



RS Global

ISSN 2413-1032



WORLD SCIENCE

Multidisciplinary Scientific Edition



RS Global

WORLD SCIENCE

№ 5(57)
Vol.2, May 2020

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

All articles are published in open-access and licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0). Hence, authors retain copyright to the content of the articles. CC BY 4.0 License allows content to be copied, adapted, displayed, distributed, re-published or otherwise re-used for any purpose including for adaptation and commercial use provided the content is attributed. Detailed information at Creative Commons site: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

Publisher Office's address:
Dolna 17, lok. A_02
Warsaw, Poland,
00-773

Website: <https://rsglobal.pl/>
E-mail: editorial_office@rsglobal.pl
Tel: +4(822) 602 27 03

DOI: 10.31435/rsglobal_ws
OCLC Number: 1051262033
Publisher - RS Global Sp. z O.O.
Country – Poland
Format: Print and Electronic version
Frequency: monthly
Content type: Academic/Scholarly

CHIEF EDITOR

Laputyn Roman PhD in transport systems, Associate Professor, Department of Transport Systems and Road Safety, National Transport University, Ukraine

EDITORIAL BOARD:

Nobanee Haitham Associate Professor of Finance, Abu Dhabi University, United Arab Emirates

Almazari Ahmad Professor in Financial Management, King Saud University-Kingdom of Saudi Arabia, Saudi Arabia

Lina Anastassova Full Professor in Marketing, Burgas Free University, Bulgaria

Mikiashvili Nino Professor in Econometrics and Macroeconomics, Ivane Javakishvili Tbilisi State University, Georgia

Alkhawaldeh Abdullah Professor in Financial Philosophy, Hashemite University, Jordan

Mendebaev Toktamys Doctor of Technical Sciences, Professor, LLP "Scientific innovation center "Almas", Kazakhstan

Yakovenko Nataliya Professor, Doctor of Geography, Ivanovo State University, Shuya

Mazbayev Ordenbek Doctor of Geographical Sciences, Professor of Tourism, Eurasian National University named after L.N.Gumilev, Kazakhstan

Sentyabrev Nikolay Professor, Doctor of Sciences, Volgograd State Academy of Physical Education, Russia

Ustenova Gulbaram Director of Education Department of the Pharmacy, Doctor of Pharmaceutical Science, Kazakh National Medical University name of Asfendiyarov, Kazakhstan

Harlamova Julia Professor, Moscow State University of Railway Transport, Russia

Kalinina Irina Professor of Chair of Medicobiological Bases of Physical Culture and Sport, Dr. Sci.Biol., FGBOU VPO Sibirsky State University of Physical Culture and Sport, Russia

Imangazinov Sagit Director, Ph.D, Pavlodar affiliated branch "SMU of Semei city", Kazakhstan

Dukhanina Irina Professor of Finance and Investment Chair, Doctor of Sciences, Moscow State Medical Dental University by A. I. Evdokimov of the Ministry of health of the Russian Federation, Russian Federation

Orehowskyi Wadym Head of the Department of Social and Human Sciences, Economics and Law, Doctor of Historical Sciences, Chernivtsi Trade-Economic Institute Kyiv National Trade and Economic University, Ukraine

Peshcherov Georgy Professor, Moscow State Regional University, Russia

Mustafin Muafik Professor, Doctor of Veterinary Science, Kostanay State University named after A. Baitursynov

Ovsyanik Olga Professor, Doctor of Psychological Science, Moscow State Regional University, Russian Federation

Suprun Elina Professor, Doctor of Medicine, National University of Pharmacy, Ukraine

Kuzmenkov Sergey Professor at the Department of Physics and Didactics of Physics, Candidate of Physico-mathematical Sciences, Doctor of Pedagogic Sciences, Kherson State University

Safarov Mahmatali Doctor Technical Science, Professor Academician Academia Science Republic of Tajikistan, National Studies University "Moscow Power Institute" in Dushanbe

Omarova Vera Professor, Ph.D., Pavlodar State Pedagogical Institute, Kazakhstan

Koziar Mykola Head of the Department, Doctor of Pedagogical Sciences, National University of Water Management and Nature Resources Use, Ukraine

Tatarintseva Nina Professor, Southern Federal University, Russia

Sidorovich Marina Candidate of Biological Sciences, Doctor of Pedagogical Sciences, Full Professor, Kherson State University

Polyakova Victoria Candidate of Pedagogical Sciences, Vladimir Regional Institute for Educational Development Name L. I. Novikova, Russia

Issakova Sabira Professor, Doctor of Philology, The Aktubinsk regional state university of K. Zhubanov, Kazakhstan

Kolesnikova Galina Professor, Taganrog Institute of Management and Economics, Russia

Utebaliyeva Gulnara Doctor of Philological Science, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan

Uzilevsky Gennady Dr. of Science, Ph.D., Russian Academy of National Economy under the President of the Russian Federation, Russian Federation

Krokhmal Nataliia Professor, Ph.D. in Philosophy, National Pedagogical Dragomanov University, Ukraine

Chorny Oleksii D.Sc. (Eng.), Professor, Kremenchuk Mykhailo Ostrohradskyi National University

Pilipenko Oleg Head of Machine Design Fundamentals Department, Doctor of Technical Sciences, Chernigiv National Technological University, Ukraine

Nyyazbekova Kulanda Candidate of pedagogical sciences, Kazakhstan

Cheshmedzhieva Margarita Doctor of Law, South-West University "Neofit Rilski", Bulgaria

Svetlana Peneva MD, dental prosthetics, Medical University - Varna, Bulgaria

Rossikhin Vasilii Full dr., Doctor of Legal Sciences, National Law University named after Yaroslav the Wise, Ukraine

Pikhtirova Alina PhD in Veterinary science, Sumy national agrarian university, Ukraine

Temirbekova Sulukhan Dr. Sc. of Biology, Professor, Federal State Scientific Institution All-Russia Selection-Technological Institute of Horticulture and Nursery, Russian Federation

Tsybaliuk Vitalii Professor, Doctor of Medicine, The State Institution Romodanov Neurosurgery Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine

CONTENTS

MEDICINE

- Danylevych V. P., Guminskiy Y. Y., Hryhorieva O. A.*
CORRELATIONS BETWEEN LINEAR DIMENSIONS OF THE LUMBAR
INTERVERTEBRAL DISCS AND SOMATOMETRIC PARAMETERS IN GIRLS AND IN
WOMEN OF THE FIRST ADULTHOOD..... 4
- У. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, Л. В. Циганик, М. Л. Фармага, О. В. Синенький*
МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХВОРОГО НА
СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК..... 10
- Ковальчук А. В., Зинич О. В., Корначев В. В., Кушнарєва Н. Н., Прибила О. В.*
РОЛЬ МАРКЕРА КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА
В РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА..... 20
- Сергій Франк, Михайло Франк, Георгій Франк*
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НЕОБГРУНТОВАНОГО ХИБНОГО ХІРУРГІЧНОГО
ВТРУЧАННЯ..... 30

PHARMACY

- O. S. Samborskyi, M. M. Slobodyanyuk, O. Y. Rogulya*
SCIENTIFIC COMPREHENSION OF THE NECESSITY OF PHARMACEUTICAL
TOURISM DEVELOPMENT IN UKRAINE AND THE RESEARCH OF ORGANIZATIONAL
AND ECONOMIC APPROACHES AS TO ITS IMPLEMENTATION
IN THE HEALTHCARE SYSTEM..... 37
- Білан О. А., Кухар О. О., Новикова Л. Г.*
ДОСВІД РОЗВИНУТИХ КРАЇН ІЗ ЗАЛУЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТІВ І ПРОВІЗОРІВ ДО
ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ..... 49
- Брубейкер І. О., Білан О. А., Марченко-Толста К. С.*
ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ НАНОЛІКІВ..... 55

MEDICINE

CORRELATIONS BETWEEN LINEAR DIMENSIONS OF THE LUMBAR INTERVERTEBRAL DISCS AND SOMATOMETRIC PARAMETERS IN GIRLS AND IN WOMEN OF THE FIRST ADULTHOOD

Danylevych V. P.,

Assistant Professor, Ukraine, Vinnitsa, National Pirogov Memorial Medical University ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8074-6130>

Guminskyi Y. Y.,

D.M., Professor, Ukraine, Vinnitsa, National Pirogov Memorial Medical University ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8688-9829>

Hryhorieva O. A.,

D.M., Professor, Ukraine, Zaporizhzhya, Zaporizhzhya State Medical University ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6101-8322>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7075

ARTICLE INFO

Received: 16 March 2020

Accepted: 03 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

lumbar intervertebral discs,
somatometry,
MRI,
correlation coefficient.

ABSTRACT

The relationships between linear dimensions of the lumbar intervertebral discs (IVD_{L1-L2} , IVD_{L2-L3} , IVD_{L3-L4} , IVD_{L4-L5}) and somatometric parameters in girls and females of the first adulthood were investigated. The numerous relationships between the partial (height, sagittal and transverse sizes) linear dimensions and total sizes of the lumbar intervertebral discs in girls and women of the first adulthood (16-26 years) with their somatometric parameters were found. The linear dimensions of the lumbar intervertebral discs (height, sagittal and transverse sizes) were measured on the MRI images in the axial, sagittal and coronal plains. The arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular and total individual sizes of IVD_{L1-L2} , IVD_{L2-L3} , IVD_{L3-L4} , IVD_{L4-L5} and relative quantity with somatometric parameters were calculated with following results: arithmetic means of absolute correlation coefficients for particular individual sizes are within 0,120 - 0,170; for total sizes – 0,190; for ratio of the total sizes to the mass-growth coefficient – 0,507.

Citation: Danylevych V. P., Guminskyi Y. Y., Hryhorieva O. A. (2020) Correlations Between Linear Dimensions of the Lumbar Intervertebral Discs and Somatometric Parameters in Girls and in Women of the First Adulthood. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7075

Copyright: © 2020 **Danylevych V. P., Guminskyi Y. Y., Hryhorieva O. A.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. The use of the noninvasive analysis of morphological properties, normative absolute and relative linear intervertebral discs dimensions for interpretation of the radiological results can improve the evidentiary direction of preclinical spine pathology manifestations definition, facilitate differential diagnosis, dynamic clinical observation and treatment effectiveness [4,6,10]. The constitutional and anatomical variations, the spondylometric parameters particularity of the functional spinal unit elements form an important prerequisites of spine pathology origin [7]. The obtained results of interrelations between linear IVDs sizes with somatometric parameters for detection of spine pathology

are used. Nowadays one can find numerous studies concerning this scientific problem. However, researching correlations between partial linear dimensions and total sizes of IVDs with somatometric parameters of girls and women of the first adult age in Ukrainian studies are underrepresented.

The aim of research is to investigate the peculiarities of relationships between partial linear dimensions of the lumbar intervertebral discs (IVD_{L1-L2}, IVD_{L2-L3}, IVD_{L3-L4}, IVD_{L4-L5}) and their total sizes with somatometric parameters in girls and females of the first adulthood.

Materials and methods. The Bioethics Committee of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya) didn't find in research materials anything contrary basic bioethical norms of the Helsinki Declaration, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant provisions of the WHO and the laws of Ukraine.

Individual somatometric investigation was performed for each person. General (body length and body weight) and particular sizes (the longitudinal, the transverse and the circumference sizes, pelvic sizes and skinfolds thickness) according to the V. Bunak procedure were measured [1]. The bony, muscle and fat components of the body mass were estimated by the method of Matiegka J. [8] and the American Institute of Nutrition (AIN) [9]. The lumbar spine MRI in girls and women of the first adulthood (16-26 years) with the measuring of anterior-posterior diameter, frontal diameter and vertical size of the lumbar IVD was carried out. The anterior height, medial height and posterior height of the IVDs in sagittal plane of MRI of the lumbar spine data were measured. Average height (height) of each lumbar IVDs was calculated as an arithmetic mean of the IVDs height in front, central and back portions on midsagittal plane of lumbar MRI data [3,5]. The total IVD size of investigated girls and women of the first adulthood was calculated as a sum of anterior-posterior diameter, frontal diameter and vertical size for each lumbar IVD. The statistic analysis was performed by using the Pearson's correlation coefficient (r) in the licensed statistical software «Statistica for Windows 13» (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J). To assess the strength of the correlation, the Robert Chaddock system [2] was used.

Research results and discussion. It is established, that average height IVD_{L1-L2} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with component of the body mass ($r=0,387$, $p=0,001$), with bony component of the body mass ($r=0,308$, $p=0,010$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,327$, $p=0,006$), arm circumference in tense condition ($r=0,318$, $p=0,007$), forearm circumference in the lower third ($r=0,323$, $p=0,006$), with thigh circumference ($r=0,371$, $p=0,002$), with lower leg circumference ($r=0,328$, $p=0,006$), with neck circumference ($r=0,304$, $p=0,010$), with waist circumference ($r=0,377$, $p=0,001$), with foot circumference ($r=0,400$, $p=0,001$), with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,331$, $p=0,005$), with chest circumference at the state of maximum inspiration ($r=0,325$, $p=0,006$), with chest circumference at the state of mid expiration ($r=0,337$, $p=0,004$).

The average height IVD_{L2-L3} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,402$, $p=0,001$), with hand circumference ($r=0,306$, $p=0,010$).

The average height IVD_{L3-L4} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,395$, $p=0,001$), with anterior-posterior chest size ($r=0,321$, $p=0,007$), with arm circumference in tense condition ($r=0,467$, $p=0,000$), with arm circumference in calm condition ($r=0,431$, $p=0,000$), with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,447$, $p=0,000$), with chest circumference at the state of maximum inspiration ($r=0,434$, $p=0,000$), with chest circumference at the state of mid expiration.

The average height IVD_{L4-L5} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,316$, $p=0,008$), with arm circumference in tense condition ($r=0,394$, $p=0,001$), with arm circumference in calm condition ($r=0,336$, $p=0,004$), with forearm circumference in the upper third ($r=0,306$, $p=0,010$), with forearm circumference in the lower third ($r=0,327$, $p=0,006$), with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,356$, $p=0,002$), with chest circumference at the state of maximum inspiration ($r=0,371$, $p=0,002$), with chest circumference at the state of mid expiration ($r=0,342$, $p=0,004$).

Total size IVD_{L1-L2} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with body mass ($r=0,329$, $p=0,000$), with body length ($r=0,332$, $p=0,000$), with body surface area ($r=0,360$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,327$, $p=0,006$), with suprasternal height ($r=0,323$, $p=0,006$), with dactylon height ($r=0,319$, $p=0,007$), with wrist breadth ($r=0,307$,

$p=0,010$), with malleolus width ($r=0,355$, $p=0,003$), with forearm circumference in the lower third ($r=0,319$, $p=0,007$), with hand circumference ($r=0,316$, $p=0,008$), with foot circumference ($r=0,309$, $p=0,009$), with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,321$, $p=0,007$), with chest circumference at the state of mid expiration ($r=0,310$, $p=0,009$).

Total size IVD_{L2-L3} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with body surface area ($r=0,322$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,312$, $p=0,009$), with forearm circumference in the lower third ($r=0,323$, $p=0,006$), with hand circumference ($r=0,309$, $p=0,009$), with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,361$, $p=0,002$), with chest circumference at the state of mid expiration ($r=0,322$, $p=0,007$).

Total size IVD_{L3-L4} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,313$, $p=0,008$).

Total size IVD_{L4-L5} has weak positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with body surface area ($r=0,310$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,301$, $p=0,009$), with forearm circumference in the lower third ($r=0,324$, $p=0,006$), with suprasternal height ($r=0,301$, $p=0,011$), with chest circumference at the state of full expiration ($r=0,328$, $p=0,006$), with chest circumference at the state of mid expiration ($r=0,304$, $p=0,011$).

Ratio of the total sizes IVD_{L1-L2} to weight-length factor has weak negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with wrist width ($r=-0,394$, $p=0,001$), with malleolus width ($r=-0,338$, $p=0,004$), with *distancia spinarum* ($r=-0,330$, $p=0,005$), with *distancia cristarum* ($r=-0,433$, $p=0,000$), with lower forearm circumference ($r=-0,490$, $p=0,000$), with calf circumference ($r=-0,487$, $p=0,000$), with hands circumference ($r=-0,372$, $p=0,002$), with foot circumference ($r=-0,402$, $p=0,001$), with anterior-posterior chest size ($r=-0,461$, $p=0,000$); with triceps skinfold ($r=-0,437$, $p=0,000$), with biceps skinfold ($r=-0,330$, $p=0,005$), with subscapular skinfold ($r=-0,492$, $p=0,000$), with abdominal skinfold ($r=-0,472$, $p=0,000$), with endomorphic component ($r=-0,480$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L1-L2} to weight-length factor has moderate negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with elbow width ($r=-0,558$, $p=0,000$), with transverse mid-sternal size ($r=-0,551$, $p=0,000$), with transverse lower-sternal size ($r=-0,584$, $p=0,000$), with distal femur width ($r=-0,558$, $p=0,000$), with *distancia trochanterica* ($r=-0,556$, $p=0,000$), with suprailiac skinfold ($r=-0,501$, $p=0,000$), with chest circumference (inspiration) ($r=-0,672$, $p=0,000$), with chest circumference (full expiration) ($r=-0,696$, $p=0,000$), with chest circumference (mid expiration) ($r=-0,698$, $p=0,000$), with calf circumference ($r=-0,610$, $p=0,000$), with neck circumference ($r=-0,597$, $p=0,000$), with mesomorphic component ($r=-0,626$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L1-L2} to weight-length factor has high positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with ectomorphic component ($r=0,820$, $p=0,000$) and high negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with body mass ($r=-0,794$, $p=0,000$), with body surface area ($r=-0,733$, $p=0,000$), with weight-length rate ($r=-0,837$, $p=0,000$), with BMI ($r=-0,843$, $p=0,000$), with *conjugata externa* ($r=-0,727$, $p=0,000$); with tense arm circumference ($r=-0,761$, $p=0,000$), with calm arm circumference ($r=-0,785$, $p=0,000$), with upper forearm circumference ($r=-0,774$, $p=0,000$), with thigh circumference ($r=-0,759$, $p=0,000$), with waist circumference ($r=-0,740$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L2-L3} to weight-length factor has weak negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with wrist width ($r=-0,411$, $p=0,000$), with malleolus width ($r=-0,404$, $p=0,001$), with anterior-posterior chest size ($r=-0,464$, $p=0,000$), with *distancia spinarum* ($r=-0,362$, $p=0,002$), with *distancia cristarum* ($r=-0,441$, $p=0,000$), with lower forearm circumference ($r=-0,475$, $p=0,000$), with lower leg circumference ($r=-0,495$, $p=0,000$), with hands circumference ($r=-0,330$, $p=0,005$), with foot circumference ($r=-0,421$, $p=0,000$), with triceps skinfold ($r=-0,482$, $p=0,000$), with biceps skinfold ($r=-0,365$, $p=0,002$), with calf skinfold ($r=-0,321$, $p=0,007$), with abdominal skinfold ($r=-0,498$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L2-L3} to weight-length factor has moderate negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with elbow width ($r=-0,545$, $p=0,000$), with elbow width ($r=-0,572$, $p=0,000$), with transverse mid-sternal size ($r=-0,571$, $p=0,000$), with transverse lower-sternal size ($r=-0,595$, $p=0,000$), ($r=-0,580$, $p=0,000$), with upper forearm circumference ($r=-0,674$, $p=0,000$), with calf circumference ($r=-0,616$, $p=0,000$), with neck

circumference ($r=-0,594$, $p=0,000$), with chest circumference (*inspiration*) ($r=-0,630$, $p=0,000$), with chest circumference (*full expiration*) ($r=-0,679$, $p=0,000$), with chest circumference (*mid expiration*) ($r=-0,671$, $p=0,000$); with subscapular skinfold ($r=-0,524$, $p=0,000$), with supriliac skinfold ($r=-0,527$, $p=0,000$), with endomorphic component ($r=-0,506$, $p=0,000$), with mesomorphic component ($r=-0,593$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass ($r=-0,670$, $p=0,000$), with bony component of the body mass ($r=-0,589$, $p=0,000$), with fat component of the body mass ($r=-0,548$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,597$, $p=0,000$);

Ratio of the total sizes IVD_{L2-L3} to weight-length factor has high positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with ectomorphic component ($r=0,795$, $p=0,000$) and high negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with body mass ($r=-0,788$, $p=0,000$), with body surface area ($r=-0,730$, $p=0,000$), with weight-length rate ($r=-0,828$, $p=0,000$), with BMI ($r=-0,831$, $p=0,000$), with conjugata externa ($r=-0,745$, $p=0,000$), with arm circumference in tense condition ($r=-0,746$, $p=0,000$), with arm circumference in calm condition ($r=-0,773$, $p=0,000$), with waist circumference ($r=-0,726$, $p=0,000$), with thigh circumference ($r=-0,764$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L3-L4} to weight-length factor has weak negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with wrist width ($r=-0,398$, $p=0,001$), with malleolus width ($r=-0,420$, $p=0,001$), with anterior-posterior chest size ($r=-0,445$, $p=0,000$); with distancia spinarum ($r=-0,321$, $p=0,007$), with distancia cristarum ($r=-0,454$, $p=0,000$), with lower forearm circumference ($r=-0,496$, $p=0,000$), with hands circumference ($r=-0,378$, $p=0,001$), with foot circumference ($r=-0,447$, $p=0,000$), with triceps skinfold ($r=-0,476$, $p=0,000$), with biceps skinfold ($r=-0,376$, $p=0,001$), with abdominal skinfold ($r=-0,495$, $p=0,000$), with calf skinfold ($r=-0,313$, $p=0,008$), with endomorphic component ($r=-0,496$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L3-L4} to weight-length factor has moderate negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with elbow width ($r=-0,525$, $p=0,000$), with distal femur width ($r=-0,598$, $p=0,000$), with transverse mid-sternal size ($r=-0,536$, $p=0,000$), with transverse lower-sternal size ($r=-0,556$, $p=0,000$), with distancia trochanterica ($r=-0,597$, $p=0,000$), with upper forearm circumference ($r=-0,666$, $p=0,000$), with calf circumference ($r=-0,609$, $p=0,000$), with lower leg circumference ($r=-0,517$, $p=0,000$), with neck circumference ($r=-0,602$, $p=0,000$), with chest circumference (*inspiration*) ($r=-0,652$, $p=0,000$), with chest circumference (*full expiration*) ($r=-0,684$, $p=0,000$), with chest circumference (*mid expiration*) ($r=-0,683$, $p=0,000$); with subscapular skinfold ($r=-0,509$, $p=0,000$), with supriliac skinfold ($r=-0,525$, $p=0,000$), with mesomorphic component ($r=-0,578$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass ($r=-0,684$, $p=0,000$), with bony component of the body mass ($r=-0,599$, $p=0,000$), with fat component of the body mass ($r=-0,555$, $p=0,000$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r=0,598$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L3-L4} to weight-length factor has high positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with ectomorphic component ($r=0,815$, $p=0,000$) and high negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with body mass ($r=-0,809$, $p=0,000$), with body surface area ($r=-0,750$, $p=0,000$), with weight-length rate ($r=-0,845$, $p=0,000$), with BMI ($r=-0,846$, $p=0,000$), with conjugata externa ($r=-0,756$, $p=0,000$), with thigh circumference ($r=-0,788$, $p=0,000$), with tense arm circumference ($r=-0,751$, $p=0,000$), with calm arm circumference ($r=-0,787$, $p=0,000$), with waist circumference ($r=-0,739$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L4-L5} to weight-length factor has weak negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with wrist width ($r=-0,440$, $p=0,000$), with distal femur width ($r=-0,430$, $p=0,000$), with anterior-posterior chest size ($r=-0,482$, $p=0,000$), with distancia spinarum ($r=-0,306$, $p=0,001$), with distancia cristarum ($r=-0,418$, $p=0,000$), with lower forearm circumference ($r=-0,495$, $p=0,000$), with foot circumference ($r=-0,474$, $R=-0,488$, $p=0,000$), with hands circumference ($r=-0,397$, $p=0,001$), with triceps skinfold ($r=-0,440$, $p=0,000$), with biceps skinfold ($r=-0,354$, $p=0,003$), with abdominal skinfold ($r=-0,476$, $p=0,000$), with calf skinfold ($r=-0,305$, $p=0,010$), with endomorphic component ($r=-0,495$, $p=0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L4-L5} to weight-length factor has moderate negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with elbow width ($r=-0,556$, $p=0,000$), with distal femur width ($r=-0,596$, $p=0,000$), with transverse mid-sternal size

($r = -0,551, p = 0,000$), with transverse lower-sternal size ($r = -0,546, p = 0,000$), with distancia trochanterica ($r = -0,569, p = 0,000$), with upper forearm circumference ($r = -0,674, p = 0,000$), with calf circumference ($r = -0,644, p = 0,000$), with lower leg circumference ($r = -0,576, p = 0,000$), with neck circumference ($r = -0,578, p = 0,000$), with chest circumference (inspiration) ($r = -0,677, p = 0,000$), with subscapular skinfold ($r = -0,515, p = 0,000$ with suprailiac skinfold ($r = -0,506, p = 0,000$), with mesomorphic component ($r = -0,612, p = 0,000$), with muscle component of the body mass ($r = -0,694, p = 0,000$), with bony component of the body mass ($r = -0,611, p = 0,000$), with fat component of the body mass ($r = -0,546, p = 0,000$), with muscle component of the body mass (AIN) ($r = 0,620, p = 0,000$).

Ratio of the total sizes IVD_{L4-L5} to weight-length factor has high positive reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with ectomorphic component ($r = 0,839, p = 0,000$) and high negative reliable Pearson's correlation coefficient (r) with following somatometric measures: with body mass ($r = -0,821, p = 0,000$), with body surface area ($r = -0,762, p = 0,000$), with weight-length rate ($r = -0,860, p = 0,000$), with BMI ($r = -0,861, p = 0,000$), with conjugata externa ($r = -0,747, p = 0,000$), with arm circumference in tense condition ($r = -0,765, p = 0,000$), with arm circumference in calm condition ($r = -0,787, p = 0,000$), with thigh circumference ($r = -0,793, p = 0,000$), with waist circumference ($r = -0,738, p = 0,000$), with chest circumference (full expiration) ($r = -0,707, p = 0,000$), with chest circumference (mid expiration) ($r = -0,709, p = 0,000$).

Qualitative assessment of the relationships between partial sizes, total sizes and ratios of the total sizes IVD_{L4-L5} to weight-length factor with somatometric parameters were performed by calculating of the arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular sizes, total sizes of $IVD_{L1-L2}, IVD_{L2-L3}, IVD_{L3-L4}, IVD_{L4-L5}$ and relative quantities with somatometric parameters.

The calculated arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular sizes, total sizes of $IVD_{L1-L2}, IVD_{L2-L3}, IVD_{L3-L4}, IVD_{L4-L5}$ and relative quantities with somatometric parameters in girls and women of the first adulthood (16-26 years) are represented in the table 1.

Table 1. The arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular sizes, total sizes of $IVD_{L1-L2}, IVD_{L2-L3}, IVD_{L3-L4}, IVD_{L4-L5}$ and relative quantities with somatometric parameters in girls and women of the first adulthood (16-26 years)

Parameters	The arithmetic means of absolute correlation coefficients
Transverse size IVD_{L1-L2} , mm	0,149
Transverse size IVD_{L2-L3} , mm	0,148
Transverse size IVD_{L3-L4} , mm	0,076
Transverse size IVD_{L4-L5} , mm	0,123
Sagittal size IVD_{L1-L2} , mm	0,139
Sagittal size IVD_{L2-L3} , mm	0,140
Sagittal size IVD_{L3-L4} , mm	0,149
Sagittal size IVD_{L4-L5} , mm	0,141
Average height IVD_{L1-L2} , mm	0,198
Average height IVD_{L2-L3} , mm	0,102
Average height IVD_{L3-L4} , mm	0,204
Average height IVD_{L4-L5} , mm	0,177
Total size IVD_{L1-L2} , mm	0,216
Total size IVD_{L2-L3} , mm	0,181
Total size IVD_{L3-L4} , mm	0,161
Total size IVD_{L4-L5} , mm	0,188
Ratio of the total sizes IVD_{L1-L2} to weight-length factor	0,495
Ratio of the total sizes IVD_{L2-L3} to weight-length factor	0,506
Ratio of the total sizes IVD_{L3-L4} to weight-length factor	0,510
Ratio of the total sizes IVD_{L4-L5} to weight-length factor	0,515

Conclusions. The arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular sizes, total sizes of IVD_{L1-L2} , IVD_{L2-L3} , IVD_{L3-L4} , IVD_{L4-L5} and relative quantities with somatometric parameters in girls and women of the first adulthood (16-26 years) in general is for

- transverse sizes – 0,120;
- sagittal sizes – 0,140;
- average heights – 0,170;
- total sizes – 0,190;
- ratio of the total sizes IVDs to weight-length factor – 0,507.

Analysis of the arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular sizes, total sizes of IVD_{L1-L2} , IVD_{L2-L3} , IVD_{L3-L4} , IVD_{L4-L5} and relative quantities with somatometric parameters in girls and women of the first adulthood (16-26 years) represented their gradual raising. Therefore, the arithmetic means of absolute correlation coefficients between particular sizes (height, sagittal and transverse sizes of IVDs) with somatometric parameters were from 0,120 to 0,170; at the same time coefficient for total sizes become 0,190. The using of ratios of the total sizes IVDs to weight-length factors led to increasing arithmetic means of absolute correlation coefficients with somatometric parameters to 0,507. The studying of interrelations between somatometric parameters with spondylometric dimensions of the lumbar, thoracic and cervical functional spinal units is a perspective one and can be used for the development of the further mathematical modeling to individualize prediction and early detection of pathological changes of the spinal motor segments.

REFERENCES

1. Bunak, V. V. (1941). Anthropometry: a practical course. M.: Uchpedgiz.
2. Chaddock R.E. (1925). *Principles and methods of statistics* (Houghton Mifflin Co.; 1st edition). <https://doi.org/10.1177/000271622612300150>
3. Danylevych, V., Guminskyi, Y., Tykholaz, V., Bezsmertnyi, Y., Pavlov, S., & Bezsmertna, H. (2019). Mathematical modeling of individual parameters of the sum of the sizes intervertebral discs of the lumbar spine in juvenile males and males of the first mature age in norm. *Reports of Morphology*, 25(1), 68-76. [https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25\(1\)-109](https://doi.org/10.31393/morphology-journal-2019-25(1)-109)
4. Fallah, F., Walter, S. S., Bamberg, F., & Yang, B. (2019). Simultaneous Volumetric Segmentation of Vertebral Bodies and Intervertebral Discs on Fat-Water MR Images. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 23(4), 1692-1701. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2872810>
5. Guminsky, Y. Y. (2001). Proportionality in somato-visceral interrelations humans' body in norm. *Reports of Morphology*, 3(2), 319-323. 8
6. Hwang, D., Kim, S., Abeydeera, N.A. (2016). Quantitative magnetic resonance imaging of the lumbar intervertebral discs. *Quant Imaging Med Surg*. 6, 744-755. doi: 10.21037/qims.2016.12.09
7. Maeda, T., Hashizume, H., Yoshimura, N. (2018). Factors associated with lumbar spinal stenosis in a large-scale, population-based cohort: The Wakayama Spine Study. *PLoS One*. 2018;13(7):e0200208. Published 2018 Jul 18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200208>
8. Matiegka, J. (1921). The testing of physical efficiency. *Amer. J. Phys. Antropol.*, 2(3), 25-38. <https://doi.org/10.1002/ajpa.1330040302>
9. Shephard, R. J. (2005). *Body composition in biological anthropology*. Cambridge University Press, Cambridge, UK; New York. Retrieved from <https://trove.nla.gov.au/version/278218697>
10. Zheng, G., Chu, C., Belavý, D.L. (2017) Evaluation and comparison of 3D intervertebral disc localization and segmentation methods for 3D T2 MR data: a grand challenge. *Med Image Anal*. 35, 327-344. <https://doi.org/10.1016/j.media.2016.08.005>

МЕТОДИКА ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ХВОРОГО НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК

У. О. Абрагамович,

Кафедра внутрішньої медицини №2, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4762-3857>

О. О. Абрагамович,

Кафедра внутрішньої медицини №1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Л. В. Циганик,

Кафедра внутрішньої медицини №1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

М. Л. Фармага,

Кафедра внутрішньої медицини №1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

О. В. Синенький,

Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», м. Львів, Україна

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7076

ARTICLE INFO

Received: 17 March 2020

Accepted: 11 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

systemic lupus erythematosus, diagnosis, functional class.

ABSTRACT

The correct and comprehensive assessment of the condition of patients with systemic lupus erythematosus and typical SLE-related multi-organ and multisystemic lesions requires developing a new integrated measure of their condition. Such measure should take into account modern advances in understanding the causes and pathogenesis of the disease, while assessing the degree of its activity, its progression, the number and severity of syntropic comorbid lesions of organs and systems, and formulating a clinical diagnosis.

Objective. To develop the method of assigning functional classes to patients with systemic lupus erythematosus.

Materials and methods. The research was conducted in three successive steps: the purpose of the first step was to conduct a review of literature, i.e. to analyze retrospectively 130 sources of literature in English and Ukrainian using content analysis, systemic and comparative analysis, bibliographic analysis of relevant publications on SLE grading, especially by its severity, in PubMed, Medline, Cochrane Library, and Research Gate databases. The purpose of the second step was to develop a method of assigning functional classes to patients with SLE based on modern literature and our own clinical experience. The purpose of the third step was to demonstrate examples of its application.

Results and discussion. There is an obvious need to assess SLE activity, its progression, the number and severity of syntropic comorbid lesions of organs and systems, formulate a clinical diagnosis and assign functional classes to patients with SLE based on easily calculated integrated measures for each patient. However, the review of the literature showed that such a measure had not been developed yet. The proposed method includes three phases. The purpose of the first phase is to assess the activity of systemic lupus erythematosus according to the SELENA-SLEDAI total outcome and assign the appropriate number of points: inactive systemic lupus erythematosus - 0 points, the mild activity of SLE - 1 point, the moderate activity of SLE - 2 points, the high activity and very high activity of SLE - 3 points. The purpose of the second phase is to assess the progression of systemic lupus erythematosus and assign the appropriate number of points: patients with chronic SLE - 1 point, patients with subacute SLE - 2 points, patients with acute SLE - 3 points. The purpose of the third phase was to assess the syntropic comorbid lesions of organs and systems and assign the appropriate number of points: no lesions - 0 points, a slight deviation from normality that does not require treatment - 1 point; lesions that require medical correction - 2 points; severe organ failure that requires immediate treatment - 3 points. The number of points (total score) that can be assigned to a patient with systemic lupus erythematosus ranges from 0 to 45. If the total score is 0, then the patient should be classified as being in remission. If the total score ranges from 1 to 15 points, then the patient should be classified as being in functional class I (the condition of the patient with SLE should be graded as mild). If the total score ranges from 16 to 26 points, then the patient should be classified as being in functional class II (the condition of the patient with SLE should be graded as moderate).

If the total score ranges from 27 to 45 points, then the patient should be classified as being in functional class III (the condition of the patient with SLE should be graded as severe). This method takes into account the disease activity, its progression, the number and severity of syntropic comorbid lesions of organs and systems. The total score interpreted according to the defined ranges allows us to assess the condition of patients with SLE in general, i.e. to assign functional classes to them, objectivize expert assessments, determine the dynamics of disease progression and the effectiveness of treatment.

Conclusions. We have developed the method to assess the condition of patients with systemic lupus erythematosus in a simple and objective manner by calculating integrated measure that denotes the functional class of patient with SLE. This method takes into account the results of other research studies published in scientific Ukrainian and foreign journals, as well as the results of our research studies. It takes into account the disease activity, its progression, the number and severity of syntropic comorbid lesions of organs and systems. The method can be successfully applied in clinical practice to optimize expert assessments of patient condition, to analyze the dynamics of disease progression and the effectiveness of treatment.

Citation: U. O. Abrahamovych, O. O. Abrahamovych, L. V. Tsyhanyk, M. L. Farmaha, O. V. Synenkyi. (2020) A Method to Determine Functional Class of Systemic Lupus Erythematosus in Patients. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7076

Copyright: © 2020 U. O. Abrahamovych, O. O. Abrahamovych, L. V. Tsyhanyk, M. L. Farmaha, O. V. Synenkyi. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Системний червоний вовчак (СЧВ) – автоімунна хвороба, що патогенетично асоційована з розладом імунорегуляції, наслідком якого є імунне запалення з одночасним пошкодженням тканин і порушенням функцій різних органів та систем [9, 16]. Достатньо часто недуга виникає у молодому працездатному віці, перебігає з наростанням тяжкості, призводить до ранньої інвалідизації, а нерідко і до летальних наслідків [6, 7, 9]. Визначальною у низці не вирішених до сьогодні проблем діагностики та лікування хворих на СЧВ з типовими для них поліорганними та полісистемними ураженнями, є необхідність коректної комплексної оцінки їх стану, яка б дозволила, використавши сучасні досягнення в розумінні причин виникнення та патогенезу недуги, одночасну оцінку ступеню активності, закономірності її перебігу, кількості і тяжкості синтропічних коморбідних уражень органів та систем, закінчити формулювання клінічного діагнозу вказанням сумарного показника, що дозволило би отримати інформацію про їх стан в цілому, бути підставою для об'єктивної експертної оцінки стану недужого, прийняття рішення щодо призначення адекватного лікування, контролю його в динаміці та оцінювання ефективності [1].

Вирішенням цієї проблеми було б створення показника підсумкової оцінки стану хворого у вигляді вказання функціонального класу хворого (ФКХ) на СЧВ, легко, але з математичною точністю, вирахованого в балах за результатами аналізу ступеню активності недуги, її перебігу та тяжкості синтропічних коморбідних уражень органів і систем.

Мета. Випрацювати методику визначення функціонального класу хворого на системний червоний вовчак.

Матеріали й методи. Дослідження проводили у три послідовні кроки: на *першому* ретроспективно проаналізовано 130 джерел літератури англійською та українською мовами, використавши контент-аналіз, метод системного та порівняльного аналізу, бібліосемантичний метод вивчення актуальних наукових досліджень, присвячених градації СЧВ, зокрема за тяжкістю, у наукометричних медичних базах інформації PubMed, Medline, Cochrane Library, Research Gate; на *другому*, базуючись на інформації з сучасних літературних джерел і власному клінічному досвіді, розроблено методику визначення ФКХ на СЧВ і на *третьому* – наведено приклади її використання.

Результати й обговорення. Згідно проведеного нами ретроспективного аналізу літературних джерел, що є *першим кроком* дослідження, встановлено, що впродовж багатьох років СЧВ є центром уваги як теоретичної, так і клінічної медицини. Опис ураження шкіри, що могли належати хворому на СЧВ, були вперше описані Гіппократом (грец. трансл. Hippokratēs ho Kōos, 406-374 pp. до н.е.) як «herpes esthiomenes». Вперше латинський термін «lupus», що

означає «вовк», було введено у медицину представником Медичної школи в Салерно Рогеріус (Rogerius (перед 1140 – 1195 pp.), якого називали також лат. Rogerius Salernitanus, італ. Roger Frugard, Roger Frugardi, Roggerio Frugardo, Rüdiger Frutgard і Roggerio dei Frugardi) у 1230 р. для позначення різноманітних шкірних уражень із глибокими ранами, схожими на укуси вовка. Португальський лікар Амато Лузітану (порт. Amato Lusitano, 1510–1568 pp.) запропонував називати такі ураження «herpes ulcerosus». Лише Парацельс (лат. Paracelsus, 1493–1541 pp., ім'я при народженні Філіп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгайм – нім. Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim) розглянув вовчак як ураження шкіри, відмінне від герпесу, нориць та злоякісних новоутворів. З того часу до другої половини XIX ст. СЧВ вважалося лише хворобою шкіри, її описом та класифікацією займалися такі відомі дерматологи як Роберт Віллан (англ. Robert Willan, 1757–1812 pp.), його учень Томас Бейтман (англ. Thomas Bateman, 1778–1821 pp.), а також Лоран-Теодор Бітт (швед. Laurent-Théodore Bielt, 1781–1840 pp.), Фердинанд Ріттер фон Гебра (нім. Ferdinand Ritter von Hebra, 1816–1880 pp.). Однак всі їх праці зосереджувалися переважно на шкірних проявах СЧВ – класифікаціях різновидів малярної еритеми [17].

Про системний характер ураження у хворих на СЧВ заговорив у 1872 р. угорський дерматолог Моріц Капоші (угор. Kaposi Mór, 1837–1902 pp.), який запропонував класифікувати недугу на: 1) дискоїдний вовчак (discoid lupus) – ураження шкіри; 2) вовчак із системними проявами (лат. lupus erythematosus discretus et aggregatus) – хворобу, що характеризується анорексією, підшкірними вузликами, артритами, лімфаденопатією та ураженням центральної нервової системи.

Цей опис можна вважати першою класифікацією СЧВ. З того часу все більше уваги вчені приділяли опису клінічних симптомів СЧВ (Вільям Ослер – англ. Sir William Osler (1849–1919 pp.), Йозеф Ядассон – нім. Josef Jadassohn (1863–1936 pp.)) та, врешті, заперечили запропоновану М. Капоші (угор. Kaposi Mór) класифікацію (Йозеф Ядассон – нім. Josef Jadassohn, 1863–1936 pp.) [17].

Починаючи з XX ст. інтерес до вивчення СЧВ стрімко зростає, вчені один на поперед другого описували нові симптоми хвороби, а саме – у 1902 р. Дж. Г. Секейра (англ. J. H. Sequira) і Г. Балеан (англ. H. Balean) описали синдром А. Г. М. Рейно (фран. A.G.M. Raynaud), у 1908 р. Альфред Краус (нім. Alfred Kraus) і Карл Бохак (нім. Carl Bohac) – ураження легень, у 1924 р. Е. Б. Кіфер (англ. E. V. Keefer) і А. Р. Фелті (англ. A. R. Felty) – люпус-перикардит, тоді ж Е. Лібман (англ. E. Libman) і Б. Сакс (англ. B. Sacks) – ендокардит та люпус-нефрит, в 1933 р. Дж. М. Ліон (англ. J. M. Lyon) – випадок тромбоцитопенічної пурпури у хворого на СЧВ, в 1940 р. Ч. Х. Слокумб (англ. C. H. Slocumb) – люпус-артрит, в 1945 р. Д. Далі (англ. D. Daly) – неврологічні та психічні зміни, у 1962 р. Н. Дж. Звайфлер (англ. N. J. Zvaifler) – метакарпальну ульнарну девіацію «артропатію С. Жаку (фран. S. Jaccoud)» [17].

Окрім того, у 1942 р. австралійський лікар Пол Клемперер (англ. Paul Klemperer) відмітив подібність гістоморфологічних змін в різних органах у хворих на СЧВ і на основі цього сформував концепцію «колагенових хвороб», характерною ознакою яких є ураження певних органів та тканин. Але, розуміючи те, що СЧВ – це не ураження тільки колагену, але й всіх мезенхімальних тканин, Вільям Е. Еріх (англ. William E. Ehrich) в 1952 р. запропонував віднести СЧВ до групи «хвороб сполучної тканини». Ідентифікація СЧВ як системної хвороби, що уражає більшість органів та систем, вимагало продовження вивчення його діагностичних критеріїв та удосконалення класифікації, оскільки принцип класифікації, що використовувався до того моменту – на основі ураження органів, що залучені в патологічний процес, – в цьому випадку використовуватися не міг. Ця проблема виникла ще в середині XX ст., але є актуальною до тепер. На цей момент не існує єдиної загальноновизнаної класифікації СЧВ, яка б чітко дозволяла оцінювати тяжкість стану хворого. Досі зовсім умовно розділяють СЧВ на системну та шкірну (інтергументну) або хронічну СЧВ. Розрізняють також наступні клінічні варіанти СЧВ за характером перебігу: гостру чи системну СЧВ (гострий еритематоз), підгострий СЧВ та хронічну СЧВ. Залежно від характеру перебігу та клінічних проявів у хворих на хронічний СЧВ виділяють дискоїдний, дисемінований, відцентрову еритему Л. Т. Бітта (швед. L.-T. Bielt) і глибоку еритему М. Капоші (угор. Kaposi Mór) – С. Ірганга (англ. S. Irgang) [20]. Більш повною є класифікація СЧВ, запропонована В. А. Насоною (1972 р., 1986 р.) [4, 5], яка окремо виділяє характер перебігу хвороби (гострий, підгострий, хронічний),

активність (неактивна фаза; активна фаза: активність I, II і III ступенів) та клінічно-морфологічну характеристику уражень органів і систем (ураження шкіри, суглобів, серозних оболонки, серця, легень, нирок, нервової системи). Але визначення ступеня активності згідно критеріїв цієї класифікації є досить умовним, бо враховуються лише певні лабораторні показники, а оцінку тяжкості уражень органів і систем вона не передбачає.

Щодо визначення індексу активності СЧВ, то сьогодні у фаховій літературі описано понад 60 різноманітних індексів, що продиктовано головним чином необхідністю контролювати ефективність лікування хворих на СЧВ [10]. Проте більшість із запропонованих індексів є не валідними [12, 15]. Лише п'ять із них визнані світом і широко використовуються у клінічній практиці для діагностики та оцінки ефективності лікування [22]:

1. Індекс активності СЧВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SLEDAI) [8] та його наступні модифікації: SLEDAI 2000 (SLEDAI 2K), Безпека естрогенів в національній оцінці вовчака (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SELENA) – SLEDAI та Mex-SLEDAI;
2. Шкала оцінки активності СЧВ (Systemic Lupus Activity Measure – SLAM) [14];
3. Європейський консенсус вимірювання активності СЧВ (European Consensus Lupus Activity Measurement – ECLAM) [21];
4. Індекс активності вовчака (Lupus Activity Index – LAI) [18];
5. Класичний індекс Британської групи оцінки вовчака (Classic British Isles Lupus Assessment Group Index – Classic BILAG Index) [11].

Їх умовно можна поділити на два типи. До перших належать ті індекси, які визначають загальну активність хвороби за сумою балів від початкових показників (SLEDAI, SLAM та ECLAM). До другого типу – специфічні індекси, що оцінюють активність і вираженість загострення в кожному окремому органі чи системі (BILAG). Однак і вказані індекси не вважаються «золотим стандартом» та мають безліч недоліків, зокрема технічні труднощі під час підрахунку шкал, неоднорідність принципів оцінки активності ураження кожного органу (в одних випадках ураження враховується під час оцінки активності, в інших – ні), різну «вагу» кожного критерію в балах (в одних шкалах оцінюється наявність або відсутність симптому, а в інших – його вираженість) [21].

Клінічний перебіг СЧВ різний, з широким спектром проявів, варіантів його класифікування запропоновано багато [9]. Однак найбільш простим і водночас точним є розділ із класифікації, яку випрацювала В. А. Насонова [5], що передбачає поділ на: гострий, підгострий та хронічний перебіг СЧВ.

Відомо, що клінічні симптоми СЧВ характеризуються вираженим клінічним поліморфізмом [9] і охоплюють низку коморбідних синтропічних уражень інших органів та систем – тобто не випадково поєднаних двох і більше патологічних станів (синдромів або нозологій), що передбачає їх спільні етіологію та/або патогенез [2, 3]. До останніх належать ураження шкіри та її придатків, органів опорно-рухової системи, дихання, ураження серця і судин, печінки і підшлункової залози, нирок, системи крові, органів ендокринної системи та порушення обміну, центральної та периферійної нервової системи, статевої та імунної системи, а також органів чуття [6, 7], які і є однією з ознак комплексу характеристики тяжкості стану хворого на СЧВ.

Отже, аналіз інформації із літературних джерел засвідчує, що до сьогодні, не дивлячись на очевидну потребу оцінювати не лише активність СЧВ, але й закономірності його перебігу, кількість і тяжкість синтропічних коморбідних уражень органів та систем, закінчувати формулювання клінічного діагнозу вказанням показника підсумкової оцінки стану хворого у вигляді ФКХ на СЧВ, легко, але з математичною точністю вирахованого за результатами кінцевої суми балів, його не було створено.

Завдання *другого кроку* дослідження – випрацювати методику визначення ФКХ на СЧВ, зробивши її відповідною до сучасних потреб клініцистів. Основною вимогою до цього є комплексна числова оцінка стану хворого із одночасним врахуванням показників активності хвороби, закономірностей її перебігу, кількості та тяжкості синтропічних коморбідних уражень.

Створена нами методика визначення ФКХ на СЧВ полягає в оцінці стану хворого за трьома рівноцінними блоками (див. табл. 1).

Таблиця 1. Критерії оцінки функціонального класу хворого на системний червоний вовчак за Абрагамович У.О. та співавт., 2020 р. (показники; бали; функціональний клас хворого)

№ за/п	Назва показників (активність хвороби, варіанти її перебігу, синтропічні коморбідні ураження), сума всіх балів та ФКХ на СЧВ	Бали; ФКХ на СЧВ			
		0	1	2	3
1	Активність СЧВ SLEDAI*				
2	Варіанти перебігу СЧВ**				
3	Синтропічні коморбідні ураження органів та систем***:				
3.1	Ураження шкіри та її придатків				
3.2	Ураження органів опорно-рухової системи				
3.3	Ураження органів дихання				
3.4	Ураження серця і судин				
3.5	Ураження печінки і підшлункової залози				
3.6	Ураження нирок				
3.7	Ураження системи крові				
3.8	Ураження органів ендокринної системи та порушення обміну				
3.9	Ураження центральної та периферійної нервової системи				
3.10	Ураження статевої системи				
3.11	Ураження імунної системи				
3.12	Ураження органів чуття (очі, ніс, вуха, горло і гортань)				
3.13	Інше				
4	Всього балів:				
5	ФКХ на СЧВ:				
5.1	ФКХ на СЧВ 0 (сума балів дорівнює 0)				
5.2	ФКХ на СЧВ I (сума балів від 1 до 15)				
5.3	ФКХ на СЧВ II (сума балів від 16 до 26)				
5.4	ФКХ на СЧВ III (сума балів від 27 до 45)				

Примітки:

* – Активність СЧВ SLEDAI: неактивний СЧВ – 0 балів, активність I ступеня – 1 бал, II – 2 бали, III і IV ступенів – 3 бали;

** – Варіанти перебігу СЧВ: хронічний перебіг – властиво тривале превалювання одного або декількох симптомів: дискоїдних висипань, синдрому А. Г. М. Рейно, суглобового або судомного синдромів, гематологічних порушень, синдрому Г.С. Шегрена, тощо, поліорганні ураження з'являються зазвичай після 10 і більше років хвороби (1 бал), підгострий перебіг – у дебюті спостерігають конституційні симптоми, неспецифічне ураження шкіри і суглобів, хвороба перебігає хвилеподібно, з періодичним виникненням загострень, впродовж 2–3 років з моменту появи перших симптомів виникають поліорганні ураження (2 бали), гострий перебіг – характерне швидке виникнення мультиорганних проявів, зокрема ураження нирок і нервової системи, і висока клінічно-лабораторна активність (3 бали);

*** – Синтропічні коморбідні ураження органів та систем оцінюються наступною кількістю балів: 0 – відсутність ураження, 1 – легке відхилення від норми, яке не потребує лікування; 2 – ураження, що потребують медикаментозної корекції; 3 бали – тяжка органа недостатність, що потребує проведення невідкладного лікування.

Перший блок полягає в оцінці активності СЧВ за індексом SELENA-SLEDAI [12, 19], в якому враховуються 24 показники (16 клінічних та 8 лабораторних), кожному з яких присвоєно бали від 1 до 8. За сумою отриманих балів і визначається активність:

- хворі з неактивним СЧВ (активність 0 ступеня за SLEDAI) – 0 балів);
- хворі з низькою активністю СЧВ (активність I ступеня за SLEDAI) – 1-5 балів
- хворі з активністю середнього ступеня (активність II ступеня за SLEDAI) – 6-10 балів;
- хворі з високим ступенем активності СЧВ (активність III ступеня за SLEDAI) – 11-19 балів;
- хворі з активністю дуже високого ступеня (активність IV ступеня за SLEDAI) – 20 і більше, ніж 20 балів [12, 19].

Визначену нами активність СЧВ за SLEDAI ми оцінюємо у відповідну кількість балів: неактивний СЧВ – 0 балів, активність I ступеня – 1 бал, II – 2 бали, III і IV ступенів – по 3 бали.

Для оцінки перебігу СЧВ (другий блок) ми використали класифікаційні характеристики перебігу СЧВ згідно критеріїв В. О. Насонової [5], які оцінені нами відповідною кількістю балів, а саме:

– хронічний перебіг (притаманне тривале превалування одного або декількох симптомів: дискоїдних висипань, синдрому А. Г. М. Рейно, суглобового або судомного синдромів, гематологічних порушень, синдрому Г. С. Шегрена, поліорганні ураження з'являються зазвичай після 10 і більше років хвороби) в 1 бал;

– підгострий перебіг (у дебюті спостерігають конституційні симптоми, неспецифічне ураження шкіри і суглобів, хвороба перебігає хвилеподібно, з періодичним виникненням загострень, впродовж 2–3 років з моменту появи перших симптомів виникають поліорганні ураження) – у 2 бали;

– гострий перебіг (характерне швидке виникнення мультиорганних проявів, зокрема ураження нирок і нервової системи, і висока клінічно-лабораторна активність) – у 3 бали.

Ураження кожного окремо із синтропічних коморбідних уражень органів та систем (третій блок) оцінюється також відповідною кількістю балів, а саме: 0 – відсутність ураження, 1 – легке відхилення від норми, яке не потребує лікування; 2 – ураження, що потребують медикаментозної корекції; 3 бали – тяжка органна недостатність, що потребує проведення невідкладного лікування, за прикладом визначення індексу коморбідності М. Г. Каплан (М. Н. Kaplan) – А. Р. Файнштейн (А. R. Feinstein), розробленому у 1974 р. [13].

Кількість балів, яку може отримати хворий на СЧВ, коливається у межах від 0 до 45. Далі нами розроблено спеціальну анкету експертної оцінки, в яку вноситься інформація про недужого у балах, підрахунок яких згідно критеріїв, визначених нами меж (коефіцієнт конкордації = 0,84; значущість визначена за критеріями Р. Е. Фішера), дає можливість віднести його у відповідний ФКХ на СЧВ - якщо сума балів дорівнює 0, то ми трактуємо це як наявність фази ремісії, а ФКХ на СЧВ 0, якщо сума балів від 1 до 15 – ФКХ на СЧВ I (стан хворого на СЧВ помірного ступеня тяжкості), від 16 до 26 балів – ФКХ на СЧВ II (стан хворого на СЧВ середнього ступеня тяжкості), а у випадку, коли сума балів коливається від 27 до 45 балів – ФКХ на СЧВ III (тяжкий стан хворого на СЧВ).

Отже, запропонована нами методика, яка передбачає одночасне урахування активності хвороби, закономірності її перебігу, кількості і тяжкості синтропічних коморбідних ураження органів і систем, і таким чином отримання суми балів, трактованих згідно критеріїв визначених нами меж, дозволяє оцінити стан хворого на СЧВ в цілому, тобто визначити ФКХ на СЧВ, а це дає можливість об'єктивізувати експертну оцінку стану недужого, визначити динаміку перебігу хвороби та ефективність його лікування.

Відповідно до визначеного нами *третього кроку*, нижче наведено два приклади використання запропонованої нами методики.

Перший приклад. У хворої Г. (41 р., історія хвороби № 1555/432) за результатами комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження встановлено основний («М32.1. СЧВ: активна фаза, активність II ступеня (за SLEDAI); хронічний перебіг з наростанням тяжкості; з наявністю уражень шкіри і її придатків (фотосенсибілізація, еритематозні висипання; афти ротової порожнини (в анамнезі); алопеція (в анамнезі)), суглобів (артральгії гомілково-ступневих, променево-зап'ястних, плечових суглобів; поліартрит дрібних суглобів кистей і стоп: Rtg-стадія I–II; ФНС I), м'язів (міальгії), серця (міокардит (в анамнезі), СН 0), судин (ангіопатія сітківки, синдром А. Г. М. Рейно), легень (пневмосклероз, ДН I ступеня), нервової системи (енцефалопатія з діенцефальними кризами; астено-невротичний синдром, панічні атаки), ендокринної (автоімунний тироїдит, евтороз), імунної систем (ANA-positiv, anti-dsDNA-positiv (в анамнезі); криоглобулінемічний синдром) та очей (синдром «сухого ока»); ускладнений остеопорозом (змішаного генезу (глюкокортикоїд-індукований+основна хвороба)); ФКХ на СЧВ?)» та супутній («Хронічна персистивна Herpes I/II типу-, CMV-, VEB- інфекції. Плосковальгусна деформація обох стоп; деформувальний артроз III ступеня плесне-фалангового суглоба правої стопи, як наслідок хв. А. Келлера II, III ступеня; спондилоартроз із нестабільністю сегментів C4-C5, полісегментарним остеохондрозом

і хронічною вертеброгенною попереково-крижовою радикулопатією; сколіоз I ступеня; консолидований перелом V ребра зліва ззаду. Виразкова хвороба: дванадцятипалої кишки; Нр (-); зі збереженою кислототвірною функцією шлунка; деформація пілородуоденальної зони без порушення пасажу; фаза стійкої ремісії; НТ 0-I ступеня. Хронічний фарингіт: фаза помірного загострення; хронічний алергічний риніт, фаза ремісії; викривлення носової переділки; стан після тонзилектомії (03.2009 р.). Кондиломи зовнішніх статевих органів; фіброаденома правої грудної залози. Складний далекозорий астигматизм обох очей; початкові катаракти обох очей, факосклероз; збіжна косина правого ока). ФКТХ II») клінічні діагнози.

Примітки: Rtg – roentgenography (рентгенографія); ФНС – функціональна недостатність суглобів; СН – серцева недостатність; ДН – дихальна недостатність; ANA – positiv – Antinuclear Antibody positiv (антинуклеарні антитіла +); Anti-dsDNA-positiv – Anti-double stranded Deoxyribonucleic acid – positiv (антитіла до двохспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти +); Herpes – герпес; CMV – Cytomegalovirus (цитомегаловірус); VEB – Virus Epstein-Barr (вірус М. Е. Епштейна – І. Барр); C4-C5- cervical vertebrae 4-5 (шийні хребці 4-5); Нр – Helicobacter pylori (гелікобактер пілорі); НТ – недостатність травлення; ФКТХ – функціональний клас терапевтичного хворого.

Використавши запропоновану нами методику визначення ФКХ на СЧВ у пацієнтки Г. (41 р., історія хвороби № 1555/432), результати якого наведені у таблиці 2, нами вираховано, що сумарна кількість балів становить 16, а це є підставою для визнання, що у неї ФК відповідає II ступеню тяжкості.

Таблиця 2. Оцінка функціонального класу системного червоного вовчака хворої Г., 41 р., історія хвороби № 1555/432 (показники; бали; функціональний клас хворого)

№ за/п	Назва показників (активність хвороби, варіанти її перебігу, синтропічні коморбідні ураження), сума всіх балів та ФКХ на СЧВ	Бали; ФКХ на СЧВ			
		0	1	2	3
1	Активність СЧВ SLEDAI*			X	
2	Варіанти перебігу СЧВ**		X		
3	Синтропічні коморбідні ураження органів та систем***:				
3.1	Ураження шкіри та її придатків		X		
3.2	Ураження органів опорно-рухової системи			X	
3.3	Ураження органів дихання		X		
3.4	Ураження серця і судин			X	
3.5	Ураження печінки і підшлункової залози	X			
3.6	Ураження нирок	X			
3.7	Ураження системи крові	X			
3.8	Ураження органів ендокринної системи та порушення обміну			X	
3.9	Ураження центральної та периферійної нервової системи			X	
3.10	Ураження статевої системи	X			
3.11	Ураження імунної системи		X		
3.12	Ураження органів чуття (очі, ніс, вуха, горло і гортань)			X	
3.13	Інше	X			
4	Всього балів:	16			
5	ФКХ на СЧВ:				
5.1	ФКХ на СЧВ 0 (сума балів дорівнює 0)				
5.2	ФКХ на СЧВ I (сума балів від 1 до 15)				
5.3	ФКХ на СЧВ II (сума балів від 16 до 26)	X			
5.4	ФКХ на СЧВ III (сума балів від 27 до 45)				

Примітки:

* – Активність СЧВ SLEDAI: неактивний СЧВ – 0 балів, активність I ступеня – 1 бал, II – 2 бали, III і IV ступенів – 3 бали;

** – Варіанти перебігу СЧВ: хронічний перебіг – властиво тривале превалювання одного або декількох симптомів: дискоїдних висипань, синдрому А. Г. М. Рейно, суглобового або

судомного синдрому, гематологічних порушень, синдрому Г. С. Шегрена, тощо, поліоргани ураження з'являються зазвичай після 10 і більше років хвороби (1 бал), підгострий перебіг – у дебюті спостерігають конституційні симптоми, неспецифічне ураження шкіри і суглобів, хвороба перебігає хвилеподібно, з періодичним виникненням загострень, впродовж 2–3 років з моменту появи перших симптомів виникають поліоргани ураження (2 бали), гострий перебіг – характерне швидке виникнення мультиорганих проявів, зокрема ураження нирок і нервової системи, і висока клінічно-лабораторна активність (3 бали);

*** – Синтропічні коморбідні ураження органів та систем оцінюються наступною кількістю балів: 0 – відсутність ураження, 1 – легке відхилення від норми, яке не потребує лікування; 2 – ураження, що потребують медикаментозної корекції; 3 бали – тяжка органа недостатність, що потребує проведення невідкладного лікування.

Формулювання основного діагнозу з урахуванням визначеного ступеня ФКХ на СЧВ буде наступне: «М32.1. СЧВ: активна фаза, активність II ступеня (за SLEDAI); хронічний перебіг з наростанням тяжкості; з наявністю уражень шкіри і її придатків (фотосенсибілізація, еритематозні висипання; афти ротової порожнини (в анамнезі); алопеція (в анамнезі)), суглобів (артральгії гомілково-ступневих, променево-зап'ястних, плечових суглобів; поліартрит дрібних суглобів кистей і стоп: Rtg-стадія I–II; ФНС I), м'язів (міальгії), серця (міокардит (в анамнезі), СН 0), судин (ангіопатія сітківки, синдром А. Г. М. Рейно), легень (пневмосклероз, ДН I ступеня), нервової системи (енцефалопатія з діенцефальними кризами; астено-невротичний синдром, панічні атаки), ендокринної (автоімунний тироїдит, евтироз), імунної систем (ANA-positiv, anti-dsDNA-positiv (в анамнезі); криоглобулінемічний синдром) та очей (синдром «сухого ока»); ускладнений остеопорозом (змішаного генезу (глюкокортикоїд-індукований+основна хвороба)); ФКХ на СЧВ II».

Другий приклад. У хворої Ш. (43 р., історія хвороби № 7352/425) за результатами комплексного клінічно-лабораторного та інструментального обстеження встановлено основний («М.32.1 «СЧВ: активна фаза, активність II ступеня (за SLEDAI); хронічний перебіг з наростанням тяжкості; з наявністю уражень шкіри («метелик» в анамнезі), суглобів (артральгії кистей і стоп, ФНС I), нирок (ХХН: I стадія; дифузний мезангіокапілярний проліферативний люпусний гломерулонефрит (клас IV С – модифікована класифікація BOO3 1995р.); фаза стійкої ремісії), судин (ретикюлярне ліведо), кровотворної (лейкопенія), імунної (anti dsDNA-positiv, ANA – positiv; антифосфоліпідний синдром) систем, очей (синдром «сухого ока»); ускладнений: остеопенією (II ступеня, змішаного генезу (глюкокортикоїд-індукована + основна хвороба)), артеріальною гіпертензією (вторинна (ренопаренхіматозна + медикаментозна); II стадія (гіпертрофія лівого шлуночка, ангіопатія сітківки); II ступінь; ризик II (помірний); СН 0-I стадії); ФКХ на СЧВ ?) та супутній («Хронічна CMV -, VEB -, Herpes I типу- інфекції. Хронічний стеатогепатит, фаза неповної ремісії, НТ 0; ожиріння II ступеня; набута дисліпідемія (Шв за Д. Фрідрексоном, 1970 р.). Вузлова лейоміома матки невеликих розмірів. Викривлення переділки носа без порушення носового дихання; стан після тонзилектомії (2008 р.). Стан після апендектомії (1980 р.). ФКТХ I-II») клінічні діагнози.

Примітки: ФНС- функціональна недостатність суглобів; ХХН – хронічна хвороба нирок; Anti-dsDNA-positiv - Anti-double stranded Deoxyribonucleic acid - positiv (антитіла до двохспіральної дезоксирибонуклеїнової кислоти +); ANA - positiv -Antinuclear Antibody positiv (антинуклеарні антитіла +); СН - серцева недостатність; CMV - Cytomegalovirus (цитомегаловірус); VEB - Virus Epstein — Barr (вірус М. Е. Епштейна – І. Барр); Herpes – герпес; НТ- недостатність травлення; ФКТХ - функціональний клас терапевтичного хворого.

Використавши запропоновану нами методику визначення ФКХ на СЧВ у пацієнтки Ш. (43 р., історія хвороби № 7352/425), результати якого наведені у таблиці 3, нами вираховано, що сумарна кількість балів становить 14, а це є підставою для визнання, що у неї ФК відповідає I ступеню тяжкості.

Таблиця 3. Оцінка функціонального класу системного червоного вовчака хворої Ш., 43 р., історія хвороби № 7352/425 (показники; бали; функціональний клас хворого)

№ за/п	Назва показників (активність хвороби, варіанти її перебігу, синтропічні коморбідні ураження), сума всіх балів та ФКХ на СЧВ	Бали; ФКХ на СЧВ			
		0	1	2	3
1	Активність СЧВ SLEDAI*			X	
2	Варіанти перебігу СЧВ**		X		
3	Синтропічні коморбідні ураження органів та систем***:				
3.1	Ураження шкіри та її придатків		X		
3.2	Ураження органів опорно-рухової системи			X	
3.3	Ураження органів дихання	X			
3.4	Ураження серця і судин			X	
3.5	Ураження печінки і підшлункової залози	X			
3.6	Ураження нирок			X	
3.7	Ураження системи крові		X		
3.8	Ураження органів ендокринної системи та порушення обміну	X			
3.9	Ураження центральної та периферійної нервової системи	X			
3.10	Ураження статевої системи	X			
3.11	Ураження імунної системи		X		
3.12	Ураження органів чуття (очі, ніс, вуха, горло і гортань)			X	
3.13	Інше	X			
4	Всього балів:	14			
5	ФКХ на СЧВ:				
5.1	ФКХ на СЧВ 0 (сума балів дорівнює 0)	X			
5.2	ФКХ на СЧВ I (сума балів від 1 до 15)				
5.3	ФКХ на СЧВ II (сума балів від 16 до 26)				
5.4	ФКХ на СЧВ III (сума балів від 27 до 45)				

Примітки:

* – Активність СЧВ SLEDAI: неактивний СЧВ – 0 балів, активність I ступеня – 1 бал, II – 2 бали, III і IV ступенів – 3 бали;

** – Варіанти перебігу СЧВ: хронічний перебіг – властиво тривале превалювання одного або декількох симптомів: дискоїдних висипань, синдрому А. Г. М. Рейно, суглобового або судомного синдромів, гематологічних порушень, синдрому Г. С. Шегрена, тощо, поліорганні ураження з'являються зазвичай після 10 і більше років хвороби (1 бал), підгострий перебіг – у дебюті спостерігають конституційні симптоми, неспецифічне ураження шкіри і суглобів, хвороба перебігає хвилеподібно, з періодичним виникненням загострень, впродовж 2–3 років з моменту появи перших симптомів виникають поліорганні ураження (2 бали), гострий перебіг – характерне швидке виникнення мультиорганних проявів, зокрема ураження нирок і нервової системи, і висока клінічно-лабораторна активність (3 бали);

*** – Синтропічні коморбідні ураження органів та систем оцінюються наступною кількістю балів: 0 – відсутність ураження, 1 – легке відхилення від норми, яке не потребує лікування; 2 – ураження, що потребують медикаментозної корекції; 3 бали – тяжка органна недостатність, що потребує проведення невідкладного лікування.

Формулювання основного діагнозу з урахуванням визначеного ступеня ФКХ на СЧВ буде наступне: «М.32.1 «СЧВ: активна фаза, активність II ступеня (за SLEDAI); хронічний перебіг з наростанням тяжкості; з наявністю уражень шкіри («метелик» в анамнезі), суглобів (артральгії кистей і стоп, ФНС I), нирок (XXH: I стадія; дифузний мезангіокапілярний проліферативний люпусний гломерулонефрит (клас IV C – модифікована класифікація BOO3 1995р.); фаза стійкої ремісії), судин (ретикулярне ліведо), кровотворної (лейкопенія) та імунної (anti dsDNA- positiv, ANA – positiv, антифосфоліпідний синдром) систем, очей (синдром «сухого ока»); ускладнений: остеопенією (II ступеня, змішаного генезу (глюкокортикоїд-індукована + основна хвороба)), артеріальною гіпертензією (вторинна (ренопаренхіматозна + медикаментозна); II стадія (гіпертрофія лівого шлуночка, ангіопатія сітківки); II ступінь; ризик II (помірний); СН 0-I стадії); ФКХ на СЧВ I».

Висновки. На основі результатів аналізу публікацій у наукових фахових вітчизняних та закордонних виданнях, а також результатів власних досліджень, одночасно урахувавши активність хвороби, закономірності її перебігу, кількість і тяжкість синтропічних коморбідних ураження органів і систем, створена методика, яка дозволяє об'єктивно і в спрощений спосіб оцінити стан хворого на системний червоний вовчак в цілому визначенням у цифровому еквіваленті інтегрального показника функціонального класу хворого на системний червоний вовчак, який може бути успішно використаний у клінічній практиці для оптимізації експертної оцінки стану недужих, аналізу динаміки перебігу хвороби та оцінки ефективності їх лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абрагамович ОО, Абрагамович МО, Кристопчук СА, Абрагамович УО, Федець АБ, Лещук ЯЛ, Абрагамович ЄС, Мазур ВВ, Заремба НІ. Діагноз у клініці внутрішніх хвороб: вирішені та дискусійні питання. Український терапевтичний журнал. 2007; 2:107-111.
2. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Фаюра ОП. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4(12):56–64.
3. Абрагамович ОО, Абрагамович УО, Фаюра ОП. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1(13):56–64.
4. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1989; 156.
5. Насонова ВА, Фоломеева ОМ. Системная красная волчанка у подростков. Клиническая медицина. 1986; 64(1):30–8.
6. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Nadashkevich O, Farmaha M, Kobak L. Pathogenetic Association of Digestive System Lesions with Systemic Lupus Erythematosus: Characteristics and Prevalence. Psychosomatic Medicine and General Practice. 2020;1(5):1-14.
7. Abrahamovych U, Abrahamovych O, Svitsitskiy A, Farmaha M, Guta S, Chemes V. Characteristics and features of spread of pathogenetically associated with the systemic lupus erythematosus lesions of endocrine system. Experimental & Clinical Medicine. 2020; 1:103-110.
8. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M.B. et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthr Rheum 1992; 35:630–40.
9. Botwinik JJ, Kessenich CR. Systemic lupus erythematosus. An overview. Adv Nurse Pract. 2006;14(7):51–53
10. Hag I, Isenberg DA. How does one assess and monitor patients with systemic lupus erythematosus in daily clinical practice? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16(2):181–94. DOI: 10.1053/berh.2001.0220.
11. Hay E.M., Bacon P.A., Gordon C. et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Q J Med 1993; 86:447–58.
12. Isenberg D. BILAG, SLEDAI, SIS, ECLAM, WAM, SLAM... Thank you MAM. Lupus 2007; 16:849–51.
13. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial comorbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // Journal Chronic Disease. 1974. № 27. P. 387–404.
14. Liang M.H., Socher S.A., Larson M.G. et al. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthr Rheum 1989; 32:1107–18.
15. Liang M.H., Socher S.A., Roberts W.N. et al. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. Arthr Rheum 1988; 31:817–25
16. Morand E.F., Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. Best Pract Res Clin Rheumatol. Jun 2017; 31(3): 342–350. Doi:10.1016/j.berh.2017.09.009.
17. Pasero G, Marson P. История изучения системной красной волчанки. Научно-Практическая Ревматология. 2008; 4:88-93.
18. Petri M., Hellmann D., Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. J Rheumatol 1992; 19:53–9.
19. Petri M., Kim M.Y., Kalunian K.C. et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2005; 353:2550–8.
20. Süß R, Meurer M, Schirren CG, Lübke S, Ruzicka T. Lupus erythematoses profundus Kaposi-Irgang. Lupus erythematosus panniculitis. Der Hautarzt. 1994; 45:38–41.
21. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. Clin Exp Rheumatol. 1992; 10(5):541–7.
22. Yee Chee-Seng. Development and validation of the BILAG-2004 Index for the assessment of disease activity in SLE. Rheumatology Research Group Division of Infection and Immunology, School of Medicine, The University of Birmingham. A thesis submitted to The University of Birmingham for the degree of doctor of philosophy. 2008; February.

РОЛЬ МАРКЕРА КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ОСТЕОКАЛЬЦИНА В РЕГУЛЯЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Ковальчук А. В.,

к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0001-6591-1460>

Зинич О. В.,

д. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

Корпачев В. В.,

д. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0003-0182-9753>

Кушнарева Н. Н.,

к. мед. н., ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко
НАМН Украины», г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

Прыбила О. В.,

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,
г. Киев, Украина, <https://orcid.org/0000-0003-2212-1172>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7077

ARTICLE INFO

Received: 22 March 2020

Accepted: 07 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

diabetes mellitus type 2,
osteocalcin,
index of visceral obesity,
bone mineral density,
insulin resistance.

ABSTRACT

Osteocalcin (OK) is actively involved in the humoral regulation of energy homeostasis. However, the relationship between the level of OK as a modulator of metabolic processes and constitutional and metabolic features in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) of a different gender remains not thoroughly studied.

The study included 127 patients with type 2 diabetes ≥ 50 years of age. Of these, 70 were postmenopausal women and 57 men.

It was found that in the general group of women, the concentration of OK in the blood serum was significantly higher than in men. The observed difference is due to significantly higher levels of OK in women of the older age group (≥ 60 years) in comparison with men. At the same time, a decrease in bone mineral density (BMD) in the femoral neck was observed in subgroups of men and women aged ≥ 60 years and older, while in the younger subgroups of patients, the BMD of lumbar and femoral zones were close to each other.

The relationships between OK levels and adipose tissue parameters, evaluated by calculating the morphological and functional index of visceral obesity (IVO), were investigated. An increase in the OK level in the groups of men and women was accompanied by a decrease in the IVO values. The highest degree of insulin resistance was determined in groups of patients with minimal levels of OK and high IVO, and the lowest values were recorded in patients with high levels of OK and low IVO.

The decrease of the blood OK level in patients with type 2 diabetes occurs in parallel with an increase in the degree of insulin resistance and dysfunction of visceral adipose tissue. In this case, IVO is a more accurate parameter reflecting the constitutional and metabolic phenotypic changes, compared with the index of the waist circumference. The decrease in BMD in patients with type 2 diabetes is the result of predominantly involutive processes that are noticeable at the age of ≥ 60 years and occur against the background of a decrease in the content of OK with age.

Citation: A.V. Kovalchuk, O.V. Zynich, V.V. Korpachev, N.N. Kushnareva, O.V. Prybila. (2020) Role of Bone Remodeling Marker Osteocalcin in the Regulation of Energy Homeostasis in Type 2 Diabetes. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7077

Copyright: © 2020 A.V. Kovalchuk, O.V. Zynich, V.V. Korpachev, N.N. Kushnareva, O.V. Prybila. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Введение. Для сахарного диабета (СД) 2 типа характерно развитие хронических осложнений, связанных с состоянием инсулинорезистентности и полиметаболическими нарушениями, провоцирующими заболевания, которые значительно снижают качество и продолжительность жизни пациентов [2]. Недооцениваемым до сих пор осложнением сахарного диабета является нарушение костного метаболизма, которое вызывает изменения микроструктуры и ухудшение качества костной ткани, приводящие к повышенному риску нарушения целостности скелета [32, 29, 43]. В то же время, результаты современных клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют, что скелетные кости выполняют не только опорную и гемопоетическую функцию, но и принимают активное участие в гуморальной регуляции важнейших физиологических процессов организма, таких как углеводно-липидный и энергетический гомеостаз. Это дало основание рассматривать костную ткань как полноценный орган эндокринной системы, секретирующий собственные гормонально активные вещества, которые участвуют в регулировании секреции инсулина и чувствительности других тканей к глюкозе и инсулину, а также влияют на метаболизм липидов и макроэргических соединений [5, 11, 23]. Полагают, что кость, в дополнение к классическим тканям-мишеням инсулина, является как объектом диабетических осложнений, так и потенциальным патофизиологическим фактором самой болезни [15, 35, 40, 47, 51].

Система костного метаболизма включает циклический процесс резорбции/формирования костной ткани, осуществляемый соответствующими клетками: остеокластами и остеобластами. Указанные процессы сопровождаются выделением в кровотоки веществ, называемых биохимическими маркерами ремоделирования кости [44]. Недавними молекулярно-генетическими исследованиями показано, что важную роль в регуляции ключевых сигнальных путей дифференцировки остеобластов и остеокластов играют эпигенетические модификации экспрессии генов, в частности посттранскрипционное метилирование ДНК. Эти процессы определяют развитие и функцию костной ткани и нарушения ремоделирования кости в условиях патологии [16].

При заболевании сахарным диабетом отмечаются негативные изменения костной ткани, включая костную структуру, плотность костной ткани и биохимические маркеры костного обмена [20, 26, 48]. Опубликованные результаты целого ряда систематических обзоров клинических исследований подтверждают обратные ассоциации между уровнем остеокальцина в сыворотке крови с риском и тяжестью дисметаболических состояний, таких как инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа [3, 21, 25, 43].

Остеокальцин (ОК) является наиболее изученным фактором, регулирующим метаболизм костной ткани. ОК влияет на обменные процессы во всем организме и представляет собой гормонально активный пептидный продукт матрикса костной ткани, который выделяется остеобластами в процессе костного ремоделирования [9, 12, 33, 51]. Транскрипция гена ОК остеобластов стимулируется витамином D₃ с помощью последовательности, чувствительной к стероидам [18]. В костный матрикс включается от 70 до 90% синтезируемого остеобластами ОК, а остальная часть попадает в кровоток. Уровень ОК в крови может меняться в зависимости от возраста, характера метаболических нарушений, эффективности деградации в почечных канальцах [10, 42, 45].

Исследованиями последних десятилетий доказано, что эндокринной функцией обладает некарбокситированная форма ОК, которая участвует в регуляции метаболизма глюкозы и липидов путем увеличения секреции инсулина поджелудочной железой и повышения чувствительности к инсулину в периферических тканях. На основе имеющихся экспериментальных данных предполагается наличие положительной обратной связи между ОК и инсулином. При этом ОК стимулирует секрецию инсулина, тогда как инсулиновый сигнал усиливает высвобождение ОК остеобластами. Эта точка зрения подтверждается тем, что у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину, даже при высоких концентрациях инсулина в крови, наблюдается низкий уровень циркулирующего ОК, следствием чего может быть нарушение структуры и функции костей и высокий риск переломов [42].

Остеокальцин стимулирует продукцию инсулина поджелудочной железой как путем прямой стимуляции экспрессии гена, так и опосредованно – путем увеличения секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в тонком кишечнике и секреции адипонектина в жировой ткани [13, 17, 28]. Поэтому остеокальцин может быть важным фактором, координирующим гомеостаз глюкозы и липидов [30, 45, 56].

Секреция и биоактивность остеокальцина, в свою очередь, регулируются гормональными сигналами, включая инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), лептин, глюкокортикоиды и медиаторы симпатической нервной системы [14].

В норме инсулин и IGF-1 могут влиять на циркулирующие уровни ОК через инсулиновые рецепторы на остеобластах, оказывая анаболический эффект на формирование кости и остеобластогенез [43]. Воздействие на инсулиновые рецепторы остеобластов стимулирует их дифференцировку и экспрессию ОК, что способствует накоплению карбоксилированного остеокальцина в костном матриксе и увеличению плотности костной ткани, наблюдаемой у пациентов с СД 2 типа. Одновременно инсулин ускоряет костный обмен и активирует остеокласты, которые декарбоксилируют связанный с костной матрицей ОК, а затем некарбоксилированный ОК высвобождается в кровоток, стимулирует экспрессию инсулина в поджелудочной железе и адипонектина в жировой ткани [19, 54, 55].

При посредстве остеокальцина и адипоцитокинов осуществляется взаимодействие по механизму обратной связи между костной и жировой тканью. Выяснено, что продуцируемый адипоцитами лептин является мощным ингибитором формирования кости и продукции ОК, действующим через центральную нервную систему. Ингибирование лептином продукции и высвобождения серотонина в нейронах головного мозга приводит к усиленной активации симпатической нервной системы (СНС), а ее медиаторы через β 2-адренергические рецепторы в костной ткани ингибируют пролиферацию, дифференцировку остеобластов и экспрессию ОК [53]. Таким образом, если инсулин усиливает адипогенез, увеличивает массу жировых отложений и стимулирует выработку и секрецию лептина, то лептин осуществляет не прямое ингибирование экспрессии инсулина через ЦНС и костную ткань. Противоположное лептину действие оказывает другой адипокин – адипонектин, который увеличивает экспрессию ОК в остеобластах, а также стимулирует дифференцировку остеокластов и высвобождение некарбоксилированного остеокальцина, который, в свою очередь, способствует экспрессии адипонектина в адипоцитах и инсулина в поджелудочной железе. У пациентов с ожирением и метаболическим синдромом повышенный уровень лептина и снижение уровня адипонектина в сыворотке могут приводить к уменьшению панкреатической секреции инсулина и нарушению толерантности к глюкозе, что частично опосредовано через костную ткань [19].

Снижение уровня ОК в крови может указывать на нарушение баланса анаболических и катаболических процессов, ассоциироваться с нарушениями морфологии и функции как костной, так и жировой ткани в организме, проявляясь фенотипически в виде изменений композиции тела и нарушений обменных процессов.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что уровень ОК, отражающий активность остеогенеза, ассоциируется с выраженностью нарушений углеводного обмена при СД 1 и 2 типов и метаболическом синдроме. Вместе с тем, недостаточно изученными остаются вопросы взаимосвязей между уровнем ОК как модулятора метаболических процессов и конституционно-метаболическими особенностями у больных СД 2 типа разного пола.

Целью нашего исследования было изучить особенности изменений уровня ОК и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных СД 2 типа в зависимости от пола и возрастной группы пациентов, а также исследовать взаимосвязи между уровнем ОК и морфофункциональными характеристиками висцеральной жировой ткани (индексом висцерального ожирения – ИВО), степенью абдоминального ожирения и степенью инсулинорезистентности (НОМА-IR).

Материалы и методы. В исследование включены 127 пациентов с сахарным диабетом 2 типа в возрасте старше 50-ти лет. Из них 70 женщин в состоянии постменопаузы (средний возраст $61,7 \pm 1,4$ года) и 57 мужчин (средний возраст $60,5 \pm 2,3$ лет). Больные СД 2 типа принимали пероральную сахароснижающую терапию. Контрольную группу составили 22 человека (12 мужчин и 10 женщин) в возрасте более 50 лет, не болеющих сахарным диабетом. В соответствии с Международным Кодексом медицинской этики, клинические исследования проводились с согласия пациентов после соответствующего разъяснения. У всех пациентов измеряли антропометрические параметры (массу тела, рост, окружность талии), определяли индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$). В сыворотке крови натощак определяли содержание холестерина липопротеинов высокой плотности – ЛПВП (референсные показатели: $>1,0$ ммоль/л для мужчин, $>1,2$ ммоль/л для женщин), триглицеридов (референсные показатели

<1,7 ммоль/л) с помощью колориметрического ферментативного метода. По этим данным вычисляли индекс висцерального ожирения (ИВО, Visceral Adiposity Index) отдельно для женщин и мужчин по соответствующим формулам [1, 38]. Содержание остеокальцина определяли методом хемилюминесцентного иммунологического анализа с использованием парамагнитных частиц с помощью иммуноанализатора "Immulite" (Siemens, Германия) (референсные показатели 2,0-22,0 нг/мл). Степень инсулинорезистентности определяли с помощью модели оценки гомеостаза (НОМА-IR) [49].

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) определяли с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Prodigy Primo (GE Healthcare, Lunar, США). Измеряли проекционную минеральную плотность кости (г/см²) и анализировали результаты наиболее уязвимых анатомических участков: поясничного отдела позвоночника (L1-L4) и шейки бедренной кости.

Статистическая обработка материала проведена с помощью вариационной статистики с использованием стандартных пакетов статистических расчетов Origin 7.1. Для сравнения средних абсолютных величин в исследуемых группах использовался параметрический критерий Стьюдента для независимых и парных выборок. Разница показателей считалась достоверной при $P < 0,05$.

Результаты исследования. На первом этапе работы у части пациентов ($n = 104$) определяли половые и возрастные особенности содержания ОК. Для этого проводили сравнение показателей концентрации ОК и МПКТ отдельно у мужчин ($n = 45$) и женщин ($n = 59$) в подгруппах, выделенных в зависимости от возраста: 50-59 лет и 60 лет и старше. Полученные результаты сравнивали с контрольной группой лиц без диабета такого же возраста и пола (табл. 1).

Определение концентрации ОК в сыворотке крови обследованных мужчин и женщин показало, что у больных СД 2 типа его содержание в сыворотке крови значительно ниже по сравнению с лицами контрольной группы без диабета (табл. 1).

Таблица 1. Показатели остеокальцина (нг/мл) в сыворотке крови мужчин и женщин, больных СД 2 типа, в зависимости от возраста ($n=104$; $M \pm m$)

Группы пациентов	Мужчины		Женщины	
	n	Остеокальцин, нг/мл	n	Остеокальцин, нг/мл
Контроль	12	10,78±1,08	10	8,12±1,03
Общая группа больных СД 2 типа, в том числе:	45	3,05 ± 0,23 #	59	3,95 ± 0,28 *, #
Подгруппа 50 – 59 лет	24	2,97 ± 0,36 #	35	3,56 ± 0,33 #
Подгруппа >60 лет	21	3,16 ± 0,30 #	24	4,29 ± 0,34 *, **, #

* – достоверность разницы показателей между мужчинами и женщинами в одинаковых возрастных подгруппах ($P < 0,05$); ** – достоверность разницы показателей между двумя возрастными подгруппами одного пола ($P < 0,05$); # – достоверность разницы показателей с контрольной группой ($P < 0,05$).

Полученные данные показали, что в общей группе женщин концентрация ОК в сыворотке крови была достоверно выше, чем у мужчин. Распределение пациентов на подгруппы в зависимости от возраста позволило определить, что обнаруженное отличие обусловлено достоверно более высокими уровнями ОК у женщин старшей возрастной группы по сравнению с таковыми в младшей подгруппе женщин, а также по сравнению с соответствующими показателями у мужчин старшей возрастной подгруппы. Среди мужчин не выявлено достоверной разницы в содержании ОК в сыворотке крови между двумя возрастными подгруппами ($P > 0,05$).

При проведении рентгеновской денситометрии критических зон скелета (поясничного отдела позвоночника L1-L4 и шейки бедренной кости) в той же группе пациентов (45 мужчин и 59 женщин) установлено, что в общих группах мужчин и женщин наблюдалась тенденция к уменьшению МПКТ в области шейки бедренной кости по сравнению с поясничными позвонками (табл. 2). Однако после распределения больных на подгруппы по возрасту установлено, что указанные изменения среднего значения МПКТ в зоне шейки бедренной кости происходили за счет снижения показателей МПКТ в подгруппах мужчин и женщин в возрасте 60 лет и старше, тогда как в младших подгруппах пациентов показатели МПКТ люмбальной и феморальной зон были близкими между обеими исследуемыми критическими зонами ($P > 0,05$).

Таблица 2. Минеральная плотность костной ткани (г/см²) в критических зонах скелета больных СД 2 типа в зависимости от возраста и пола (n=104; M±m)

Пол пациентов	Возраст (годы)	Минеральная плотность костной ткани (г/см ²)	
		Поясничный отдел позвоночника (L ₁ -L ₄)	Шейка бедренной кости
Мужчины	Общая группа (n=45)	1,25 ± 0,06	1,09 ± 0,05 #
	- подгруппа 50 – 59 лет (n=24)	1,06 ± 0,10	0,97 ± 0,09
	- подгруппа ≥ 60 лет (n=21)	1,39 ± 0,11	1,13 ± 0,04 #
Женщины	Общая группа (n=59)	1,16 ± 0,04	0,96 ± 0,05 #
	- подгруппа 50 – 59 лет (n=35)	1,15 ± 0,07	0,94 ± 0,07
	- подгруппа ≥ 60 лет (n=24)	1,17 ± 0,04	1,0 ± 0,04 *

* – достоверность (P < 0,05) разницы показателей между разными анатомическими областями в одинаковых возрастных группах мужчин и женщин;

– тенденция (0,10 < P < 0,05) разницы показателей между разными анатомическими областями в одинаковых возрастных группах мужчин и женщин.

По нашему мнению, снижение минеральной плотности костной ткани феморальной зоны является следствием преимущественно инволютивных процессов, которые становятся ощутимыми в возрасте старше 60 лет и происходят на фоне определенных сдвигов содержания остеокальцина в возрастном аспекте. Тот факт, что изменения минеральной плотности выявлены только в зоне шейки бедра, свидетельствует об отсутствии непосредственной связи изменений концентрации общего ОК с процессами общей минерализации костной ткани у больных СД 2 типа, которые зависят преимущественно от возрастных изменений.

С целью выявления взаимосвязей между уровнями ОК и морфо-функциональными и метаболическими особенностями, 127 обследованных больных СД 2 типа (57 мужчин и 70 женщин) были разделены на 3 группы по уровню остеокальцина в крови, отдельно для каждого пола: группа 1 – с низким уровнем остеокальцина (< 2 нг/мл) – 12 мужчин и 11 женщин; группа 2 – со средним уровнем ОК (от 2 до 4 нг/мл) – 25 мужчин и 33 женщины; группа 3 – с высоким уровнем ОК (выше 4 нг/мл) – 20 мужчин и 26 женщин.

В каждой из этих групп изучали взаимосвязи между содержанием остеокальцина в крови, показателем НОМА-IR, индексом висцерального ожирения ИВО и окружностью талии.

Исследование взаимосвязей между уровнями остеокальцина и параметрами жировой ткани, оцениваемыми путем расчета морфо-функционального индекса ИВО, показало, что изменения этих двух показателей имеют противоположную направленность, а именно повышение уровня остеокальцина в группах 1-3 как у мужчин, так и у женщин, сопровождалось снижением значений ИВО (табл. 3).

Таблица 3. Индекс висцерального ожирения (ИВО), инсулинорезистентность и окружность талии у больных СД 2 типа разного пола в зависимости от уровня остеокальцина в сыворотке крови (M±m)

	Группы пациентов			ИВО	Окружность талии (см)	НОМА-IR
	№ группы	n	Концентрация остеокальцина в сыворотке крови (нг/мл)			
Мужчины (n=57)	1	12	< 2,0	4,36±0,36	107,91±4,7	7,25±1,20
	2	25	2,83±0,12	3,14±0,25 *	109,96±2,38	6,33±0,85 *
	3	20	5,94±0,20 **	1,41±0,16 * : **	95,2±1,71 * : **	4,03±0,32 * : **
Женщины (n=70)	1	11	< 2,0	4,66±0,19	114,1±2,33	8,25±1,10
	2	33	3,04±0,15	3,28±0,32 *	104,9±2,17 *	4,93±0,71 *
	3	26	6,21±0,24 **	2,15±0,13 * : **	110,5±2,52	2,88±0,21 * : **

* – достоверность разницы показателей с группой 1 того же пола (P < 0,05); ** – достоверность разницы показателей с группой 2 того же пола (P < 0,05); *** – достоверность разницы с соответствующей группой другого пола

В тоже время, нами не было выявлено закономерных статистически достоверных изменений показателя окружности талии в группах мужчин и женщин с разным уровнем остеокальцина в крови. Этот факт может объясняться тем, что данный антропометрический параметр зависит не только от количества висцерального жира, но и включает подкожный жир, то есть повышение ОТ может лишь частично отражать фенотипическое проявление абдоминального ожирения. Итак, интегральный индекс ИВО, который учитывает как количество и распределение жировой ткани (ИМТ, ОТ), так и ее функциональные особенности (уровни ТГ, ЛПВП), был более точным показателем нарушения процесса костного ремоделирования, чем величина окружности талии.

Корреляционный анализ показал наличие обратных корреляционных связей между уровнями ОК и величиной ИВО в общей группе мужчин ($r = -0,66$; $p < 0,05$) и в группе женщин ($r = -0,58$; $p < 0,05$). Эта связь может отражать участие ОК в регуляции липидного обмена и распределения жировой ткани в организме.

Исследование взаимосвязей между уровнем ОК и степенью периферической инсулинорезистентности, которая определялась с помощью модели НОМА-IR в группах мужчин и женщин с СД 2 типа (табл. 3) показало, что особенно высокие показатели НОМА-IR определялись в группах пациентов с минимальными уровнями ОК (< 2 нг / мл) и высокими ИВО, а наиболее низкие значения НОМА-IR зафиксированы у больных с высоким уровнем ОК и низким ИВО. Общий характер изменений средних значений НОМА-IR с увеличением уровня ОК в сыворотке крови больных мужчин и женщин имел тенденцию, аналогичную изменениям ИВО, то есть наблюдалось достоверное уменьшение величины НОМА-IR, параллельное снижению ИВО. Это подтверждается наличием обратной корреляции значений НОМА-IR с уровнем ОК ($r = -0,58$ у мужчин и $r = -0,63$ у женщин, $P < 0,05$) и прямой корреляции с показателем ИВО ($r = 0,45$ у мужчин и $r = 0,67$ у женщин, $P < 0,05$).

Таким образом, учитывая данные о том, что ОК прямо или косвенно влияет на метаболизм и депонирование липидов, а также на секрецию инсулина, можно заключить, что изменения уровня ОК у больных СД 2 типа могут выступать одним из факторов фенотипических изменений, ассоциированных с возрастными инволюционными процессами. ИВО, учитывающий как метаболический, так и морфологический аспекты совокупности фенотипических признаков, может быть полезным унифицированным инструментом для количественной оценки степени метаболических рисков, в том числе и связанных с нарушением уровня ОК, что подтверждают результаты нашего исследования.

Обсуждение результатов. Определение концентрации остеокальцина в сыворотке крови обследованных мужчин и женщин показало, что у больных СД 2 типа содержание ОК в сыворотке крови значительно ниже по сравнению с лицами контрольной группы без диабета, что согласуется с данными литературы и отражает пониженную активность остеогенеза в условиях нарушения гликемического контроля у больных СД 2 типа [25, 21, 6]. Возможно, обнаруженная нами относительно высокая концентрация ОК у женщин в состоянии постменопаузы в сравнении с мужчинами такого же возраста, объясняется возрастным увеличением у постменопаузальных женщин количества жировой ткани, что, по данным литературы, может быть связано с повышением МПКТ и уменьшением риска остеопороза и тяжелых переломов, из-за уменьшения резорбции костной ткани [39].

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что изменения МПКТ при метаболическом синдроме и СД 2 типа не следуют за изменениями уровня ОК, но могут ассоциироваться с наличием признаков метаболического синдрома. Так, по данным Terzi, уровень ОК в сыворотке крови женщин при постменопаузальном метаболическом синдроме был независимо связан с интолерантностью к глюкозе и выраженностью абдоминального ожирения, тогда как другие компоненты метаболического синдрома и СД 2 типа (дислипидемия, общее ожирение) не имели положительного или отрицательного влияния на МПКТ [46]. В отличие от этого, исследователями была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем гликемии, гликированного гемоглобина и МПКТ поясничного отдела, что свидетельствует о том, что плохой гликемический контроль может оказать негативное влияние на МПКТ в этой группе пациентов [46]. В работе Bilić-Ćurčić значения МПКТ в области бедра в постменопаузальных женщинах с СД 2 типа проявляли обратную корреляцию с уровнем маркеров костного ремоделирования (ОК и СТХ) и положительную корреляцию с окружностью талии и уровнем

инсулина [4]. Это говорит о том, что абдоминальное ожирение и гиперинсулинемия как компоненты метаболического синдрома могут способствовать увеличению МПКТ бедренной кости у женщин, больных СД 2 типа [4, 42, 51].

Выявленное нами снижение МПКТ феморальной зоны у пациентов старше 60 лет является следствием преимущественно инволютивных процессов на фоне сдвигов в содержании остеокальцина и может быть обусловлено возрастным повышением концентрации кортизола. У пожилых людей отмечено увеличение костной экспрессии 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа 1 – фермента, который осуществляет интракринную активацию ГК в остеобластах (конверсию кортизона в кортизол). Избыток ГК ведет к снижению прочности кости путем прямого воздействия на остеобласты, за счет индукции их апоптоза независимо от изменений костной массы, а также опосредованно, путем подавления транскрипции эндотелиального фактора роста сосудов, уменьшения костного ангиогенеза и васкулярного объема [34, 52] и частично – через стимуляцию выделения адипоцитами лептина, который подавляет образование ОК в остеоцитах [7].

В целом ряде перекрестных и проспективных клинических исследований у людей с метаболическим синдромом и СД 2 типа показана обратная корреляция между концентрацией остеокальцина в сыворотке и уровнем гликемии натощак, степенью инсулинорезистентности (НОМА-IR) и массой жировых отложений [12]. В исследовании MIDUS II с участием 717 пациентов среднего возраста с предиабетом и СД 2 типа показано, что пониженная чувствительность к инсулину ассоциировалась с ухудшением показателей костной прочности и склонностью к переломам. Каждое удвоение НОМА-IR сопровождалось уменьшением композитных индексов устойчивости бедренной кости к нагрузкам на 0,34-0,40 SD ($p < 0,001$), без изменения минеральной плотности кости. Регрессионный анализ данных (после коррекции по индексу массы тела, возрасту, полу и менопаузальному статусу у женщин) показал, что в основе этой взаимосвязи лежала инсулинорезистентность, в частности гиперинсулинемия, поскольку независимым предиктором снижения прочности кости был уровень инсулинемии натощак, а не гипергликемия. Эти исследования показывают, что резистентность к инсулину и /или гиперинсулинемия на этапе предиабета могут нарушать обычный анаболический ответ кости на нагрузку, в результате чего прочность кости снижается.

Следует отметить, что уменьшение концентрации ОК приводит к снижению качества костной ткани вследствие ухудшения свойств белкового матрикса, что способствует развитию остеоартропатий, уменьшению мобильности и снижению качества жизни пациентов [43].

Согласно данным литературы, уменьшение висцерального ожирения при росте концентрации ОК может происходить за счет повышения чувствительности периферических тканей к инсулину. Инсулин влияет на циркулирующие уровни ОК через инсулиновые рецепторы на остеобластах, оказывая анаболический эффект на формирование кости и остеобластогенез. Анаболическое действие гиперинсулинемии на кость может объяснять увеличение плотности костной ткани у больных СД 2 типа [44]. Показано, что уровень остеокальцина в сыворотке крови постменопаузальных женщин был независимо связан с интолерантностью к глюкозе и абдоминальным ожирением – характерными компонентами метаболического синдрома и СД 2 типа [31].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что ОК может выступать одним из регуляторов чувствительности периферических тканей к инсулину, поскольку уменьшение активности формирования костной ткани ассоциируется с нарастанием степени инсулинорезистентности и нарушением функции абдоминальной жировой ткани.

Выводы. Снижение содержания остеокальцина в крови больных СД 2 типа происходило параллельно с усилением инсулинорезистентности и дисфункции висцеральной жировой ткани. При этом индекс висцерального ожирения (ИВО), включающий гуморальные и антропометрические показатели, был более точным параметром, отражающим конституционно-метаболические фенотипические изменения, по сравнению с показателем окружности талии. Изменения МПКТ у больных сахарным диабетом 2 типа являются результатом преимущественно инволютивных процессов, ощутимых в возрасте 60 лет и старше и происходят на фоне несущественных изменений содержания ОК в возрастном аспекте.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amato, M. C., Giordano, C., Galia, M., Criscimanna, A., Vitabile, S., Midiri, M., Galluzzo, A., & AlkaMeSy Study Group (2010). Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*, 33(4), 920–922. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>
2. American Diabetes Association Releases 2018 Standards of Medical Care in Diabetes, with Notable New Recommendations for People with Cardiovascular Disease and Diabetes. Arlington, Virginia, December 8, 2017. Retrieved from <https://diabetes.org>
3. Arrieta, F., Iglesias, A. F. P., Piñera, M., Quiñones A. A. J., et al. (2017) Serum Concentrations of Osteocalcin (OC) and Beta-Cross Laps (Beta-CTX) and Insulin Resistance in Morbid Obese Women with and without DM2. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr*. 4(3), 072–076.
4. Bilić-Ćurčić, I., Makarović, S., Mihaljević, I., Franceschi, M., & Jukić, T. (2017). Bone Mineral Density in Relation to Metabolic Syndrome Components in Postmenopausal Women with Diabetes Mellitus Type 2. *Acta clinica Croatica*, 56(1), 58–63. <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.01.09>
5. Brennan-Speranza, T. C., & Conigrave, A. D. (2015). Osteocalcin: an osteoblast-derived polypeptide hormone that modulates whole body energy metabolism. *Calcified tissue international*, 96(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9931-y>
6. Chen, L., Li, Q., Yang, Z., Ye, Z., Huang, Y., He, M., Wen, J., Wang, X., Lu, B., Hu, J., Liu, C., Ling, C., Qu, S., & Hu, R. (2013). Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 30(3), 309–317. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03769.x>
7. Chen, S. M., Peng, Y. J., Wang, C. C., Su, S. L., Salter, D. M., & Lee, H. S. (2018). Dexamethasone Down-regulates Osteocalcin in Bone Cells through Leptin Pathway. *International journal of medical sciences*, 15(5), 507–516. <https://doi.org/10.7150/ijms.21881>
8. Chodankar, R., Wu, D. Y., Schiller, B. J., Yamamoto, K. R., & Stallcup, M. R. (2014). Hic-5 is a transcription coregulator that acts before and/or after glucocorticoid receptor genome occupancy in a gene-selective manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(11), 4007–4012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400522111>
9. Clemens, T. L., & Karsenty, G. (2011). The osteoblast: an insulin target cell controlling glucose homeostasis. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 26(4), 677–680. <https://doi.org/10.1002/jbmr.321>
10. Eliseev, R., White, N. (2016). Cross-talk between oxidative metabolism and osteogenic signaling. *ASBMR Annual Meeting September 2016, Atlanta, Georgia, USA*. PS Number SA0072
11. Fernandes, T., Gonçalves, L., & Brito, J. (2017). Relationships between Bone Turnover and Energy Metabolism. *Journal of diabetes research*, 2017, 9021314. <https://doi.org/10.1155/2017/9021314>
12. Fernández-Real, J. M., & Ricart, W. (2011). Osteocalcin: a new link between bone and energy metabolism. Some evolutionary clues. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(4), 360–366. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328346df4e>
13. Ferron, M., & Lacombe, J. (2014). Regulation of energy metabolism by the skeleton: osteocalcin and beyond. *Archives of biochemistry and biophysics*, 561, 137–146. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.05.022>
14. Ferron, M., Wei, J., Yoshizawa, T., Del Fattore, A., DePinho, R. A., Teti, A., Ducy, P., & Karsenty, G. (2010). Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell*, 142(2), 296–308. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.06.003>
15. Hinton P. S. (2016). Role of reduced insulin-stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility. *Medical hypotheses*, 93, 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.05.008>
16. Husain, A., & Jeffries, M. A. (2017). Epigenetics and Bone Remodeling. *Current osteoporosis reports*, 15(5), 450–458. <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0391-y>
17. Hwang, Y. C., Jeong, I. K., Ahn, K. J., & Chung, H. Y. (2012). Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporosis International*, 23(4), 1337–1342.
18. Johnson, R. W., Sims, N. A. (2014), Embedded in bone, but looking beyond: osteocalcin, epigenetics and ectopic bone formation. *IBMS BoneKEy*. 2014, 11, Article N 613. Report from the ASBMR 2014 Annual Meeting, Houston, TX, USA, 12–15 September 2014.
19. Kanazawa I. (2017). Interaction between bone and glucose metabolism [Review]. *Endocrine journal*, 64(11), 1043–1053. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ17-0323>
20. Kulkarni, S. V., Meenatchi, S., Reeta, R., Ramesh, R., Srinivasan, A. R., & Lenin, C. (2017). Association of Glycemic Status with Bone Turnover Markers in Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of applied & basic medical research*, 7(4), 247–251. https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_35_17
21. Kunutsor, S. K., Apekey, T. A., & Laukkanen, J. A. (2015). Association of serum total osteocalcin with type 2 diabetes and intermediate metabolic phenotypes: systematic review and meta-analysis of observational evidence. *European journal of epidemiology*, 30(8), 599–614. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0058-x>

22. Leclerc, N., Noh, T., Khokhar, A., Smith, E., & Frenkel, B. (2005). Glucocorticoids inhibit osteocalcin transcription in osteoblasts by suppressing Egr2/Krox20-binding enhancer. *Arthritis and rheumatism*, 52(3), 929–939. <https://doi.org/10.1002/art.20872>
23. Lee, B. H., & Stallcup, M. R. (2017). Glucocorticoid receptor binding to chromatin is selectively controlled by the coregulator Hic-5 and chromatin remodeling enzymes. *The Journal of biological chemistry*, 292(22), 9320–9334. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.782607>
24. Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P. J., McKee, M. D., Jung, D. Y., Zhang, Z., Kim, J. K., Mauvais-Jarvis, F., Ducy, P., & Karsenty, G. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*, 130(3), 456–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
25. Liu, C., Wo, J., Zhao, Q., Wang, Y., Wang, B., & Zhao, W. (2015). Association between Serum Total Osteocalcin Level and Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*, 47(11), 813–819. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1564134>
26. Ma, X. Y., Chen, F. Q., Hong, H., Lv, X. J., Dong, M., & Wang, Q. Y. (2015). The Relationship between Serum Osteocalcin Concentration and Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus – The Role of Osteocalcin in Energy Metabolism. *Annals of nutrition & metabolism*, 66(2-3), 110–116. <https://doi.org/10.1159/000370198>
27. Meijnsing S. H. (2015). Mechanisms of Glucocorticoid-Regulated Gene Transcription. *Advances in experimental medicine and biology*, 872, 59–81. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_3
28. Mizokami, A., Yasutake, Y., Higashi, S., Kawakubo-Yasukochi, T., Chishaki, S., Takahashi, I., Takeuchi, H., & Hirata, M. (2014). Oral administration of osteocalcin improves glucose utilization by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion. *Bone*, 69, 68–79. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.09.006>
29. Moseley K. F. (2012). Type 2 diabetes and bone fractures. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 19(2), 128–135. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328350a6e1>
30. Motyl, K. J., McCabe, L. R., & Schwartz, A. V. (2010). Bone and glucose metabolism: a two-way street. *Archives of biochemistry and biophysics*, 503(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.07.030>
31. Movahed, A., Larijani, B., Nabipour, I., Kalantarhormozi, M., Asadipooya, K., Vahdat, K., Akbarzadeh, S., Farrokhnia, M., Assadi, M., Amirinejad, R., Bargahi, A., & Sanjdideh, Z. (2012). Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *Journal of bone and mineral metabolism*, 30(6), 683–691. <https://doi.org/10.1007/s00774-012-0367-z>
32. Napoli, N., Chandran, M., Pierroz, D. D., Abrahamsen, B., Schwartz, A. V., Ferrari, S. L., & IOF Bone and Diabetes Working Group (2017). Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nature reviews. Endocrinology*, 13(4), 208–219. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.153>
33. Neve, A., Corrado, A., & Cantatore, F. P. (2013). Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *Journal of cellular physiology*, 228(6), 1149–1153. <https://doi.org/10.1002/jcp.24278>
34. O'Brien, C. A., Jia, D., Plotkin, L. I., Bellido, T., Powers, C. C., Stewart, S. A., Manolagas, S. C., & Weinstein, R. S. (2004). Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*, 145(4), 1835–1841. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0990>
35. Oldknow, K. J., MacRae, V. E., & Farquharson, C. (2015). Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. *The Journal of endocrinology*, 225(1), R1–R19. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0584>
36. Otte, C., Hart, S., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Yaffe, K., & Mohr, D. C. (2005). A meta-analysis of cortisol response to challenge in human aging: importance of gender. *Psychoneuroendocrinology*, 30(1), 80–91. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.002>
37. Patterson-Buckendahl P. (2011). Osteocalcin is a stress-responsive neuropeptide. *Endocrine regulations*, 45(2), 99–110. https://doi.org/10.4149/endo_2011_02_99
38. Petta, S., Amato, M., Cabibi, D., Cammà, C., Di Marco, V., Giordano, C., Galluzzo, A., & Craxi, A. (2010). Visceral adiposity index is associated with histological findings and high viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 52(5), 1543–1552. <https://doi.org/10.1002/hep.23859>
39. Pluijm, S. M., Visser, M., Smit, J. H., Popp-Snijders, C., Roos, J. C., & Lips, P. (2001). Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 16(11), 2142–2151. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.11.2142>
40. Purnamasari, D., Puspitasari, M. D., Setiyohadi, B., Nugroho, P., & Isbagio, H. (2017). Low bone turnover in premenopausal women with type 2 diabetes mellitus as an early process of diabetes-associated bone alterations: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*, 17(1), 72. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0224-0>
41. Reagan, M., Fairfield, H., Falank, C., Rosen, C. (2016). Bone Marrow Adiposity is Induced by the Osteocyte Derived Factor Sclerostin. *ASBMR Annual Meeting 2016, Atlanta, Georgia, USA. OP N 1045*.

42. Rui, X., Xu, B., Su, J., Pan, C., Zhan, C., Su, B., Li, H., Wang, J., Sheng, H., & Qu, S. (2014). Differential pattern for regulating insulin secretion, insulin resistance, and lipid metabolism by osteocalcin in male and female T2DM patients. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, 711–719. <https://doi.org/10.12659/MSM.890130>
43. Starup-Linde, J., Lykkeboe, S., Gregersen, S., Hauge, E. M., Langdahl, B. L., Handberg, A., & Vestergaard, P. (2016). Differences in biochemical bone markers by diabetes type and the impact of glucose. *Bone*, 83, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.11.004>
44. Starup-Linde, J., & Vestergaard, P. (2016). Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - A systematic review. *Bone*, 82, 69–78. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.02.019>
45. Sullivan, T. R., Duque, G., Keech, A. C., & Herrmann, M. (2013). An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism. *Cardiovascular therapeutics*, 31(2), 65–75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x>
46. Terzi, R., Dindar, S., Terzi, H., & Demirtaş, Ö. (2015). Relationships among the metabolic syndrome, bone mineral density, bone turnover markers, and hyperglycemia. *Metabolic syndrome and related disorders*, 13(2), 78–83. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0074>
47. Vestergaard, P., Rejnmark, L., & Mosekilde, L. (2009). Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcified tissue international*, 84(1), 45–55. <https://doi.org/10.1007/s00223-008-9195-5>
48. Villafán-Bernal, J. R., Sánchez-Enríquez, S., & Muñoz-Valle, J. F. (2011). Molecular modulation of osteocalcin and its relevance in diabetes (Review). *International journal of molecular medicine*, 28(3), 283–293. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.706>
49. Wallace, T. M., & Matthews, D. R. (2002). The assessment of insulin resistance in man. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 19(7), 527–534. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2002.00745.x>
50. Wei, J., Ferron, M., Clarke, C. J., Hannun, Y. A., Jiang, H., Blaner, W. S., & Karsenty, G. (2014). Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation. *The Journal of clinical investigation*, 124(4), 1–13. <https://doi.org/10.1172/JCI72323>
51. Wei, J., & Karsenty, G. (2015). An overview of the metabolic functions of osteocalcin. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 16(2), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9307-7>
52. Weinstein, R. S., Wan, C., Liu, Q., Wang, Y., Almeida, M., O'Brien, C. A., Thostenson, J., Roberson, P. K., Boskey, A. L., Clemens, T. L., & Manolagas, S. C. (2010). Endogenous glucocorticoids decrease skeletal angiogenesis, vascularity, hydration, and strength in aged mice. *Aging cell*, 9(2), 147–161. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00545.x>
53. Yadav, V. K., Oury, F., Suda, N., Liu, Z. W., Gao, X. B., Confavreux, C., Klemenhagen, K. C., Tanaka, K. F., Gingrich, J. A., Guo, X. E., Tecott, L. H., Mann, J. J., Hen, R., Horvath, T. L., & Karsenty, G. (2009). A serotonin-dependent mechanism explains the leptin regulation of bone mass, appetite, and energy expenditure. *Cell*, 138(5), 976–989. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.051>
54. Yan, W., & Li, X. (2013). Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. *Frontiers of medicine*, 7(1), 81–90. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0243-9>
55. Yoshizawa T. (2011). [Bone remodeling and glucose/lipid metabolism] [Article in Japanese]. *Clinical calcium*, 21(5), 709–714.
56. Zanatta, L. C., Boguszewski, C. L., Borba, V. Z., & Kulak, C. A. (2014). Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(5), 444–451. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003333>
57. Zhou, H., Cooper, M. S., & Seibel, M. J. (2013). Endogenous Glucocorticoids and Bone. *Bone research*, 1(2), 107–119. <https://doi.org/10.4248/BR201302001>

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК НЕОБҐРУНТОВАНОГО ХИБНОГО ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

Сергій Франк,

Ортопед-травматолог, мануальний терапевт, МЦ «Український Травмоцентр», Україна, Київ,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-6898>

Михайло Франк,

Інтерн, мануальний терапевт, МЦ «Український Травмоцентр», Україна, Київ,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5145-9290>

Георгій Франк,

Фельдшер, мануальний терапевт; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольца,
МЦ «Український Травмоцентр», Україна, Київ,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2377-1337>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7078

ARTICLE INFO

Received: 27 March 2020

Accepted: 14 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

unjustified and harmful surgery,
diaphragmatic dome relaxation,
rib displacement,
manual therapy.

ABSTRACT

Prior to a surgery for diaphragmatic dome relaxation a patient sought consultation of an orthopedic traumatologist about his concomitant spinal diseases. The patient's symptoms could describe both diaphragmatic relaxation and multiple spinal pathologies complicated by rib displacement.

Thorough diagnostics and careful analysis followed by subsequent manual correction of the patient's skeletal misalignments allowed to relieve all pain, restore the patient's ability to work and prevent an unreasonable and traumatic surgery which was in fact unnecessary and unjustifiably harmful as it wouldn't solve the problem of pain caused by the pathologies in the costovertebral area and could potentially lead to the patient's disability. As for diaphragmatic relaxation, it was asymptomatic in the first place and never actually required surgery. It is therefore important to exercise a great degree of responsibility when diagnosing complex clinical cases.

Citation: Sergii Frank, Michael Frank, George Frank. (2020) Clinical Case of an Unjustified and Harmful Surgery. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7078

Copyright: © 2020 **Sergii Frank, Michael Frank, George Frank.** This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. До медичного центру «Український Травмоцентр» в жовтні 2019 р. перед хірургічним втручанням з приводу релаксації купола діафрагми звернувся пацієнт 57 р. для отримання консультації ортопеда-травматолога щодо супутніх захворювань хребта і їх можливого впливу на хід і результати планової операції. Показанням до операції був діагноз релаксації, який супроводжувався больовим синдромом, порушенням дихання, серцево-судинної діяльності і функції шлунково-кишкового тракту та призвів до втрати працездатності. Пацієнт хворів протягом шести років, обстежувався і лікувався амбулаторно та стаціонарно без суттєвого покращення. На момент звернення найсуттєвішими скаргами були постійний наростаючий дискомфорт в правому підбер'ї, незалежно від прийому їжі, регулярні болі в області шлунку, в спині і в ділянці серця, періодичне ускладнене дихання.

Інформація про пацієнта та клінічні дані. Пацієнт чоловічої статі, європеїдної раси, брахіоморфного типу спортивної статури, без надлишкової ваги, зростом 182 см, вагою 98 кг, приватний підприємець, займався міжміськими пасажирськими автобусними перевезеннями, по 8-10 годин на добу перебував за кермом. Через постійні болі чоловік практично втратив

працездатність і, з метою встановлення діагнозу та призначення адекватного лікування, протягом двох років (2018-2019 рр.) направлявся на численні клінічні аналізи й дослідження, які не давали достатніх підстав визначити його захворювання. Неодноразово виконувалися:

- **Аналізи крові:** загальний, повний, розгорнутий, біохімічний, біоімунохімічний, ревмопроби – в межах норми.

- **ЕКГ:** ЧСС – 50 уд./хв., ритм синусовий, регулярний; гіпертрофія лівого шлуночка.

- **Ехокардіографічне дослідження** – патологічних змін в діяльності серця не виявлено.

- **Бронхоскопія** – в трахеї, біфуркації і бронхах зміни відсутні.

- **Спірометрія** – виявлені порушення вентиляційної функції легень по змішаному типу (рестриктивні/обструктивні).

- **Добовий моніторинг артеріального тиску:** середньодобовий АТ – 115/77 мм рт. ст.; середньоденний АТ – 117/79 мм рт. ст.; середьнонічний АТ – 112/74 мм рт. ст.; пульсовий АТ – 38 мм рт. ст. – не підвищений; порушення циркадного профілю АТ для систолічного і діастолічного АТ, тип кривої «нон-диппер»; варіабельність АТ, індекс ригідності судинної стінки, величина і швидкість ранішнього приросту АТ – не підвищені; максимальні АТ – 141/92 мм рт. ст. і частота серцевих скорочень – 87 уд./хв. – о 21 год.

- **Електронейроміографічне дослідження (ЕНМГ):** помірне зниження амплітуд, швидкості проведення імпульсу волокнами L5 S1 корінців, радикулопатія L5 зліва.

- **Дослідження по Холтеру:** середня ЧСС – 67 у/хв., мінімальна ЧСС – 45 у/хв., максимальна ЧСС – 104 у/хв., ритм синусовий, в 3% синусова тахікардія з ЧСС 90-104 у/хв., здебільшого вдень, в 1,5% – синусова брадикардія з ЧСС 45-50 у/хв., вночі, 10 суправентрикулярних екстрасистол одиничних. Синусова тахікардія (ST): без діагностично значимої динаміки.

- **Ультразвукове дуплексне дослідження артерій нижніх кінцівок:** атеросклеротичні зміни артерій нижніх кінцівок (атеросклеротичні бляшки (АСБ) в загальних стегнових артеріях (ЗАС) справа 30%, зліва 25%). Поверхневі артерії стегна (ПАС), підколінні артерії (ПКА), артерії гомілки з обох сторін прохідні, кровоплин магістрального типу. Ознаки варикозу великої підшкірної вени (ВПВ) зліва.

- **Дуплексне сканування та спектральна ультразвукова доплерографія цервіко-краніальних судин:** на інтракраніальному рівні артеріальний приток по судинам Вілізієвого кола та судинам вертебробазиллярного басейну (ВББ) в межах норми, венозний відтік по венах Розенталя знижений справа з невеликою асиметрією. На екстракраніальному рівні кровоплин по хребтових артеріях (ХА) знижений. Порушення венозного відтоку: обидві яремні вени (ЯВ) розширені, в просвіті правої – згущена кров. Порушення судинної геометрії: обидві внутрішні сонні артерії (ВСА) розширені в устях, кровоплин у вустях турбулентний, права ХА з помірною вертикальною звитістю на рівні С6, з С-подібним вигином на рівні С4 в сегменті V2. Ознаки атеросклеротичної ангіопатії: комплекс інтим-медіа (КИМ) по обом заднім сполучним артеріям (ЗСА) 0,6-0,7 мм, не потовщений, місцями нерівний. Ознаки стенозуючого атеросклерозу: в біфуркації лівої ЗСА визначається напівконцентрична АСБ з рівним контуром низької ехогенної однорідної ехоструктури.

- **Протокол ультразвукового обстеження органів черевної порожнини і зачеревного простору:** печінка, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка, нирки, сечовий міхур, сечоводи, передміхурова залоза без патологічних порушень.

- **Відеогастроуденоскопія:** недостатність кардії, еретимозна гастропатія.

- **Результати досліджень на антитіла до Giardia lamblia, аскариди IgG, Toxocara IgG, Echinococcus granulosus IgG+IgA, Opisthorchis felinus IgG** – негативні.

- **Результати досліджень на Хелікобактер IgG** – позитивний (3,35>0,9).

- **МРТ шийного відділу хребта:** МР- знаки полісегментарного остеохондрозу дисків, спондиліозу шийного відділу хребта, дорсальне вип'ячування міжхребцевого диска С3-С4, кили міжхребцевих дисків С4-С5, С5-С6, С6-С7.

- **МРТ грудного відділу хребта:** МР-ознаки полісегментарного остеохондрозу дисків, деформуючого спондиліозу грудного відділу хребта, артрозні зміни міжхребцевих і ребернохребцевих суставів, дорсальне вип'ячування дисків Th5- Th6, Th6-Th7, Th7-Th8, Th8-Th9, Th9-Th10, Th10-Th11.

- **МРТ поперекового відділу хребта:** гіперлордоз сколіоз поперекового відділу хребта, МР-ознаки полісегментарного остеохондрозу дисків, спондилозу L1-L5, L5-S1, спондилоартрозу з дорсальним вип'ячуванням міжхребцевих дисків L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1.

- **Мультидетекторна спіральна комп'ютерна томографія:** щитоподібна залоза, органи середостіння, порожнини серця і магістральних судин, медіастенальні лімфовузли, жовчний міхур, підшлункова залоза, селезінка, наднирники, нирки, коронарні артерії й судини органів – в межах допустимих норм. Легені повністю прилягають до стінок грудної клітини, вогнищевих інфільтративних тіней в легенях не спостерігається. Визначається релаксація купола діафрагми справа до рівня Th7. Базальні відділи нижньої долі правої легені незначно компресовані. Печінка зміщена вгору, не збільшена, з чіткими контурами, паренхіма гомогенна, об'ємна патологія відсутня, внутрішньо печінкові і поза печінкові жовчні ходи не розширені.

- **КТ органів грудної порожнини:** правий купол діафрагми елевований, розташований на рівні верхньої площадки тіла Th7. Субплевральні відділи S8, S9, S10 правої легені частково компресовані. Трахея, бронхи, лімфовузли – в нормі. Патологічних утворень в органах грудної клітини не виявлено. Релаксація правого купола діафрагми.

Оскільки дослідження на хелікобактер IgG дали позитивний результат ($3,35 > 0,9$) пацієнту був призначений семиденний курс антихелікобактерної терапії антибіотиками (перша лінія терапії). По його завершенню проведений повторний аналіз мав негативний показник ($0,1 < 0,9$). Відеогастродуоденоскопія як до лікувального курсу так і через місяць після нього вказала один і той же незмінний результат: недостатність кардії, еритематозна гастропатія. При цьому болі в області шлунка і правого підребер'я посилювалися, хоча інфекція була поборена. Тому вирішили, що захворювання пацієнта і больова симптоматика не пов'язані з інфікуванням хелікобактером.

Протоколи комп'ютерної томографії органів грудної порожнини від 29.12.2018 та мультидетекторної спіральної комп'ютерної томографії від 17.12.2019 визначили правобічну релаксацію купола діафрагми до рівня Th7, незначну компресію нижньої долі правої легені з дещо посиленням легеневого малюнка за рахунок судинного компоненту. Варто відзначити, що з інтервалом у рік показники КТ залишилися практично ідентичними, в той же час стан хворого значно погіршився і больові синдроми суттєво підсилювалися, а кінцевий діагноз так і не був встановлений. При всебічному розгляді і обговоренні консиліумом лікарів з кількох медичних закладів, де спостерігався хворий, із усіх численних аналізів і досліджень пацієнта, єдиним фактором, який міг повною мірою пояснити симптоматику захворювання, було визнано підняття купола діафрагми. Тому хворому встановили діагноз – правобічна релаксація купола діафрагми і рекомендували хірургічну операцію.

Лікування релаксації діафрагми полягає в оперативному втручанні [1, 2, 7, 17, 20], показаннями до нього є «встановлення діагнозу релаксації, яка супроводжується больовим синдромом, порушенням дихання, серцево-судинної діяльності і функції шлунково-кишкового тракту» [1, с.29]. Діагноз шляхом шестирічних пошуків був встановлений, формальні підстави призначення хірургічної операції дотримані, завершальна консультація ортопеда-травматолога щодо патологій хребта і їх впливу на хід хірургічного втручання й післяопераційної реабілітації призначена.

Клінічні дані з точки зору ортопеда-травматолога мануального терапевта. Фізичний огляд хворого в медичному центрі «Український Травмоцентр», підкріплений протоколами обстеження магніто-резонансної томографії шийного, грудного і поперекового відділів хребта, підтвердив множинні патології скелетної системи пацієнта. Так в шийному відділі хребта (ШВХ) вісь від серединної лінії зміщена вправо, фізіологічний лордоз ШВХ збережений, ознаки нестабільності в рухомих сегментах візуалізовані, конфігурація тіл C4-C7 порушена за рахунок зниження висоти і вигнутості тіл хребців по вертикальним поверхням, остеофіти краєвих відділів замикаючих пластинок помірно виражені вентральним і дорзолатеральним поверхням тіл C4-C7. Висота міжхребцевих проміжків нерівномірно знижена, інтенсивність сигналу від пульпозних ядер міжхребцевих дисків C2-C3, C3-C4, C4-C5, C5-C6, C6-C7 рухових сегментів знижена через дегідратацію. Дорсальне випинання міжхребцевих дисків: C3-C4 – напівциркулярне випинання до 0,26 см; C4-C5 – напівциркулярна протрузія до 0,3 см з компресією дуального сака і корінця спинномозкового нерва справа; C5-C6 – напівциркулярна протрузія з акцентом парамедіально і форамінально вліво до 0,33 см, з компресією дуального сака і корінця спинномозкового нерва зліва; C6-C7 – напівциркулярна протрузія з акцентом парамедіально вправо до 0,46 см з натягненням задньої поздовжньої зв'язки, з компресією дуального сака топографічно відповідного сегмента

спинного мозку і корінця спинномозкового нерва справа. Виявлені МР-ознаки полісегментарного остеохондрозу дисків, спондилозу шийного відділу хребта. Дорсальне випинання міжхребцевого диска С3-С4, грижі міжхребцевих дисків С4-С5, С5-С6, С6-С7 рухових сегментів.

Вісь грудного відділу хребта має С-подібне викривлення вправо, фізіологічний кіфоз збережено, тіла хребців не зміщені стосовно один одного, конфігурація тіл порушена за рахунок ввігнутості тіл хребців по латеральним поверхням, рівномірного зниження висоти тіл; визначаються множинні хрящові вузли (Шморля) замикальних пластинок без зміни сигналу від кісткового мозку тіла хребця по периферії вузла. Остеофіти крайових відділів замикальних пластинок незначно виражені вентральним і латеральним поверхням тіл Th3-Th12. Міжхребцеві диски: висота міжхребцевих проміжків нерівномірно знижена; інтенсивність сигналу від пульпозних ядер міжхребцевих дисків С7-Th1, Th1-Th2, Th3-Th4, Th4-Th5, Th5-Th6, Th6-Th7, Th7-Th8, Th8-Th9, Th9-Th10, Th10-Th11, Th11-Th12 рухових сегментів знижена за рахунок дегідратації. Дорсальне випинання міжхребцевих дисків: Th5-Th6 – парамедіанно зліва випинання до 0,2 см; Th6-Th7 – медіанне випинання до 0,22 см; Th7-Th8 – медіанне випинання до 0,2 см; Th8-Th9 – медіанне випинання до 0,2 см; Th9-Th10 – парамедіанно зліва випинання до 0,28 см; Th10-Th11 – напівциркулярне випинання до 0,28 см.

Вздовж всього грудного відділу хребта визначаються потовщення і крайові остеофіти замикальних пластинок суглобних поверхонь міжхребцевих і реберно-хребцевих суглобів. Асиметрія суглобних щілин міжхребцевих суглобів в середніх грудних сегментах. Патологічного МР-сигналу від грудних сегментів грудного мозку не зареєстровано. Додаткових утворень екстра чи інтрамодулярної локалізації не візуалізовано. МР-ознаки полісегментарного остеохондрозу дисків, деформуючого спондилозу грудного відділу хребта. Артрозні зміни міжхребцевих і ребернохребцевих суглобів. Дорсальне випинання дисків Th5-Th6, Th6-Th7, Th7-Th8, Th8-Th9, Th9-Th10, Th10-Th11 рухових сегментів.

Фізіологічний лордоз поперекового відділу хребта посилений. Ознак нестабільності в рухових сегментах тіл хребців поперекового відділу хребта не візуалізовано, конфігурація тіл не порушена, остеофіти крайових відділів замикальних пластинок в міру виражені вентральним і дорзолатеральним поверхням тіл L1-L5-S1. Зареєстровані патологічні зміни МР-сигналу від суміжних субхондральних ділянок кісткового мозку тіл хребців L5-S1 по типу Modic I-II.

Гіпертрофія міжхребцевих суглобів при наявності деформації і країв остеофітів суглобних поверхонь, асиметрія суглобних щілин дуговідрошчатих суглобів, потовщення жовтої зв'язки на рівні L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1 рухових сегментів, що в сукупності з дисковими випинаннями викликають відносний/абсолютний стеноз СКМ на рівні L3-L4, L4-L5 рухових сегментів.

Міжхребцеві диски: висота міжхребцевих проміжків нерівномірно знижена, інтенсивність сигналу від пульпозних ядер міжхребцевих дисків знижена за рахунок дегідратації. Дорсальне випинання міжхребцевих дисків: L1-L2 – напівциркулярна протрузія до 0,36 см; L2-L3 – напівциркулярна протрузія до 0,38 см; L3-L4 – напівциркулярна протрузія до 0,3 см з наявністю форамінально екстрафорамінально справа розміщеної ділянки екструзії до 0,66 см, основою 2,1 см, з компресією корінця спинномозкового нерва; L4-L5 – напівциркулярна протрузія до 0,5 см, з натягом задньої поздовжньої зв'язки компресією дуального сака; L5-S1 – парамедіанно і форамінально зліва протрузія до 0,63 см з каудальним зміщенням, з натягом задньої поздовжньої зв'язки, з компресією корінця спинного мозку зліва. Гіперлордоз сколіоз поперекового відділу хребта. МР-ознаки полісегментарного остеохондрозу дисків. МР-ознаки спондилозу L1-L5 ДДИ по типу набряка і жирового заміщення кісткового мозку в субхондральних відділах хребців L5-S1 по типу Modic I-II. Спонділоартроз L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1 рухових сегментів. Відносний стеноз СКМ на рівні L3-L4, L4-L5 рухових сегментів. Дорсальне випинання міжхребцевих дисків L1-L2, L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1 рухових сегментів.

Пальпаторно спостерігається нестабільність переважної більшості хребців усіх трьох відділів хребта з відхиленням осі хребта від вертикалі в шийному та грудному його сегментах. Нахил серединної осі шийного відділу фіксується вправо, в грудному відділі відмічається С-подібне викривлення осі вправо. Вказані деформації хребта викликають розбалансування розташування ребер в скелетній системі із їх зміщенням від нормального положення як в місцях прикріплення до хребта і груднини, так і по відношенню одно до іншого в самому скелеті. Наявний тупий ниючий задньогрудний біль, що посилюється при пальпації, в місцях зчленування головок ребер 7 і 8 при зустрічі з тілом відповідного хребця. При пальпації костохондральних

суглобів зростає локалізований біль на рівні 2-5 костохондральних вузлів. При здійсненні маневру гачка відбувається клацання і різке загострення грудного і червонного болю.

Ортопедом-травматологом центру до вже підтвердженого результатами МРТ був доповнений діагноз: зміщення ребер, спричинене їх гіпермобільністю, обумовленою відносною слабкістю грудинно-кісткових, костовертебральних та костохондральних зв'язок, костохондрит, синдром ковзання ребер. Перед операцією з приводу релаксації діафрагми пацієнту рекомендовано пройти в «Українському Травмоцентрі» курс мануальної терапії задля полегшення ортопедичних патологій.

Терапевтичні втручання і результати. Лікування здійснювалося за авторською методикою С. Франка [11, 12], в основу якої покладені кращі досягнення європейської школи мануальної терапії К. Левіта [18], розвинені й доповнені власними напрацюваннями автора і досягненнями українських колег. Європейська школа мануальної терапії К. Левіта бачить передумови для мануального лікування в порушенні функції рухової системи. Найбільш адекватний метод лікування зворотних функціональних обмежень руху це маніпуляції [18, с. 20]. Мета маніпуляційного лікування полягає у відновленні функції суглоба в тих місцях, де вона загальмована (блокована) [18, с. 23]. Об'єктом маніпуляції є функціональні порушення, в основному блокування в суглобах. Під блокуванням розуміють обмеження руху в руховому сегменті [18, с. 20].

Авторська методика С. Франка захищена науковими публікаціями в європейській науковій медичній періодиці [11, 12]. Суть методу полягає в застосуванні прийомів мануальної терапії (мобілізації, маніпуляції, тракції, форсованої флексії, пасивних вправ) в поєднанні, за необхідністю, з ударно-хвильовою терапією (УХТ). Використання цих двох компонентів в одній методиці дозволяє отримати синергетичний ефект [11, 12]. Вказана методика після зібраного анамнезу передбачає:

- Уточнення пальпацією і, за потребою, датчиком УХТ локалізації блокованих сегментів і тригерних точок.
- Використання УХТ, за необхідністю, для зниження больової чутливості в цільових зонах, покращення трофічної функції нерва, посилення кровообігу на ділянці блокованого сегмента, по ходу нерва, який турбує, в м'язих тканинах, у виростках кісток, суглобах і місцях, де нерв входить у вузькі канали (при цьому рівень енергії має бути максимально терпимим в зоні комфорту пацієнта).
- Здійснення прийомів мануальної терапії на ділянках хребта в наступній послідовності: поступове зменшення зміщення і ротації окремих хребців дуги викривлення та торсії сегментів цієї дуги в зоні їх рухливості.
- Періодичне повторення вказаних процедур до отримання позитивного клінічного результату [11, 12].

Даний метод успішно практикується протягом останніх п'ятнадцяти років для лікування також і зміщення ребер в тому числі.

Особливість застосування цієї методики у випадку зміщення ребер полягає в первинній мануальній корекції патологій хребта задля їх зменшення з подальшим використанням мануальних технік вправлення ребер.

Пацієнту було проведено сім сеансів мануальної терапії з інтервалами три, п'ять, сім і далі по десять днів. Після першого сеансу симптоматика знизилась на 30%, далі – на 50%, 70%. Після п'ятого сеансу больові синдроми були повністю подолані і, незважаючи на рекомендації утримання від фізичних навантажень, крім плавання і ходьби, пацієнт знехтував побажаннями лікаря та повернувся до звичного режиму праці, чим і був спровокований рецидив – больові відчуття в правому підребер'ї, шлунку і спині повернулися з інтенсивністю 5-10%. Два наступні сеанси їх повністю зняли. КТ після семи сеансів мануальної корекції визначила правобічну релаксацію купола діафрагми до Th7 – без змін, але необхідність операції щодо її усунення відпала через хибний діагноз. Релаксація діафрагми була безсимптомною і хірургічного втручання не потребувала. Болі провокувалися патологіями в хребтово-реберній зоні.

Обговорення. Протягом шести років прогресуючого захворювання пацієнт звертався до ряду медичних закладів з метою встановлення діагнозу і лікування. Йому були проведені множинні клінічні аналізи й дослідження, які виключили захворювання серцево-судинної та дихальної систем, шлунково-кишкового тракту, низку бактеріальних та паразитарних інфекцій. Лікування при цьому передбачало зниження больових синдромів та було малоефективним.

Ідентичні з інтервалом рік результати комп'ютерної томографії органів грудної порожнини визначили незначну (до рівня Th7) правобічну релаксацію купола діафрагми, що дало підстави пов'язати прогресуючі болі у шлунку, правому підребер'ї, в області серця та в спині, а також порушення дихання саме з релаксацією і призначити з метою лікування хірургічне втручання, яке передбачає пластику діафрагми. Зазвичай релаксацію діафрагми в разі потреби лікують хірургічно [1, 2, 7, 17, 20].

Сумнів у ортопеда-травматолога в тому, що саме релаксація купола діафрагми є причиною прогресуючих больових синдромів та втрати працездатності пацієнта виник, бо:

- протягом року релаксація не збільшувалася, а симптоматика різко зростала
- в нормі у дорослих правий купол діафрагми розміщений на один міжреберний проміжок вище, ніж лівий [1, с. 24]
- вершина куполів в нормі досягає справа – рівня четвертого міжребер'я (у пацієнта на рівні Th7), зліва – п'ятого [1, с. 24]
- релаксація діафрагми безсимптомне або малосимптомне захворювання, а «релаксація правого купола діафрагми зазвичай не дає суб'єктивних відчуттів і виявляється випадково при рентгенологічних дослідженнях» [1, сс. 27-28]
- у осіб брахіоморфного типу статури діафрагма розміщена дещо вище, ніж у інших типів [1, с. 24].

Зважаючи на множинність підтверджених інструментально патологій хребта причину больових відчуттів слід було шукати в порушеннях хребта і грудної клітини.

Рух в жорсткій структурі грудної області, яка складається з грудних хребців, ребер та груднини, досить обмежений, полегшують його міжхребцеві диски та реберні хрящі. Цей рух включає: згинання-розгинання (від 4 при Th1 до 12 градусів при Th12), бічний рух (6-7 на хребетний сегмент) і обертання (від 9 при Th1 до 2 при Th12) [4, 14]. Хоча кожен окремих рух суглоба невеликий, комбінований рух у костовертебральних суглобах забезпечує дихання та рухливість хребта достатню для перенесення навантаження та стабілізацію [6, 14].

Правильна грудна функція залежить від злагодженості взаємодії системи ребра-хребці-грудина, ця взаємодія повинна бути досить жорсткою для перенесення навантаження та стабілізації, але достатньо мобільною, щоб забезпечити необхідний рух [4, 14]. Якщо порушена хоч одна ланка ланцюга, це потягне за собою порушення в інших ланках. МРТ ж грудного відділу хребта пацієнта фіксує не лише правобічне С-подібне викривлення осі від серединної лінії, а й зміну конфігурації тіл всіх хребців Th1-Th12, зниження їх висоти; множинні хрящові вузли Шморля, остеофіти; нерівномірне зниження висоти міжхребцевих проміжків та інтенсивності сигналу від пульпозних ядер міжхребцевих дисків; між усіма сусідніми парами хребців Th6-Th11 спостерігається дорсальні, медіанні, парамедіанні випинання міжхребцевих дисків; у всьому грудному відділі хребта визначаються потовщення і крайові остеофіти замикальних пластинок суглобних поверхонь міжхребцевих і реберно-хребцевих суглобів, спостерігається асиметрія суглобних щілин міжхребцевих суглобів в середніх грудних сегментах, що є свідченням полісегментарного ураження дисків, деформуючого спондиліозу грудного відділу хребта.

Такі множинні патології складових хребта вочевидь є причиною гіпермобільності ребер, яка обумовлена відносною слабкістю грудинно-кісткових, костохондральних та костовертебральних зв'язок [4, 14]. Найбільш чутливими до гіпермобільності є хибні ребра 8-10, бо вони не утворюють жорсткого континууму, що охоплює грудні хребці та груднину, а з'єднуються між собою фіброзною смугою. Система грудної клітки є закритою і, коли один кінець ребра рухається, то рухається й інший, тобто гіпермобільність переднього ребра веде до костовертебрального перенапруження і викликає біль у задній грудній області [14].

В медичній літературі описано кілька діагнозів викликаних гіпермобільністю ребер. Найбільш вивченим є синдром ковзаючого ребра [5, 14, 15, 16, 23], який вражає передні ділянки вертеброхондральних помилкових ребер 8-10. Клінічним тестом для його визначення є позитивний маневр гачка [15, 16]. Біль при пальпації уражених костохондральних суглобів характерний для костохондриту та синдрому Тітце, в обох випадках є запаленням реберного хряща при зчленуванні ребер і груднини [19, 21]. Але при костохондриті це хронічне ураження зазвичай одного з семи костохондральних вузлів (найчастіше 2-5) [19]. При синдромі Тітце спостерігається гостра костохондральна хворобливість з ненагноєним набряком, теплом та еритемою зазвичай 2-3 костохондральних вузлів [10, 13, 19]. Найменш висвітленими в медичній літературі є костовертебральні синдроми болю, що виникають при зчленуванні головки ребра при зустрічі з тілом хребця [3,8,9,22].

При огляді пацієнта ортопедом-травматологом була акцентована увага на костовертебральні синдроми болю, спровоковані зміщенням переважно 7 і 8 ребер; синдром ковзання ребер, підтверджений позитивним тестом маневру гачка; а також костохондрит 2-5 костохондральних вузлів, виявлений при пальпації.

Мануальним лікуванням патологій хребта з подальшим використанням мануальних технік вправлення ребер були повністю подолані всі больові синдроми. Отже, болі викликалися не релаксацією діафрагми, а деформаціями та розбалансуванням розташування ребер в скелетній системі із їх зміщенням від нормального положення як в місцях прикріплення до хребта і груднини, так і по відношенню одно до іншого в самому скелеті. Після мануальних маніпуляцій положення куполу діафрагми не знизилось, а залишилось незмінним. Проведення ж травматичного хірургічного втручання, яке включає пластику діафрагми, в даному конкретному клінічному випадку було б не лише непотрібним, але й невиправдано шкідливим: не вирішуючи проблему зняття больових синдромів, викликаних іншою патологією, адже після мануальних втручань положення куполу діафрагми залишилось незмінним, операція могла б призвести до інвалідизації пацієнта. Тому до діагностування складних клінічних випадків необхідно підходити надзвичайно відповідально.

Перспектива пацієнта позитивна при дотриманні ним рекомендацій лікаря з приводу фізичних навантажень і режиму праці та відпочинку.

Інформаційна згода на розголошення та публікацію історії хвороби пацієнтом надана.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дьолог М.І. (2012). Релаксація діафрагми. Випадки з клінічної практики. Радіологічний вісник: 3(44): 23-30.
2. Anraku M., Shargall Y. (2009). Surgical conditions of the diaphragm: Anatomy and physiology. *Thorac. Surg. Clin.*;19:419–429. doi: 10.1016/j.thorsurg.2009.08.002. - DOI – PubMed
3. Arroyo JF, Jolliet P, Junod AF. (1992). Costovertebral joint dysfunction: another misdiagnosed cause of atypical chest pain. *Postgrad Med J.* 68(802):655–9. CrossRef Google Scholar
4. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* (2015).18:556–570.
5. Copeland G. P., Machin D. G., Shennan J. M. (1984), Surgical treatment of the slipping rib syndrome, *British Journal of Surgery*, vol. 71, no. 7, 522-523, Google Scholar
6. *Cureus.* (2016) Nov; 8(11): e874
7. Dubé BP, Dres M. (2016). Diaphragm Dysfunction: Diagnostic Approaches and Management Strategies. *J Clin Med.* 5; 5(12) pii: E113.
8. Erosa S., Erosa S.C., Sperber K. (2017) Costovertebral Pain Syndromes. In: Kahn S., Xu R. (eds) *Musculoskeletal Sports and Spine Disorders*. Springer, Cham. DOI https://doi.org/10.1007/978-3-319-50512-1_84. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-50512-1_84
9. Erwin WM, Jackson PC, Homonko DA. (2000). Innervation of the human costovertebral joint: implications for clinical back pain syndromes. *J Manip Physiol Ther.*; 23(6):395–403. Erratum in: *J Manipulative Physiol Ther* 2000 Oct;23(8):530 CrossRef Google Scholar
10. Fam AG, Smythe HA. (1985). Musculoskeletal chest wall pain. *CMAJ.* Sep 1. 133(5):379-89. [Medline]
11. Frank Sergii, Frank Michael, Frank George. (2019). Manual Therapy as an Alternative Treatment for Panic Attacks. *World Science.* 8(48), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31082019/6633.
12. Frank Sergii. (2019). Experience in treating long-term effects of concussions and PTSD using manual therapy combined with shock wave therapy. *World Science.* 4(44), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30042019/6470.
13. Grindstaff TL, Beazell JR, Saliba EN, (2010). Ingersoll CD. Treatment of a female collegiate rower with costochondritis: a case report. *J Man Manip Ther.* Jun. 18(2):64-8. [Medline]. [Full Text].
14. Hamilton Andrew. Slipping rib syndrome: an obscure cause of thoracic pain? Retrieved from <https://www.sportsinjurybulletin.com/slipping-rib-syndrome-an-obscure-cause-of-thoracic-pain/>
15. Heinz G. J., Zavala D. C., (1977). Slipping rib syndrome. *Journal of the American Medical Association*, vol. 237, no. 8, pp. 794-795, Google Scholar
16. Khan Noman, Ahmed Jang, Waseem Saba, Ullah Saad Ullah (2018). Slipping Rib Syndrome in a Female Adult with Longstanding Intractable Upper Abdominal Pain. *Case Reports in Medicine* <https://doi.org/10.1155/2018/7484560>
17. Kharma N. (2013). Dysfunction of the diaphragm: imaging as a diagnostic tool. *Curr Opin Pulm Med.* Jul;19(4):394-8. doi: 10.1097/MCO.0b013e3283621b49. PMID: 23715292 Review.
18. Lewit K., Sachse J., Janda V. (1993). *Manual Medicine.* – M.: Medicine.
19. Lynn K Flowers (2020). Costochondritis. *Medscape* 19.02.2020. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/808554-overview>
20. Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. (2019). Dysfunction of the diaphragm. *Pulmonology.* Jul-Aug;25(4):223-235. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.10.008. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30509855 Review.
21. Schumann JA, Parente JJ. (2019). Costochondritis. *Jan.* [Medline]. [Full Text]
22. Waldman S. (2012). Costovertebral joint syndrome. In: *Atlas of common pain syndromes*. 3rd ed. St. Louis: Elsevier/Saunders; 945–53. Google Scholar
23. Wright J. T. (1980). Slipping-rib syndrome. *The Lancet*, vol. 316, no. 8195, 632–634, Google Scholar

PHARMACY

SCIENTIFIC COMPREHENSION OF THE NECESSITY OF PHARMACEUTICAL TOURISM DEVELOPMENT IN UKRAINE AND THE RESEARCH OF ORGANIZATIONAL AND ECONOMIC APPROACHES AS TO ITS IMPLEMENTATION IN THE HEALTHCARE SYSTEM

O. S. Samborskyi, Candidate of Pharmacy, Associate Professor, Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Organization and Economics of Pharmacy and Drug Technology, Ivano-Frankivsk, Ukraine, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8913-0965>

M. M. Slobodyanyuk, Doctor of Pharmacy, Professor, National Pharmaceutical University, Department of Pharmaceutical Marketing and Management, Kharkiv, Ukraine, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9328-0539>

O. Y. Rogulya, Candidate of Pharmacy, Associate Professor, National Pharmaceutical University, Department of Pharmaceutical Marketing and Management, Kharkiv, Ukraine, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5065-4545>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7079

ARTICLE INFO

Received: 10 March 2020

Accepted: 12 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

medical tourism,
social and economic accessibility of
drugs,
pharmaceutical tourism,
physical accessibility of drugs.

ABSTRACT

The article proved that pharmaceutical tourism has been developed during a long period of time as an essential part of medical tourism. The defined forms of activity have an integral character and contribute to the increase of the level of accessibility and quality of medical and pharmaceutical aid to the population outside their regular place of residence. The preconditions for activation the development of medical tourism and the necessity of being regarded as an independent activity of pharmaceutical tourism have been determined. Institutional components of pharmaceutical tourism (a subject, objects, subjects, forms of organization) have been outlined and described as well as the functions, which can be used on two levels: on the level of the government and the society, and in the system of pharmaceutical provision of the population and healthcare in general. The integral and dualistic character of pharmaceutical tourism as a modern activity in the system of healthcare has been substantiated. Taking into account modern tendencies as to globalization of national economics, imperfection of mechanisms of government regulation of the level of accessibility of pharmaceutical aid, increase of gap between different countries, groups of population or patients in the resource provision of national systems of healthcare, the need for the development of medical and pharmaceutical tourism will continue in the future. It promotes the development of a complex program of their implementation in Ukraine.

Citation: O. S. Samborskyi, M. M. Slobodyanyuk, O. Y. Rogulya. (2020) Scientific Comprehension of the Necessity of Pharmaceutical Tourism Development in Ukraine and the Research of Organizational and Economic Approaches as to Its Implementation in the Healthcare System. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7079

Copyright: © 2020 O. S. Samborskyi, M. M. Slobodyanyuk, O. Y. Rogulya. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Introduction. At the end of the last century, the processes of globalization have been consolidated almost in all spheres of social and economic activity of the society. A Healthcare System is not an exception. The availability and dialectic development of two tendencies – integration and fragmentation resulted in the appearance of new forms and methods of organization of medical and pharmaceutical aid for the population and the appropriate services as well in the national Healthcare System. One of these innovative forms is organization of medical tourism, which is characterized by a set of measures aimed at providing medical services for the population outside their regular place of residence, including the country, where they live.

Pharmacies, as active subjects of economic relations in these processes, have not been put aside. Since the late of 1990s, most countries of the world faced up with huge changes in the relation of the government and the society to the function of pharmacists and pharmacies as to the provision of efficient services. The concept “pharmaceutical aid”, further on referred to as “pharmaceutical services” came into use and was fixed in the appropriate legal regulations. Otherwise, pharmacies and pharmacists have not been regarded as inactive components in the formation of efficient relations in Healthcare System any more. At present, under the condition of the growth of pharmaceutical market and the increase of tendencies as to commercialization in the Healthcare System, specifically in pharmacies while providing services, pharmacists solve the most actual problems, which deal with the formation of the level of accessibility of the population to efficient drugs as regulators of relations between the consumers, drugs manufacturers, pharmacies. Under these conditions, the issue of providing pharmaceutical aid and pharmaceutical services to people, who are temporarily residing in Ukraine, needs to be regarded in order to get a complex of recreational or therapeutic diagnostic and therapeutic cosmetic, dental services. The issue of legal, regulatory, organizational and economic improvement of medical tourism organization as well as the problem of buying drugs by the Ukrainians abroad and by the foreigners at the territory of Ukraine (Transcarpathian region, Ivano-Frankivsk region, Chernivtsi and Volyn regions) is becoming more and more actual. Thus, for these western regions of Ukraine the problem of increasing the volume of efficient medical and pharmaceutical services to foreigners, according to the programs of group or individual tourism, has an important economic value, first of all, for their regular development. Moreover, taking into account the traditions of relative and ethno-cultural communication of people residing in the above-mentioned regions with representatives of the neighboring eastern European countries, organization of medical tourism and provision of efficient pharmaceutical services have a social value as well. Thus, one can state that during the last years there have formed objective conditions for scientific substantiation of organizational and economic approaches to the implementation of pharmaceutical tourism in Healthcare System. The above-stated information determined the main goal of the research.

The goal of the research is to comprehend the necessity of growth and to develop organizational and economic approaches of functioning of pharmaceutical tourism in the national Healthcare System as a modern and integral form of activity, which is focused on increasing the level of physical and social economic accessibility of drugs and a number of services, which are provided in pharmacies of different forms of property and economy.

Materials and methods of research. In order to achieve the goal efficiently, we have developed the following tasks of research: to characterize medical tourism as a set of measures for increasing the level of accessibility of medical aid and medical services, and recreational services to people in different countries of the world as well, to determine the preconditions of medical tourism active development in the context of globalization of different forms of activity and cooperation in the world, to outline preconditions of separation of pharmaceutical tourism as to taking measures for organization of medical tourism, to develop and to propose a complex of organizational and economic approaches as to efficient implementation of pharmaceutical tourism in the national HS.

The objects of the research were the data taken from references, in which the following issues were revealed: organization of medical tourism, disproportion in government insurance of accessibility of pharmaceutical aid and drugs, particularly in the formation and regulation of retail prices in different countries of the world, analysis of problems and perspectives of implementation of measures as to increasing the level of medical aid and pharmaceutical aid in the countries, which borders with each other, and in those countries, which have a highly-developed medical and pharmaceutical structure and qualified specialists in particular. The calculation of the average price for the drug, according to which a comparison with similar indexes has been delivered in other countries using the data of the analytical research system of pharmaceutical market «PharmXplorer»/ «Pharmstandard»

(«Proxima Research» Company) during 2012-2019. All indexes required have been processed with the help of a standard set of statistical analysis Statistica (version 12.0, StatSoft, Tulsa, USA).

During the research, we have used a systematic approach and historical, logical, comparative, graphic and other methods of scientific research and cognition.

Results and discussion. Despite of the significant efforts of governments of different countries and international organizations like the World Organization of Health Protection (WOHP), it is impossible to overcome a threatening tendency towards the increase of the gap between the volume and the level of governmental and social guarantees in providing accessible pharmaceutical aid and pharmaceutical services in different countries now. Ukraine is not an exception in this list, which only begins to use models of socially-oriented relations between people, government and social institutions on the way of increasing the level of accessibility of the appropriate services in Healthcare System.

As a result of the development of the above-mentioned tendencies, medical tourism is being regarded as a socially-important and an integral form of activity, which became an alternative for some spheres of the population on the way to overcoming a low level of accessibility or quality of pharmaceutical aid and pharmaceutical services.

Classical definition of medical tourism means a set of measures directed on increasing the level of meeting the needs of the population in providing efficient (qualitative, accessible and rational) pharmaceutical aid and pharmaceutical services to the consumers outside their regular place of residence [1-3]. The history of development of medical tourism begins from IX century, when representatives of wealthy layers of the society went to the world recreational resorts located mostly in Europe [4,5]. Some scientists consider that medical tourism specifically is the oldest form of tourism [3, 6, 7]. By the estimation of specialists, medical tourism, as a separate form of activity, which has characteristics of symbiosis of medical, pharmaceutical, tourist, cultural and social components of tourism, was finally formed at the beginning of the 1980s [3, 5-7].

The need of a person to save his life, on the level, which meets up-to-date requirements, is one of the basic social categories, which make up the main postulates of the country modern development. A free option of different medical manipulations, institutions, specialists and procedures is clearly defined in the European Charter on Patients Rights (2002), which should be used according to the relevant information. Efficient implementation of this right is ensured by providing services in the sphere of medical tourism [5].

Under the conditions of active development of the society, scientific and technical progress and tendencies towards the humanization of the society, the demands of the population as to healthcare on a qualitative level are growing by going ahead financial situation of the society and government institutions in all spheres of the society, without exception. At the end of the last decade of the last century, there has appeared a need of some groups of the population, which have been characterized by a low level of income as well as patients of some groups, for the increase of the level of accessibility of pharmaceutical aid and pharmaceutical services [1, 8, 9]. The index of accessibility of the appropriate services for ordinary people is gradually transforming from the category of special in Healthcare System to socially-important ones.

Medical tourism, as an integral form of activity in Healthcare System, is characterized by a significant potential of development. Thus, for example, in 2012 the sales volume of marketing tourism was evaluated by the specialists as 10.5 milliard USD (do not taking into account transportation expenses for crossing the border and getting to the place of treatment), and in 2019 the above-stated index increased up to 32.5 milliard USD, that is by 3 times [6,10]. In the global dimension, we can single out a number of the most powerful clusters of marketing tourism development: Southern-Western Asia, United Arab Emirates (Dubai), countries of European Union and Great Britain, USA and Canada, Mexico, India, Pakistan and Turkey, China [6,9,10].

By the official data, in 2018 with the purpose of getting recreational services, around 65 thousand medical tourists visited Ukraine. By the economists' calculations, the average price for medical, pharmaceutical aid and services provided by the marketing tourism programs amounted to 2.5 thousand USD, and the income earned was approximately 162 million USD [11]. Income earned by the entrepreneurs after providing different services (hotel accommodation, hospice accommodation, excursions, catering, etc.) was approximately 60 million USD. According to the data, in 2018 the city of Truskavets (Lviv region) hosted approximately 40 thousand foreigners, 40.0% of them were from Poland [11]. It is worth mentioning that the peculiarity of marketing tourism in Ukrainian realities is a significant domination of medical tourists, who entered the country to improve their health over the number of people, who received recreational services. Thus, in Ukraine recreational form of marketing tourism prevails considerably over its therapeutic and diagnostic form.

By the results of systematization of data taken from references, we have outlined the preconditions of activation of different forms of marketing tourism at the junction of XIX-XX centuries, and also we have submitted the results of systematization of data taken from references according to the given subject area. Herewith, it is worth mentioning that in national infosphere there isn't any works, which contain issues of medical tourism and also organization of pharmaceutical tourism, have been regarded as integral forms of activity in Healthcare System, the main trend of realization of which is the increase of the level of accessibility and quality of pharmaceutical aid and pharmaceutical services. As we see in Table 1, for a qualitative evaluation of functioning efficiency, Medical Tourism Index (MTI) is used.

Table 1. Characteristics of medical tourism as an integral form of activity under the conditions of increasing a tendency towards world globalization

Parameters of marketing tourism analysis	
Results of analysis according to the parameters of the analysis provided	
<i>Preconditions of active development at the junction of XIX-XX centuries</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • an increase of tendency towards globalization in world economy and society in general; • a sudden increase of the value of pharmaceutical aid and pharmaceutical services in economically-developed countries of the world; • an availability of disproportional development of medical and pharmaceutical industries in the countries, which are situated in one geographical location and have political, economic and social relations; • a sudden scientific and technical progress of some countries as compared to the majority of countries as to implementation of innovative technologies and methods of treatment of different pathologies (for example, USA and Japan); • an active development of informational and communicative technologies, which are used in Healthcare System and for interpersonal communication; • a progressive development of a theoretical and applied medicine and adjoining branches of knowledge (genetics, biotechnology, molecular biology etc.); • a decrease of regulatory influence on behalf of some countries on the organization of medical and pharmaceutical provision of the population; • liberalization of legal regulations as to the crossing the border and formation of international unions like European Union (EU); • migration of population and red tape reduction of transborder connection between the neighboring countries or countries, which are members of international unions and associations; • an increase of requirements of the population to the quality of pharmaceutical aid and pharmaceutical services and the level of pharmaceutical aid, especially on the background of improving the quality of life of the population in the economically developed countries of the world; • an increase of financing for technical re-equipment of healthcare institutions, which is provided in different countries of the world; • unification of a level, a list and a comprehensive content of professional skills for medical and pharmaceutical specialists as a result of world globalization of educational sphere; • an increase of efficiency of cooperation of international organizations and humanitarian funds and organizations on the way to overcoming the progress of the level of government and social guarantees as to providing accessible pharmaceutical aid, pharmaceutical services and proper services in Healthcare System; • a gradual simplification an access of the countries to the results of innovative developments in the sphere of applied medicine and pharmacy. 	
<i>Trends of realization</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • consumers of pharmaceutical aid and pharmaceutical services from economically developed countries come to the countries with a lower economic level in order to get proper aid for lower prices or by the current time-table of providing services; • consumers of medical and pharmaceutical services from the countries, which do not have proposals of highly-qualified or field-specific pharmaceutical aid and pharmaceutical services, and the names of drugs are provided to the countries, which are characterized by the availability of innovative methods and procedures of treatment, for example, heavy, chronic, orphan pathologies etc. 	
<i>Classification of medical tourism</i>	
Organization character	Trend
<p>Internal medical tourism appears as a set of measures focused on receiving essential medical aid and pharmaceutical aid within the country, where the consumer is regular residing, but in another administrative area, region, in which he lives.</p> <p>External medical tourism is focused on crossing the border of the country by the future consumers, where they are regular residing in order to receive essential medical aid and pharmaceutical aid [4-6,10].</p>	<p>Incoming – it is provided in the country, which is going to receive medical aid and pharmaceutical aid, and proper services in healthcare institutions or in pharmacies.</p> <p>Outcoming (international) – it is provided from the country, where consumers cannot receive services in the terms and under the conditions, which satisfy them [4-6,10].</p>

Continuation of table 1.

Character of services	Order of delivery
<ul style="list-style-type: none"> • therapeutic-diagnostic; • dental; • incurable; • recreational; • therapeutic-recreational; • therapeutic-cosmetic; • reproductive; • orthopedic; • organization of euthanasia; • organization of plastic correction services and change of appearance; • organization of gender change 	<ul style="list-style-type: none"> • centralized (organization of medical tourism by travel, insurance companies, humanitarian or other public organizations, and also by the employer within the fulfillment of obligations stipulated in agreements or contracts); • decentralized (individual organization of medical tourism on behalf of a physical entity or a group of people)
Quality indexes of medical tourism efficiency evaluation	
<p>International Healthcare Research Center proposed «Medical Tourism Index – MTI) for some countries of the world [8]. To define MTI they have used four groups of indexes. I group (the environment and general characteristics of countries, for example, factors like availability of regular national currency exchange rate according to world currency or currency of neighboring countries, cultural and ethno-lingual similarity, level of crime in the country etc). II group (availability and level of development of travel infrastructure in the country). III group (price indexes, which allow to evaluate level of pharmaceutical aid and pharmaceutical aid, evaluation of opportunity of their reduction). IV group (the condition of organization of pharmaceutical aid and pharmaceutical aid, availability of certified medical and pharmaceutical staff by international standards, and level of reputation of healthcare institutions and pharmacies, their accreditation, inventory of these institutions and their provision etc. [8].</p>	

Top-25 countries with the highest MTI indexes for medical tourists include 7 countries of Asia: Singapore (index 74.0%), Philippines (70.7%), Japan (70.2%), Korea Republic (70%), India (67.5%), Thailand (65.5%) and China (63.1%) [8,14]. In 2015 at least 439 healthcare institutions of Asian region were accredited by the Company «dJoint Commission Internationalt» [5,18]. In 2015 at least 439 healthcare institutions in the countries of Asian region were accredited by the Company «dJoint Commission Internationalt» [6, 10].

Taking into account strengthening of the world tendency to globalization, to our mind, marketing tourism will continue to develop by a wide sphere of trends and to make a greater influence on the level of accessibility and quality of pharmaceutical aid and pharmaceutical aid to the population. Thus, there have been certain changes in the organization of medical tourism as to the separation of pharmaceutical tourism as an individual integral activity.

According to the analysis of references, one can state that due to the absence of a clear definition of the notion “medical tourism”, the notion “pharmaceutical tourism” is used in most researches as a constituent part in the organization of measures for providing pharmaceutical aid and pharmaceutical services to people outside their regular place of residence [3,4,12]. Buying drugs abroad is regarded as an important constituent part in the process of realization of medical tourism to people. Firstly, the problem of pharmaceutical provision of people living abroad was reviewed as an analysis of quality of different drugs, which were purchased by the consumers abroad, for example, in Mexico [13,14]. Some researches are dedicated to the analysis of the price attraction of some names of drugs and opportunities to increase the accessibility of different layers of socially vulnerable groups of the population and categories of patients to drugs [3,5,7,10]. In some publications, the authors use the notion “pharmaceutical tourism”, but they do not give its definition and consider it as a constituent part of the process of medical tourism realization [12, 13].

In classical definition, drugs accessibility is a complex category, which should be regarded in two aspects – physical and social-economic [1, 16]. According to the defined characteristics of drugs accessibility, we can single out the main preconditions for regarding pharmaceutical tourism as an individual notional category.

Social-economic accessibility of drugs. Efficient realization of principles of equal access of people to the main essential drugs, in modern realities of development of a society of economically developed countries, is regarded as an important, but not the only problem [17,18]. Now in many healthcare institutions of different countries we observe a gradual transition to the model of socially-oriented access to the drugs required for a certain person. Individualized medicine, development of the “family pharmacist” institute, permanent increase of demands of the society to efficient

pharmaceutical aid and pharmaceutical services contributed to further complication of mechanisms of government regulation of prices for drugs within the whole commodity-distribution network of their promotion on a pharmaceutical market. Therefore, availability of significant disproportions in the level of price regulation for the internal pharmaceutical markets of different countries, especially which border with each other, is one of the most important factors of pharmaceutical tourism development. Moreover, existing of a complicated, in some cases top-heavy system of price regulation on the internal pharmaceutical market, requires the consumers of pharmaceutical services to make decisions on buying drugs abroad. Firstly, such decisions are made situationally, and then they require implementation of a complex evaluation and programs in organization of pharmaceutical tourism for the population. Availability of essential difference in retail prices for brand names of drugs in the neighboring countries is well-known to Ukrainians, who are residing in Western regions of our country. Thus, residents of the regions of Ukraine, which border with Poland, travel there to buy drugs prescribed by Ukrainian doctors, and they also order drugs in Internet-pharmacies [19,20]. As travel agents state, one more country, where Ukrainians purchase drugs in a large quantities while travelling is Turkey [7,10]. On Figures 1, 2 and 3 you can see the results of analysis of the average retail price of three brand names of drugs in 10-11 reference countries of the world, including Ukraine [21].

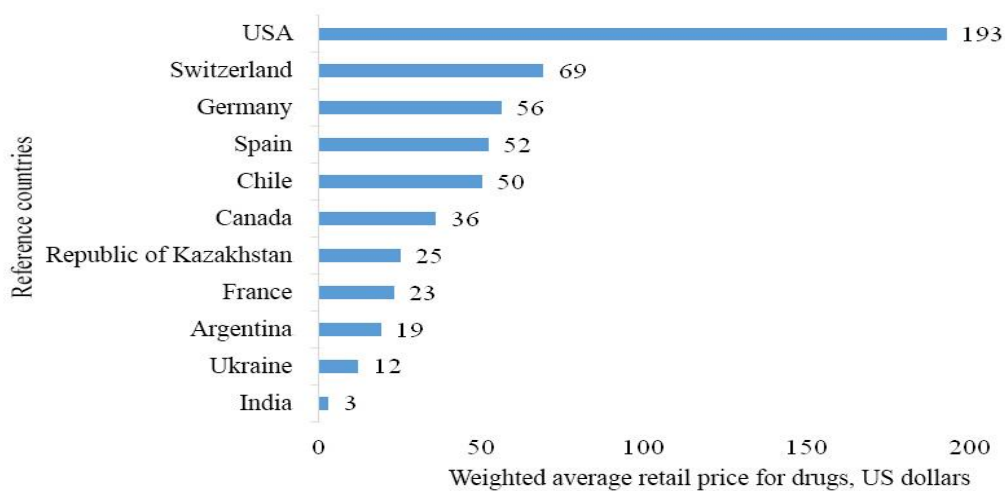


Fig. 1. Results of comparative analysis of average retail prices for Nexium 40 mg №14 produced by «AstraZeneka» Company

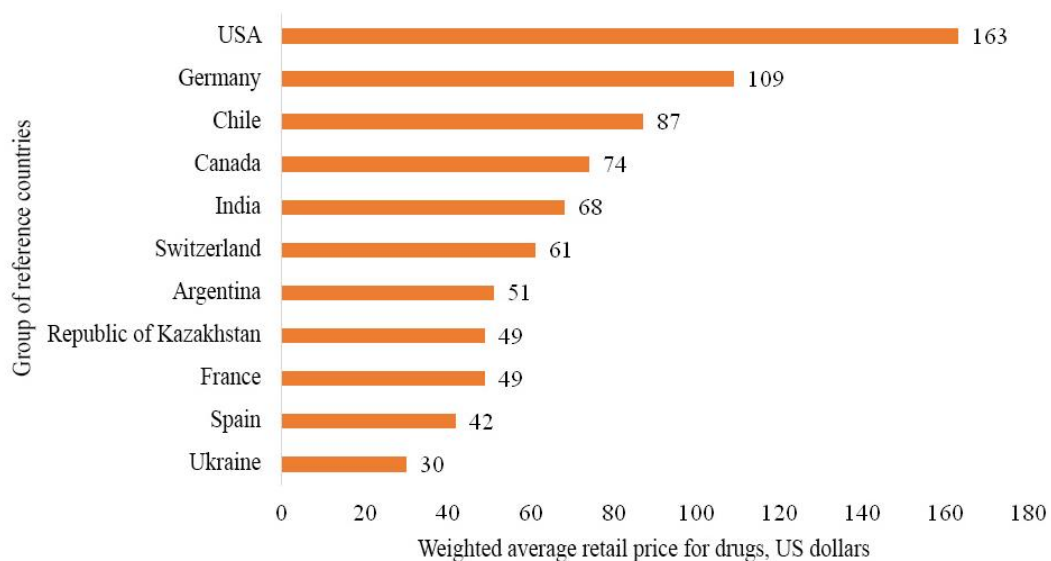


Fig. 2. Results of comparative analysis of average retail prices for Plavix, pills, 75 mg № 28 produced by «Sanofi» Company

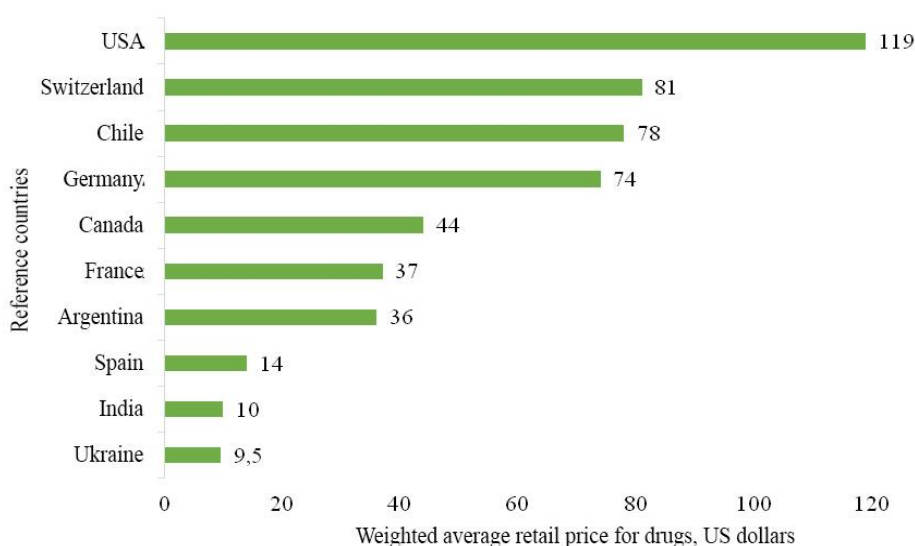


Fig. 3. Results of comparative analysis of average retail prices for Lipitor 20 MG №30 produced by «Pfizer» Company

These are drugs like Nexium 40 mg №14 produced by «AcstraZeneka» Company, Plavix, pills covered by the tape, 75 mg №28 «Sanofi» and Lipitor 20 MG №30 produced by «Pfizer» Company. As we see, retail price for Nexium varies in a wide range of numbers from 3.0 (India) to 193.0 USD in the USA, that is by 64.3 times. The average retail price for Plavix was from 30.0 USD in Ukraine to 163.0 USD in USA (the difference by 5.4 times), and the index of variation amounted to 133 USD. The average retail price for the last drug researched varied from 9.5 USD (Ukraine) to 119.0 USD, which means that the above-stated index differed in reference countries by 12.5 times. As we see, peculiarities of pricing policy for drugs and their government regulation influence significantly on the indexes of social-economic accessibility of drugs at all stages of goods-distribution network at the pharmaceutical market.

Global pharmaceutical market differs by a significant segmentation of geographical areas of development. At present, we can determine peculiarities of both the approaches to pricing policy and regulation of prices for drugs and the formation of product mix policy, for example, at the European, Pacific-Asian, Northern-American, Latin-American and other subjects of the world pharmaceutical market.

Taking the above-mentioned into account, at the beginning of scientific-research works in the development of innovative drugs, the majority of the most powerful pharmaceutical companies made a previous evaluation of the perceptiveness of their positioning on these or those segments of global pharmaceutical market. Thus, during a long time the countries with liberal approaches as to pricing policy for drugs (USA, Japan and Southern Korea) formed powerful centers of positioning innovative names for drugs.

In 2018 the Food and Drug Administration (FDA), which coordinates all processes of registration and sale of drugs at the national pharmaceutical market of the USA, was allowed to sell 59 (100.0%) new brand names, 42 of which (71.0%) had been confirmed by relevant regulation authority earlier than all other countries in the world [22]. For comparison, in 2017 the above-stated index showed 46 new brand names of drugs. Experts expect that during the next five years there will be 54 new brand names of drugs at the pharmaceutical market of the USA. During 2013-2018 FDA received over 3.5 thousand of applications to register the abbreviated new drugs («Abbreviated New Drug Application» – ANDA), 677 separate molecules or medical combinations, 87.0% of which were further represented at the internal pharmaceutical market in the USA (Figure 4) [22].

Together with the American drugs market, which is oriented on the innovative developments in pharmacy and adjoining branches of knowledge (biotechnologies, genetic engineering, molecular biology etc.), there are other world markets, which are strictly regulated or are subject to a set of government measures in reimbursement of the value of drugs consumed. To the last ones we can relate the European pharmaceutical market, which differs by its complicated and powerful mechanisms of regulation of pharmaceutical policy, including pricing and reimbursement of the value of drugs. The availability the above-stated mechanisms of pricing policy regulation and drugs value reimbursement contribute to the implementation of more accessible names of drugs-generics and bio-stimulators at the pharmaceutical market.

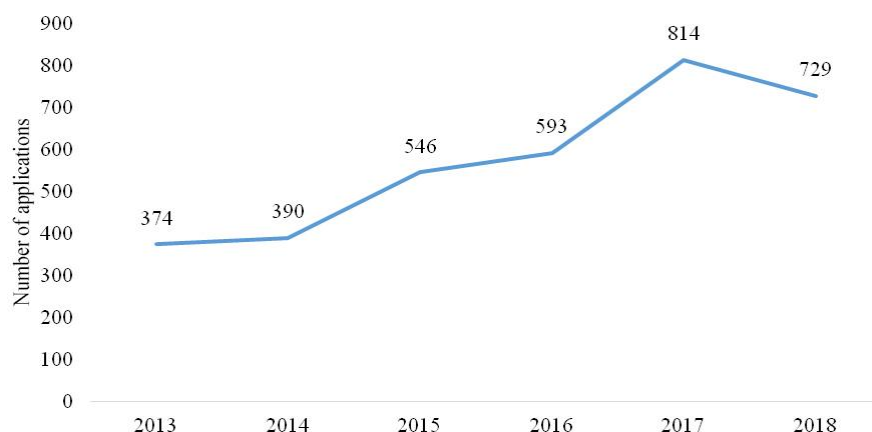


Fig. 4. Results of analysis of the number of applications for ANDA drugs-generics received by FDA during 2013-2018 in USA [22]

One of the important factors, which hold back positioning of expensive innovative drugs at the national pharmaceutical market, is a low level of credibility of population in case of absence of efficient mechanisms of regulation of accessibility of pharmaceutical aid for patients. The above-stated is observed in the countries, which are developed, first of all, in Pacific-Asian, Latin-American regions, in Northern Africa, China, India, Pakistan, former countries of USSR etc.

Peculiarities of development of some constituent parts of global pharmaceutical market demonstrate physical failure to buy essential drugs for ordinary people in those countries, where they cannot be registered without any reasons. In turn, this results in frightening cases of fraud when bringing unregistered drugs to the country and further promotion of these drugs through doubtful channels of distribution finally results in loss of health, and sometimes in loss of patients' life. The above-stated create a socially-negative profile of numerous humanitarian, volunteer and other public organizations, which do their best to provide seriously ill people with essential drugs in the country without their crossing the border.

Taking into account increase of tendency towards the growth of prices for drugs, which are sold at the internal pharmaceutical market of Ukraine, under the conditions of financial-economic crises and the absence of efficient subsystem of reimbursement of drugs, the process of purchasing drugs abroad will become more and more popular among the population. Therefore, the issue of development of pharmaceutical market in Ukraine, as a modern trend of increasing the level of accessibility of drugs and pharmaceutical aid in general in Ukraine, requires scientific comprehension and the delivery of substantial theoretically-applied research.

By arranging the results of research, first of all, thinking over the influence of modern tendencies of globalization at the world market of drugs as to the level of consumption of drugs and taking into account social importance of the increase of the level of accessibility and quality of pharmaceutical aid and a set of pharmaceutical services outside their regular place of residence, we have outlined the following preconditions for regarding pharmaceutical tourism as a new notional category paying attention on the availability of:

- disproportional development of some segments of global pharmaceutical market;
- active development of the world pharmaceutical market by the wide range of drugs – from very expensive drugs of biotechnological origin to relatively accessible generics;
- increase of tendencies towards globalization of the world pharmaceutical area and at the same time fragmentary nature of development of some constituent parts by geographical, political, social-economic, ethnic cultural and other features;
- low level of efficiency of mechanisms of government and social regulation of the level of physical and social-economic accessibility of drugs, their quality and regulation of the consumption of drugs in the countries;
- strengthening of social-humanitarian loading on pharmacies within the frames of extending the spectrum of services provided to the population;
- different by character and spectrum of influence mechanisms of regulation of pharmaceutical activity in the whole goods-distribution network of drugs promotion from idea of their development to their consumption in the countries;

- material and social stratification of society in certain countries and the ones, which border with each other;
- increase of requirements of consumers to organization of pharmaceutical aid and pharmaceutical services under the conditions of existing resource provision of national healthcare systems;
- different approaches to pricing policy and regulation of prices at the pharmaceutical market of different countries;
- bureaucratic hurdles on the way to promotion of drugs at the internal pharmaceutical market;
- corruption risks in Healthcare System and at the pharmaceutical markets of the countries, which border with each other;
- changes in demographic structure of the population, growth of age groups of the population, which in case of having free time, can move freely within the country and outside of it in order to buy cheaper drugs and to get qualitative pharmaceutical services;
- development of international cooperation with professional pharmaceutical and consumer public organizations of different countries of the world;
- active development of modern informational-communicative technologies of both phases (medical, pharmaceutical, travel) and individual use;
- development of Internet-pharmacies and long distance forms of pharmaceutical services and a number of essential pharmaceutical services;
- active participation of employers, medical insurance companies in encouraging consumers to buy cheaper drugs outside the country, where the insured person is regular residing;
- active development of travel infrastructure in frontier regions;
- activation of work immigration;
- liberalization of legal regulatory sphere, which stipulate immigration processes in the countries alongside with the appearance of international organizations.

Results of comprehension of pharmaceutical market as a modern innovative integrated activity in Healthcare System are shown in Tables 2 [23].

Table 2. Pharmaceutical tourism as an essential trend of increasing the level of accessibility of pharmaceutical provision of the population*

Parameters of medical tourism analysis	
<i>Definition of the notion “Pharmaceutical Tourism”</i>	
<p>Pharmaceutical tourism (<i>pharmaceutical tourism, pharmacy tourism</i>) – is a set of measures aimed at meeting the needs of the population in accessible pharmaceutical aid and service outside the region of consumer’s regular place of residence or a country in general. Pharmaceutical tourism, as medical tourism, is a result of absence of unequal access of different layers of population from any region of regular place of residence or a country to efficient drugs, pharmaceutical aid and medical aid in general. Pharmaceutical tourism is definitely related to the notion of physical and social-economic accessibility of drugs [22]</p>	
<i>Institutional components of organization of measures in pharmaceutical tourism in Healthcare System</i>	
<i>Subject</i>	
Health, life and its proper quality under the conditions of existing resource provision of government and consumers of medical aid, pharmaceutical aid and the appropriate services in HS.	
<i>Objects</i>	<i>Subjects</i>
Government authorities, which are responsible for regulation of medical and pharmaceutical activity in the country, control over their quality, assessment of risks and perspectives of development in the future. Pharmaceutical companies, healthcare institutions and pharmacies of different form of ownership and economic activity, insurance companies, humanitarian and social organizations, travel agents etc.	Consumers of pharmaceutical and medical services, medical and pharmaceutical specialists, representatives of pharmaceutical companies, humanitarian and social funds or organizations, insurance agents, travel agents etc.
<i>Classification of Pharmaceutical tourism by criteria</i>	
1.Location	
Internal pharmaceutical tourism stands as a set of measures focused on getting efficient pharmaceutical aid and pharmaceutical services within the country, in which a consumer is regular residing, but in another administrative area, region, where he lives.	External pharmaceutical tourism means crossing the border of the country by the future consumers, where they are regular residing in order to get necessary efficient pharmaceutical aid and a number of pharmaceutical services.

Continuation of table 2

2. Form of organization	
Group	Individual
It means organization of a group tour of physical entities outside the region of regular residence or a country at their own expenses or at the expenses of social and insurance funds in order to buy essential drugs at a reasonable price or those drugs, which are not available at the internal pharmaceutical market. Group forms of pharmaceutical tourism are connected with humanitarian, volunteer and insurance companies, which deal with the programs of group (corporate) medical insurance. Group pharmaceutical tourism can be organized by an employer, if the above-stated regulations are stipulated in the contract.	Physical entity or his representative in order to buy essential drugs at a reasonable price or those drugs, which are not available at the internal pharmaceutical market, is crossing the border of another country or his regular place of residence at his own expenses.
Functions	
1. Government and society in general	2. System of pharmaceutical provision of the population and Healthcare System in general
<ul style="list-style-type: none"> • social (contributes to the development of efficient relations between separate groups of population or patients, who are residing in frontier areas or in neighboring countries in general); • humanistic (an opportunity of effective sale thanks to pharmaceutical tourism humanistic potential of modern healthcare system in the sphere free option of the form and methods of saving your own health and life under the conditions of existing resource provision and personal savings); • stimulating (contributes to the development of the country pharmaceutical network, which visit citizens from neighboring countries to buy drugs and to get pharmaceutical aid and pharmaceutical services, to increase the level of staff qualification, which must meet international procedures and requirements. Moreover, pharmaceutical tourism allows efficiently develop proper travel and social infrastructure in the country); • foreign-economic (pharmaceutical tourism contributes to the development of the process of globalization of national economics and development of more efficient ways of cooperation between governments of countries that border with each other focusing on implementation of more rational modes of relations between business entities in HS) 	<ul style="list-style-type: none"> • medical-pharmaceutical (increase of the level of efficiency of services provided to the population in case of loss of health or temporary disability); • social-economic (increase of the level of physical and social-economic accessibility of drugs and pharmaceutical aid in general by separate groups or patients, who because of a numerous facts cannot afford to buy and to consume essential drugs); • market (extends drugs sales markets and contributes to the growth of competition at the internal pharmaceutical market); • informational (increases level of consumers awareness of new drugs, pharmaceutical services, which are sold in the country etc.)

Note: – * (individual research)

As we see, the appearance of pharmaceutical tourism, as a modern phenomenon in Healthcare System and travel activity, is an objective phenomenon. Its appearance was defined by the whole range of factors, among which, to our mind, is physical inaccessibility of essential drugs, and in case of unequal access to pharmaceutical aid of some layers of population it is the result of the existence of inefficient mechanisms of compensation (reimbursement) of the cost of drugs in the country (index of social-economic accessibility).

Thus, reviewing pharmaceutical tourism from different perspectives, we can state that the above-mentioned phenomenon has a dualistic nature. From one point of view, pharmaceutical tourism may be regarded as a negative social-economic phenomenon, which is observed in the countries with improper mechanism of government pricing regulation for drugs, insufficient level of services qualification, which are provided by pharmacies and in the pharmaceutical organization in general, and as well as irregular division of resources between different layers of population and active process of globalization in Healthcare System. For example, in such economically-developed countries as the USA and Canada the government has already started to review a social phenomenon, which is called «Snow birds» in mass media [24,25]. In early autumn numerous groups of elderly people, who cannot

afford to buy remedies against chronic diseases in the country they live, go to Mexico in large numbers to get medical, dental and pharmaceutical aid [18,24]. That is, pharmaceutical tourism can be regarded as a consequence of unequal division of resources between different layers of population and active process of globalization, in particular in Healthcare System and system of pharmaceutical provision of population. From the other point of view, pharmaceutical tourism appears as the most powerful mechanism, which effective realization promotes the development of international relations and allows the population to get accessible and efficient drugs, which are not available for them in the country because of some physical or social-economic reasons.

At the end of the research we have to determine the following. By all means, effective realization of pharmaceutical tourism is impossible without an active participation of government authorities, who must promote further development of neighboring relations between different countries, and at the same time to improve forms and methods of government regulation of drugs and pharmaceutical aid accessibility for the population. Moreover, taking into account an integrating character of such activity as pharmaceutical tourism, it is necessary to develop mutual programs between travel, public organizations, from one hand, and medical and pharmaceutical, from the other hand.

Conclusions.

1. By using data taken from references, we can state that medical tourism appears as a modern activity, which is characterized by an integral character and has deep historic roots. One of the oldest forms of medical tourism is recreational tourism. At the beginning of XXI century there has been formed a ramous infrastructure of medical tourism with international centers that provide relevant services and allow efficiently and quickly satisfy the needs of the population in accessible medical aid and pharmaceutical aid.

2. According to the summary, we have outlined the preconditions of active development of medical tourism as an integral activity in modern Healthcare System, which had been observed at the crossroads of centuries (XX-XXI centuries). Moreover, we have submitted the existing classification of medical tourism by different categories.

3. By the results of studying the influence of tendencies towards the increase of globalization and at the same time – fragmentation (acceleration of centrifugal processes of progress in different countries by the levels of consumption, government warranties of supporting physical and social-economic accessibility of pharmaceutical aid and drugs, in particular an access to innovative drugs, medicines etc.) in modern Healthcare System, we can find the facts that substantiate the necessity to separate pharmaceutical tourism as an integral activity, which purpose is to increase accessibility and quality of pharmaceutical aid and pharmaceutical services by different layers of population outside their regular place of residence.

4. We have determined the main preconditions for pharmaceutical tourism separation as an independent area of Healthcare System, which has an integral character. We have outlined institutional components (subject, objects, forms of organization), functions, which can be implemented on two levels: government and society; system of pharmaceutical provision of population and Healthcare System in general).

5. We have substantiated the dualistic character of pharmaceutical tourism as a modern area in Healthcare System. Thus, from one hand, pharmaceutical tourism develops as a result of a wide range of factors, which causes a low physical and social-economic access of drugs and pharmaceutical aid and the provision of pharmaceutical aid to the population of Ukraine. From the other hand, pharmaceutical tourism is formed thanks to the objective strive of an active part of the society for getting pharmaceutical aid and pharmaceutical services on a more qualitative and accessible level within a shorter period of time than they can be ensured by the government or social institutions in the countries, where consumers of services are regular residing.

6. It has been confirmed that pharmaceutical tourism contributes to the development of international, political, social-economic, ethnic cultural and humanistic relations with different countries of the world, which is extremely important for the world community under the conditions of increase of tendencies towards globalization.

7. Taking into account modern tendencies towards globalization of national economics, improper mechanisms of government regulation of the level of pharmaceutical aid accessibility, increase of the gap between different countries and groups of people or patients in the resource provision of proper services in Healthcare System, a tendency towards the development of medical tourism and pharmaceutical tourism will continue in the future. The above-mentioned stipulates the necessity to develop a complex program of assistance of pharmaceutical tourism in Ukraine.

REFERENCES

1. Devon Herrick. Shopping for Drugs: 2007. Center for Policy Analysis NCPA Policy Report Vol. 293 Nov. 2006. Available from: <http://www.ncpathinktank.org/pdfs/st293.pdf>.
2. Tanner L. Hudson. An Interdisciplinary Analysis of Medical Tourism. Journal of Excellence in Integrated Writing Courses at Wright State. 2017. Vol. №4. P. 64–74.
3. Danial E. Baker Has the Time Come for «Medication Tourism»? Hosp Pharm. 2014. Vol. 49(11). P. 99–1000.
4. Lvillo J. P., Lal L. Pilot study of a survey of U.S. residents purchasing medications in Mexico: demographics, reasons, and types of medications purchased. Clinical Therapeutics. 2003. Vol. 25(2). P. 561–577.
5. Гнедик Е. Правовое регулирование медицинского туризма как вида экономической деятельности. Административная и криминальная юстиция. 2017. Т. 4, №81. С. 59–65.
6. Поворозник Н. Ю. Международный медицинский туризм в формировании глобального сегмента медицинских услуг. Вестник социально-экономических исследований: сб. науч. трудов; под ред. М. И. Зверькова (глав. ред.) и др. Одесса: Одесский национальный экономический университет. 2017. № 2-3. – С. 16–24.
7. Романів О. Географія медичного туризму. *Часопис соціально-економічної географії*. 2010. Т. 8, №1. С. 79–84.
8. Панфілова Г.Л. Фармацевтична допомога як історична, нормативно-правова та соціально-економічна категорія в системі охорони здоров'я й фармацевтичному забезпеченні населення. Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2014. Т.2, №15. С. 89–98.
9. Marc Fetscherin, Renee-Marie Stephano. The Medical Tourism Index: Scale Development and Validation. Tourism Management. 2016. Vol. 52. P. 539–556.
10. Баєв В.В. Сучасні тенденції розвитку медичного туризму в Україні. Агросвіт. 2015. № 7. С. 35–38.
11. Тернова С. Медичний туризм в Україні: можливості VS реальність. URL: <https://www.vz.kiev.ua/medychnyj-turyzm-v-ukrayini-mozhlyvosti-vs-realnist/>.
12. By Jeffrey Segal. Is «Pharmaceutical Tourism» Just Around the Corner? By Jeffrey Segal. General Surgery News. Okt. 2008. P. 44–45.
13. Kelly L. Karlage, Stephen J. Franklin, Whe Christina Mufich, Kristen J. Goetz et al. Comparative evaluation of pharmaceutical products obtained in Mexico: augmenting existing scientific data. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2012. Vol. 38 (7). P. 808–814.
14. Meira Nocella, Emily Kilber, Brittney Witmer. A Comparison of Pharmaceutical Product Performance of Albuterol Inhalers Available in the United States and Those Obtained in a Mexican Border Town. Journal of Pharmacy Technology. July 2015. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/8755122515595052>.
15. McKeithan E. K., Shepherd M. D. Pharmaceutical products declared by U.S. residents on returning to the United States from Mexico. Clinical Therapeutics. 1996. Vol. 18(6). P. 1242–1251.
16. Немченко А.С., Косяченко К.Л., Немченко О.А. Ціноутворення на лікарські засоби: монографія. (2-ге вид., доп. та перероб.). Х.: Вид-во ФОП Вировець А.П. Видавнича група «Апостроф». 2012. 304 с.
17. Haque M. Essential Medicine Utilization and Situation in Selected Ten Developing Countries: A Compendious Audit. J Int Soc Prev Community Dent. 2017. Vol. №7(4). P.147–160.
18. Jennifer Miller-Thayer. Health Migration: Crossing Borders for Affordable Health Care. Field Actions Science Reports. The journal of field actions. 2010. Special Issue 2. Retrieved from <http://journals.openedition.org/factsreports/503>.
19. Українці масово їдуть в Європу за ліками: навіть там дешевше. URL: <https://znaj.ua/society/206575-ukrajinci-masovo-jidut-v-eyvropu-za-likami-navit-tam-deshevshе>.
20. В аптеку – за кордон: чому ліки в Україні коштують дорожче, ніж в Польщі. URL: <https://uk.etcetera.media/farmturi-ukrayintsiv-chomu-likiv-polshhi-i-turechchini-v-kilka-raziv-deshevshi.html>.
21. Стоимость лекарственных препаратов в странах мира. URL: <https://www.insure.travel/articles/stoimost-lekarstvennyh-preparatov-v-stranah-mira.html>.
22. Дмитрик Е. Фармрынок США: текущие тенденции и прогноз расходов на лекарственные средства до 2023. Ежедельник «Аптека». 2019. Т. 30 №. 1201. URL: <https://www.apteka.ua/article/512724>.
23. Самборський О. С., Слободянюк М. М. Організація фармацевтичного туризму як сучасного напрямку підвищення рівня фізичної та соціально-економічної доступності ліків в світі. *World Science*. Sept. 2019. 9(49), Vol.2. P. 53 – 59. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30092019/6711
24. Kelly L., Karlage and Paul B. Myrdal. Mexico and the United States: A Case Study. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2005. Vol. 31 (10). P. 993-1000. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03639040500306245>.
25. Landeck Michael, Cecilia Garza. Utilization of Physician Health Care Services in Mexico by U.S. Hispanic Border Residents. Health Marketing Quarterly. 2002. Vol. 20. P. 3–16.

ДОСВІД РОЗВИНУТИХ КРАЇН ІЗ ЗАЛУЧЕННЯ ФАРМАЦЕВТІВ І ПРОВІЗОРІВ ДО ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Білан О. А.,

старший викладач, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПБНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2720-6864>

Кухар О. О.,

к.фарм.н., доцент, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПБНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2785-4001>

Новикова Л. Г.,

старший викладач, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПБНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-1016>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7080

ARTICLE INFO

Received: 18 March 2020

Accepted: 16 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

diabetes,
new roles of clinical pharmacist,
management and self-management
of diabetes,
prevention of diabetes
complications,
continuing pharmacy professional
development.

ABSTRACT

The prevalence of diabetes mellitus (DM) in the world in general, and in Ukraine in particular, is increasingly showing signs of an epidemic. This chronic disease contributes significantly to increased spending on health care services due to severe complications, loss of capacity to work and increased mortality. Medical specialists see a way out of the crisis as providing patients with the opportunity to manage their disease on their own — in partnership with pharmaceutical specialists, namely, clinical care providers. Traditionally, the role of the pharmacist has been focused on delivering medicines and advising patients on medication, but recently, pharmaceutical professionals have started to become more involved in the management system of type I and type II DM by providing pharmaceutical care (PhC) to patients, thus optimizing treatment, improving clinical outcomes and reducing costs.

Citation: Bilan O. A., Kukhar O. O., Novykova L. G. (2020) Experience of Developed Countries in the Attraction of Pharmacists for the Prevention and Treatment of Diabetes. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7080

Copyright: © 2020 Bilan O. A., Kukhar O. O., Novykova L. G. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) у своїх базових документах наголошує на необхідності спрямувати усі галузі медицини на потреби пацієнта. Це вимагає суттєвих змін всієї системи охорони здоров'я, введення ФО, залучення фармацевтичних фахівців до збереження здоров'я населення та зниження захворюваності.

Експерти ВООЗ констатують, що кількість хворих на ЦД I і II типу у світі постійно зростає: у 2015 році діагноз ЦД мали 415 млн. осіб усіх вікових категорій (і ще більше 300 млн. мали переддіабет), а до 2040 року, як передбачається, їх число зросте до 642 мільйонів [3]. До того ж у країнах, що розвиваються, діагностується лише близько третини всіх випадків ЦД, що призводить до зросту кількості серйозних ускладнень (сліпота, ниркова недостатність, інфаркт, інсульт, ампутація нижніх кінцівок і т. ін.), а отже й вартості лікування. Наприклад, за офіційними даними МОЗ, зараз в Україні налічується більше 1,5 млн. осіб з ЦД, але фахівці

вважають, що насправді цей показник щонайменше удвічі більший. До того ж і серед пацієнтів, що мають установленний діагноз ЦД, майже $\frac{3}{4}$ або не лікуються зовсім, або лікуються неефективно, тобто «не досягають мети лікування» (знижити та підтримувати в нормі рівень глюкози в крові). Серед причин такої ситуації, у першу чергу – відсутність загальнонаціонального скринінгу населення на ЦД та єдиної системи управління лікуванням та способом життя пацієнтів хворих на ЦД, що, в свою чергу, зумовлено браком коштів та нестачею підготовлених фахівців.

Зміни у підходах до лікування та профілактики хронічних хвороб, перехід до європейської Моделі клінічно-фармацевтичного догляду вимагають від медичних і фармацевтичних працівників більшої відповідальності за кінцеві результати у наданні медичної допомоги та забезпеченні якості життя населення. Приміром, сьогодні у США професія «фармацевт» передбачає поглиблену спеціалізацію за 6-ма сертифікованими спеціальностями [5]: «базова фармація» (*nuclear pharmacy*), «дієтологічне забезпечення» (*nutrition support*), «фармакотерапія» (*pharmacotherapy*), «психіатрична фармація» (*psychiatric pharmacy*), «онкологічна фармація» (*oncology pharmacy*) і «геріатрія» (*geriatrics*). Оскільки зараз фармацевтична допомога визначається як «відповідальне надання медикаментозної терапії з метою досягнення результатів, що поліпшують якість життя пацієнта» [1], у фармацевтів/провізорів з'являються нові ролі, в тому числі, у системі менеджменту ЦД.

Мета дослідження. Дослідити досвід розвинутих країн із залучення фармацевтів/провізорів до контролю захворюваності на ЦД, створення нових ролей фармацевтів/провізорів у менеджменті ЦД, організації системи підвищення кваліфікації через поглиблену спеціалізацію в рамках післядипломного навчання.

Методи дослідження. Аналіз літератури (першоджерел); порівняльний аналіз різних методичних підходів до післядипломного навчання фармацевтів/провізорів; контент-аналіз текстів.

Результати дослідження.

І. Менеджмент ЦД. Лікування хронічних хвороб, таких як ЦД, є складним процесом, до якого в англійській літературі використовується поняття «управління хворобою» (*disease state management, DSM*). За даними ВООЗ та Міжнародної діабетичної федерації (*International Diabetes Federation, IDF*) сьогодні менеджмент ЦД включає наступні фази:

1. Масовий скринінг населення на ЦД. Виявлення пацієнтів з діабетом та ідентифікація пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД, в тому числі шляхом вивчення сімейного анамнезу (наявність випадків діабету I типу, гестаційного діабету і т. ін.).

2. Оцінка стану здоров'я пацієнтів та факторів ризику розвитку ускладнень. Виявлення загрозливих для життя ускладнень, що потребують спеціалізованої медичної допомоги, коморбідних станів, планування вагітності жінками з ЦД і т. ін.

3. Лікування ЦД (замісна та/або коригуюча терапія), попередження, лікування та/або компенсація ускладнень.

4. Реабілітація, соціальна підтримка та мотивація пацієнтів. Навчання пацієнтів та членів їх сімей (самостійний контроль рівня глюкози у крові, дотримання призначень лікаря, регулярна фізична активність, збалансоване харчування, здоровий спосіб життя, прихильність пацієнтів до лікування).

5. Моніторинг стану клінічної та метаболічної компенсації ЦД, контроль виконання пацієнтами призначень лікаря. Вторинна профілактика розвитку ускладнень: плановий скринінг та огляди на ретинопатію, енцефалопатію, гіпертензію, дисліпідемію, діабетичну периферичну нейропатію та ранні ознаки хвороб нирок та печінки.

6. Підтримка зв'язків між пацієнтом й іншими членами команди, що лікує діабет (*diabetes care team*).

7. Реалізація загальних програм профілактики захворюваності на ЦД серед широких верств населення (інформування щодо факторів ризику виникнення ЦД і вибору оптимальної дієти, пропаганда здорового способу життя та відмови від шкідливих звичок, відповідального ставлення до свого здоров'я і т. ін.).

Всі фази інтенсивного менеджменту ЦД можуть бути реалізовані в одному місці (на базі університетської клініки чи спеціалізованого центру лікування ЦД), або децентралізовано, із залученням відділень місцевих лікарень, амбулаторій, аптек, бібліотек і т. ін. Загалом у відношенні до ЦД реалізується система «профілактичної охорони здоров'я» (*preventive health care*), яка налаштована на:

– раннє виявлення патології задля полегшення перебігу хвороби та зменшення вірогідності появи ускладнень (на момент встановлення діагнозу ЦД майже половина пацієнтів вже мають ускладнення, пов'язані з цим захворюванням) та

– максимальне залучення пацієнта до самолікування, метою якого є покращення якості життя, поліпшення глікемічного контролю при суворому дотриманні оптимальної маси тіла, рівня ліпідів і артеріального тиску.

Загалом, оптимізація терапії хворих на ЦД – це складна клінічна задача, що потребує скоординованих зусиль великої багатопрофільної команди (*multidisciplinary diabetes team, MDT*), а також навчання та мотивації пацієнтів.

II. Команди. Дослідження підтверджують, що міждисциплінарний командний підхід до лікування ЦД – більш ефективний спосіб керувати перебігом захворювання та попередження ускладнень. До складу команд можуть входити: клінічний провізор, сімейний лікар, лаборант, медсестра, окуліст, оптометрист, хірург, акушер-гінеколог, ендокринолог, невролог, дієтолог, психіатр, подолог, фізіотерапевт, стоматолог, реабілітолог і т. д. Склад окремих команд може варіювати – в залежності від потреб пацієнтів, наявних умов та ресурсів для лікування (клінічних або амбулаторних), а також наявності профільних спеціалістів, але є й типові состави груп. Наприклад, фахівці Центрів з контролю і профілактики захворювань (*Centers for Disease Control and Prevention*) Федерального агентства Міністерства охорони здоров'я США розробили Керівництво з організації командної роботи з профілактики ускладнень ЦД [8]. Вони пропонують створювати PPOD-команди (аббревіатура – *pharmacy, podiatry, optometry, dentistry*), в яких для лікування пацієнтів з ЦД об'єднуються зусилля багатьох медичних і фармацевтичних фахівців, а саме: фармацевта/провізора, подолога, оптометриста та стоматолога.

Члени команди проходять спеціалізовані курси, де навчаються:

а) виявляти ознаки ЦД та системні проблеми у всіх областях PPOD та

б) консультувати своїх пацієнтів щодо особливостей харчування, стилю життя, контролю та профілактики діабету. Кожен із спеціалістів може першим побачити у пацієнта симптоми, пов'язані з ЦД та направити його на скринінг до свого колеги по PPOD команді. Наприклад, подолог може поставити пацієнту такі запитання:

- Чи маєте Ви список усіх ліків, вітамінів та добавок, що приймаєте?
- Чи знаєте Ви для чого Вам призначено кожне з ліків?
- Чи повідомляли Ви про побічні ефекти прийому ліків фармацевта або лікаря?
- Чи розумієте Ви важливість терміну прийому ліків (до, під час або після їжі)?

Якщо пацієнт відповідає на ці питання «ні» або «не впевнений», подолог направляє його до фармацевта/провізора задля консультації та управління медикаментозною терапією.

Пацієнту з ЦД, що скаржиться на біль у стопах (або поколювання, підвищену чутливість до дотику, тепла чи холоду, оніміння чи слабкість), фармацевт може розповісти, що діабетична виразка стопи трапляється у 2-7% хворих на діабет, 9-20% виразок закінчуються ампутацією, а у 28-83% хворих протягом 12 місяців з'являються повторні виразки, та порекомендувати негайно звернутися до подолога.

Також, перш ніж звернутися до лікаря первинної медичної допомоги, пацієнт може проконсультуватися з членами PPOD-команди щодо нових симптомів, які вірогідно пов'язані з ЦД.

Отже, фармацевт/провізор у PPOD-команді виконує декілька ролей:

- «консультант з ФО, економічно ефективної терапії»;
- «постачальник послуг первинної медичної допомоги»;
- «радник з питань безпечного та раціонального використання ліків»;
- «провайдер медичної освіти».

III. Нові ролі. Фармацевти/провізори ідеально підходять для участі у програмах «управління хворобою» (*DSM*), в тому числі ЦД, тому що вони є одними з найдоступніших для населення медичних працівників (*health professionals*). Дійсно, в аптеку пацієнт може звернутися за консультацією чи порадою без призначення чи попереднього запису, впродовж цілого дня, вечорами та вихідними. Фармацевт/провізор часто бачить свого пацієнта в 7 разів частіше, ніж лікар. Тривалі стосунки з хронічними пацієнтами надають їм доступ до важливої інформації щодо здоров'я людей та створює основу для взаємної довіри та поваги. Це дуже важливо, адже задоволеність пацієнтів взаємовідносинами з медичними/фармацевтичними фахівцями є самостійним фактором лікування, оскільки призводить до позитивних змін у поведінці, що, в свою чергу, веде до поліпшення стану здоров'я, якості життя та більш сприятливого перебігу хвороби. Крім того, фармацевти/провізори постійно контактують із «практично здоровими» людьми, які

мають ризики розвитку ЦД або переддіабет, а тому потребують «діабетичної освіти» (*diabetic education*). І нарешті, не останнє місце серед аргументів посідає й той факт, що година роботи фармацевта/провізора коштує дешевше, ніж лікаря вузького профілю.

Звісно, головна роль фармацевта/провізора – консультування з питань медикаментозної терапії діабету (*diabetes drug adviser/consultant*) на всіх етапах лікування захворювання, що передбачає надання пацієнтові інформації стосовно дії ліків, способів їх застосування, зберігання, змін у ліцензуванні, постачанні та доступності ліків, тривалості лікування, можливості поєднання призначених ліків з іншими ліками та їжею, раціонального використання ліків та зменшення поліпрагмазії, побічних ефектів та ускладнень. Але якщо додати до консультування нефармакологічні заходи, надання інформації про гострі та хронічні ускладнення і т. ін., то фармацевти /провізори зможуть надавати населенню ще й первинну медичну допомогу при діабеті (*primary care diabetes*). Навіть на базі звичайного аптечного закладу вони в змозі надати наступні послуги:

- навчання та підтримка самоконтролю рівня глюкози у крові (*self-monitoring of blood glucose, SMBG*), консультації щодо ситуацій, коли рівень глюкози виходить за межі допустимого діапазону, включаючи розробку плану дій на випадок, якщо рівень цукру стає занадто високим чи низьким;
- моніторинг артеріального тиску, ваги та рівня ліпідів у крові;
- контроль виконання пацієнтами призначень лікаря та їх прихильності до медикаментозної терапії;
- нагадування пацієнтам про важливість регулярних обстежень очей, судин, ніг і т. ін. на наявність ускладнень, пов'язаних з діабетом;
- визначення проблем, пов'язаних з прийомом ліків (сумісність, побічні дії);
- забезпечення первинної діабетичної освіти, в тому числі членів родин пацієнтів (особливо важливо це для батьків дітей);
- мотивація до модифікації способу життя, дотримання індивідуального плану харчування, регулярних фізичних навантажень, відмови від шкідливих звичок;
- допомога у вирішенні емоційних проблем, що супроводжує життя із хронічним захворюванням.

В умовах стаціонару клінічний фармацевт/провізор коригує та оптимізує медикаментозну терапію, призначену профільними спеціалістами, веде моніторинг її виконання (комплаєнс) та оцінює ефективність запропонованих схем лікування. В деяких країнах фармацевти/провізори мають настільки високий авторитет, що там реалізується практика «сумісного керування медикаментозною терапією» (*collaborative drug therapy management, CDTM*). Суть її полягає в тому, що після проходження практики (в діагностичному або лікувальному центрі, чи в амбулаторії на базі лікарні) кваліфіковані фармацевти/провізори на основі спеціального протоколу (*pharmacist-led collaborative drug therapy management protocol*) можуть керувати складними схемами прийому ліків для конкретного захворювання, коригувати їх або навіть припиняти призначення. Такий підхід покращує результати лікування, поліпшує дотримання пацієнтами режиму прийому ліків та знижує ризик їх побічних дій, а також зменшує витрати на охорону здоров'я. У США національна програма медичного страхування для осіб віком від 65 років і старше (*Medicare*) навіть надає літнім людям з ЦД можливість відшкодування витрат на послуги з боку фармацевта/провізора з управління медикаментозною терапією.

IV. Педагог з діабету. Оскільки в загальній системі менеджменту ЦД велике значення приділяється первинній профілактиці захворюваності й профілактиці розвитку ускладнень, в командах з'являється ще одна нова роль – «педагог з діабету» (*diabetes educator*). Цей спеціаліст навчає та мотивує 1) пацієнтів з діабетом і членів їх сімей, 2) представників груп ризику на виникнення ЦД та 3) населення в цілому. Роль педагога з діабету можуть виконувати різні професіонали галузі охорони здоров'я: лікарі сімейної практики, медсестри, дієтологи, фізіотерапевти, психіатри, неврологи і т. д., які пройшли спеціальну підготовку для роботи з хворими на ЦД. Але найчастіше до команд педагогів з діабету (*diabetes education team*) залучаються саме фармацевти/провізори.

Фармацевти/провізори ведуть Школи діабетиків, курси самоменеджменту діабету для пацієнтів з ЦД і т. п. – як в амбулаторіях, так і в умовах стаціонару. Навчання самоконтролю при лікуванні ЦД (*diabetes self-management education, DSME*) допомагає пацієнтові отримати знання, навички та поведінкові паттерни, що необхідні для самостійного догляду [4]. Лікарі та

фармацевти, зі свого боку, надають пацієнтові підтримку у формуванні навичок і реалізації поведінки, необхідних для самостійного «керування» хворобою на постійній основі. Задля більш широкого охоплення населення діабетичною освітою вони використовують:

– сучасні технології, такі як телемедицина (*telehealth*) [7], дистанційна освіта (*e-learning*, *webinars*) і т. ін.;

– групове навчання, наприклад, у «Школах діабету» та на так званих «спільних лікарських прийомах» (*shared medical appointments*), куди запрошується група пацієнтів із схожими захворюваннями чи проблемами для подальшої допомоги та лікування хронічних станів.

У США «педагог з діабету» вже добре інституціалізована професія, тут діє Асоціація фахівців з питань діабетичної допомоги та освіти (*Association of Diabetes Care and Education Specialists, ADES*), яка об'єднує понад 15 тис. сертифікованих *diabetes educators*. На кожного з цих фахівців припадає близько 1,6 тис. пацієнтів, що потребують їх послуг.

До діабетичної освіти населення долучаються також наукові та навчальні медичні установи, котрі розробляють різноманітні методичні матеріали для фармацевтів та пацієнтів. Наприклад, Національний інститут діабету, захворювань травлення та нирок США (*The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*) пропонує дистанційні освітні програми з самолікування для хворих на ЦД (*diabetes self-management education programs*), які допомагають людям навчитися дбати про себе якнайкраще.

V. Навчання. Для успішного виконання нових ролей у лікуванні ЦД («фармацевт у системі менеджменту діабету», «педагог з діабету») фармацевту/провізору необхідні додаткові знання і уміння, а також розвинуті навички спілкування. Отримати їх можна, пройшовши додаткове навчання та спеціалізацію. Приміром, процес сертифікації «педагога з діабету» передбачає:

1) навчання на спеціалізованих курсах лікування діабету (*diabetes management courses*) або у «Школах діабету» (*Schools of diabetes*);

2) накопичення практичного досвіду роботи з цільовими групами пацієнтів (не менше 1 тис. годин);

3) виконання екзаменаційних завдань (практичних і ситуаційних).

Наприклад, до програми «Школи діабету» *IDF* для педагогів з діабету, включені такі теми: «Переддіабет та діагностика діабету»; «Роль педагога з діабету»; «Діабет та зміни способу життя»; «Терапія інсуліном. Введення інсуліну»; «Психологічні та соціальні проблеми при діабеті»; «Діабет та захворювання порожнини рота»; «Діабет та сексуальне здоров'я»; «Діабет в особливих групах населення – діти, вагітні жінки та люди похилого віку»; «Самостійне управління діабетом (*diabetes self-management*)». Окрім того, щоб налагодити взаємодію на рівні «рівноправного терапевтичного партнерства» лікарям та фармацевтам пропонується пройти спеціалізовані «Онлайн курси діабету», акредитовані Європейською акредитаційною радою з безперервної медичної освіти (*European Accreditation Council for Continuing Medical Education, EACCME*), такі як «Попередження діабету II типу», «Діабет та кардіоваскулярні хвороби» і т. ін. [9].

Навчальні курси та сертифікаційні програми в рамках подальшої професійної освіти пропонують медичні коледжі та університети, медичні та фармацевтичні школи, професійні асоціації, державні та недержавні установи. Наприклад:

– Американська асоціація фармацевтів (*The American Pharmacists Association, APhA*) пропонує «Сертифікаційну тренінгову програму лікування діабету з фокусом на пацієнта», яка базується на сучасних концепціях лікування ЦД та стандартах ФО. Головні цілі програми – інтегрувати теоретичні знання щодо патофізіології діабету у практику ФО через опрацювання кейсів та вдосконалення навичок. Програма складається з 6 модулів: 1. «Патогенез і діагностика діабету». 2. «Цілі опіки та підходи до лікування». 3. «Модифікація способу життя при діабеті». 4. «Фармакотерапія діабету». 5. «Комплексна допомога при діабеті». 6. «Роль фармацевта в навчанні та наданні підтримки самоменеджменту діабету».

– Фармацевтичне товариство Австралії (*Pharmaceutical Society of Australia*) пропонує курс «Практика діабету для фармацевтів» (*Diabetes in practice for pharmacists*) та серію спеціалізованих вебінарів [2].

Висновки. В розвинутих країнах світу ролі фармацевтів/провізорів швидко змінюються. Наприклад, у Великобританії для підтримки розвитку клінічної практики у фармації, трансформації професії фармацевт та розвитку у фармацевтів необхідних клінічних навичок було започатковано спеціальний Фонд інтеграції фармації (*The Pharmacy Integration Fund, England*). В той же час в Україні роль цих фахівців досі здебільшого обмежується відпуском ліків і керуванням аптеками

(управління запасами, замовлення ліків, ведення обліку). Але фармацевти/провізори можуть надавати хворим на ЦД пацієнтам багато інших послуг, таких як управління медикаментозною терапією, узгодження призначення ліків та профілактика (скринінг, імунізація, просвіта та консультування з питань поведінки, харчування). У деяких країнах такі послуги надаються на базі аптек, що спеціалізуються на обслуговуванні хворих на ЦД та обстеженні людей із груп ризику. І хоча поки надання додаткових послуг залишається обмеженим і непослідовним, зростання кількості хворих на ЦД надалі буде стимулювати пошук економічно ефективних способів боротьби з ЦД. Цілком зрозуміло, що паралельно необхідно змінювати робочі процеси, розробляти нові моделі фармацевтичної практики, що можуть бути масштабовані, та надавати фармацевтам/провізорам інституційної та методичної підтримки.

Фармацевти/провізори ідеально підходять для надання ФО пацієнтам хворим на ЦД. Аналіз медичної статистики показує, що їх залучення до «управління хворобою» у відношенні ЦД (*diabetes DSM*):

- 1) покращує глікемічний контроль [11], затримує початок розвитку ускладнень ЦД;
- 2) є економічно ефективним (більшість витрат на лікування ЦД пов'язані саме з ускладненнями захворювання, включаючи ампутації, сліпоту, кардіоваскулярні патології, інсульти та ниркові захворювання);
- 3) дозволяє надавати допомогу більшій кількості пацієнтів, охопити діабетичною освітою широкі верстви населення;
- 4) сприяє покращенню загальної якості життя людей [10], підвищенню задоволеності пацієнтів якістю свого життя [6].

В той же час, опанування нових ролей, в тому числі просвітницької, вимагає від фармацевтів/провізорів поглибленої спеціалізації, додаткового навчання та практики в обраному напрямку, а також суттєвого вдосконалення комунікативних навичок (наприклад, вміння навчати дорослих людей). Тож для організації підготовки фармацевтів/провізорів для лікування хворих на ЦД в рамках реформи системи охорони здоров'я в Україні потрібні додаткові програми післядипломного навчання. Досвід, що вже накопичили розвинуті країни буде в цьому дуже корисним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Clinical Pharmacy Education, Practice & Research. Ed. by D. Thomas. Elsevier; 1 edition, 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01328-9>
2. Diabetes in practice for pharmacists www.diabetesqualified.com.au/course/pharmacists. Diabetes Webinar Series www.diabetesqualified.com.au/course/diabetes-webinar-series.
3. IDF Diabetes Atlas, 9th edition, 2019 (<https://diabetesatlas.org/en/resources>).
4. Margaret A. Powers, Joan Bardsley, Marjorie Cypress, Paulina Duker, Martha M. Funnell, Amy Hess Fischl, Melinda D. Maryniuk, Linda Siminerio, and Eva Vivian. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Clin Diabetes*. 2016 Apr; 34(2): 70–80. doi: 10.2337/diaclin.34.2.70
5. Marie Smith, Pharmacists' Role in Improving Diabetes Medication Management. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 3, Issue 1, January 2009 doi: 10.1177/193229680900300120 PMID: PMC2769842 PMID: 20046662
6. Pousinho S, Morgado M, Falcao A, et al: Pharmacist interventions in the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22:493-515
7. Redesigning the health care team: Diabetes prevention and lifelong management. NIH Publication No. 11-7739 NDEP-37. Bethesda, MD: National Diabetes Education Program; Revised June 2011. Retrieved from <https://www.chcact.org/resource-files/DIABETESPREVENTIONLIFELONGMNGMNT.pdf>
8. Team Care Approach for Diabetes Management. Working Together to Manage Diabetes: A guide for pharmacy, podiatry, optometry, and dentistry. Retrieved from www.cdc.gov/diabetes/ndep/pdfs/ppod-guide-team-care-approach.pdf
9. The IDF School of Diabetes, IDF Certified Course for Diabetes Educators (www.idfdiabeteschool.org).
10. Wang Y., Yeo Q. Q., Ko Y., Economic evaluations of pharmacist-managed services in people with diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetic Medicine*, Volume 33, Issue 4, April 2016, Pages 421-427 <https://doi.org/10.1111/dme.12976>.
11. Wubben D.P., Vivian E.M. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy*. 2008 Apr;28(4):421-36. doi: 10.1592/phco.28.4.421.

ОГЛЯД СУЧАСНИХ ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ НАНОЛІКІВ

Брубейкер І. О.,

к.фарм.н., доцент, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0049-9513>

Білан О. А.,

старший викладач, Кафедра фармацевтичного менеджменту, клінічної фармації, технології ліків, ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2720-6864>

Марченко-Толста К. С.,

асистент, Кафедра фармакології, клінічної фармакології, патофізіології ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7744-5874>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31052020/7081

ARTICLE INFO

Received: 29 March 2020

Accepted: 20 May 2020

Published: 31 May 2020

KEYWORDS

nanomedicine, nanotechnology,
nanopharmacy, nanodrugs,
nanoparticles.

ABSTRACT

The article deals with nanopharmacy, a new medical discipline that combines chemistry, physics and engineering to develop nanoscale systems used in diagnosis and therapy. The use of nanoparticles for the development of new nanodrugs requires a deep understanding not only of the properties of nanomaterials, but also of the pathophysiology of diseases. Nanopharmacy help solve complex problems associated with improving the effectiveness of existing therapeutic agents and the use of nanomaterials in the manufacture of nanodrugs.

Citation: Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. (2020) Review of Modern Approaches to the Development of Nanodrugs. *World Science*. 5(57), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31052020/7081

Copyright: © 2020 Brubaker I. O., Bilan O. A., Marchenko-Tolsta K. S. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Напрямок сучасних технологій, що працюють із дослідженням, виробництвом і застосуванням матеріалів і приладів у масштабі від 1 до 100 нм (нанометр – одна мільярдна частина метру, 1×10^{-9} м) принаймні в одному вимірі, називають «нанотех». Європейська Комісія визначає нанотехнології як одну з шести «ключових допоміжних технологій» (*key enabling technologies*), що сприяють стабільній конкурентоспроможності та зростанню в декількох галузях промисловості [2].

Останнім часом ця сфера дуже швидко розвивається. Наприклад, одна з найвідоміший баз наукових праць *PubMed* на запит «*nanopharmacology review*» пропонує 1765 матеріалів, а Швейцарський науково-дослідний фонд *Geneva Foundation for Medical Education and Research (GFMER)* у англomовному розділі «наномедицина, нанотехнології» своєї бази безкоштовних медичних видань містить 59 журналів [7].

Хоча, дехто з дослідників вважає, що «не існує наномедицини, є нанотехнології в медицині – медицина, заснована на нанотехнологіях» [1], на сьогодні виділяють наступні напрямки:

- «**Наномедицина**» (*nanomedicine, nanomedical technologies*) – застосування нанотехнологій у медичних дослідженнях і клінічній практиці для діагностики, лікування та профілактики хвороб, моніторингу та контролю біологічних систем, регенерації тканин і органів, а також для отримання більш глибокого уявлення про патофізіологію, що лежить в основі захворювання.

- «**Нанофармакологія**» (*nanopharmacology*) – вивчення взаємодії між біомолекулами, штучними молекулярними збірками та наноприроями всередині клітин і у позаклітинному середовищі, а також механізмів дії, біологічних ефектів та фармакокінетики наноліків.

- «**Фармацевтичні нанотехнології**» (*pharmaceutical nanotechnology*) або «нанофармація» (*nanopharmaceuticals, nanopharmacy*) – розробка нових ліків, а також фармацевтичних, терапевтичних і діагностичних засобів та методів їх націлювання, раціональної доставки та контролю вивільнення. Отже, основною метою нанофармації є використання нанонауки для створення нових препаратів з підвищеною терапевтичною ефективністю [5].

Мета дослідження. Метою роботи є дослідження сучасних тенденцій розвитку нанотехнологій у фармації в такому напрямку, як розробка наноліків.

Методи дослідження. Аналіз літератури (першоджерел), порівняльний аналіз різних методичних підходів, контент-аналіз текстів.

Результати дослідження. Відокремлення нанотехнологій обумовлено тим, що властивості матеріалів на атомному та молекулярному рівнях суттєво відрізняються від тих, що спостерігаються в макромасштабі. Через високу питому поверхню наноматеріалів (відношення площі поверхні до об'єму) велику роль починають грати поверхневі явища – адсорбція-десорбція та адгезія, а також квантові ефекти. Наприклад:

- композити з наночасток (НЧ) кераміки або металів з розміром зерна близько 10 нм в 7 разів твердіше і міцніше, ніж їх аналоги «звичайного» масштабу;

- НЧ здатні розчинятися у воді більш ефективно, ніж існуючі, підвищуючи активність препаратів, які їх містять;

- керований процес усадки пір у нанопористих матеріалах забезпечує контроль властивостей поверхні на місці дії речовини;

- вуглецеві нанотрубчасті структури, що містять нанометричні та субнанометричні гідрофільні пори, мають високу іонну селективність та забезпечують швидке перенесення речовин;

- гідрофільні пори, що самозбираються, можуть утворювати трансмембранні канали з дуже великою іонною провідністю. І т. д.

На сьогодні у нанофармації використовують 2 типа НЧ: *органічні* (полімерні міцели, кон'югати полімерних ліків, дендримери, нанокристали, ліпосоми) і *неорганічні* (металеві – золото, срібло, залізо, платина, квантові точки, та кремнеземні – мезопористі, ксерогелі). Нерідко поверхня НЧ розробляється з використанням лігандів для отримання спорідненості до специфічних клітин і кополімерів для отримання захисту від імунних клітин.

Ще одна класифікація поділяє наноматеріали на такі групи:

1) НЧ, що діють як біологічні міметики (наприклад, функціоналізовані вуглецеві нанотрубки);

2) «наномашини» (наприклад, зроблені з взаємозамінних частин ДНК і каркасів ДНК);

3) біоматеріали з нановолокон, нанокомпозитів/нанобіокомпозитів, полімерних наноструктур (наприклад, молекулярні самозборки, нановолокна пептидів і пептид-амфіфіли для тканинної інженерії, полімери з пам'яттю форми як молекулярні перемикачі, нанопористі мембрани), ліпідів (ліпосоми, нанобульбашки – *nanobubbles*) і т. п.;

4) нанорозмірні пристрої (наприклад, кремнієві мікрочіпи для вивільнення лікарських засобів, нанопроцесори, нанорідинні транзистори і т. д.);

5) наносенсори для лабораторної діагностики і т. ін.

Найчастіше синтетичні або природні НЧ застосовуються для розробки нових фармацевтичних препаратів – «наноліків» (*nanodrugs, nanomedicines, drug loaded nanoformulations*). Нанофармацевтичним називають препарат, в якому наноматеріал відіграє основну терапевтичну роль, додає нові функціональні можливості або підвищує ефективність традиційних лікарських засобів. Зазвичай наноліки складаються з біосумісних або таких, що біорозкладаються, колоїдних частинок субмікронного розміру, інкапсулюючих діючу речовину. Властивості НЧ:

- забезпечують унікальні характеристики фармацевтичної форми (дендримери, нанокристали, емульсії, гелі, ліпосоми, полімерні біорозкладні нанокapsули, мікросфери, нанотрубки, дисперсії, еластомери, коллідосоми, фамакосоми, акваосоми, етносоми, суспензії, поліплекси та ліпополіплекси, полімерні міцели і т. д. – див. Рис. 1), а також

- суттєво впливають на фармакокінетичні/фармакодинамічні профілі фармацевтичних інгредієнтів та фармакокінетику ліків (всмоктування, розподіл в тканинах-мішенях, метаболізм, біотрансформація та екскреція), через що навіть мізерні концентрації речовини можуть суттєво впливати на функціонування організму.

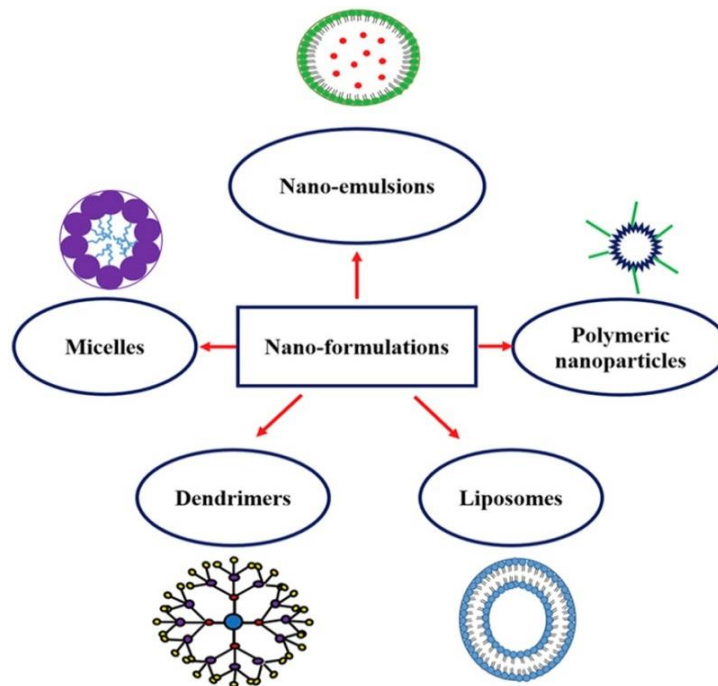


Рис. 1. Фармацевтичні форми [4]

Серед наноматеріалів особливу увагу привертають дендримери — полімерні наноархітектури, що характеризуються гіперрозгалуженою чітко визначеною 3D-структурою у формі зірки. Безліч функціональних груп на поверхні підвищує їх функціональність та забезпечує універсальність і біосумісність, а унікальні властивості (рівномірні розміри, висока ступінь розгалуженості, полівалентність, водорозчинність, майже монодисперсність, доступні внутрішні порожнини і зручні підходи до синтезу) роблять перспективним засобом конструювання нових ліків. Дендримери можуть бути синтезовані практично з будь-якої основної молекули та гілок, також сконструйованих з будь-якої біофункціональної молекули. Наноносії на основі дендримерів (включаючи кон'югати дендримерів, дендримери Януса та лінійно-дендритні блок-сополімери) можуть доставляти широкий спектр терапевтичних засобів, такі як малі молекули, пептиди і гени, знижуючи за рахунок точного наведення системну токсичність і підвищуючи ефективність. Молекули діючої речовини можуть бути завантаженні всередину дендримерів, або приєднані до поверхневих груп.

Синтез НЧ для застосування у фармацевтиці може йти «від низу до верху» (піроліз, конденсація інертного газу, сольватермічна реакція, золь-гелеве виготовлення, використання ліпосом в якості основи для кріплення лікарського засобу та ін.) і «зверху вниз» (стирання/подрібнення лікарської речовини до утворення НЧ, електророзпорошення та ін.). Полімерні НЧ виготовляються з використанням різних методів синтезу: нанопреципітація, випаровування емульсії/розчинника, емульгування, багаторазова емульсіфікація, електророзпорошення, десольватація, комплексоутворення поліелектролітів і т. п. [6]. Нові нанопрепарати розробляються також шляхом зміни різних функцій в їх хімічній структурі (розгалуження, стереохімія, гідрофобність, заряд).

Традиційні терапевтичні стратегії вимагають невиправдано високого системного введення ліків через неспецифічність їх біодинамічного розподілу та швидкий метаболізм (гідролітична та ферментативна деградація). У звичайних пероральних дозах ліки часто руйнуються при кишковому транзиті або погано всмоктуються і тому стають неефективними, до того ж неконтрольоване вивільнення терапевтичного агента викликає скачки його концентрації, що завдає шкоди організму в цілому. Прикріплення терапевтичних агентів до НЧ вирішує більшість з цих проблем. Серед переваг наноліків також:

- більш ефективний транспорт через кровоносні капіляри та лімфатичний ендотелій;
- можливість досягати більш високих концентрацій у тканинах-мішенях;
- висока стабільність та тривала циркуляція в крові;
- більш висока здатність до зв'язування з біомолекулами (ендогенними сполуками, включаючи білки);

- контрольоване і стале вивільнення;
 - вибірковість, специфічне націлювання та прицільна доставка діючої речовини;
 - безпека: зниження окислювального стресу в тканинах, зменшення запальних/імунних реакцій (оскільки НЧ не ідентифікуються імунною системою) та токсичних побічних ефектів.

Фармакокінетичні характеристики наноліків визначаються розміром, формою (хімічною структурою) і хімічними характеристиками поверхні НЧ. Наприклад, комплекси з НЧ розміром менше 10 нм видаляються нирками, а більше 10 нм – печінкою і/або системою мононуклеарних фагоцитів. В цілому реакція на нанопрепарат залежить від здатності біоактивних НЧ (*bioactive NPs*) зв'язуватися з сайтом зв'язування ліганда рецептора на клітинній поверхні, тому основна мета дизайну нанорозмірних ліків (*nano sized drugs*) – передбачити, чи буде дана НЧ зв'язуватися з мішенню. Для прогнозування структури наноліків і моделювання змін в біологічних мішенях, які відбуваються, коли з ними зв'язуються НЧ, використовується молекулярна механіка/динаміка. Найчастіше такі фармацевтичні рецептури складаються з колоїдних часток субмікронного розміру, інкапсулюючих діючий препарат, але активно використовуються також функціоналізовані та модифіковані структури металевих, композитних, керамічних та полімерних наноматеріалів. Наприклад, гібридні ліпід-полімерні НЧ відзначаються високим ступенем інкапсуляції лікарських засобів, здатним до налаштування; стійким профілем вивільнення ліків; сироватковою стабільністю; потенціалом для диференційованого таргетування клітин або тканин. Такі структури складаються з різних функціональних компонентів:

- 1) гідрофобне полімерне ядро, в якому інкапсульовані погано розчинні у воді лікарські засоби;
- 2) гідрофільна полімерна оболонка з антибіообрастаючими властивостями для підвищення стабільності НЧ і збільшення періоду напіврозпаду при системній циркуляції;
- 3) ліпідний моношар на стику ядра і оболонки, котрий діє як молекулярний паркан для утримання лікарського засобу всередині полімерного ядра.

Багатошарова структура підвищує ефективність інкапсуляції, збільшує завантаження лікарськими засобами та дозволяє контролювати їх вивільнення. Гідрофільні лікарські засоби можуть бути інкапсульовані у внутрішню порожнину з водою, а гідрофобні або амфіфільні – введені всередину біслоєйних шарів (див. Рис. 2).

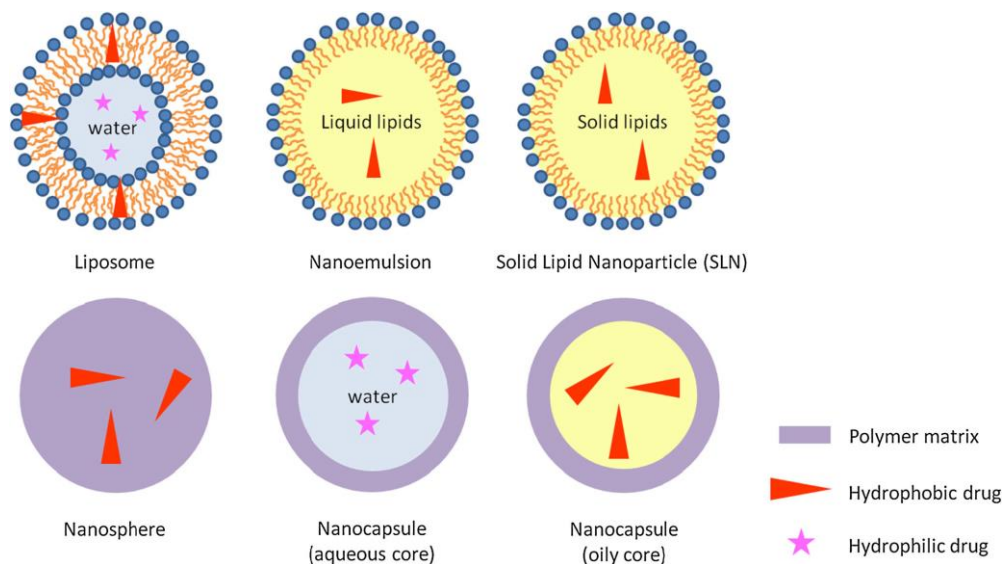


Рис. 2. Схеми наноліків, виготовлених на основі ліпідів (зверху), або полімерів (знизу) [3]

Складні наноструктури можуть бути сконструйовані за допомогою різноманітних методик, з використанням різних блоків (біосумісних або тих, що біорозкладаються), які поєднують такі функції, як націлювання, виявлення, терапія, контроль вивільнення, візуалізація та ін. Такий підхід дозволяє швидше розробляти нові ліки з широким терапевтичним діапазоном та/або поліпшеними фармакокінетичними властивостями *in vivo*. Для з'єднання біомакромолекул з наноматеріалами використовується кілька ковалентних шляхів кон'югації, в тому числі карбодііміди, «клік»-опосередковані реакції, тиол-опосередковане кон'югування, біотин-авідінові взаємодії.

Останнім часом все більше уваги дослідників привертають терапевтичні наноносії, що імітують природні компоненти біологічної системи та/або засновані на природних НЧ і біоматеріалах. Біологічно отримані наноносії демонструють кращу здатність переносити ліки до тканин, ніж «штучні», а також мають ще декілька переваг: висока біосумісність, здатність біологічно розкладатися, можливість націлювання та внутріклітинної доставки терапевтичного навантаження (наприклад, до тромбоцитів або клітинних органел). Особливо цікавим є напрямок, «натхненний» мікробами – терапевтична доставка вірусів.

Висновки. Використання у фармації нанотехнологій допомагає:

- удосконалювати вже існуючі ліки, в тому числі ті, що поки не можуть пройти клінічні випробування;

- більш раціонально (швидше та дешевше) досліджувати та виготовляти нові препарати;

- розробляти нові методи лікування – такі, як, наприклад, генна терапія (внутрішньоклітинна доставка нуклеїнових кислот);

- конструювати інтелектуальні багатофункціональні наноліки (*smart multifunctional nanodrugs*), які дозволяють точно націлювати терапевтичні агенти та керувати їх вивільненням за рахунок НЧ, чутливих до мікрооточення (рН, ферменти) або зовнішніх подразників (температура, світло, магнітні поля).

Серед головних переваг наноліків також треба відмітити персоналізований підхід до терапії на основі даних *ex vivo* та *in vivo* щодо стану пацієнта та перебігу захворювання, а також можливість розробляти «точні» (*precision*) ліки для персоналізованої терапії. У поєднанні з дослідженнями у фармакогеноміці, протеоміці та метаболоміці це дозволяє розробляти специфічне для кожного пацієнта лікування з урахуванням його генотипу та фенотипу, а також факторів навколишнього середовища, які можуть впливати на ефективність і безпеку терапії. Тому майбутнє – за індивідуалізованою медициною, де буде неприйнятно розробляти ліки, ефективні тільки для певного відсотку пацієнтів, де препарати будуть пристосовані до особливостей конкретної людини, де лікарі відмовляться від загальних терапевтичних схем і протоколів на користь специфічних для даного пацієнта методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Boisseau P., Loubaton B. Nanoscience and nanotechnologies: hopes and concerns Nanomedicine, nanotechnology in medicine. C. R. Physique. 2011: 620-636
2. EC, Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. 'A European strategy for Key Enabling Technologies - A bridge to growth and jobs'. Retrieved from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2012:0341:FIN:EN:PDF> (2012).
3. Fattal E., Tsapis N. Nanomedicine technology: current achievements and new trends. Clin Transl Imaging (2014) 2:77–87. DOI 10.1007/s40336-014-0053-3
4. Jeevanandam J., Chan Y.S., Danquah M.K. Nano-formulations of drugs: Recent developments, impact and challenges. Biochimie. 2016 Sep-Oct;128-129:99-112. doi: 10.1016/j.biochi.2016.07.008.
5. Hadjidemetriou M., Al-Ahmady Z., Mazza M., Kostarelos K. The Emergence of Nanopharmacy: From Biology to Nanotechnology and Drug Molecules to Nanodrugs (In book: Pharmaceutical Nanotechnology: Innovation and Production). 2016, pp.43-62. DOI: 10.1002/9783527800681.ch3
6. Moritz M., Geszke-Moritz M. Recent Developments in the Application of Polymeric Nanoparticles as Drug Carriers. Adv Clin Exp Med 2015, 24, 5, 749–758. DOI: 10.17219/acem/31802
7. Електронний ресурс: www.gfmer.ch/Medical_journals/Nanomedicine.htm.

WORLD SCIENCE

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws

№ 5(57)
Vol.2, May 2020

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 26.05.2020. Appearance 31.05.2020.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

RS Global Sp. z O.O., Warsaw, Poland, 2020

Numer KRS: 0000672864

REGON: 367026200

NIP: 5213776394

<https://rsglobal.pl/>