв'язатись із опікуном (батьками) пацієнта чи самим хворим, а за відсутності відповіді – із службою невідкладної допомоги [7].

**Документація.** Важливо наголосити на тому, що все ж таки, більшість із опитаних лабораторій (понад 85 %) фіксували факт передачі інформації щодо КР, здійснюючи відповідні записи в лабораторній інформаційній системі чи у спеціально відведеному журналі [6]. Яку ж

інформацію варто записувати в ЛІС/журнал про факт передачі інформації клініцистам щодо критичних результатів? У звіті, зокрема, фіксуємо дату і час сповіщення про КР, контактні дані пацієнта, відповідального працівника лабораторії та повідомленої особи, результати досліджень та, якщо виникали якісь труднощі, зазначаємо їх [2, 4, 6]. Не варто забувати також про те, що для того, щоб пересвідчитись у дієвості розробленої нами процедури в клінічній установі та моніторингу ефективності процесів для їх оцінки, варто використовувати *індикатори якості*. Такими показниками можуть бути: обчислення відсотку критичних результатів, які не повідомили реципієнту; час повідомлення КР, обчислений від моменту первинного встановлення результатів; відсоток КР, які передали в усній формі та отримали на них підтвердження; кількість незадокументованих повідомлень, тощо [6].

Постійні зміни, які відбуваються в медичних установах і, зокрема, в лабораторіях, потребують періодичного аудиту процедури повідомлень КР тестів та їх величини. Згідно результатів проведеного дослідження ICSH (6), 40 % опитаних лабораторій переглядають їх щорічно, а понад 35 % лабораторій не впевнені, що, в принципі, переглядають зазначену процедуру. Згідно рекомендацій [6] переглядати та поновлювати список КР варто кожні два роки або ж скоріше, якщо з'являється якась нова інформація чи технологія; внутрішній аудит значень слід проводити щонайменше раз на два роки або ж частіше за появи нових рекомендацій/технологій.

#### ДОКУМЕНТАЦІЯ ІНФОРМАЦІЇ ПРО КРИТИЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТУ

- дата і час передачі інформації;
- контактні дані працівника лабораторії, який повідомив результати;
- контактні дані особи, яка отримала інформацію (всередині чи за межами лікувальної установи);
- ідентифікаційні дані пацієнта;
- дата і час, коли зразки були забрані;
- результати досліджень (з одиницями виміру та референтним інтервалом);
- підтвердження про те, що реципієнт проінформований (зазначаємо час і дату);
- труднощі (за їх наявності).

І на останок, записи будь-яких форм спілкування між лабораторією та зацікавленими особами повинні бути

задокументовані в режимі реального часу і простежуватись в лабораторній інформаційній системі або журналах записів,

протягом певного періоду часу, визначеного відповідними вимогами. Для прикладу, в Австралії – це як мінімум 7 років для дорослих пацієнтів, а у педіатрії чи для певних інших патологій і довше [4].

Розглянемо більш детально, які саме аналіти найчастіше лабораторії включають у листок сповіщень та рекомендовану величину для нижньої та верхньої межі КР досліджень.

### ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З метою стандартизації процедури повідомлення критичних результатів у клініці, ICSH сформував робочу групу з представників лабораторної медицини Європи, Америки, Австралії та Азії і в 2014 році за допомогою сервісу Survey Monkey провів опитування щодо наявності листка критичних тестів та механізму повідомлення КР зацікавленим особам. Загалом опитали 666 лабораторій, локація яких була наступною: 52 % з них розташовувались в Європі, а 22 %, 18 % і 4 %, відповідно – в Азії, Австралії й Північній Америці; окрім того, 4 % становили лабораторії з інших терен земної кулі. У 2016 році, на основі отриманих даних, ICSH видав рекомендації [6] щодо організації процедури повідомлення критичних результатів та узгодив величину верхньої і

нижньої межі для чотирьох тестів: концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів. Окрім того, було обговорено, виявлення яких саме елементів у мазку крові варто вважати критичними. З огляду на отримані результати, ICSH видав рекомендації щодо організації процесів при повідомленні КР у гематології та вказав перелік критичних результатів тестів (Табл.1). Нижня межа значення аналізу при повідомленні кількості лейкоцитів, нейтрофілів та тромбоцитів становила 2.0, 0.5 і 20–50 Г/л, а верхня межа – 100, 50 і 1000 Г/л, відповідно. Що ж стосувалось концентрації гемоглобіну, то значення для нижньої і верхньої межі встановлено на рівні 70 і 200 г/л. Тригерами для повідомлення КР клініцистам було виявлення у мазку крові: бластів (гостра та плазмоклітинна лейкемія), шистоцитів, збудників малярії, бактерій чи інших паразитів. Однак, варто пам'ятати про те, що це є виключно рекомендований перелік тестів, який можна модифікувати, в залежності від локальної популяції пацієнтів та клінічних вимог.

При укладанні списку сповіщень КР для гемостазіологічних тестів, на сьогодні, згідно рекомендацій ICSH [8], однозначної згоди досягли щодо включення чотирьох аналітів: кількості тромбоцитів, активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), протромбінового часу (ПЧ) та фібриногену.

Таблиця 1

Table 1

Рекомендації ICSH щодо переліку критичних результатів тесту у листку сповіщень  
Critical risk results in the alert list according to ICSH recommendation

Аналіт	Нижня межа	Верхня межа
Гемоглобін (г/л)	70 <sup>1</sup>	200 <sup>1</sup>
Лейкоцити (Г/л)	2.0 <sup>1</sup>	100 <sup>1</sup>
Нейтрофіли (Г/л)	0.5 <sup>1</sup>	50 <sup>1</sup>
Тромбоцити (Г/л)	20 – 50 <sup>2</sup>	1000 <sup>2</sup>
АЧТЧ (сек)	визначається локально <sup>2</sup>	
МНВ	4 – 6 <sup>2</sup>	
Фібриноген (г/л)	0.5 – 2.0 <sup>2</sup>	-
Морфологія клітин <sup>1</sup>		
Гостра лейкемія (>20% бластів) і Гостра промієлоцитарна лейкемія		
Паразити, включно із малярією		
Мазки крові, що підтверджують Thrombotic microangiopathic anemia		
Мазки крові, у яких ідентифікували бактерії		
Про всі ці випадки також терміново необхідно повідомити гематолога, який працює у лабораторії		

Примітка:<sup>1</sup>(6, 8), <sup>2</sup>(8)

**Тромбоцити.** Зниження вмісту тромбоцитів у пацієнта може бути зумовлене рядом причин, зокрема розвитком гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) – зниження вмісту тромбоцитів внаслідок вживання гепарину. Це клінічний парадокс, коли при застужанні антикоагулянту в організмі можуть виникнути тромботичні ускладнення. У таких пацієнтів у кровотоці утворюються антитіла до комплексу гепарин/4 тромбоцитарний фактор (PF4), що спричиняє активацію тромбоцитів, моноцитів та клітин ендотелію судин. Характерною ознакою ГІТ є тромбоцитопенія і, на відміну від очікуваного можливого розвитку кровотечі, зростає ймовірність артеріального чи венозного тромбозу після введення гепарину [9]. Як правило, ГІТ розвивається між 5–10 днем після початку застосування гепарину і найчастіше зустрічається серед кардіохірургічних хворих (1–3 %), які отримують нефракціонований гепарин (НФГ); якщо замість НФГ призначити низькомолекулярний гепарин (НМГ), то ймовірність частоти виникнення ГІТ зменшиться в 10 разів. У пацієнтів, в яких підозрюють ГІТ рекомендовано оцінити можливість її виникнення за шкалою 4Т [10]. Антитіла до комплексу гепарин-PF4 при ГІТ можна виявити за допомогою імуноферментних або ж функціональних (оцінюють ступінь активації тромбоцитів при додаванні гепарину) тестів. Імуноферментні тести (ІФА) володіють високою чутливістю, але низькою специфічністю. Тому негативний результат дозволяє з високою ймовірністю виключити ГІТ (позитивний результат не підтверджує діагноз ГІТ, але він робить його ймовірним). Тоді як для функціональних тестів характерна висока специфічність і при отриманні позитивного результату найімовірніше – у пацієнта ГІТ. Зауважимо, що остаточний діагноз не може базуватись виключно на лабораторних дослідженнях; якщо такі тести недоступні – то діагноз ставимо на основі клінічної картини. Робоча група ICSH [6] пропонує, щоб критичний поріг концентрації тромбоцитів становив 20–50 Г/л (щоб можна було вчасно зреагувати на клінічні обставини), а потреба у трансфузії тромбоцитів пацієнту є за їх

концентрації 10 Г/л за відсутності інших факторів ризику для виникнення кровотечі [6,11].

**АЧТЧ, ПЧ, МНВ.** Припустимо, що у лабораторії для двох пацієнтів клініки визначили АЧТЧ, величина якого в першому випадку становила 125 с, а у другому – 70 с. Згідно рекомендацій ICSH [8] обидва значення є критичними. Однак, на інтерпретацію результатів дослідження впливатиме ряд факторів. У даному конкретному випадку, пацієнт, в якого було вище значення АЧТЧ, був асимптоматичним, тоді як другий – поступив у відділення із гострою кровотечею. Це могло бути обумовлено тим, що перший, для прикладу, можливо хворіє на системний червоний вовчак або ж у нього дефіцит XII фактору; тоді як у другого – спадковий/набутий дефіцит певних факторів, які відповідають за внутрішній механізм системи згортання крові, що і призвело до розвитку гострої кровотечі. З огляду на зазначені обставини, окрім оцінки величини АЧТЧ, необхідно завжди враховувати клінічні ознаки у пацієнта. Дані, щодо величини АЧТЧ, значно відрізняються у різних лабораторіях, тому для даного показника є необхідність встановлення локальних порогових меж.

Ще одним яскравим прикладом того, що не можна орієнтуватись виключно на величину результатів дослідження, є оцінка ризику розвитку кровотечі у пацієнта на фоні вживання непрямих антикоагулянтів. У керівництві ICSH вказано, що критична величина для міжнародного нормалізаційного відношення (МНВ) коливається між 4 і 6 одиницями [8]. Припустимо, що у пацієнта, який приймає Аріхабан (зворотній інгібітор Ха фактору), визначили МНВ, і воно становило 3 одиниці. В цьому випадку, такий показник застерігатиме про більшу ймовірність ризику кровотечі, ніж у іншого пацієнта, в якого, на фоні прийому антикоагулянтів, що є антагоністами вітаміну К (Warfarinum), МНВ становитиме 5.0. Є ще один аспект, який варто враховувати: при застосуванні у пацієнтів непрямих антикоагулянтів, на фоні прийому ними нестероїдних протизапальних препаратів, значно зростатиме ризик розвитку кровотечі у

них. Окрім того, авторами дослідження [12] показано, що хорошими предикторами 30-денної смертності є саме ПЧ і МНВ, а не АЧТЧ.

Тому, кожна лабораторія разом із клініцистами, повинна встановити власні порогові значення для АЧТЧ і ПЧ, залежно від того, якими реактивами вона користується та на який фактор системи зсідання крові діє антикоагулянт, а також врахувати чутливість тестів до виявлення дії антикоагулянту [8].

**Фібриноген.** Ризик кровотечі у пацієнта зростає при травмах, вагітності та під час операцій, якщо концентрація фібриногену < 2.0 г/л (13,14); окрім того, вміст фібриногену нижче за 1.5–2.0 г/л може свідчити про можливий розвиток спонтанної кровотечі [13]. Важливо зауважити, що не завжди, знижений рівень фібриногену передбачатиме розвиток кровотечі: у вагітних жінок – можливий викидень; а у особин, в яких спадковий дефіцит фібриногену (> 1.0 г/л), перебіг є, як правило, асимптоматичним. ICSH вважає, що концентрація фібриногену у межах 0.5–2.0 г/л є КР тесту. Для жінок на третьому семестрі вагітності критичною величиною для вмісту фібриногену є його концентрація нижча за 1.0 г/л, так як за цих умов є ризик розвитку післяпологової кровотечі. Фібриноген – білок гострої фази, тому гіперфібриногенемія доволі

часто зустрічається у пацієнтів із запальними, інфекційними та аутоімунними захворюваннями; варто також пам'ятати про те, що постійно підвищений рівень протеїну в організмі свідчатиме про можливий розвиток тромбозу. З огляду на те, що фібриноген є поганим предиктором, ICSH не розглядає верхній поріг вмісту даного аналіту, як КР.

## БІОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перелік аналітів, які найчастіше лабораторії включають у листок сповіщень представлено у таблиці 2. У всіх лабораторіях, які мали розроблену процедуру повідомлення КР, листок сповіщень містив тести, зміни концентрації яких, можуть відображати надзвичайну ситуацію, що загрожує життю пацієнта. Цими сполуками, як правило, були: натрій, калій і глюкоза; інколи лабораторії додавали у список кальцій. Згідно досліджень [15–17] (Табл. 2), мінімальне значення для глюкози становило 2.4–2.5 ммоль/л, а верхня межа сягала 22.7–27.8 ммоль/л; для калію показники вмісту змінювались від 2.5–2.8 до 6.2–6.5 ммоль/л, а для натрію – 120–121 та 155–160 ммоль/л відповідно. Нижня межа для кальцію коливалась від 1.6 до 1.8 ммоль/л, а верхня складала 3.06–3.5 ммоль/л.

Таблиця 2  
Table 2

### Критичні результати біохімічних тестів у дорослих, які найчастіше повідомляють лабораторії Critical results of biochemical tests for adults, which are most often reported by medical laboratories

Аналіт, ммоль/л	Нижня межа <sup>1</sup>	Верхня межа <sup>1</sup>	Нижня межа <sup>2</sup>	Верхня межа <sup>2</sup>	Нижня межа <sup>3</sup>	Верхня межа <sup>3</sup>
Глюкоза	< 2.4	>22.7	< 2.5	>27.8	< 2.5	>25
Калій	< 2.7	> 6.2	< 2.8	>6.2	< 2.5	>6.5
Кальцій	< 1.76	>3.06	< 1.6	>3.5	< 1.8	>3.5
Натрій	< 121	>155	< 120	>160	< 120	>160

Примітка: <sup>1</sup> (17), <sup>2</sup> (16), <sup>3</sup> (15)

Однак, варто також пам'ятати про тести, серед яких: креатинін, сечовина, рСО<sub>2</sub>, рО<sub>2</sub>, амілаза, білірубін, СРП, аспартат- та аланінамінотрансферази, креатинкіназа-МВ, тропоніни та багато інших, які входять до листка сповіщень у певних лабораторіях, зважаючи на

локальну популяцію пацієнтів і бачення необхідності їх присутності у ньому працівниками лабораторії та клініцистами [3]. Варто також узгодити, чи необхідно включати в листок сповіщень дані щодо віку та статі пацієнта. Лікарні, які надають медичну допомогу дітям, вказують інші



порогові значення для зазначених аналітів і є, як правило, більш консервативними при оцінці захворювань функцій нирок та патології гемостазу у дітей (сечовина, креатинін, тромбоцити і протромбіновий час), а для новонароджених, обов'язково включають в перелік – білірубін [18].

Важливим фактом, на який потрібно спиратись при формуванні листка критичних сповіщень є те, як клініцисти реагуватимуть на патологічні результати тесту. Зокрема, критичні зміни концентрації калію, креатиніну та сечовини у сироватці, як правило, найчастіше супроводжуватимуться зміною тактики лікування [19].

## REFERENCES

1. World Health Organization. World Patient Safety Day Goals 2020-21. Who/Uhl/Ihs/20208. 2020. WHO/UHL/IHS/2020.8
2. Campbell C, Caldwell G, Coates P, Flatman R, Georgiou A, Rita Horvath A, et al. Consensus Statement for the Management and Communication of High Risk Laboratory Results on behalf of the Royal College of Pathologists of Australasia-Australasian Association of Clinical Biochemists Working Party for High Risk Results. PMID: PMC4745612; PMID: 26900189
3. Campbell CA, Horvath AR. Harmonization of critical result management in laboratory medicine. Clinica Chimica Acta. 2014; 432: 135–47. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.004>
4. Management and Communication of High Risk Laboratory Results (jointly endorsed by RCPA and AACB). <https://www.rcpa.edu.au/getattachment/14432ea0-123b-42d7-882f-8ed87f272886/Consensus-Statement-for-the-Management-and-Communi.aspx>
5. Lam Q, Ajzner E, Campbell CA, Young A. Critical Risk Results – An Update on International Initiatives. EJIFCC. 2016; 27 (1): 66–76. PMID: 27683507; PMID: PMC4975218
6. Keng TB, de La Salle B, Bourner G, Merino A, Han JY, Kawai Y, et al. Standardization of haematology critical results management in adults: an International Council for Standardization in Haematology, ICSH, survey and recommendations. International Journal of Laboratory Hematology. 2016; 38 (5): 457–71. PMID: 27426950; Doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12526>
7. Campbell C, Caldwell G, Coates P, Flatman R, Georgiou A, Rita Horvath A, et al. Consensus Statement for the Management and Communication of High Risk Laboratory Results on behalf of the Royal College of Pathologists of Australasia-Australasian Association of Clinical Biochemists Working Party for High Risk Results. 2015; 36 (3):97–105. PMID: PMC4745612; PMID: 26900189
8. Gosselin RC, Adcock D, Dorgalaleh A, Favaloro EJ, Lippi G, Pego JM, et al. International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Hemostasis Critical Values, Tests, and Reporting. Seminars in thrombosis and hemostasis [Internet]. 2019; 1 (212). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31639855>
9. Pon TK, Mahajan A, Rosenberg A, Amin A, Shah D, Jenkins I, et al. Platelet response to direct thrombin inhibitor or fondaparinux treatment in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2018 May 1; 45 (4): 536–42. PMID: 29574610; Doi: <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1646-x>
10. Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. Blood. 2012 Nov 15; 120 (20): 4160–7. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443051>
11. Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Murphy MF, et al. Comparison of different platelet count thresholds to guide administration of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy or stem cell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 2014 (3). PMID: 26576687; PMID: PMC4717525
12. Doering TA, Plapp F, Crawford JM. Critical laboratory value thresholds. American Journal of Clinical Pathology. 2014 Nov 1; 142 (5): 617–28. Doi: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20160008>

## ВИСНОВКИ

Питання безпеки пацієнта та надання своєчасної якісної медичної допомоги є пріоритетними у сфері охорони здоров'я. Зокрема, узгоджені дії при передачі інформації лабораторією про критичні результати тесту клініцистам дозволяють стандартизувати процедуру та гармонізувати відносини, а також мінімізувати небажані наслідки при виникненні ситуацій, що можуть загрожувати життю пацієнта. Цьому також сприятиме впровадження в роботу медичних установ міжнародних рекомендацій та організація робочих процесів згідно з стандартами.

13. Spahn DR, Spahn GH, Stein P. Indications and Risks of Fibrinogen in Surgery and Trauma. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2015 Dec 30; 42 (2): 147–54. PMID: 26716503; Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564841>
14. Adelman D, Klaus DA, Illievich UM, Krenn CG, Krall C, Kozek-Langenecker S, et al. Fibrinogen but not factor XIII deficiency is associated with bleeding after craniotomy. *British Journal of Anaesthesia*. 2014 Oct 1; 113 (4): 628–33. PMID: 24871873; Doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu133>
15. Williamson L. The communication of critical and unexpected pathology results. 2016; (October): 1–16. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/bb86b370-1545-4c5a-b5826a2c431934f5/The-communication-of-critical-and-unexpected-pathology-results.pdf>
16. Kopicinovic LM, Trifunović J, Pavosevic T, Nikolac N. Croatian survey on critical results reporting. *Biochemia Medica*. 2015; 25 (2): 193–202. Doi: <https://doi.org/10.11613/BM.2015.019>
17. Tillman J, Barth JH. A survey of laboratory «critical (alert) limits» in the UK. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2003; 40 (2): 181–4. PMID: 12662409; Doi: <https://doi.org/10.1258/000456303763046148>
18. Kost GJ. Table of critical limits. MLO: medical laboratory observer. 2004; 36 (13 Suppl): 6–7. <https://www.thefreelibrary.com/Table+of+critical+limits.-a0265023775>
19. Bunton JL, Gaede JT. A study of clinicians' responses to abnormal laboratory data as a function of diagnostic related group and test classification by College of American Pathologists criteria. *American Journal of Clinical Pathology*. 1992; 97 (6): 818–26. PMID: 1595602; Doi: <https://doi.org/10.1093/ajcp/97.6.818>

### **CRITICAL RESULTS IN MEDICAL LABORATORY. MANAGEMENT AND COMMUNICATION**

***Maksymyuk H., Yastremska O., Kost A., Boykiv N.***

---

**Abstract.** The medical community is gaining increased attention to streamlining a clear mechanism for reporting critical test results in the clinic. DSTU ISO 15189: 2015 requires laboratories to report critical test results to clinicians within a specified period of time. Moreover, they should have a clearly established procedure in place. In order to standardize processes and avoid misunderstandings between stakeholders, international organizations (RCPA, AACB, CLSI) have developed terminology, communication algorithm and requirements for data documentation. In order to harmonize this part, a lot of surveys have been conducted as to which analytes should be included in the notification sheet and, in particular, the limits of their values for hematological, hemostasiological and biochemical studies. According to ICSH recommendations, critical risk results include hemoglobin, leukocytes, neutrophils, platelets, activated partial thromboplastin time (aPTT), prothrombin time (PT) / international normalization ratio (INR) and fibrinogen. The laboratories include different biochemical tests in the alert list. The most common analytes are glucose, potassium, sodium and calcium. It should be noted that this alert list is only recommended for clinical laboratories, such as the number of indicators and alert threshold of analytes should be agreed with the clinicians of a particular medical institution, taking into account their experience and local patient population. The developed recommendations will allow to react as quickly as possible to situations that may threaten patient's life, provide qualified medical care in a timely manner and adjust work processes in accordance with the requirements of international standards.

**KEY WORDS:** critical results test, patient safety, ISO 15189: 2021, process management, postanalytical phase

#### **INFORMATION ABOUT AUTHORS**

**Hanna Maksymyuk**, Dr.Sc. Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic FPGE Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: [maksymyuk\\_hanna@meduniv.lviv.ua](mailto:maksymyuk_hanna@meduniv.lviv.ua), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9561-2381>

**Oksana Yastremska**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic FPGE Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: [oksana\\_yastremska@ukr.net](mailto:oksana_yastremska@ukr.net), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6118-9829>

**Andriy Kost**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic FPGE Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: [andkost@ukr.net](mailto:andkost@ukr.net), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7401-7460>

**Natalija Boykiv**, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostic FPGE Danylo Halytsky Lviv National Medical University, 69, Pekarska str., Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: [natabojkiv@gmail.com](mailto:natabojkiv@gmail.com), ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0307-4510>

**For citation:**

**Maksymyuk H, Yastremska O, Kost A, Boykiv N.** CRITICAL RESULTS IN MEDICAL LABORATORY. MANAGEMENT AND COMMUNICATION. The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine». 2021; 43; 127–138. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-13

**КРИТИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ.  
МЕНЕДЖМЕНТ И КОММУНИКАЦИЯ**

***Максимюк Г. В., Ястремская О. О., Кость А. С., Бойкив Н. Д.***

**Аннотация.** В последнее время наблюдаем повышение внимания медицинского мирового сообщества по налаживанию четкого механизма сообщений критических результатов тестов в клинике. Согласно требованиям стандарта ДСТУ ISO 15189: 2015, лаборатория должна проинформировать клиницистов о критических результатах теста в пределах определенного периода времени, с соблюдением требований четко прописанной процедуры. С целью стандартизации процессов и избегания недоразумений между заинтересованными сторонами, международными организациям (RCPA, AACSB, CLSI) разработано терминологию, алгоритм коммуникации пути эскалации конфликтов и требования по учету и хранению данных в лабораторной информационной системе или в журналах записей. Среди значительного количества медицинских лабораторий, международным сообществом проведен ряд опросов о том, какие именно анализы следует включать в лист уведомлений критических результатов, а также пределы величин их значений для гематологических, гемостазиологических и биохимических исследований. Согласно рекомендациям ICSH к критическим тестам относятся такие показатели, как гемоглобин, лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, активированное тромбопластиновое время, протромбиновое время/международное нормализационное отношение и фибриноген. Среди биохимических тестов наиболее часто лаборатории включают в лист уведомлений критических результатов глюкозу, калий, натрий и кальций. Стоит заметить, что указанный перечень критических тестов носит рекомендательный характер, так как количество показателей и значения для верхней и нижней границы анализов стоит согласовывать с клиницистами медицинского учреждения, учитывая их опыт и локальную популяцию пациентов. Разработанные рекомендации позволят максимально оперативно реагировать на ситуации, которые могут угрожать жизни пациентов, вовремя оказывать им квалифицированную медицинскую помощь, а также наладить рабочие процессы в соответствии с требованиями международных стандартов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** критические результаты теста, безопасность пациента, ДСТУ ISO 15189: 2015, менеджмент процессов, постаналитична фаза

**ІНФОРМАЦІЯ ОБ АВТОРАХ**

**Максимюк Анна Васильевна**, д.биол.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, e-mail: maksymyuk\_hanna@meduniv.lviv.ua ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9561-2381>

**Ястремская Оксана Остаповна**, к.мед.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, e-mail: oksana\_yastremska@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6118-9829>

**Кость Андрей Степанович**, к.мед.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, e-mail: andkost@ukr.net, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7401-7460>

**Бойкив Наталья Дмитриевна**, к.мед.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, ул. Пекарская, 69, Львов, Украина, 79010, e-mail: natabojkiv@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0307-4510>

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

*Отримано: 25.06.2021*

*Прийнято до друку: 29.10.2021*

*Received: 25.06.2021*

*Accepted: 29.10.2021*

*Scientific edition*

*Наукове видання*

**The Journal**  
of V. N. Karazin Kharkiv  
National University

**Вісник**  
Харківського  
національного  
університету  
імені В. Н. Каразіна

**series «Medicine»**

**серія «Медицина»**

Issue 43

Випуск 43

Computer typesetting: *Blinkova O. V.*

Комп'ютерне верстання: *Блінкова О. В.*

*The journal provides easy and free access to the catalog, metadata and full-text articles on the following Internet sites: Scientific Periodicals of V. N. Karazin Kharkiv National University, The Vernadsky National Library of Ukraine, Scientific Electronic Library (RSCI), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, CyberLeninka, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Scholar, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

*Журнал забезпечує вільний і безкоштовний доступ до каталогу, метаданих і повних текстів статей на наступних веб-ресурсах: Наукова періодика Каразінського університету, Бібліотека імені В. І. Вернадського, Наукова електронна бібліотека (РІНЦ), Polish Scholarly Bibliography, Index Copernicus, КіберЛенінка, ISSUU, Open Academic Journals Index, CiteFactor, ResearchBib, Google Академія, Eurasian Scientific Journal Index, WorldCat, Cosmos Impact Factor, General Impact Factor, Infobase Index, Bielefeld Academic Search Engine, The European Reference Index for the Humanities and the Social Sciences, Directory of Open Access Journals (DOAJ, DOI).*

Підп. до друку 29.11.2021 р. Формат 60×84/8

Папір офсетний. Друк ризографічний.

Ум. друк. арк. 15,39. Обл.-вид. арк. 17,3

Наклад 50 пр.

---

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

---

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна

Видавництво

61022, м. Харків, майдан Свободи, 4

Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.