
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

Центральна санітарно-епідеміологічна станція
на водному транспорті

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 1 (94)
(січень - березень)

Одеса 2022

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), Н. С. Бадюк, Є. П. Белобров, В. В. Бубнов, Р. С. Вастьянов, В. С. Гойдик, М. І. Голубятніков, Ю. І. Гульченко, О. М. Левченко, Г. С. Манасова, Т. П. Опаріна, И. В. Савицький, Е. М. Псядло, В. В. Шухтін, Л. М. Шафран

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Х. С. Бозов (Болгарія), С. А. Гуляр (Київ), Денисенко І. В. (МАММ), В. А. Жуков (Польща), С. Іднані (Індія), А. Г. Кириченко (Днепр), М. О. Корж (Харьків), І. Ф. Костюк (Харків), М. М. Корда (Тернопіль), О. М. Кочет (Київ), Н. Ніколіч (Хорватія), М. Г. Проданчук (Київ), М. С. Регеда (Львів), А. М. Сердюк (Київ), Ю. Б. Чайковський (Київ)

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
Телефон/факс: (0482) 753-18-01; 42-82-63
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 23.03.2022 р.. Підписано до друку 28.03.2022 р Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

ISSN 2707-1324

©Міністерство охорони здоров'я України, 1999
©Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, 2005
© Центральна санітарно-епідеміологічна станція на водному транспорті, 2010

УДК 616-08-039.34:616.3-008.1

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6413994>

Т. В. Трегуб, С. Б. Стречень

**ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ З ПЕРЕВАЖНИМ
УРАЖЕННЯМ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

Одеський національний медичний університет

Трегуб Т. В. – ORCID 0000-0002-4278-8153(X),

Стречень С. Б. – ORCID 0000-0002-4283-966X

Summary. Tregub T. V., Strechen S. B. **TREATMENT OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME WITH PREDOMINANT LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.** - *Odessa national Medical University; e-mail: 7tamara@ukr.net.* Post-covid syndrome (PCS) is a condition in which the symptoms of psychophysical distress that occur with COVID-19 persist for 12 weeks to some degree after recovery. Various symptom complexes of PKS are known. Prolonged and / or severe course of the disease depletes the neuro-humoral resources of sick people. One important point that determines the course and prognosis of this disease is the state of the gastrointestinal tract (GI tract). The intestine, due to the diversity of lymphoid follicles, is an immunocompetent organ and performs a huge immunocorrective work in the body. Impaired autonomic function (especially parasympathicotonia) due to distress syndrome and neurotoxic effects of SARS-CoV-2 virus leads to increased gastrointestinal pathology, the formation of a vicious circle. During 2020-2021 on the basis of Opticor Medical Center we examined 57 patients aged 18-60 years with postcocious syndrome (PCS) with a predominance of the symptom complex of gastrointestinal lesions and autonomic disorders. Addition to the therapy of ailments with post-covid syndrome with major lesions of the mucosal-intestinal tract, the preparation of magnesium led to a greater early reduction of pain and dyspeptic syndromes, a greater recovery of the autonomic nervous system, and a reduction in the emotional background of these.

Key words: post-covid syndrome, gastrointestinal lesion, Magne B6, magnesium citrate.

Реферат. Трегуб Т. В., Стречень С. Б. **ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.** - *Одесский национальный медицинский университет; e - mail: 7tamara@ukr.net.* Постковидный синдром (ПКС) — это состояние, при котором симптомы психофизического дистресса, возникающие при COVID-19, в некоторой степени сохраняются в течение 12 недель после выздоровления. Известны различные симптомокомплексы ПКС. Длительное и/или тяжелое течение заболевания истощает нервно-гуморальные ресурсы больных. Одним из важных моментов, определяющих течение и прогноз этого заболевания, является состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Кишечник, благодаря разнообразию лимфоидных фолликулов, является иммунокомпетентным органом и выполняет в организме иммунокорректирующую работу. Нарушение вегетативной функции (особенно парасимпатикотония) вследствие дистресс-синдрома и нейротоксического действия вируса SARS-CoV-2 приводит к усилению желудочно - кишечной патологии. В течение 2020-2021 г.г. на базе Медицинского центра Оптикор (Одесса) обследовано 57 пациентов в возрасте 18-60 лет с ПКС с преобладанием симптомокомплекса поражения ЖКТ и вегетативных расстройств.

Додавання к терапії недугів постковидного синдрому с обширними поражениями слизисто-кишечного тракту препаратами магния приводило к купированию болевого и диспепсического синдромов, восстановлению вегетативной нервной системы, снижению эмоционального фона.

Ключевые слова: постковидный синдром, поражение желудочно-кишечного тракта, Магне В6, цитрат магния.

Реферат. Трегуб Т. В., Стречень С. Б. **ЛКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.** Постковідний синдром (ПКС) – це стан, при якому симптоми психофізичного розладу, які виникають при COVID-19, зберігаються протягом 12 тижнів до певної міри після одужання. Відомі різні симптомокомплекси ПКС. Тривалий та/або важкий перебіг захворювання виснажує нервово-гуморальні ресурси хворих людей. Важливим моментом, що визначає перебіг і прогноз цього захворювання, є стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Кишечник, завдяки різноманітності лімфоїдних фолікулів, є імунокомпетентним органом і виконує в організмі величезну імунокорегуючу роботу. Порушення вегетативної функції (особливо парасимпатикотонія) внаслідок дистрес-синдрому та нейротоксичної дії вірусу SARS-CoV-2 призводить до посилення шлунково-кишкової патології, утворення порочного кола. Протягом 2020-2021 років на базі медичного центру «Оптикор» нами було обстежено 57 пацієнтів віком 18-60 років із посткокоціальним синдромом (ПКС) з переважанням симптомокомплексу ураження шлунково-кишкового тракту та вегетативних розладів. На додаток до терапії захворювань з ПКС з великими ураженнями слизово-кишкового тракту, препарат магнію призвів до більш раннього зменшення болювого та диспепсичного синдромів, більшого відновлення вегетативної нервової системи та зменшення емоційного фону.

Ключові слова: постковидний синдром, ураження шлунково-кишкового тракту, Магне В6, магнію цитрат.

Covid-19 — сложная, имеющая различные проявления инфекция. *Типичные симптомы коронавирусной болезни — лихорадка, сухой кашель, мышечная слабость.* Вместе с тем среди всех больных Covid-19 каждый десятый имеет симптомы со стороны органов пищеварения — диарея, тошнота или рвота, боли в животе. Эти жалобы могут появиться как на фоне лихорадки или поражения дыхательной системы, так и быть самостоятельными проявлениями заболевания. Сочетание желудочно-кишечных проявлений с поражением других систем характерно для более тяжелых форм течения болезни.

Расстройства со стороны пищеварительной системы, связанные с Covid-19, можно разделить на две группы:

- **первая группа** — расстройства, вызванные непосредственным воздействием вируса на пищеварительную систему (он может напрямую поражать слизистую оболочку пищеварительного тракта, поджелудочную железу и печень);

- **вторая группа** — последствия применения отдельных препаратов при лечении коронавирусной болезни, например антибиотиков.

Поражение пищеварительной системы может также проявляться панкреатитом, гепатитом и другими заболеваниями, требует консультации специалиста.

Вступ. З початку 2020 року до теперішнього часу все медичне співтовариство бореться з коронавірусною інфекцією та її наслідками. Поширення COVID – 19 у всьому світі та масштаби медико-соціальних проблем перевершили всі прогнози. Незабаром після початку цієї інфекції стало зрозуміло, що ми ще довго пожинатимемо плоди SARS-CoV-2.

Covid-19 — складна інфекція, що має різні прояви. Типові симптоми коронавірусної хвороби — пропасниця, сухий кашель, м'язова слабкість. Водночас серед усіх хворих на Covid-19 кожен десятий має симптоми з боку органів травлення — діарея, нудота або блювання, біль у животі. Ці скарги можуть виникнути як на тлі лихоманки або ураження дихальної системи, так і бути самостійними проявами захворювання. Поєднання шлунково-

кишкових проявів з ураженням інших систем притаманно більш важких форм перебігу хвороби.

Розлади з боку системи травлення, пов'язані з Covid-19, можна розділити на дві групи:

- перша група — розлади, спричинені безпосереднім впливом вірусу на систему травлення (він може безпосередньо вражати слизову оболонку травного тракту, підшлункову залозу та печінку);
- друга група – наслідки застосування окремих препаратів при лікуванні коронавірусної хвороби, наприклад, антибіотиків.

Поразка травної системи може також проявлятися панкреатитом, гепатитом та іншими захворюваннями, що вимагає консультації спеціаліста.

У грудні 2020 року постковідний синдром (ПКС) внесений до МКБ-10 (U09.9) – дозволяє пов'язувати поганий стан хворого з перенесеним COVID – 19 та застосовується при негативних ПЛР тестах на SARS-CoV-2, з наявністю захворювання в анамнезі. Постковідний синдром (ПКС) - це стан, у якому симптоми психо-фізичного неблагополуччя, що виникли при COVID – 19, зберігаються протягом 12 тижнів тією чи іншою мірою після одужання [1, 2]. LongCovid – понад 12 тижнів після одужання. Відомі різні симптомокомплекси ПКС. Переважають де кілька симптомів, пов'язаних з 'locus minoris' [3, 4]. Це ураження кардіоваскулярної системи, системи гемостазу, респіраторного та шлунково-кишкового тракту, порушення нюху, когнітивної та психічної функцій, вегетативні дисфункції, аутоімунні та ендокринні порушення, дезадаптація даних хворих [5]. Факт, що часто люди відчувають страх перед Ковідом, тривогу за своє здоров'я та життя. Тривале перебування у психологічному напрузі призводить до дистресу – виснаження захисних механізмів та дисфункції багатьох систем [6, 7]. Часто одним із проявів захворювання є панічні атаки, які потім зберігаються у постковідний період та значно погіршують якість життя. Тривалий та/або тяжкий перебіг хвороби виснажує нейро-гуморальні ресурси хворих людей [8]. І це, своєю чергою, призводить до постковідному синдрому чи Long Covid [9]. Ще одним важливим моментів, що визначають перебіг та прогноз даного захворювання, є стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ). По-перше, кишечник, завдяки розмаїттю лімфоїдних фолікулів, є імунокомпетентним органом і виконує величезну імунокорегулюючу роботу в організмі. По-друге, порушення вегетативної функції внаслідок дистрес синдрому та нейротоксичної дії вірусу SARS-CoV-2 (особливо парасимпатикотонії) призводить до посилення патології ШКТ, його секреторних та моторних дисфункцій, формування порочного кола. Що, у свою чергу, призводить до подовження відновлювального періоду таких хворих та подовження ПКС. Тому підтримання та нормалізація нейро-гуморальної регуляції при ПКС є одним із важливих медико-соціальних завдань, що визначає прогноз ПКС та матеріальні витрати на хворого. Офіційного протоколу лікування ПКС поки що немає. Актуальність лікування та реабілітації хворих з постковідним синдромом важко переоцінити.

Мета роботи. Оптимізувати тактики лікування хворих з постковідним синдромом з переважною симптоматикою ураження ШКТ.

Матеріали та методи. Протягом 2020-2021рр на базі медичного центру Оптикор (м. Одеса) нами було обстежено 57 хворих 18 - 60 років з постковідним синдромом (ПКС) з переважанням симптомокомплексу ураження ШКТ та вегетативними порушеннями. Всі хворі були обстежені (ПЛР із носоглотки, загальноклінічні аналізи, СРБ, Д-дімер, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини, нирок, щитовидної залози), консультовані неврологом із визначенням неврологічного статусу, визначенням індексу Кердо, також пройшли тестування на когнітивний САВ тест (числовий, вербальний, логічний). У всіх хворих в анамнезі (2-4 тижні до звернення) був середній ступінь тяжкості перебігу COVID - 19, при якому вони не потребували госпіталізації і лікувалися амбулаторно під наглядом сімейного лікаря. У всіх пацієнтів були дані лабораторно-інструментального обстеження під час гострої фази коронавірусної інфекції (в т.ч. КТ легень, сатурація SpO₂). Всі хворі були протестовані ПЛР тестом на COVID – 19 на початку та наприкінці гострої фази захворювання, на момент звернення до медичного центру Оптикору у всіх пацієнтів був негативний ПЛР тест.

Основні скарги при зверненні – ознаки шлунково- кишкової диспепсії, нудота, біль у животі, метеоризм, порушення випорожнення, ознаки астенизації, вегетативної дисфункції, зниження когнітивних функцій, порушення засинання та сну, головний біль, порушення настрою та емоційного фону. Хворі були поділені на групи. 1 група (n=19) – хворі з вище зазначеними скаргами, які приймали пробіотики (лакто-, біфідо-бактерії) та мебеверин (200 мг) у терапевтичних дозуваннях та кратності прийому – 1 місяць. Друга група (n=18) – хворі з тими самими скаргами, які приймали пробіотики (лакто-, біфідо-бактерії) та препарат Магне В6 антистрес (магнію цитрат) у терапевтичних дозуваннях та кратності прийому – 1 місяць. Третя група (n=20) – хворі, які приймали цукроміцети Буларді (4млрд спор *Vacillus clausii*) та препарат Магне В6 антистрес (Магнію цитрат) у терапевтичних дозуваннях та кратності прийому – 1 місяць. Хворі спостерігались наприкінці 1,2,4 тижня. Отримані результати нашого дослідження піддавалися статистичній обробці методом Стюдента з обчисленням середнього арифметичного (M), середнього квадратичного відхилення (S), критерія достовірності відмінності середніх величин (t). Відмінності вважалися достовірними, якщо p менше 0,05, що відповідає 95% і більшій ймовірність безпомилкового прогнозу. Математичну обробку результатів дослідження здійснювали після створення бази даних в системі Microsoft за допомогою пакета програм, інтегрованих в систему Microsoft Office з використанням критерію t-Стюдента.

Результати та їх обговорення

Больовий синдром був у кожного хворого в усіх групах, але різної інтенсивності. Редукція больового синдрому у кожній групі був наступним. Наприкінці першого тижня: у хворих 1-ї групи було відзначено зниження болю у 9 осіб (47,4%), в 2 групі у 10 осіб (52,6%), в 3 групі у 13 осіб (65%). Наприкінці другого тижня за групами були такі результати: у 1й групі – 11 осіб (57,9%), у 2й групі – 12 осіб (66,7%), у 3й групі – 15 осіб (75%). До кінця 4-го тижня лікування редукція болю була відповідно: 14 осіб (73,6%), 15 осіб (83%), 18 осіб (90%). Больовий синдром за інтенсивністю був оцінений за 3-бальною системою. Ранжування болю було однаковим у всіх трьох групах та склав у 1 групі – 1,94 бала, у 2 групі – 1,88 бала, у 3 групі – 1,9 бала. Через тиждень динаміка болю за 3-х бальною шкалою була наступною: у 1-й групі – 1,57, у 2-й групі -1,38, у третій групі – 1,27. Наприкінці 2-го та 4-го тижня больовий синдром у тієї частини хворих, у якої він залишився, дав наступну динаміку в балах: 1 група -1,42 та 1,26; 2 група -1,26 та 1,0, 3 група -1,12 та 1,0. З наведеного видно, що больовий синдром був у всіх хворих на початку дослідження і за кількістю та якістю статистично значимо зменшувався у другій та третій групах у порівнянні з першою групою.

Динаміка диспептичного синдрому в кожній з груп відстежувалися також на 1й, 2-й і 4-й тижні. Наприкінці першого тижня шлунково-кишкова диспепсія зменшилася у 1-й групі у 9 осіб (47,4%), у 2-й групі у 9 осіб (50%), у 3-й групі у 12 осіб (60%). Через 2 тижні диспепсія зменшилася у 1-й групі у 11 осіб (57,9%), у 2-й групі у 13 осіб (72,2%), у 3-й групі у 15 осіб (75%). Наприкінці 4-го тижня редукція диспептичного синдрому відбулася у 1-й групі у 16 осіб (84,2%), у 2-й групі у 16 осіб (88,9%), у 3-й групі у 19 осіб (95%). З наведеного видно, що диспептичний синдром статистично значимо зменшувався у другій та третій групах у порівнянні з першою групою у більш ранній термін.

Нудота та динаміка її зменшення у хворих за термін спостереження була наступною. Первинно нудота була у 12 хворих (63%) 1-ї групи, у 12 хворих (66,7%) 2-ї групи та 13 хворих (65 %) 3-ї групи. Наприкінці першого тижня нудота зменшилася у 5 хворих (41,7%), в 2-й групі у 6 хворих (50%), в 3-й групі у 7 хворих (53,8%). Наприкінці другого тижня нудота зменшилася у 7 хворих (58,3%), в 2-й групі у 9 хворих (75%), в 3-й групі у 10 хворих (76,9%). Наприкінці четвертого тижня нудота зменшилася у 9 хворих (75%), в 2-й групі у 11 хворих (91,7%), в 3-й групі у 12 хворих (92,3%). Як видно, нудота була досить частим симптомом у хворих із постковидним синдромом. Значна та швидка динаміка зменшення нудоти була у другій та третій групі.

Порушення випорожнення ШКТ (запори/проноси) початково були у більшій кількості хворих усіх груп. Так, у 1-й групі 17 осіб (89,5%), у 2-й групі – 15 осіб (83,3%), в 3й групі – 17 осіб (85%). Динаміка нормалізації порушень моторики ШКТ за групами. Наприкінці 1-го тижня нормалізація випорожнення ШКТ у 1 групі – 8 осіб (47,0%), у 2-й

групі – 10 осіб (66,7%), у 3-й групі – 11 осіб (64,7%). Наприкінці 2-го тижня показники нормалізації моторики були у 1-й групі -12 осіб (70,5%), у 2-й групі - 13 осіб (86,7%), у 3-й групі-15 осіб (88,2%). До кінця 4-го тижня ціпоказники були наступними: у 1 групі – 14 осіб (82,3%), у 2-й групі – 14 осіб (93,3%), у 3-й групі – 17 осіб (100%). Отже, у другій та третій групах динаміка порушень моторіки була більш ранньою та статистично значною в порівнянні з першою групою.

Вихідний рівень індексу Кердо переважно свідчив про парасимпатикотонію та по групам був таким: 1 група -0,33; 2 група - 0,32; 3 група -0,30. При цьому слід відзначити великий розкид індексу у кожній групі на вихідному рівні. Наприкінці 2 тижня індекс Кердо по групам був наступним: 1 група -0,32; 2 група -0,25; 3 група -0,23. Наприкінці 4 тижня індекс Кердо по групам склав: 1 група -0,30; 2 група -0,15; 3 група -0,12. Динаміка індексу Кердо на фоні лікування свідчить про зменшення парасипатикотонії та е статистично значущим у другій та третій групах.

Астенічний синдром був майже у всіх обстежуваних хворих. Зменшення астенічного синдрому було за групами через 2 тижні: у 1 групі – у 5 осіб (27,8), у 2-й групі – у 9 осіб (50%), у 3-й групі у 12 осіб (60%). Наприкінці 4 тижня зменшення астенічного синдрому у 1-й групі було у 9 осіб (50%), у 2-й групі у 16 осіб (88,9%), у третій групі у 19 осіб (95%). Особливо відзначається, що в 2-й і 3-й групах до кінця 4-го тижня (період спостереження) відзначалося редукція головного болю, відновлення сну, поліпшення емоційного фону. Так, у 1-й групі це було зазначено у 7 осіб (31,5%), у 2-й групі у 17 осіб (94,4%), у 3-й групі у 19 осіб (95%). Також у 2-й та 3-й групах було значне зменшення головного болю - у 1-й групі це було відзначено у 6 осіб (33,3), у 2-й групі у 13 осіб (72,2%), у 3-й групі у 14 осіб (70%). А також у 2-й та 3-й групах було помічено покращення когнітивних функцій хворих шляхом оцінки застосованих когнітивних тестів до та після лікування (період спостереження хворих).

Висновки. Таким чином, додавання до терапії хворих з постковідним синдромом з переважним ураженням шлунково-кишкового тракту препарату МагнеВ6 антистрес (магнію цитрату) призводило до більш ранньої та якісної редукції болювого, усіх варіантів диспептичного синдромів, більш ранньою нормалізацією порушень моторики ШКТ, більш повноцінного відновлення вегетативної нервової системи, зменшення парасимпатикотонії, покращення емоційного фону та когнітивних дисфункцій цих хворих. І як результат, все вище перераховане призводило до більш ранньої та повноцінної реабілітації цих хворих та повернення їх до активного соціального життя.

Література/References:

1. Бескаравайная Т. В МКБ-10 добавлен постковидный синдром. // Медвестник. – 2020.- № 12.- С. 57 – 61 [Beskaravaynaya T. To ICD-10 added post-covid syndrome. // Medical Herald. - 2020 - N. 12. - P. 57 – 61].
2. Nikki Nabavi. Long Covid: How to define it and to manage it. // British Medical Journal. – 7.09.2020. PMID. 32895219. Doi: 10.1136/bmj.m3489. p. 325-328.
3. Katie McCallum. Post-Covid syndrome: What should you do if you have lingering Covid-19 symptoms. // Proceeding of international conference. Book rivers. ISBN: 978-93-5515-127-8. P. - 80.
4. Sudre C.H., Murray B. and other. Attributes and predictors of long-Covid: analysis of Covid cases and their symptoms collected by the Covid symptoms study app.// medRxiv : - 2020. 21 october. 20214494. <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>.-P.194.
5. Lawence B., Leonard B. Weinstock and other. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome// International journal of infectious disease: IJID: official publication of the international Society for Infectious disease. – 2020 -11. - V. 100. – p. 327-332.
6. Carlos del Rio and other. Long-term Health Consequencesof Covid-19//JAMA. – 3.11.2020., 3:324 (17):1723-1724. Doi:10.1001/jama.2020.19719. P. 320-324.
7. Long Covid: Let patients help define long-lasting Covid symptoms. Pub med. Nature. 2020, oct., 586(7828):170. Doi: 10.1038/d41586-020-02796-2. P. 580-586.

8. Cauzin-Frankel J. "From 'brain fog' to heart damage, Covid -19's lingering problems alarm scientists"// Science. – JAMA Neurol. 2021.; 78(6):760-762. Doi: 10.1001/jamaneurol.2021. 0225. P. 760-762.
9. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effect of Covid -19 NICE guideline NG 188. 18.12.2020. NICE. P. 188.
10. Долгий Covid-19// ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Минздрава России; Consilium Medicum. Т. 23(3). 2021. С.261-268. E-library ID:45944201. Doi: 10.26442/20751753.2021.3.200805 [Long – Lasting Covid-19// FGBOU DPO "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education", Ministry of Health of Russia; Consilium Medicum. Т. 23(3). 2021. С.261-268. E-library ID:45944201. Doi:
11. Голубовская О. А. Постковидный синдром: патогенез и основные направления реабилитации //Спікер Infusion Therapy.- 2021.- P.11-13 [Golubovskaya O. A. Postcovid syndrome: pathogenesis and main directions of rehabilitation].
12. Шикота АМ., Погонченкова ИВ, Турова ЕА, Рассулова МА, Филиппов МС. Поражения желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы при COVID-19 // Доказательная гастроэнтерология. – 2021.- Т. 10, № 1.- С. 30-37

Робота надійшла в редакцію 17.01.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-074/-078-378(477.74-25)

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6413998>

О. М. Ігнат'єв, Л. І. Загородня, Т. М. Ямілова, М. І. Турчин, Т. В. Волковинська

ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЯК СУМІЖНОЇ ДИСЦИПЛІНИ ДЛЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Одеський національний медичний університет

ORCID – Ignatiev A.M./Ignatiev O.M. – 0000-0002-7538-2854

Summary. Ignatyev A. M., Zahorodnia L. I., Yamilova T. M., Turchin N. I., Volkovonska T. V. **TEACHING OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS AS A RELATED DISCIPLINE FOR INTERNS AT THE ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY.** - *Odessa National Medical University; e-mail: l.antoschuk2017@gmail.com.* The article reflects the process of organizing and teaching the course of the related cycle "Clinical Laboratory Diagnostics" at the Department of Occupational Pathology and Functional Diagnostics of ONMed for interns of all specialties of the 1st year of study; the importance of clinical laboratory diagnostics, the importance of understanding, clinical laboratory thinking and interpretation of laboratory studies in accordance with the patient's condition; as well as the possibility of using the modern powerful laboratory of the Telemedicine Research Institute of ONMedU in the pedagogical process.

Key words: clinical laboratory diagnostics, interns, higher medical education, on –line learning.

Реферат. Ігнат'єв А. М., Загородня Л. І., Ямілова Т. Н., Турчин Н. І., Волковинська Т. В. **ПРЕПОДАВАННЯ КЛІНІЧЕСЬКОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЯК СМЕЖНОЇ ДИСЦИПЛІНИ ДЛЯ ВРАЧЕЙ-ІНТЕРНОВ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЦИНСЬКОМУ УНІВЕРСИТЕТІ.** В статті отражен процес організації і преподавання курсу смежного циклу «Клініческая лабораторна діагностика» на кафедрі професійної патології і функціональної діагностики ОНМедУ для лікарів-інтернів всіх спеціальностей 1го року навчання; значення клінічної лабораторної діагностики, важливість розуміння, клініко-лабораторного мислення і інтерпретації лабораторних досліджень в відповідності з станом хворого; а також можливість використання в педагогічному процесі сучасної потужної лабораторії НІІ телемедицини ОНМедУ.

Ключевые слова: клініческая лабораторна діагностика, лікарі-інтерни, вище медичне освітання, дистанційне освітання.

Реферат. Ігнат'єв О. М., Загородня Л. І., Ямілова Т. М., Турчин М. І., Волковинська Т. В. **ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЯК СУМІЖНОЇ ДИСЦИПЛІНИ ДЛЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ.** статті висвітлено процес організації і викладання курсу суміжного циклу «Клінічна лабораторна діагностика» на кафедрі професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ для лікарів-інтернів всіх спеціальностей 1 року навчання; значення клінічної лабораторної діагностики, важливість розуміння,

клініко-лабораторного мислення і інтерпретації лабораторних досліджень відповідно до стану хворого; а також можливості використання в педагогічному процесі сучасної потужної лабораторії НДІ телемедицини ОНМедУ.

Ключові слова: клінічної лабораторної діагностики, лікарі-інтерни, вища медична освіта, дистанційне навчання.

Вступ. Зміни і потреби у якісній вищій медичній освіті, інтеграція її в європейський освітній простір вимагають сучасних дієвих підходів до підготовки лікарів-інтернів. Підготовка кваліфікованих фахівців лікарів-інтернів за будь-яким фахом вимагає їх всебічної обізнаності в питаннях сучасної науки і практики.

Лабораторна діагностика – один із пріоритетних напрямів медичної діяльності, який постійно розвивається в Україні і в світі. Її можливості включають ранню (доклінічну) діагностику, підтвердження і диференціальну діагностику хвороби, а також оцінку ефективності терапії, моніторингу перебігу, визначення прогнозу і скринінгу захворювань. Тому знання і розуміння показань до призначення лабораторних досліджень є обов'язковим для фахівців різних спеціальностей, а результати лабораторних обстежень набувають справжньої цінності лише в разі цілеспрямованого їх призначення, адекватної оцінки отриманих результатів, інтерпретації лабораторних аналізів відповідно до стану хворого.

Для викладання курсу суміжного циклу «Клінічна лабораторна діагностика» на кафедрі професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ розроблено програму і розпочата підготовка лікарів-інтернів всіх спеціальностей I року навчання.

Згідно положення про організацію дистанційної форми освітнього процесу в Одеському національному медичному університеті та локального нормативного документа, що регламентує організацію та проведення освітнього процесу в університеті в режимі реального часу через Інтернет в період тимчасового припинення аудиторної форми навчання відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України «Про запобігання поширенню на території України коронавірусу COVID-19» № 211 від 11.03.2020 р., листа Міністерства охорони здоров'я України № 22-04/7148/2-20 від 12.03.2020 р., з урахуванням надзвичайної ситуації та загальнодержавних протиепідеміологічних заходів, адміністрація університету запровадила організацію та облік реалізації освітнього процесу з використанням дистанційних технологій при знаходженні професорсько-викладацький складу поза межами університету [1], а також Наказу «Про організацію освітнього процесу в осінньому семестрі 2020/2021 навчального року в умовах адаптивного карантину» № 337-0 від 28.08.2020 р. [2].

Власний досвід: На кафедрі професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ за 2020-2021 навчальний рік пройшли навчання 665 лікарів-інтернів за програмою суміжного циклу «Клінічна лабораторна діагностика» (24 год). Серед них лікарі-інтерни за фахом «Сімейна медицина», «Внутрішня медицина», «Педіатрія», «Акушерство і гінекологія», «Анестезіологія», «Травматологія і ортопедія», «Офтальмологія», «Дерматологія та венерологія», «Урологія», «Неврологія та нейрохірургія», «Оториноларингологія», «Хірургія», «Променевої діагностики і терапії», «Психіатрії» та «Спортивної медицини» Рис. 1.

Основна мета цього курсу – вивчення лікарем-інтерном основ застосування в клінічній практиці лабораторних досліджень. Акцент робиться на навичках призначення лабораторного обстеження пацієнта, використання даних лабораторних досліджень у доклінічній діагностиці, проведенні диференціальної діагностики, контролі лікування та прогнозі розвитку найбільш розповсюджених захворювань. Також передбачено оволодіння/ознайомлення з діагностичними процедурами, що найчастіше застосовуються в практичній роботі клінічних лабораторій. Практичні заняття, розгляд типових діагностичних схем з асистентами, доцентами та професором кафедри є основною частиною курсу. Залежно від клінічних умов та можливостей використовуються практичні заняття на базі клінічної лабораторії університетської клініки ОНМедУ і лабораторії НДІ телемедицини ОНМедУ.

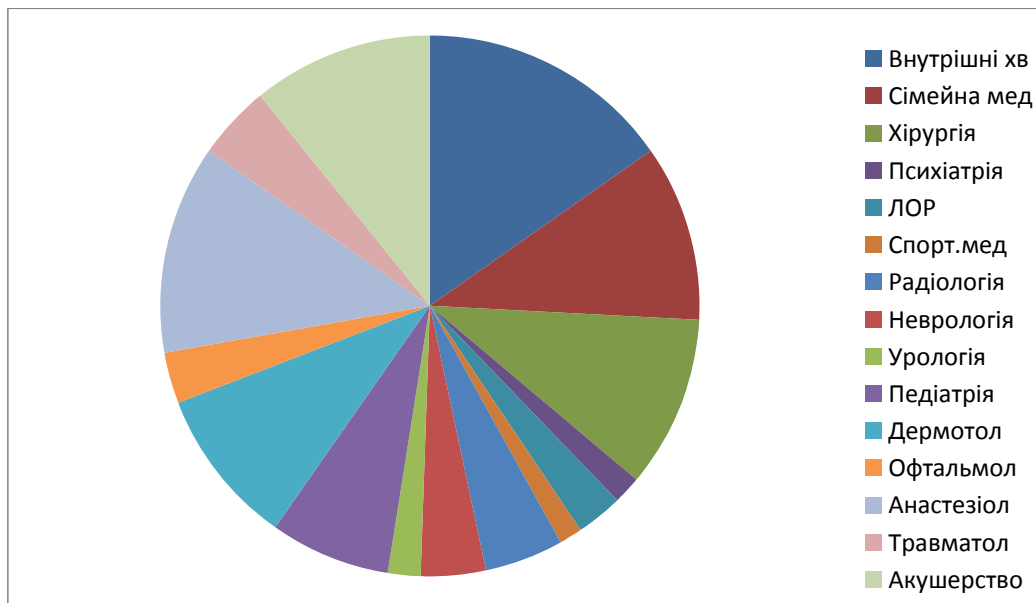


Рис. 1. Лікарі-інтерни за програмою суміжного циклу «Клінічна лабораторна діагностика»

З урахуванням надзвичайної ситуації та загальнодержавних протиепідеміологічних заходів і відповідно до особливостей епідеміологічної ситуації в м.Одеса, освітній процес у 2020-2021 навчальному році в університеті запровадили за змішаною(аудиторно-дистанційною)формою.

Видами навчальних занять згідно з навчальним планом є: а) лекції, б) практичні заняття, в) семінари.

Лекції проводяться з використанням технологій дистанційного навчання на основі MS Teams. У лекційному курсі максимально використовуються дидактичні засоби (мультимедійні презентації, слайди, навчальні відеофільми та ін.). Лекційний та практичний етапи навчання лікарів-інтернів складаються, переважно, таким чином, щоб лекції передували відповідним практичним заняттям.

Практичні заняття проводять на базі кафедри професійної патології та функціональної діагностики, лабораторії НДІ телемедицини, клінічної лабораторії університетської клініки ОНмедУ. Методика організації практичних занять з лабораторної діагностики передбачає необхідність:

- оволодіти практичними навичками з лабораторного обстеження; навичками співпраці з структурними підрозділами лабораторної діагностики, спілкування з співробітниками клінічних лабораторій;

- сформувані у лікаря-інтерна розуміння відповідальності за рівень своєї підготовки з лабораторної діагностики і необхідності вдосконалення знань і навичок упродовж навчання і професійної діяльності[3].

Практичні заняття передбачають рішення тестових завдань, розв'язання ситуаційних задач, проведення лабораторних досліджень та оцінки їх результатів.

У форматі практичного заняття призначається обстеження 1-2 хворим із захворюваннями та станами, що відповідають тематиці заняття, з наступним обговоренням правильності плану обстеження для встановлення діагнозу, диференціальної діагностики та лікувальних заходів із застосуванням засад доказової медицини і у відповідності до Національних та Європейських настанов і протоколів.

Для проведення навчальних занять з клінічної лабораторної діагностики на сучасному рівні використовується потужність лабораторії НДІ телемедицини ОНМедУ і клінічна лабораторія університетської клініки ОНмедУ.

На базі лабораторії викладаються наступні питання медичної генетики, імунології, онкології:

- всі методи прямої і зворотної ПЛР-діагностики (класичної і у реальному часі) з використанням всіх стандартних процедур виділення, ампліфікації і реєстрації результатів в автоматичному і ручному режимі.

Це дозволяє лікарям-інтернам засвоїти широке коло методик, які використовуються для діагностики інфекцій, в т.ч. вірусних (принципи діагностики COVID-19), спадкових захворювань, встановлення батьківства і інших питань судової медицини, неявних порушень системи згортання крові (гемофілія), неінвазивна діагностика окремих захворювань системи травлення (муковісцидоз), кісткового метаболізму та інші.

-Методи візуалізації клітин, такі як мікроскопія з фотофіксацією, FISH-діагностика, використання автоматичних візуалізаторів з широким набором кубів (лазерів) і режимів реєстрації.

Вивчення зазначених методик дозволяє слухачам освоїти діагностику різноманітних форм патології на клітинному рівні – хвороби крові (лейкози, таласемія), онкологічні захворювання з визначенням типу і прогнозу, остеопороз і остеомаляція, а також засвоїти всі типи досліджень стовбурових клітин, як для виготовлення ліків, так і для антиейджинг технологій.

- Методи проточної цитометрії. Одна з вершин наукової і клінічної думки, методика проточної цитометрії дозволяє слухачам засвоїти все різноманіття сучасних діагностичних технологій – від диференційної діагностики окремих форм раку, що принципово неможливо поза межами цитометрії, до визначення «залишкової резидуальної хвороби» після застосування цитостатиків.

Засвоєння цитометрії дозволяє слухачам перейти на якісно новий рівень надання медичної допомоги відкриваючи можливість застосування препаратів таргетної терапії.

На семінарських заняттях заслуховуються доклади і проходять обговорення тем, які найбільш актуальні в сучасній клінічній лабораторній діагностиці.

Після проходження циклу з клінічної лабораторної діагностики для суміжних дисциплін лікар-інтерн повинен вміти:

- інтерпретувати результати лабораторних досліджень хворого;
- будувати алгоритми обстеження при основних клініко-лабораторних синдромах;
- виявляти клініко-лабораторні критерії найбільш поширених захворювань внутрішніх органів;
- виявляти типові зміни результатів клініко-лабораторних досліджень хворого під впливом різноманітних лікарських препаратів;
- виявляти клініко-лабораторні ознаки ефективності та токсичності найбільш поширених лікарських препаратів;
- відрізняти вплив різноманітних лікарських препаратів на результати клініко-лабораторних досліджень хворого від патологічних змін типових для того чи іншого захворювання [3].

Підсумковий контроль (залік) з лабораторної діагностики складається на останньому занятті викладачу кафедри відповідно за розкладом.

Після проходження курсу суміжного циклу «Клінічна лабораторна діагностика» на кафедрі професійної патології та функціональної діагностики ОНМедУ, лікарі-інтерни з різних спеціальностей більш впевнено використовують свої теоретичні знання на практиці при призначенні і інтерпретуванні лабораторних досліджень на етапі обстеження, діагностичного пошуку, лікування хворого та тлумачення динаміки результатів клініко-лабораторних досліджень під впливом різноманітних ліків.

Професія лікаря – це постійне навчання і висока відповідальність, яка примушує його постійно працювати над особистим удосконаленням. Потреба у професійних досягненнях є суттєвим фактором, який підвищує мотивацію будь-якої діяльності і, тим більш, навчальної[4].

Література:

1. Положення про організацію дистанційної форми освітнього процесу в Одеському національному медичному університеті протокол № 17 від 12.03.2020 р.

2. Наказ «Про організацію освітнього процесу в осінньому семестрі 2020/2021 навчального року в умовах адаптивного карантину» №337-0 від 28.08.2020р.
3. Робоча програма курсу суміжного циклу «Клінічна лабораторна діагностика» для лікарів-інтернів 1 року навчання 2020р.
4. Загородня Л. І., Ямілова Т. М., Чернецька Г.В. Організація дистанційного навчання лікарів - інтернів за фахом «внутрішні хвороби» в Одеському національному медичному університеті // Вісник морської медицини.- 2020. №2(87).- С.3-6.

References

1. Regulations on the organization of the distance form of the educational process in the Odessa National Medical University protocol № 17 from 12.03.2020
2. Order "On the organization of the educational process in the autumn semester of 2020/2021 academic year in terms of adaptive quarantine" №337-0, dated 28.08.2020.
3. Work program of the related cycle course "Clinical Laboratory Diagnostics" for interns 1 year of study 2020.
4. Zagorodnya LI, Yamilova TM, Chernetskaya GV Organization of distance learning of doctors - interns in the specialty "internal medicine" at the Odessa National Medical University // Herald for Maritime Medicine.- 2020. №2 (87) .- P.3-6 (ISSN 2707-1324).

Робота надійшла в редакцію 28.01.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 614.8:574

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414004>

^{1,2}М. І. Голубятников, ²І. І. Зіброва, ²С. М. Козулько, ²Н. В. Старова, ²Л. С. Токаренко,
²О. І. Борисенко

БИОЛОГИЧНА БЕЗПЕКА – СТАН ПРОБЛЕМИ

¹Одеський Національний медичний університет;
²ДУ «Лабораторний центр МОЗ України на водном транспорті»

Summary. Golubyatnikov M. I., Zibrova I. I., Kozulko S. M., Starova N. V., Tokarenko L. S., Borysenko O. I. **BIOSAFETY - THE STATE OF THE PROBLEM.** The single link in the issue of biological security of the state is now broken, the network of institutions of the State Sanitary and Epidemiological Service has been eliminated, the functions performed by one state body are scattered among the State Food Service, the Ministry of Health, "Monitoring progress in meeting the core capabilities of IHR" will not be performed.

Key words: biological safety, state sanitary-epidemiological service

Реферат. Голубятников Н. И., Зиброва И. И., Козулько С. М., Старова Н. В., Токаренко Л. С., Борисенко О. И. **БИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ – СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.** Единное звено в вопросе биологической безопасности государства сейчас разорвано, ликвидирована сеть учреждений государственной санитарно-эпидемиологической службы, функции, выполняемые одним государственным органом, распределены между госпродслужбой, Минздравом, Госохрантруда и Минэкологии, это

может привести к тому, что требования ВОЗ, определенные в вопроснике «Мониторинг прогресса в выполнении основных возможностей ММСП» не будут выполнены.

Ключевые слова: биологическая безопасность, государственная санитарно-эпидемиологическая служба

Реферат. Голубятников М. И., Зіброва І. І., Козулько С. М., Старова Н. В., Токаренко Л. С., Борисенко О. І. **БІОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА – СТАН ПРОБЛЕМИ.** Єдина ланка в питанні біологічної безпеки держави зараз розірвана, ліквідована мережа установ державної санітарно-епідеміологічної служби, функції, які виконував один державний орган, розпорочені на держпродспоживслужба, МОЗ, Держохоронпраці та Мінекології, це може привести до того, що вимоги ВООЗ, визначені в питальнику «Моніторинг прогресу в виконанні основних можливостей ММСП» не будуть виконані.

Ключові слова: біологічна безпека, державна санітарно-епідеміологічна служба

Біологічна безпека - це збереження живими організмами своєї біологічної сутності, біологічних якостей, системотворчих зв'язків та характеристик, запобігання широкомасштабній втраті біологічної цілісності, яка може мати місце в результаті:

- впровадження чужорідних форм життя в екосистему, що склалася;
 - введення чужих вірусних чи трансгенних генів чи пріонів;
 - бактеріального забруднення їжі;
 - вплив генної терапії або інженерії або вірусів на органи та тканини;
 - забруднення природних ресурсів (води, ґрунти).
- Зростання інтересу до теми біобезпеки є наслідком таких значущих міжнародних явищ, як глобалізація світової економіки, прискорені темпи поширення інформації, транспортні перевезення та торгівля, технологічний прогрес і розуміння проблем у галузі біологічного розмаїття та навколишнього середовища. Необхідні ефективні, дієві, вдосконалені та оновлені міжнародні засади та стандарти для підтримки країнами заходів на національному рівні.

Крім того, на національному рівні необхідно закласти основи регулювання, управління та контролю біобезпеки в секторах продовольства, сільського господарства, різних видів транспорту.

На міжнародному рівні ця тенденція чітко видно на прикладах Угоди СОТ щодо застосування санітарних та фітосанітарних заходів (Угода щодо СФС; Конвенції про біологічну різноманітність (КБР) та її Картагенський протокол про біобезпеку. Крім того, ця сфера порушена і в Кодексі Аліментаріусу ФАО/ВООЗ, Міжнародної конвенції з карантину та захисту рослин (МККЗР) та Кодексу ведення відповідального рибальства ФАО.

Біологічні небезпеки включають бактерії, віруси, паразити, пріони, біотоксини. Деякі з цих небезпек становлять серйозні ризики для здоров'я населення, наприклад, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, біотоксини живих моллюсків або BSE. Слід запобігти контакту споживачів із цими продуктами. Заходи з біологічної безпеки доповнюють інші правила, такі як:

- Побічні продукти тваринного походження, не призначені для споживання людиною
- Здоров'я тварин і добробут тварин
- Гігієна кормів

Санітарна охорона території (син. санітарна охорона кордонів - *застар.*) - комплекс суворо регламентованих адміністративних та санітарно-протиепідемічних заходів, що здійснюються в міжнародних аеропортах та морських (річкових) портах, а також на прикордонних залізничних станціях та на автошляхових магістралях з метою попередження завезення (занесення) до країни карантинних інфекцій [2, 3].

Реформування центральних органів виконавчої влади згідно Постанови КМУ № 442 привело до розриву єдиної ланки в питанні біологічної безпеки держави.

Існуюча мережа установ державної санітарно-епідеміологічної служби ліквідована, функції, які виконував один державний орган, розпорочені на чотири органи –

держпродспоживслужба, МОЗ, Держохоронпраці та Мінекології [1].

Актуальні питання здоров'я людини, замість єдиного профілактичного підходу з медичної точки зору – переведені в інші державні структури.

Діяльність в сфері охорони здоров'я складається з двох напрямків – до хвороби та при її виникненні.

В усіх країнах світу основна увага в охороні здоров'я – це профілактика будь якої хвороби чи недопущення відхилення в стані здоров'я. Профілактичні принципи діють, починаючи від народження дитини до устрою кладовищ.

Система громадського здоров'я – комплексна складова, яка включає стандартні підходи до безпечного функціонування суспільства. Для цього на протязі десятиліть в кожній країні, в Україні також, розроблені наукові підходи до різних сфер нашого життя у вигляді санітарних Регламентів та вимог.

Емоційне рішення щодо ліквідації державної санітарно-епідеміологічної служби, з переведенням контролю за виконанням санітарного законодавства в МінАПК, без створення умов та наукового забезпечення цих умов, привело до повного колапсу, хаосу в сфері біологічної та і хімічної безпеки держави.

Перехід функцій з контролю санітарного законодавства співпав з іншими непередуманими рішеннями і в попередньому Уряді і вже зараз.

Скорочення чисельності робітників Держсанепідслужби з 53 тис. працівників до 28 тис. здійснено в 2013 році, а це не тільки санітарні лікарі, це велика чисельність лікарів - лаборантів, епідеміологів, які здійснювали мікробіологічні, токсикологічні дослідження в різних локаціях та сферах діяльності.

В 2015 році вся інспекторська функція зі штатом 6,5 тис. працівників служби, передана з МОЗ до Держпродслужби без якого – небудь комплексного обґрунтування та наукового супровіду.

Людина, умови життя якої комплексно забезпечувала одна державна структура – МОЗ, залишилась на перехресті вимог, підходів.

Якщо іноземні медики, інспектори ВООЗ, при відвідуванні нашої країни, оцінювали позитивно наш підхід до забезпечення гігієнічних умов мешкання, праці, контролю та протиепідемічної безпеки, то на сьогодні вони не розуміють, що трапилось та для чого.

Санітарно-епідеміологічні питання щодо людини, які завжди вирішувались, як єдине питання, сьогодні розійшлися по міністерствам – МінАПК – санітарні, МОЗ – епідеміологічні. А гігієнічні умови праці, вимоги до промислової санітарії (гігієна праці) – перейшли до Державної охорони праці.

Біологічна безпека держави починається з державного кордону, в міжнародних пунктах перетину на повітряному, водному та залізничному транспорті. Це дійсно важливий елемент біобезпеки.

До останнього часу питання санітарної охорони державних кордонів вважались основою медико-санітарних заходів та здійснювались лікарями – епідеміологами, які виявляли карантинні, тропічні хвороби, що має міжнародне значення. Зараз цю функцію намагається на себе перетягнути Держпродспоживслужба. Одне діло ящур, африканська чума свиней, яка заповонила Україну в ці два роки, інша справа - людина, її хвороби, епідмаршрут та ризики.

Санітарно-карантинні підрозділи установ МОЗ цілодобово працюють в міжнародних портах, аеропортах за технологічною схемою роботи пункту пропуску. Навчені, укомплектовані медичні кадри лікарів, відповідають міжнародним вимогам та міжнародним медико-санітарним правилам (ММСП, 2005). Через аеропорти країни проходить 12-14 млн. пасажирів, а через морські порти до 14 тисяч суден закордонного плавання з 110 країн світу, в т.ч. з тих, де постійно фіксуються тропічні інфекції.

2017 рік став рекордним за кількістю групових спалахів інфекційних захворювань різної природи, вірусних захворювань та отруєнь.

Причина на поверхні – МОЗ, якому держава Постановою КМУ № 267, доручила забезпечити всі дії з епідагляду, до цього часу не розробив дорожню карту, не затвердив порядок здійснення функцій з епідеміологічного нагляду, що є основою частиною біобезпеки держави. Концепція біобезпеки, санітарної охорони території, які враховують всі

зміни в реформуванні контрольних, наглядових функцій, вимоги суспільства з урахуванням сучасних ризиків в країні відсутня.

Розмежування функцій, починаючи з 2014 року, між МОЗ, Держпродспоживслужбою - не здійснено.

Тільки 08.12.2017 р. підписано Регламент – хто, що повинен робити. З Держохоронпрацею до сих пір нічого не розмежовано, в тому числі в питаннях об'єднання періодичних медичних оглядів працівників різних професій, з попереднім складанням санітарно-гігієнічних характеристик професій та гігієнічною оцінкою умов праці. До сих пір не вирішено хто та на підставі чого повинен проводити лабораторні та інструментальні дослідження, робити висновки щодо безпечності умов праці під час для наступного медичного огляду стану здоров'я.

З причини відсутності нормативного розмежування функцій, контроль за виконанням санітарного законодавства, якій здійснює Держпродспоживслужба, перейшов на питання епідеміологічного нагляду, але це питання повинно бути в компетенції установ МОЗ. Оцінка причин виникнення спалахів різних захворювань в цьому році проводилась кожним відомством окремо. Сумісні наради, конференції щодо виявлення системних причин погіршення епідстану в країні не проводились.

Формування Держпродспоживслужби та перехід МОЗ на роботу в нових умовах обмеження контрольних функцій прийшовся на мораторій на перевірки. Питання зменшення впливу наглядових, правоохоронних органів на бізнес, автоматично перенесено на все організаційні структури - дитячі, шкільні установи, лікарні, підприємства харчової промисловості, тощо.

Це привело до різкого погіршення епідстану в країні, особливо в дитячих установах.

ВООЗ в останні роки розпочав ретельну перевірку виконання вимог ММСП (2005). Постановою Уряду МОЗ визначено координатором країни з організації виконання цих правил. У відповідності до вимог ВООЗ формування та виконання ММСП мали завершитися до 2012 р. Вимоги до основних позицій з облаштування, комплектації, формування необхідних медичних, госпітальних, діагностичних баз в пунктах в'їзду (порти, аеропорти, наземні транспортні вузли) не виконані за більшістю пунктів.

Для України ВООЗ розпочав надсилати питальники під назвою «Моніторинг прогресу в виконанні основних можливостей ММСП». Цей питальник складається з розділів – національне законодавство та його зміни під вимоги ММСП, питання політики та фінансування, епіднагляд, реагування, система профілактики та контролю на національному та регіональному рівнях управління ризиками, лабораторні служби та інші.

З семи напрямків роботи щодо сприяння виконанню ММСП чотири (2, 3, 4 і 5) мають ключове значення, оскільки передбачають значне нарощування зусиль на національному та глобальному рівнях:

2 – Зміцнення національних систем епіднагляду за хворобами, профілактики, контролю та реагування;

3 – Підвищення безпеки громадського здоров'я при поїздках та на транспорті стосуються потенціалу систем громадського охорони здоров'я країн щодо виконання вимог ММСП (2005 р.);

4 – Зміцнення глобальних систем ВООЗ щодо попередження та реагування;

5 – Зміцнення механізмів управління конкретними ризиками приділяють особливу увагу розвитку систем епіднагляду, профілактики, контролю та реагування на міжнародному рівні.

Література/References:

1. Голубятников Н.И. Госсанепидслужба – через тернии к «единому окну» / Транспорт, № 25 (816), 23.07.2014
2. Food safety, Food, Biological Safety /EU commission web-site
3. Rules and Regulations Relating to the Navigable Waters of the United States

Робота надійшла в редакцію 20.01.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

І. М. Горишний, І. Л. Горишна, М. І. Горишний

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПСИХОЛОГІЧНИХ РИС ОСОБИСТОСТІ УЧНІВ ВИПУСКНИХ КЛАСІВ ЗАГАЛЬНООСВІТНЬОЇ ШКОЛИ ЯК ЕЛЕМЕНТ ПРОФОРІЕНТАЦІЙНОЇ РОБОТИ

ЗВО «Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ
України»

ORCID - І. М. Горишний- 0000-0002-7109-4652

Summary. Horishnyi I. M., Horishna I. L., Horishnyi M. I. **ANALYSIS OF SOME INDIVIDUAL PSYCHOLOGICAL PERSONALITY TRAITS OF HIGH SCHOOL GRADUATES AS AN ELEMENT OF CAREER GUIDANCE WORK.** - *I. Ya. Gorbachersky Ternopol National medical University; E-mail: gorishniy@tdmu.edu.ua* **Purpose:** empirically explore the vision of high school students of the future profession and themselves in it in relation to their individual psychological personality traits, to develop an approach to self-actualization and self-analysis in students' choice of future profession. **Results:** As a result on the research, the distribution on Jungian functions among the respondents is studied, which characterizes the class staff as a whole. The connection between the clarity on the vision on the future profession and the leading Jungian functions and the attitude to the type on activity on the surveyed students has been established. **Conclusion:** According to the results of the study, it was concluded that the definition of psychotype, leading Jungian functions and attitudes to the type of activity can be used in career guidance work with high school students, in particular, as a topic of interactive classes.

Key words: psychotype, profession, personality, Jungian functions, attitudes to the type of activity.

Реферат. Горишний І. М., Горишная І. Л., Горишний М. І. **АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ЧЕРТ ЛИЧНОСТИ УЧАЩИХСЯ ВЫПУСКНЫХ КЛАССОВ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ШКОЛЫ КАК ЭЛЕМЕНТ ПРОФОРІЕНТАЦИОННОЙ РАБОТЫ.** **Цель:** эмпирически исследовать видение старшеклассниками будущей профессии и себя в ней в связи с их индивидуально-психологическими чертами личности, разработать подход к самоактуализации и самоанализу при выборе учащимися будущей профессии. **Результаты:** В ходе проведения исследований изучено распределение юнговских функций среди опрошенных, что характеризует коллектив класса в целом. Установлена связь между ясностью видения будущей профессии и ведущими юнговскими функциями и установкой на вид деятельности у опрошенных учащихся. **Вывод:** Определение психотипа, ведущих юнговских функций и установки на вид деятельности можно использовать в профориентационной работе со старшеклассниками общеобразовательной школы, в частности, как тематику интерактивного занятия.

Ключевые слова: психотип, профессия, личность, юнговские функции, установки на вид деятельности.

Реферат. Горішний І. М., Горішна І. Л., Горішний М. І. **АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПСИХОЛОГІЧНИХ РИС ОСОБИСТОСТІ УЧНІВ ВИПУСКНИХ КЛАСІВ ЗАГАЛЬНООСВІТНЬОЇ ШКОЛИ ЯК ЕЛЕМЕНТ ПРОФОРІЕНТАЦІЙНОЇ РОБОТИ.** **Мета:** емпірично дослідити бачення старшокласниками майбутньої професії та себе в ній у взаємозв'язку з їх індивідуально-психологічними рисами особистості, розробити підхід до самоактуалізації та самоаналізу при виборі учнями майбутньої професії. **Результати дослідження:** У результаті проведених досліджень вивчено розподіл юнгівських функцій серед опитаних, що характеризує колектив класу загалом. Встановлено зв'язок між чіткістю бачення майбутньої професії та ведучими юнгівськими функціями й установкою на вид діяльності в опитаних учнів.

Висновок: За результатами дослідження зроблений висновок, що визначення психотипу, ведучих юнгівських функцій та установок на вид діяльності можна використовувати у профорієнтаційній роботі з старшокласниками загальноосвітньої школи, зокрема, як тематику інтерактивного заняття.

Ключові слова: психотип, професія, особистість, юнгівські функції, установки на вид діяльності.

Вступ. Протягом останніх років навчання у середній школі перед учнями постає важлива проблема, яка стосується вибору майбутньої професії. Успішний вибір визначає подальший професійний шлях, а іноді й долю людини, тому повинен бути виваженим і прийматися на основі різнобічної оцінки багатьох факторів. У той же час, в даному віці як правило молоді люди відчувають труднощі у даному питанні, що обумовлено недостатньою самосвідомістю, нестійкістю емоційного стану, неадекватною самооцінкою, браком життєвого досвіду й недостатніми знаннями про світ професій і ринок праці, правила і можливі помилки [1].

Допомогти у виборі професії покликана профорієнтація, яку успішно проводять у середній школі, ознайомлюючи учнів зі змістом різних професій, їх соціальною важливістю. При цьому не завжди повною мірою розкривається тема готовності окремо взятої молоді до навчання та подальшої діяльності в рамках обраної професії. А готовність ця визначається як об'ємом набутих знань, так і особистісними рисами.

Дж. Холланд у 1966 р. розробив концепцію, яка об'єднала теорію особистості з теорією вибору професії. Основним положенням теорії є те, що напрямок професійної діяльності визначається такими факторами як ціннісні орієнтації, інтереси, установки, мотиви [2]. На їх визначенні ґрунтується професійна діагностика особистості, яку може надати підготовлений спеціаліст на основі проведення численних тестів. Тому стандартизовані профорієнтаційні методики часто є доволі складними та вимагають певної кваліфікації та затрат часу на проведення такої діагностики.

Загальноновизнаним є те, що успішність людини у професії визначається глибиною її знань та досконалістю навичок, однак поряд з цим - ще й цінностями, інтересами та установками і, крім того - наявністю в індивіда набору специфічних якостей. Виділяють 5 класичних професійних сфер професійної діяльності: "людина-людина", "людина-природа", "людина-техніка", "людина-знакова система" та "людина-художній образ" [3]. Логічно, що, наприклад, для роботи у сфері "людина-людина" необхідно мати розвинену здатність знаходити спільну мову з людьми, тоді як для сфери "людина-знакова система" – розвинену логіку, а для роботи з художніми образами – фантазію та асоціативне мислення.

Оскільки свідомий та обґрунтований вибір професії базується на врахуванні особистістю своїх індивідуальних властивостей, то важливо знати і використовувати певні психологічні підходи у профорієнтації. У психології визнаний типологічний підхід швейцарського психолога К. Г. Юнга, що базується на диференціації людей за чотирма основними психологічними функціями. Психологічний тип – це структура, каркас особистості, який визначає особливості мислення і поведінки, способи усвідомлення світу, себе і свого зв'язку з цим світом, організації життя, а також установку на вид діяльності – спрямованість на виконання своєї соціальної місії [4-7]. З погляду типології К. Г. Юнга, кожна людина має не тільки індивідуальні риси, але й риси, властиві одному з

психологічних типів.

Знання свого типу особистості допомагає людям знайти саме свої засоби для досягнення мети, бути успішними в житті, вибираючи найбільш прийнятні види діяльності та досягаючи в них найкращих результатів. Утім, можна констатувати, що на сьогодні типологічний підхід К.Г. Юнга не набув широкого використання в профорієнтаційній роботі зі старшокласниками.

Слід зауважити, що умови життя та професійної діяльності у світі постійно змінюються. Ще кілька років тому найоптимальнішим шляхом побудови професійної кар'єри вважали роботу "на одному місці" протягом усього життя з поступовим вдосконаленням професійних навичок та набуттям багатого професійного досвіду. Згідно сучасних тенденцій, багато сьогоднішніх випускників середніх шкіл змушені будуть кілька разів змінити рід діяльності, оскільки з'являються нові професії та "вмирають" інші, змінюється економічна ситуація у певних секторах, світ професій став більш диференційованим, кількість напрямів роботи збільшилась у рази [1, 8].

Мета дослідження: теоретично обґрунтувати та емпірично дослідити бачення старшокласниками майбутньої професії та себе у цій професії у взаємозв'язку з їх індивідуально-психологічними рисами особистості: провідними психологічними функціями (за К. Г. Юнгом), спроможністю розуміти емоційний стан інших людей, на цій підставі розробити підхід до самоактуалізації та самоаналізу при виборі учнями майбутньої професії.

Матеріали та методи. Теоретичні: теоретичний аналіз психолого-педагогічної літератури, узагальнення та систематизація результатів дослідження;

- емпіричні: анкетування, аналіз опису психотипу, бесіда, психодіагностичні (питальник І. М. Юсупова);

- методи якісного аналізу результатів опитування респондентів;

- методи математичної обробки отриманих даних (кількісного аналізу).

У дослідженні брали участь 54 учні 11-го класу гімназії м. Тернополя, які проходили тестування одночасно після короткої мотиваційної бесіди на тему важливості відповідального ставлення до вибору майбутньої професії. Опитування проводили із застосуванням гул-форм та паперових носіїв.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження проходило у кілька етапів.

На першому етапі проводилось обстеження старшокласників з використанням питальника Вайсбанда, який учні заповнювали у гугл - формі з індивідуальних мобільних пристроїв. Після цього учням давали прочитати описи усіх 16 психотипів (наведені в додатку В). Опитані повинні були вибрати 1-2 (або більше) описів, які, на їх думку, їм найбільше підходять. Результати опитування та ревізії описів психотипів зіставляли між собою. Якщо результати двох опитувань співпадали, вважали, що психотип учня встановлено. Якщо ж результати відрізнялись, визначали, яка саме з двох провідних функцій виявилась неоднаковою та проводили усну співбесіду, на основі якої встановлювали остаточний результат.

На другому етапі респондентів просили дати відповіді на запитання, що стосувались їх бачення своєї майбутньої професії. Запитання були направлені на те, щоб визначити, скільки учнів на час опитування уже визначились, протягом якого часу це відбулось, які були основні мотиви вибору професії, які якості, на думку опитаних, їм будуть необхідні у професійній діяльності.

На третьому етапі проводили аналіз відповідей та співставлення результатів у групах респондентів. Оскільки не всі учні дали відповідь на тест Вайсбанда, в даному етапі аналізували відповіді 46 старшокласників. Групи утворювали таким чином:

- За ведучими юнгівськими функціями: усіх 46 респондентів ділили на 2 групи відповідно до пар юнгівських функцій: спочатку за переважанням однієї з функцій у парі етика-логіка; далі тих же опитаних ділили за переважанням однієї з функцій у парі сенсорика - інтуїція;

- за установкою на вид діяльності: усіх 46 опитаних розподіляли на 4 групи відповідно до установки, яка визначалась за парою ведучих юнгівських функцій.

Дослідження розподілу опитаних учнів за психологічними функціями та установкою на вид діяльності. Результати емпіричного дослідження психологічних типів старшокласників представлено у таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл психотипів учнів		
№ п/п	Психотип	Тест Вайсбанда (%)
1.	Інтуїтивно-логічний екстраверт (Новатор)	8,7
2.	Сенсорно-етичний інтроверт (Посередник)	8,7
3.	Логіко-інтуїтивний інтроверт (Аналітик)	-
4.	Етико-сенсорний екстраверт (Популяризатор)	4,3
5.	Етико-інтуїтивний екстраверт (Наставник)	13,2
6.	Логіко-сенсорний інтроверт (Контролер)	-
7.	Сенсорно-логічний екстраверт (Маршал)	8,7
8.	Інтуїтивно-етичний інтроверт (Лірик)	13,2
9.	Сенсорно-етичний екстраверт (Політик)	13,2
10.	Етико-сенсорний інтроверт (Хранитель)	-
11.	Логіко-інтуїтивний екстраверт (Підприємець)	-
12.	Інтуїтивно-логічний інтроверт (Критик)	4,3
13.	Інтуїтивно-етичний екстраверт (Порадник)	13,2
14.	Сенсорно-логічний інтроверт (Майстер)	4,3
15.	Логіко-сенсорний екстраверт (Адміністратор)	4,3
16.	Етико-інтуїтивний інтроверт (Гуманіст)	4,3

З таблиці 1 видно, що не всі психотипи рівномірно представлені серед респондентів, що може бути зумовлене як невеликою кількістю обстежених, так і спеціалізацією класів (гуманітарний профіль). Отримані дані потрібно перевірити іншими соціонічними методами, щоб безпелеяційно стверджувати, що психотип у цих учнів визначено остаточно. У даному дослідженні з респондентами було проведено бесіду щодо необхідності подальшого самоаналізу, а за необхідності – консультації спеціаліста для уточнення психотипу, а також повідомлено те, що дане дослідження проведене з метою ознайомлення їх з даною тематикою та мотивації до самоаналізу та самовдосконалення, а не з метою детальної діагностики.

Як видно з таблиці, найбільше серед опитаних було інтуїтивно-етичних інтровертів, етико-інтуїтивних екстравертів, інтуїтивно-етичних екстравертів та сенсорно-етичних екстравертів. Не представлено логіко-інтуїтивних інтровертів, логіко-сенсорних інтровертів, етико-сенсорних інтровертів та логіко-інтуїтивних екстравертів.

З метою узагальнення отриманих даних розподілили опитаних за ведучими функціями (див. таб. 2 та 3).

Таблиця 2

Розподіл психологічних функцій в парі юнгівських функції етика-логіка

Функція	%
Етика	65,2
Логіка	34,8

Таблиця 3

Розподіл психологічних функцій в парі юнгівських функції сенсорика-інтуїція

Функція	%
Сенсорика	47,8
Інтуїція	52,2

Як видно з таблиць 2та 3, у більшості випадків провідними функціями опитаних

учнів були етика та інтуїція, дещо менше представлена сенсорика; логіків було найменше. З наведених даних можна припустити, що у колективі переважають особи, спроможні налагоджувати гармонійні стосунки, комунікувати, керуються у своїй діяльності етичними законами, цікавляться новачками та всім невідомим, яке цікаво відкривати, добре відчують зовнішній простір і себе у ньому.

Таблиця 4

Розподіл психологічних функцій в парі юнгівських функції екстра-інтроверсія

Функція	%
Екстраверсія	63,0
Інтроверсія	37,0

Співвідношення осіб з екстравертною установкою до осіб з інтровертною було близьким до 2/1. Дана установка визначає спосіб вираження і напряму енергії. Екстравертна установка акцентує увагу на об'єктах, і менше – на їх взаємозв'язках. Враховуються властивості об'єктів, а мотиви, стосунки відходять на задній план. Такі особи здатні швидше діяти, більш ефективні в написанні тестових завдань.

Наступним етапом дослідження стала оцінка факторів, що могли мати вплив на вибір учнями майбутньої професії. Відповідь опитані вибирали із запропонованого множинного вибору:

- a) є омріяною Вами з дитинства;
- b) обрана на порадою батьків/родичів/друзів;
- c) є такою, де Ви зможете найповніше розкрити свій потенціал;
- d) дуже популярна і престижна;
- e) високооплачувана;
- f) дає можливість зробити успішну кар'єру;
- g) Ви бачите приклад успішної кар'єри людини у цій професії (родича, знайомого тощо);
- h) Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити;
- j) коли у вас визріло рішення про вибір даної професії/ напрямку діяльності?

Таблиця 5

Фактори, які впливали на вибір професії старшокласниками (за юнгівськими функціями)

Функція	Фактори, що згадуються найчастіше	Фактори, що згадуються найрідше
Етика	Бажання розкрити свій потенціал; Високооплачувана; Дає можливість зробити успішну кар'єру	Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити; Обрана за порадою батьків/ родичів/ друзів; Дуже популярна і престижна
Логіка	Дає можливість зробити успішну кар'єру; Бажання розкрити свій потенціал; Дуже популярна і престижна Високооплачувана	Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити; Обрана за порадою батьків/родичів/друзів; Є омріяною Вами з дитинства
Сенсорика	Бажання розкрити свій потенціал; Високооплачувана; Дає можливість зробити успішну кар'єру	Є омріяною Вами з дитинства; Ви бачите приклад успішної кар'єри людини у цій професії (родича, знайомого тощо); Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити
Інтуїція	Дає можливість зробити успішну кар'єру; Високооплачувана	Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити; Обрана на порадою батьків/ Родичів/друзів

У групах респондентів, розподілених за ведучими юнгівськими функціями та за установкою на вид діяльності вираховували, які фактори/мотиви згадували найчастіше. Дані наведено в табл. 5 та 6.

Таблиця 6

Фактори, які впливали на вибір професії старшокласниками (за установкою на вид діяльності)

Установка (ведучі функції)	Фактори, що згадуються найчастіше	Фактори, що згадуються найрідше
Управлінці (сенсорика, логіка)	Бажання розкрити свій потенціал; Дуже популярна і престижна	Є омріяною Вами з дитинства; Обрана на порадою батьків/родичів/друзів; Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити
Соціали (сенсорика, етика)	Бажання розкрити свій потенціал; Високооплачувана	Обрана на порадою батьків/родичів/друзів; Дуже популярна і престижна; Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити
Сайєнтисти або науковці (логіка, інтуїція)	Бажання розкрити свій потенціал; Дає можливість зробити успішну кар'єру	Є омріяною Вами з дитинства; обрана за порадою батьків/родичів/друзів; Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити
Гуманітарії (етика, інтуїція)	Бажання розкрити свій потенціал; Високооплачувана; Дає можливість зробити успішну кар'єру	Обрана на порадою батьків/родичів/друзів; Дуже популярна і престижна; Ваш близький чи знайомий працює там, зможе допомогти і навчити

Найчастіше як мотив до вибору професії усі учні обирали: «бажання розкрити свій потенціал», крім того: «дуже популярна і престижна, високооплачувана професія, яка дає можливість зробити успішну кар'єру». При цьому бажання розкрити свій потенціал знаходиться на першому місці у всіх групах опитаних, а щодо інших мотивів, то змінюється їх положення у списку за частотою згадування. При цьому в осіб з сильною функцією інтуїції переважає бажання зробити гарну кар'єру, тоді як у сенсорних типів – престиж, популярність та оплата праці.

Інші мотиви, які переважно свідчать про сторонній вплив при такому виборі: професія обрана за порадою батьків/родичів/друзів, наявність певної особи, яка може допомогти з працевлаштуванням та навчити професії - згадувались опитуваними значно рідше. Так само рідко вибирали такі відповіді як мрія про професію з дитинства (що, на нашу думку, свідчить про зрілість вибору, або про те, що вибір здійснювався нещодавно), і нарешті – що є приклад успішної кар'єри людини у цій професії (родича, знайомого тощо).

Відповіді на запитання про термін, коли було обрано професію, були однотипними у всіх групах обстежених, тому наводимо лише загальні дані (табл. 7)

Таблиця 7

Термін вибору професії за відповідями старшокласників

Коли було зроблено вибір майбутньої професії	% опитаних
Протягом останніх місяців	34,8
Протягом останніх 1-2 років	34,8
У середній школі	15,2
З дитинства	2,2
Ще не визначились	13,0

Більшість опитаних зробили вибір нещодавно – протягом навчання у старших класах. Можливо, вибір, зроблений раніше, було змінено внаслідок більш усвідомленого аналізу

зовнішніх і внутрішніх факторів (що може бути темою іншого наукового дослідження). Майже 17,5 % учнів продовжують дотримуватись вибору, зробленого набагато раніше. У той же час, 13,0 % респондентів ще остаточно не визначились з вибором і в опитуванні давали назви 1-2 або й більше вірогідних виборів.

Отже, в результаті проведеного дослідження встановлено, що старшокласники середньої школи при виборі професії підсвідомо спираються на свої сильні юнгівські функції та прагнуть реалізувати свій потенціал, проте не завжди орієнтуються, які саме вимоги буде виставляти до них майбутня професія. В загальному спостерігали зв'язок між чіткістю бачення учнем своєї майбутньої професії та ведучими юнгівськими функціями й установкою на вид діяльності. Опитані з ведучими функціями логіки та інтуїції мали більш чітке бачення своєї професії та рис, які їм будуть необхідні.

Найважливішим періодом, що визначає вибір майбутньої професії, є останні 2 роки навчання у школі, оскільки більшість опитаних зробили свій вибір саме в цей період часу. Вивчення мотивів вибору професії свідчить, що більшість старшокласників мають активну позицію щодо вибору професії, оскільки фактори, що вказують на про сторонній вплив, переважно не називались. Проте 13 % з них все ще мають сумніви у даному питанні. Відсоток осіб, що мають сумніви у виборі професії протягом останнього року навчання, теж пов'язаний з ведучими юнгівськими функціями.

Висновок

1. Серед опитаних старшокласників різні психотипи були представлені нерівномірно. Найбільше виявлено інтуїтивно-етичних інтровертів, етико-інтуїтивних екстравертів, інтуїтивно-етичних екстравертів та сенсорно-етичних екстравертів. Не представлено логіко-інтуїтивних інтровертів, логіко-сенсорних інтровертів, етико-сенсорних інтровертів та логіко-інтуїтивних екстравертів. У більшості випадків провідними функціями опитаних учнів були етика (співвідношення ведучих функцій етика-логіка становило 65,2:34,8 %) сенсорика та інтуїція були представлені майже однаково з незначним переважанням інтуїції (співвідношення ведучих функцій сенсорика/інтуїція 47,7 : 52,2 %). Співвідношення осіб з екстравертною установкою до осіб з інтровертною було близьким до 2/1. Отже, у колективі переважають особи, орієнтовані на зовнішній світ, спроможні налагоджувати гармонійні стосунки, комунікувати, є креативними, цікавляться новачками, добре відчують зовнішній простір і себе у ньому. Найбільше серед опитаних було осіб з гуманітарною установкою на вид діяльності (43,5 %), менше – учнів з соціальною установкою (26,1 %), найменше – з виробничо-управлінською та науковою установками (відповідно 17,4 та 13,0%), що, ймовірно, зумовлене специфікою класів (гуманітарний напрям).

2. Важливим періодом, що визначає вибір майбутньої професії, є останні 2 роки навчання у школі, оскільки більшість опитаних зробили свій вибір саме в цей період часу. В загальному 13 % опитаних все ще мають сумніви у виборі майбутньої професії.

3. Найчастіше як мотив до вибору професії усі учні обирали: бажання розкрити свій потенціал, популярність і престижність, високу оплату праці, можливість зробити успішну кар'єру. При цьому бажання розкрити свій потенціал знаходилося на першому місці у всіх групах опитаних. Крім цього, особи з сильною функцією інтуїції переважно висловлювали бажання зробити кар'єру, тоді як сенсорні обирали престиж, популярність та високу оплату праці. Більшість старшокласників мають активну позицію щодо вибору професії, оскільки фактори, що вказують на сторонній вплив, переважно не називались.

Література:

1. Профорієнтаційна Робота [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://brovary-school9.edukit.kiev.ua/vihovna_robota/proforiyentacijna_robota/.

2. Зеер Э. Ф. Профорієнтація: Теорія і практика / Э. Ф. Зеер, А. М. Павлова, Н. О. Садовникова // Учеб. пособие для высшей школы. – М.: Академический Проект; Фонд «Мир», 2008. – 192 с.

3.Родителям о профориентации [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу:https://icareer.ru/blog/modern_insrument_for_a_professional_orientaton.

4.Бесплатные психологические тесты он - лайн [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <http://www.all-tests.ru/114>

5.Каганец І. Психологічні аспекти в менеджменті: Типологія Юнга, соціоніка, психоінформатика / І. Каганець. – Київ – Тернопіль: Мандрівець - Port – Royal, 1997. – 204 с.

6.Прокофьева Т. Психологические типы К. Г. Юнга [Электронный ресурс] / Татьяна Прокофьева – Режим доступа до ресурсу: <http://www.socionics.ru/ung.htm>.

7.Прокофьева Т. Н. Соционика. Алгебра и геометрия человеческих взаимоотношений / Т. Н. Прокофьева / Учебно-практическое пособие. Издание 2-ое, стереотипное. – М.: Алмаз, 2005. – 112 с.

8.Сучасні підходи до профорієнтації [Електронний ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://proforientator.com.ua/ua/vopros-otvet-o-proforientacii/pro-chotirip%D1%96dxodi-do-profor%D1%96%D1%94ntacz%D1%96%D1%97.html>.

References:

1. Proforiientatsiina Robota [Elektronnyi resurs] – Rezhym dostupu do resursu: http://brovary-school9.edukit.kiev.ua/vihovna_robota/proforiyentacijna_robota/.

2. Zeer E. F. Proforyentolohyia: Teoryia y praktyka / E. F. Zeer, A. M. Pavlova, N.O. Sadovnikova // Ucheb. Posobyie dlia vyshei shkoly. – М.: Akademicheskyyi Proekt; Fond Myr, 2008. – 192 s.

3. Rodyteliam o proforyentatsyy [Elektronnyi resurs] – Rezhym dostupu do resursu: https://icareer.ru/blog/modern_insrument_for_a_professional_orientaton.

4. Besplatnye psykholohycheskyetesty onlain [Elektronnyiresurs] – Rezhymdostupuydoyresursu: <http://www.all-tests.ru/114>

5. Kahanets I. Psykholohichnyiaspekty v menedzhmenti: TypolohiiayYunha, sotsionika, psykhoinformatyka / I.yKahanets. – Kyiv – Ternopil, Vydavnytstvo «Mandrivets» - «Port – Royal», 1997. – 204 s.

6. Prokofeva T. Psykholohycheskye typy K. H. Yunha [Elektronnyiresurs] / Tatiana Prokofeva – Rezhym dostupu do resursu: <http://www.socionics.ru/ung.htm>.

7. Prokofeva T. N. Sotsyonyka. Alhebra y heometryia chelovecheskykh vzaymootnoshenyi / T. N. Prokofeva / Uchebno-praktycheskoe posobyie. Izdanye 2-oe, stereotypnoe. – М.: Yzd-vo «Almaz», 2005. – 112 s.

8. Suchasni pidkhody do proforiientatsii [Elektronnyi resurs] – Rezhym dostupu do resursu: <https://proforientator.com.ua/ua/vopros-otvet-o-proforientacii/pro-chotirip%D1%96dxodi-do-profor%D1%96%D1%94ntacz%D1%96%D1%97.html>.

Робота надійшла в редакцію 12.01.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 612.397.23:577.182.66]:618.1/.2
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414016>

¹О. М. Носенко, ²Ф. О. Ханча

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОМЕГА-3-ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

¹Одеський національний медичний університет;
²Донецький національний медичний університет, Лиман.

Носенко Елена Николаевна ORCID: 0000-0002-7089-2476

Ханча Федор Александрович ORCID:0000-0001-6383-7885

Summary. Nosenko O. M., Khancha F. O. **FEATURES OF THE METABOLISM OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE WITH PREGNANCY INDUCED IN THE CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES.** – *The Odessa National medical university; e-mail: nosenko.olena@gmail.com.* **The objective:** to evaluate the metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in women during pregnancy induced in cycles of assisted reproductive technologies (ART), depending on age. **Material and methods.** 143 women of the ART group with pregnancy induced in ART cycles were under observation, of which 87 were pregnant women of late reproductive age and 56 patients were pregnant women of active reproductive age. The control group K consisted of 51 healthy pregnant women with natural conception, physiological course of pregnancy, good nutrition, of which 26 women of late reproductive age and 25 women of active reproductive age. In addition to the planned examination in pregnant women, the levels of omega-3 PUFAs in the peripheral blood were determined by the spectrophotometric method at a gestational age of 18-20 weeks. **Results.** With a natural concept in the group of pregnant women of late reproductive age, the levels of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid were lower than in pregnant women of active reproductive age - respectively 16.08 ± 1.24 mg/l vs. 19.45 ± 0.90 mg/l ($p < 0.03$) and 63.35 ± 2.41 mg/l vs. 68.50 ± 1.82 mg/l ($p < 0.02$). In the ART group, the total amount of studied omega-3 PUFAs exceeded that in the K group by 1.28 times - 89.46 ± 1.31 mg/l vs. 114.77 ± 1.99 mg/l ($p < 0.01$), moreover, in pregnant women of late reproductive age, it was 1.34 times lower than in pregnant women of active reproductive age ($p < 0.01$) - 78.94 ± 0.72 mg/l vs. 105.81 ± 1.01 mg/l. **Conclusion.** In women of late reproductive age in the second half of pregnancy, the levels of omega-3 PUFAs in the peripheral blood are reduced. This decrease is more pronounced in the cohort of women with pregnancy induced in ART cycles, which makes it reasonable to use these micronutrients to maintain pregnancy and fetal development, both in natural and, especially, in artificial conception.

Key words: assisted reproductive technologies, pregnancy, active reproductive age, late reproductive age, peripheral blood, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Реферат. Носенко Е. Н., Ханча Ф. А. ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ЖЕНЩИН ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С БЕРЕМЕННОСТЬЮ, ИНДУЦИРОВАННОЙ В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ. Цель исследования:

оценить метаболизм омега-3-полиненасыщенных жирных кислот у женщин во время беременности, индуцированной в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в зависимости от возраста. **Материал и методы.** Под наблюдением находились 143 женщины группы ВРТ с беременностью, индуцированной в циклах ВРТ, из которых 87 человек – беременные позднего репродуктивного возраста и 56 пациенток – беременные активного репродуктивного возраста. Контрольную группу К составила 51 здоровая беременная с естественным зачатием, физиологическим течением беременности, полноценным питанием, из которых 26 женщин позднего репродуктивного возраста и 25 особ активного репродуктивного возраста. Дополнительно к плановому обследованию у беременных определяли уровни омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в периферической крови спектрофотометрическим методом в сроке гестации 18-20 недель.

Результаты. При естественной концепции в группе беременных позднего репродуктивного возраста уровни эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты были ниже, чем у беременных активного репродуктивного возраста – соответственно $16,08 \pm 1,24$ мг/л против $19,45 \pm 0,90$ мг/л ($p < 0,03$) и $63,35 \pm 2,41$ мг/л против $68,50 \pm 1,82$ мг/л ($p < 0,02$). В группе ВРТ общая сумма исследуемых омега-3 ПНЖК превышала таковую в группе К в 1,28 раза – $89,46 \pm 1,31$ мг/л против $114,77 \pm 1,99$ мг/л ($p < 0,01$), причём у беременных позднего репродуктивного возраста была ниже аналогичного показателя у беременных активного репродуктивного возраста в 1,34 раза ($p < 0,01$) – $78,94 \pm 0,72$ мг/л против $105,81 \pm 1,01$ мг/л.

Вывод. У женщин позднего репродуктивного возраста во второй половине беременности в периферической крови снижены уровни омега-3 ПНЖК. Это снижение более выражено в когорте женщин с беременностью, индуцированной в циклах ВРТ, что делает целесообразным применение указанных микронутриентов для поддержания беременности и развития плода как при естественной, так и, особенно, при искусственной концепции.

Ключевые слова: естественная концепция, вспомогательные репродуктивные технологии, активный репродуктивный возраст, поздний репродуктивный возраст, периферическая кровь, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Реферат. Носенко О. М., Ханча Ф. О. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОМЕГА-3-ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ЖІНОК ПІЗЬКОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ В ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ. Мета:

оцінити метаболізм омега-3-поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у жінок під час вагітності, індукованої в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), в залежності від віку. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходилося 143 жінки групи ДРТ з вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, з яких 87 осіб – вагітні пізнього репродуктивного віку і 56 пацієнток – вагітні активного репродуктивного віку. Контрольну групу К склали 51 здорова вагітна з природним зачаттям, фізіологічним перебігом вагітності, повноцінним харчуванням, з яких 26 жінок пізнього репродуктивного віку і 25 осіб активного репродуктивного віку. Додатково до планового обстеження у вагітних визначали рівні омега-3 ПНЖК у периферичній крові спектрофотометричним методом у терміні гестації 18-20 тижнів. **Результати.** При природній концепції у групі вагітних пізнього репродуктивного віку рівні ейкозапентаєнової і докозагексаєнової кислоти були нижчими, ніж у вагітних активного репродуктивного віку – відповідно $16,08 \pm 1,24$ мг/л проти $19,45 \pm 0,90$ мг/л ($p < 0,03$) і $63,35 \pm 2,41$ мг/л проти $68,50 \pm 1,82$ мг/л ($p < 0,02$). У групі ДРТ загальна сума досліджуваних омега-3 ПНЖК перевищувала таку у групі К у 1,28 раза – $89,46 \pm 1,31$ мг/л проти $114,77 \pm 1,99$ мг/л ($p < 0,01$), причому у вагітних пізнього репродуктивного віку була нижчою за аналогічний показник у вагітних активного репродуктивного віку в 1,34 раза ($p < 0,01$) – $78,94 \pm 0,72$ мг/л проти $105,81 \pm 1,01$ мг/л. **Висновок.** У жінок пізнього репродуктивного віку у другій половині вагітності у периферичній крові знижені рівні омега-3 ПНЖК. Це зниження більш виражено у когорті жінок з вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, що

робить доцільним застосування вказаних мікронутрієнтів для підтримки вагітності і розвитку плода як при природній, так і, особливо, при штучній концепції.

Ключові слова: природна концепція, допоміжні репродуктивні технології, активний репродуктивний вік, пізній репродуктивний вік, периферична кров, омега-3 поліненасичені жирні кислоти.

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) є одним з найбільш затребуваних мікронутрієнтів, принципово важливих для підтримки фізіологічної вагітності [3-5, 9]. Це обумовлено тим, що основними функціями ПНЖК в організмі людини є участь у формуванні фосфоліпідів біологічних мембран усіх органів і тканин (головного мозку, кардіоміоцитів, тромбоцитів та ін.), і синтез тканинних гормонів (ейкозаноїдів, простагліцинів, простагландинів, лейкотрієнів), які регулюють місцеві клітинні і тканинні процеси, включаючи запальні реакції, функціонування тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів, звуження та розширення судин тощо [2, 13, 15]. У той же час омега-3 належать до ПНЖК, які не виробляються людським організмом [1].

Пропоновані механізми захисної ролі омега-3 ПНЖК включають зниження артеріального тиску; зміну профілю ліпідів, особливо зниження концентрації тригліцеридів у сироватці крові; модулювання рівнів артеріальної ліпопротеїліпази; зниження схильності до тромбоутворення; наявність протизапальної та антиаритмічної дії; поліпшення функції ендотелію судин та чутливості до інсуліну [12].

З віком в організмі будь-якої жінки здійснюються зміни функціонального стану ендотелію і підвищення в'язкості крові [2]. Функціонально та структурно повноцінний ендотелій регенерує лише до 30-річного віку. У пізнішому віці, за природного оновлення, регенерують «неповноцінні» ендотеліоцити з порушеним функціональним станом. Дисфункція ендотелію супроводжується вивільненням вазоконстрикторних субстанцій, вільних радикалів, факторів, що пригнічують ендогенний фібриноліз та посилюють агрегацію тромбоцитів, проліферативну та міграційну активність лейкоцитів та гладком'язових клітин судин. Це сприяє розвитку тромбозів і запалення, стійкого спазму судин [2], що в свою чергу може призводити до плацентаасоційованих захворювань під час вагітності.

Метаболізм ПНЖК у вагітних пізнього репродуктивного віку, у тому числі при наявності індукованої у циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) вагітності, на сьогодні мало вивчений.

Метою проведеного дослідження стала оцінка метаболізму омега-3-поліненасичених жирних кислот у жінок під час вагітності, індукованої в циклах допоміжних репродуктивних технологій, в залежності від віку.

Матеріал та методи

Під спостереженням знаходилося 143 жінки групи ДРТ з вагітністю, індукованою в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), з яких 87 осіб – вагітні пізнього репродуктивного віку (група 1) і 56 пацієток – вагітні активного репродуктивного віку (група 2). Контрольну групу К склали 51 здорова вагітна з природним зачаттям, фізіологічним перебігом вагітності, повноцінним харчуванням, з яких 26 жінок пізнього репродуктивного віку ввійшли у групу К1 – вагітні і 25 осіб активного репродуктивного віку – у групу К2.

Усім жінкам групи ДРТ контрольована оваріальна стимуляція проводилася в протоколах з антагоністами гонадотропін-рилізінг гормонів, ооцити запліднювалися шляхом інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда, ембріони на 5-у добу були вітрифіковані, перенос вітрифікованих/відігрітих ембріонів здійснювався в сегментованому циклі. Вагітність у першому триместрі підтримувалася препаратами естрогенів та прогестерону.

Усі вагітні обстежувалися відповідно існуючим національним клінічним настановам. Додатково у вагітних визначали рівні омега-3 ПНЖК у периферичній крові спектрофотометричним методом на спектрофотометрі Ulab 101 (Китай) у терміні гестації 18-20 тижнів. Референтні інтервали вмісту ПНЖК приведені у табл. 1.

Референтні значення досліджуваних омега-3 ПНЖК

Показник (для ПНЖК – систематична (IUPAC) формула (з мет. кінця), тривіальна назва)	Одиниця вимірювання	Референтні значення
18:3 ω3 α-ліноленова кислота	мг/л	4-15
20:3 ω3 11, 14, 17 ейкозатрієнова кислота	мг/л	2-10
20:5 ω3 ейкозапентаєнова кислота (ЕПК)	мг/л	3-36
22:5 ω3 докозапентаєнова кислота	мг/л	<25,0
22:6 ω3 докозогексаєнова кислота (ДГК)	мг/л	25-80
Сума омега-3 ПНЖК	мг/л	78-130

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих параметричних методів з використанням стандартного пакету «Microsoft Excel». Проводили підрахунок середнього значення (M), помилки стандартного відхилення ($\pm SE$), оцінку міжгрупових відмінностей значень з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

Середній вік обстежених жінок з вилікуваним безпліддям групи ДРТ дорівнював $35,58 \pm 0,69$ років, групи I – $40,68 \pm 0,48$ років, групи II – $27,66 \pm 0,64$ років, вагітних групи K – $34,18 \pm 1,05$ років, групи KI – $40,15 \pm 0,61$ років, групи KII – $27,96 \pm 1,09$ років. Групи ДРТ і K, I і KI, II і KII не мали вірогідних відмінностей за віком.

Проведене дослідження виявило, що у 18-20 тижнів вагітності рівні омега-3 ПНЖК у периферичній крові обстежених жінок групи ДРТ були нижчими за аналогічні в групі K (рис. 1).

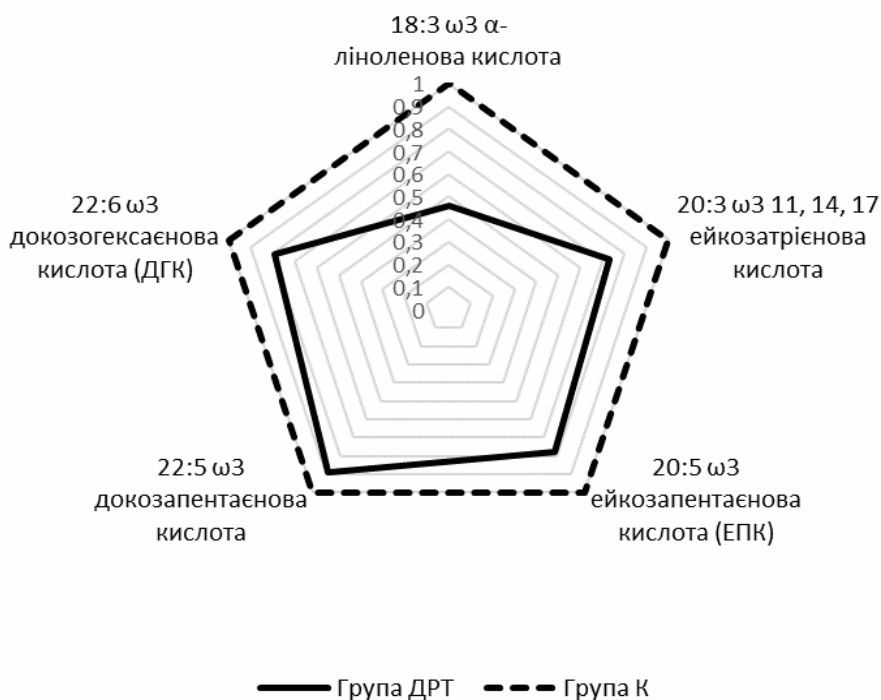


Рис. 1. Вміст омега-3 ПНЖК у периферичній крові вагітних групи ДРТ відносно аналогічних у групі K, прийнятих за одиницю

При цьому загальна сума досліджуваних омега-3 ПНЖК у периферичній крові вагітних групи ДРТ перевищувала таку у групі К у 1,28 раза – $89,46 \pm 1,31$ мг/л проти $114,77 \pm 1,99$ мг/л ($p < 0,01$).

При порівнянні рівнів омега-3 ПНЖК у вагітних контрольної групи залежно від віку було встановлено, що групи К1 і К2 відрізнялися лише за рівнем ЕПК і ДГК: у групі вагітних пізнього репродуктивного віку вони були нижчими, ніж у вагітних активного репродуктивного віку – відповідно $16,08 \pm 1,24$ мг/л проти $19,45 \pm 0,90$ мг/л ($p < 0,03$) і $63,35 \pm 2,41$ мг/л проти $68,50 \pm 1,82$ мг/л ($p < 0,02$).

Аналіз вікового розподілу вмісту в периферичній крові омега-3 ПНЖК серед жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю показав, що рівні усіх вивчаємих омега-3 ПНЖК у групі 1 порівняно з аналогічними показниками осіб групи 2 були зниженими: α -ліноленової кислоти – у 1,25 раза ($4,23 \pm 0,04$ мг/мл проти $5,30 \pm 0,05$ мг/мл, $p < 0,01$), 11, 14, 17 ейкозатрієнової кислоти – у 1,43 раза ($2,36 \pm 0,01$ мг/мл проти $3,39 \pm 0,02$ мг/мл, $p < 0,01$), ЕПК – у 1,45 раза ($11,81 \pm 0,12$ мг/мл проти $17,13 \pm 0,60$ мг/мл, $p < 0,01$), докоза-пентаєнової кислоти – у 1,21 раза ($14,94 \pm 0,12$ мг/мл проти $18,14 \pm 0,14$ мг/мл, $p < 0,01$), ДГК – у 1,36 раза ($45,60 \pm 0,42$ мг/мл проти $61,86 \pm 0,55$ мг/мл, $p < 0,01$) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівні омега-3 ПНЖК у обстежених вагітних в залежності від характеру концепції та віку, мг/л, $M \pm SE$

Група	18:3 ω 3 α -ліноленова кислота	20:3 ω 3 11, 14, 17 ейкоза-трієнова кислота	20:5 ω 3 ЕПК	22:5 ω 3 докоза- пентаєнова кислота	22:6 ω 3 ДГК
1 (n=87)	$4,23 \pm 0,04^{2,к1}$	$2,36 \pm 0,0^{2,к1}$	$11,81 \pm 0,12^{2,к1}$	$14,94 \pm 0,12^{2,к1}$	$45,60 \pm 0,42^{2,к1}$
2 (n=56)	$5,30 \pm 0,05^{1,к2}$	$3,39 \pm 0,02^{1,к2}$	$17,13 \pm 0,60^{1,к2}$	$18,14 \pm 0,14^{1,к2}$	$61,86 \pm 0,55^{1,к2}$
К1 (n=26)	$10,06 \pm 0,35$	$3,68 \pm 0,16$	$16,08 \pm 1,24^{к2}$	$17,47 \pm 0,90$	$61,47 \pm 2,32^{к2}$
К2 (n=25)	$10,17 \pm 0,26$	$3,92 \pm 0,20$	$19,45 \pm 0,90^{к1}$	$18,98 \pm 0,48$	$68,50 \pm 1,82^{к1}$
Примітка. ^{1, 2, к1, к2} – статистично значима різниця з показником групи 1, 2, К1 і К2 ($p < 0,01$).					

Серед жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю загальна сума омега-3 ПНЖК у вагітних пізнього репродуктивного віку була нижчою за аналогічний показник у вагітних активного репродуктивного віку в 1,34 раза ($p < 0,01$) – $78,94 \pm 0,72$ мг/л проти $105,81 \pm 1,01$ мг/л.

Проведене дослідження показало, що вагітні усіх вікових груп незалежно від характеру концепції потребують додаткового прийому ЕПК та ДГК. У жінок з індукованою в циклах ДРТ вагітністю порівняно з особами з природною концепцією рівні у периферичній крові усіх досліджуваних омега-3 ПНЖК є статистично значимо меншими. Найбільш потребують добавок омега-3 ПНЖК вагітні пізнього репродуктивного віку.

Адекватне споживання довголанцюгових омега-3 ПНЖК у раціоні вагітних жінок має важливе значення, особливо це стосується найбільш біологічно активних форм (ДГК та ЕПК), так як ці жирні кислоти підтримують ріст плода, особливо головного мозку та очей, а дефіцит супроводжується порушеннями зору та субоптимальним поведінковим розвитком [7, 9]. У сітківці вміст ДГК складають ~ 80 % всіх ПНЖК. 60 % сухої маси головного мозку становлять жирні кислоти, а ДГК є основною серед них омега-3 жирною кислотою [10]. Дефіцит омега-3 ПНЖК у матерів призводить до низьких рівнів ДГК у корі головного мозку потомства і впливає на здатність до навчання у моделях на тваринах. Протягом третього триместру ДГК вибірково накопичується у головному мозку з більшою швидкістю, ніж інші жирні кислоти [10].

ЕПК та ДГК необхідні насамперед для здійснення природного завершення

запального процесу (так званий дозвіл запалення), яке здійснюється за участю резолвінів та протектинів, що синтезуються з ДГК та ЕПК [3]. Вплив цих сигнальних молекул на функцію ендотелію, коагуляцію, агрегацію тромбоцитів, вазоспазм (у тому числі спіральних артерій плаценти) не тільки забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, але також є важливим для профілактики та терапії акушерських ускладнень (звичне невиношування, надлишкове збільшення маси тіла під час вагітності, преєклампсія), патологій розвитку плода (затримка внутрішньоутробного росту, макросомія, аутизм, порушення зору, алергічні захворювання) та у лікуванні післяпологової депресії [4, 6, 8, 10, 11, 14].

Висновок:

У жінок пізнього репродуктивного віку у другій половині вагітності у периферичній крові знижені рівні омега-3 ПНЖК. Це зниження більш виражено у когорті жінок з вагітністю, індукованою в циклах ДРТ, що робить доцільним застосування вказаних мікронутрієнтів для підтримки вагітності і розвитку плода як при природній, так і при штучній концепції.

Література:

1. Данілова ІС. Вміст жирних кислот у м'ясі різних видів равликів / І.С. Данілова // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2018. – № 4. – С. 168-173.
2. Коркушко О.В. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ишук. // Український медичний часопис. – 2010. – № 2(76). – С. 46-49.
3. О профилактической, лечебной и избыточной дозе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в прегравидарный период, во время беременности и кормления грудью / Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, В.Н. Серов // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 45. – С. 28–37.
4. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, С.И. Малявская // Гинекология. – 2020. – № 22 (5). – С. 61–69.
5. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты: природные источники и значение в педиатрической практике / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, И.Н. Захарова и др. // РМЖ. – 2017. – № 25 (11). – С. 836–842.
6. Diet and exercise for preeclampsia prevention in overweight and obese pregnant women: systematic review and meta-analysis / Syngelaki A., Sequeira Campos M., Roberge S., et al. // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32 (20). – P. 3495-3501.
7. Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial / Haghiac M., Yang X.H., Presley L., et al. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (9): e0137309.
8. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies / Kar S., Wong M., Rogozinska E., Thangaratnam S. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016. – Vol.198. – P.40-46.
9. Lipid-based nutrient supplements for maternal, birth, and infant developmental outcomes / Das J.K., Hoodbhoy Z., Salam R.A., et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 8(8): CD012610.
10. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia / Devarshi P.P., Grant R.W., Ikonte C.J., Hazels Mitmesser S. // Nutrients. – 2019. – Vol.11 (5). – P.1107.
11. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy / Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 11(11): CD003402.
12. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease / Abdelhamid A.S., Brown T.J., Brainard J.S., et al. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2020. – Vol. 3(3): CD003177.
13. Swanson D. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life / Swanson D., Block R., Mousa S.A. // Adv. Nutr. – 2012. – Vol. 3 (1). – P. 1–7.

14. The Precise Conceptual Framework Working Group. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map / Kinshella M.W., Omar S., Scherbinsky K., et al. // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13(2). – P. 472.

15. Nosenko O. M., Aizyatulova E. M., Aizyatulova D. R., Khancha F. O., Badiuk N. S. The role of the morphofunctional state of endometrium in the realization of reproductive function in in vitro fertilization complicated by ovarian hyperstimulation syndrome / *PharmacologyOnLine; Archives* - 2021 - vol. 3 –1780-1790.

References:

1. Danilova IS. The content of fatty acids in the meat of different species of snails. *BULLETIN of Poltava State Agrarian Academy*. 2018;4:168-173.

2. Korkushko OV, Shatilo VB, Ischuk VA. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the normalization of endothelial function and blood rheology in the pathology of the cardiovascular system. *Ukrainian Medical Journal*. 2010; 2(76):46-49.

3. Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Serov VN. About the preventive, therapeutic and excessive dose of omega-3-polyunsaturated fatty acids in the preconception period, during pregnancy and lactation. *effective pharmacotherapy*. 2014; 45: 28–37.

4. Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Malyavskaya SI. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in support of pregnancy and fetal development: dosing issues. *Gynecology*. 2020; 22 (5): 61–69. doi: 10.26442/20795696.2020.5.200423.

5. Gromova OA, Torshin IYu, Zakharova IN, Tomilova IK, Galustyan AN. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: natural sources and significance in pediatric practice. *RMJ*. 2017; 25 (11): 836–42.

6. Syngelaki A, Sequeira Campos M, Roberge S, Andrade W, Nicolaidis KH. Diet and exercise for preeclampsia prevention in overweight and obese pregnant women: systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Oct;32(20):3495-3501. doi: 10.1080/14767058.2018.1481037.

7. Haghiac M, Yang XH, Presley L, Smith S, Dettelback S, Minium J, et al. Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation Reduces Inflammation in Obese Pregnant Women: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. *PLoS One*. 2015 Sep 4;10(9):e0137309. doi: 10.1371/journal.pone.0137309.

8. Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:40-46. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.033.

9. Das JK, Hoodbhoy Z, Salam RA, Bhutta AZ, Valenzuela-Rubio NG, Weise Prinzo Z, et al. Lipid-based nutrient supplements for maternal, birth, and infant developmental outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 31;8(8):CD012610. doi: 10.1002/14651858.CD012610.pub2.

10. Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, Hazels Mitmesser S. Maternal Omega-3 Nutrition, Placental Transfer and Fetal Brain Development in Gestational Diabetes and Preeclampsia. *Nutrients*. 2019 May 18;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107.

11. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3.

12. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Feb 29;3(3):CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub5.

13. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr*. 2012 Jan; 3(1): 1–7. doi: 10.3945/an.111.000893.

14. Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, et al, The Precise Conceptual Framework Working Group. Effects of Maternal Nutritional Supplements and Dietary Interventions on Placental Complications: An Umbrella Review, Meta-Analysis and Evidence Map. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):472. doi: 10.3390/nu13020472.

15. Nosenko O. M., Aizyatulova E. M., Aizyatulova D. R., Khancha F. O., Badiuk N. S. The role of the morphofunctional state of endometrium in the realization of reproductive function in in vitro fertilization complicated by ovarian hyperstimulation syndrome / PharmacologyOnLine; Archives - 2021 - vol. 3 –1780-1790.

Робота надійшла в редакцію 21.02.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.14-089.87:159.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414024>

О. М. Прощенко, І. Б. Венцківська

АСПЕКТИ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ЖІНКИ ПІСЛЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ З ОПОРТУНІСТИЧНОЮ САЛЬПІНГЕКТОМІЄЮ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Proshchenko Olha: <https://orcid.org/0000-0002-2187-4562>

Ventskivska I.: <http://orcid.org/0000-0002-7685-5289>

Summary. Proshchenko O., Ventskivska I. **ASPECTS OF WOMEN'S PSYCHOLOGICAL ADAPTATION AFTER HYSTERECTOMY WITH OPPORTUNIST SALPINGECTOMY.** - *Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine; e-mail: proshchenko777@gmail.com.* Uterine surgery has a significant impact on the mental status of patients. Not only the severity of operational aggression becomes important, but also the possible consequences for psychosomatic status, as well as cosmetic, sexual and socio-role aspects. **The purpose:** to study the clinical and psychopathological features of women of reproductive age after hysterectomy and opportunistic salpingectomy for uterine fibroids. **Materials and methods.** 160 women of reproductive age with symptomatic uterine fibroids who underwent hysterectomy had been examined. The main group - 90 patients aged 45.9 ± 1.6 y.o. who underwent vaginal hysterectomy without appendages and laparoscopically assisted vaginal hysterectomy; the comparison group consisted of 70 patients (mean age - 45.1 ± 1.3 y.o.) with hysterectomy abdominal access. The study groups were divided into subgroups taking into account the age category (40-45 and 46-50 y.o.). The control group included 50 women of reproductive age (45.7 ± 1.3 y.o.) with asymptomatic fibroids and preserved menstrual function. The diagnostic program included pathopsychological techniques; experimental psychological research was conducted in the preoperative period, in the period of adaptation and rehabilitation for 12 months after surgery. **Results.** The clinical picture of psycho-emotional manifestations was determined by the premorbid state, the type of personality accentuation. At the preoperative stage, the following variants dominated: hypochondriac variant (35 ($38.9 \pm 8.0\%$) and 26 patients ($37.1 \pm 5.0\%$), respectively, in the main group and the comparison group); euphoric - anosognostic (28 - $31.1 \pm 6.0\%$ and 20 people - $28.5 \pm 8.0\%$, respectively). Hysterical, psychoasthenic and astheno - depressive are presented in smaller proportions. Astheno-depressive, depressive-hypochondriac with phobic traits and fears, as well as hysterical-hypochondriac variants of psychopathological disorders were most often found in the postoperative period. For individuals who have been adapted and implemented in life and in the family, the psychological side of hysterectomy did not have a significant effect on the traumatic situation. Young women (up to 45 y. o.) took uterine removal, loss of menstrual and reproductive function more acutely and associated it with loss of femininity, premature aging.

Conclusions. Psychological factors play a significant role in the process of adaptation of women after hysterectomy to their social role in the family and society, stabilization of the previous rhythm of habitual life, which significantly affects the quality of life. Good social adaptation, healthy family microclimate, absence of somatic problems create conditions for normal adaptation and a positive response to the rehabilitation program.

Key words: hysterectomy with opportunistic salpingectomy, diagnostics, psychological techniques.

Реферат. Проценко О., Венцковская И. **АСПЕКТЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ЖЕНЩИНЫ ПОСЛЕ ГИСТЕРЕКТОМИИ С ОПОРТУНИСТИЧЕСКОЙ САЛЬПИНГЕКТОМИЕЙ.** Оперативные вмешательства на матке, учитывая рост доли радикальных техник в репродуктивном возрасте, а также специфику локализации, оказывают значительное влияние на психический статус данной категории пациенток, когда важным становится не только тяжесть оперативной агрессии, но и возможные последствия для психосоматического статуса, а также такие аспекты, как косметический, сексуальный и социороловой. **Цель исследования:** изучить клинко-психопатологические особенности женщин репродуктивного возраста после гистерэктомии с оппортунистической сальпингэктомией по поводу миомы матки. **Материалы и методы.** Обследовано 160 женщин репродуктивного возраста с симптомной миомой матки, перенесших гистерэктомию. Основную группу составили 90 пациенток в возрасте $45,9 \pm 1,6$ лет, которым выполнена вагинальная гистерэктомия без дополнений и лапароскопически ассистированная вагинальная гистерэктомия; группу сравнения составили 70 пациенток с гистерэктомией, проведенной абдоминальным доступом. Скомпонованные группы были разделены на подгруппы с учетом возраста (40-45 лет и 46-50 лет). В контрольную группу вошли 50 женщин репродуктивного возраста ($45,7 \pm 1,3$ года) с бессимптомной миомой и сохраненной менструальной функцией. Диагностическая программа включала патопсихологические методики; экспериментально-психологическое исследование проводилось на предоперационном периоде, в период адаптации и реабилитации в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства. **Результаты.** Клиническая картина психоэмоциональных проявлений определялась преморбидным состоянием, типом акцентуации личности. Доминировали следующие варианты: ипохондрический вариант (35 (38,9±8.0%) и 26 пациенток (37,1±5.0%), соответственно в основной группе, эйфорически-анозогнозический (28 – 31,1 ±6.0% и 20 человек – 28,5 ±8.0%, соответственно). Истерический, психоастенический и антеро – депрессивный варианты представлены меньше. Наиболее часто в послеоперационном периоде выявляли астено-депрессивный, депрессивно-ипохондрический с фобическими чертами и страхами, а также истеро-ипохондрический варианты психопатологических расстройств. Для лиц, адаптированных и реализованных в жизни и в семье, психологическая сторона гистерэктомии не несла значимого эффекта психотравмирующей ситуации. Молодые женщины (до 45 лет) удаление матки, потерю менструальной и репродуктивной функции воспринимали более остро и ассоциировали это с потерей женственности, преждевременным старением организма. **Выводы.** Психологические факторы играют значительную роль в процессе адаптации женщины после гистерэктомии к социальной роли в семье и обществе, стабилизации предыдущего ритма привычной жизни, что влияет на качество жизни. Хорошая социальная адаптация, здоровый семейный микроклимат, отсутствие соматических проблем создают условия для нормальной адаптации и положительного ответа на реабилитационную программу.

Ключевые слова: гистерэктомия с оппортунистической сальпингэктомией, диагностика, психологические техники.

Реферат. Проценко О. М., Венцківська І. Б. **АСПЕКТИ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ЖІНКИ ПІСЛЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ З ОПОРТУНІСТИЧНОЮ САЛЬПІНГЕКТОМІЄЮ.** Оперативні втручання на матці здійснюють значимий вплив на психічний статус пацієнток. Важливим стає не тільки тяжкість оперативної агресії, але і можливі наслідки для психосоматичного статусу, а також косметичні, сексуальні та

соціоролеві аспекти. **Мета дослідження:** вивчити клініко-психопатологічні особливості у жінок репродуктивного віку після гістеректомії з опортуністичною сальпінгектомією з приводу міоми матки. **Матеріали та методи дослідження.** Проведено обстеження 160 жінок репродуктивного віку із симптомною міомою матки, які перенесли гістеректомію. Основна група - 90 пацієток у віці $45,9 \pm 1,6$ років, яким виконано вагінальну гістеректомію без додатків й лапароскопічно асистовану вагінальну гістеректомію, групу порівняння склали 70 пацієток (середній вік - $45,1 \pm 1,3$ років) із гістеректомією, проведеною абдомінальним доступом. Скомпоновані досліджувані групи були розділені на підгрупи із врахуванням вікової категорії (40-45 років та 46-50 років). У контрольну групу увійшли 50 жінок репродуктивного віку ($45,7 \pm 1,3$ років) із безсимптомною міомою та збереженою менструальною функцією. Діагностична програма включала патопсихологічні методики; експериментально-психологічного дослідження проводили на передопераційному періоді, у період адаптації та реабілітації протягом 12 місяців після оперативного втручання. **Результати.** Клінічна картина психоемоційних проявів визначалася преморбідним станом, типом акцентуації особистості. Визначення особливостей На доопераційному етапі домінували наступні варіанти: іпохондричний варіант (35 ($38,9 \pm 8.0\%$) та 26 пацієток ($37,1 \pm 5.0\%$) відповідно у основній групі та групі порівняння); ейфорично - анозогностичний (28 – $31,1 \pm 6.0\%$ та 20 осіб – $28,5 \pm 8.0\%$ відповідно). Істеричний, психоастенічний і астенодепресивний представлені у менших частках. Найбільш часто у післяопераційному періоді виявляли астено-депресивний, депресивно-іпохондричний з фобічними рисами та страхами, а також істеро - іпохондричний варіанти психопатологічних розладів. Для осіб, які були адаптовані і реалізовані у житті та у сім'ї, психологічна сторона гістеректомії не несла значимого ефекту психотравмуючої ситуації. Молоді жінки (до 45 років) видалення матки, втрату менструальної та репродуктивної функції сприймали більш гостро та асоціювали це з втратою жіночності, передчасним старінням організму. **Висновки.** Психологічні фактори відіграють значну роль у процесі адаптації жінки після гістеректомії до своєї соціальної ролі в сім'ї та суспільстві, стабілізації попереднього ритму звиклого життя, що вагомо впливає на якість життя. Хороша соціальна адаптація, здоровий сімейний мікроклімат, відсутність соматичних проблем створюють умови для нормальної адаптації та позитивної відповіді на реабілітаційну програму.

Ключові слова: гістеректомія з опортуністичною сальпінгектомією, діагностика, психологічні техніки.

Актуальність. Сьогодні від 30 до 52 % всіх гістеректомій виконується з приводу міоми матки [1,2]. Будь-яке оперативне втручання впливає на параметри якості життя жінок, проте у випадку втрати репродуктивного органу, це сприймається як зміна жіночої ідентичності. Ще в минулому столітті дане питання висвітлювалось Д. Річардсом у дослідженні: "Постгістеректомічний синдром"[3]. Встановлено, щопсихічні порушення непсихотичного характеру зустрічаються у таких жінок досить часто – до 28,0% випадків. Реакція особистості на оперативне втручання залежить від віку, власне відношення пацієнтки до хвороби, сприйняття необхідності оперативного лікування та пов'язаних із цим можливих життєвих обмежень, відношення до хвороби її близького оточення; суто клінічних аспектів – преморбідного стану, використання різних оперативних доступів, різних видів анестезіологічного забезпечення, тривалості перебування в стаціонарі, тощо [4, 5, 6]. Адже визначення типу ставлення до хвороби є передумовою успішного лікування. За О. Р. Лурія: "...внутрішня картина хвороби – те, що відчуває і зазнає хворий, уся маса його відчуттів, а не лише хворобливих. Його загальне самопочуття, самоспостереження, його уявлення про свою хворобу, все те, що пов'язано для хворого з його візитом до лікаря..." [7]. Тобто дане поняття включає знання про хворобу, яка усвідомлюється особистістю, а також розуміння ролі та впливу хвороби на соціальне функціонування, емоційні й поведінкові реакції, пов'язані з хворобою, можливості адаптивної чи дезадаптивної поведінки хворого сьогодні чи в майбутньому. Враховуючи стабільно високу частоту гістеректомій при міомі матки у репродуктивному віці як в Україні, так і в країнах Європи,

Сполучених Штатах Америки, Канаді, питання психологічної адаптації, реабілітації в післяопераційному періоді не втрачають своєї актуальності.

Метою дослідження стало вивчення клініко-психопатологічних особливостей у жінок репродуктивного віку після гістеректомії з опортуністичною сальпінгектомією з приводу міоми матки.

Матеріали та методи. На базі гінекологічного відділення КНП "Перинатального центру м.Києва" в період з 2015 по 2020 рр нами проведено обстеження 160 жінок репродуктивного віку, із симптомною міомою матки, які перенесли гістеректомію. У основну групу увійшли 90 пацієнок у віці $45,9 \pm 1,6$ років, яким виконано вагінальну гістеректомію без додатків талапароскопічноасистовану вагінальну гістеректомію, групу порівняння склали 70 пацієнок із гістеректомією, проведеною абдомінальним доступом, середній вік яких $45,1 \pm 1,3$ років. Контрольну групу сформували 50 жінок репродуктивного віку із безсимптомною міомою ($44,8 \pm 1,3$ років). Критеріями виключення були: оваріектомія, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка соматична патологія, відмова пацієнок від участі у дослідженні. Матеріали та методи передбачали анкетування, елементи експериментально-психологічного дослідження, патопсихологічні методики-стандартизований багатофакторний метод дослідження особистості, тест флустративної толерантності Розенцвейга. Обстеження проводили на доопераційному періоді, у ранньому післяопераційному періоді, протягом 12 місяців після оперативного втручання. Дані динамічного моніторингу за пацієнтками були введені у створену в пакеті Microsoft Office Excel базу, а їх статистична обробка, та графічне представлення отриманих даних здійснювалися із застосуванням пакету програм для статистичного аналізу STATISTICA v. 10 і за допомогою прикладної програми Microsoft Office Excel.

Обговорення результатів дослідження. У цілому відношення до власного захворювання є важливою характеристикою самосвідомості жінок і має суттєвий вплив на клінічні прояви, перебіг і післяопераційний прогноз. Залежно від реакції особистості на хворобу визначають такі варіанти відношення до хвороби: астенодепресивний, психоастенічний, іпохондричний, істеричний, ейфорично-анозогнозичний, на що ми і спирались, проводячи дослідження [3]. Основна риса в іпохондричному варіанті – надмірна зосередженість на суб'єктивних хворобливих відчуттях, прагнення постійно розповідати про них оточуючим. Такі пацієнтки скаржаться на недоброякісні лікування і догляд, дуже хворобливо переживають навіть незначні побічні дії лікування. Натяки на перебільшення ними тяжкості власного стану викликають гнів і потік скарг. Характерним є перебільшення справжніх і пошук неіснуючих хвороб і страждань, поєднання бажання лікуватися і невіри в успіх, страху шкоди та болючості процедур. Ейфорично-анозогнозичному варіанту властиві – неувага, байдужість до свого здоров'я, заперечення хвороби. Пацієнти розглядають симптоми як прояви несерйозної хвороби. У зв'язку з цим нерідко характерні відмова від обстеження та лікування, невиконання лікарських призначень. Анозогностичне ставлення до хвороби може бути проявом психологічного захисту при переживанні почуття провини, тоді хвороба переживається як певне полегшення душевних страждань, її симптоми ігноруються, оскільки при лікуванні почуття провини посилюється. При істеричному варіанті все оцінюється з перебільшенням. Пацієнтки потребують до себе підвищеної уваги, звинувачують оточуючих в нерозумінні, недостатньому співчутті до їх страждань. Для них властива надемоційність, надання хворобі значення надзвичайності, відчуття особливого страждання. Для психоастенічного варіанту характерне очікування негативних наслідків, пошук ознак хвороби у близькому оточенні, співставлення думки різних спеціалістів. Астенодепресивному варіанту властива емоційна нестійкість, відчуття безнадії, занепокоєння щодо несприятливого перебігу хвороби, можливих ускладнень неефективності і навіть небезпеки лікування. Для жінок з істеричним типом особливо характерними була вираженість та яскравість психопатологічної симптоматики, претензійність, демонстративність та артистизм при появі вегетативних пароксизмів, що посилювалися погіршенням соматичного стану після гістеректомії, а також дією інших психотравмуючих факторів. Слід вказати на тривожність, і як наслідок, зниження активності, пригніченість, депресивний стан. Окрім поведінкових особливостей, присутні соматичні симптоми: зниження концентрації уваги, порушення сну, швидка стомлюваність.

Такі пацієнти потребують «материнського» підходу. Цій когорті пацієнтів важливо докладно пояснювати стратегію лікування так, щоб вони зрозуміли необхідність і відносну безпечність усіх втручань, потрібно детально пояснювати, чого слід очікувати після операції. Ця завбачливість заспокоїть пацієнта і допоможе знизити поріг чутливості до болю. Слід прямо питати у пацієнта, що його турбує, якщо пацієнт виглядає стривоженим, і дати йому час пояснити свої відчуття та обговорити їх [8].

Враховуючи вище вказане, нами проведено визначення особливостей особистості, розпочинаючи ще із доопераційного етапу (діаграма 1). Найбільш поширеними виявились іпохондричний варіант (35 осіб (38,9±8.0%) у основній групі та 26 пацієток (37,1±5.0%) - у групі порівняння), та ейфорично-анозогнозичний (28 – 31,1 ±6.0%, та 20 осіб – 28,5 ±8.0%, відповідно).

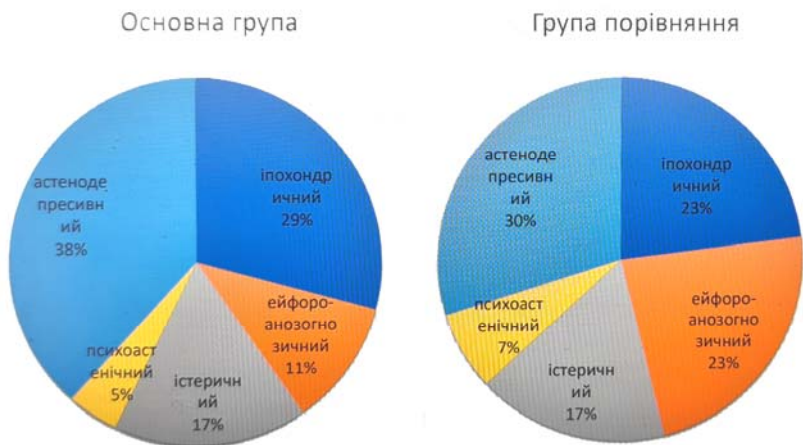


Діаграма 1. Визначення особливостей особистості на доопераційному етапі

Істеричний (12-13,3±6.0% та 9 – 12,9±4.0% відповідно по групах), психоастенічний (8 (8,9±4.0%) та 7 (10,0±7.0%) відповідно) і астенодепресивний (в межах 7(7,8±7.0%) та 8 (11,4±5.0%)) представлені у менших частках. Як видно з поданої діаграми, описані варіанти представлено практично у однакових частках у обох групах - основній групі (вагінальна гістеректомія та лапароскопічно асистована вагінальна гістеректомія) та групі порівняння (абдомінальна гістеректомія).

У післяопераційному періоді риси особистості домінували дещо в інших варіантах (діаграма 2). Так, за результатами анкетування найбільш часто виявлялись астенодепресивний варіант (34-37,8±8.0% та 30 – 42,6±9.0% відповідно у основній та групі порівняння). Для таких пацієток характерним були скарги на диссомнію, стійкі цефалгії, відчуття втоми, дратівливість, втрату цікавості до життя, пасивність, конфліктність, нервозність, особливо у пацієток перименопаузального віку. Що підтверджує залучення у процес формування цього стану прогресуючого зниження стероїдогенезу яєчниками внаслідок порушення гемодинаміки малого тазу після гістеректомії з опортуністичною сальпінгектомією та порушення кровопостачання яєчникової тканини.

Слід відмітити, що при поєднаних сімейних негараздах або службових конфліктах частіше спостерігали астено-депресивні стани з домінуванням астеничної симптоматики у 30 випадках (42,6 ±8.0%) у групі порівняння проти 34 (37,8 ±7.0%) - у основній групі. Проте експериментально-психологічний аналіз дозволив говорити і про наявність афективної симптоматики у даній категорії пацієток - 11 (15,7 ±7.0%) спостережень та у 8 (11,4 ±6.0%) випадків - замаскованої депресії, асоційованої із соматикою – серцебиття, кардіалгії, вегетативні розлади. Іпохондричний варіант з фобічними рисами був встановлений у 26 осіб (28,9±8.0%) основної групи та 23 (32,9±7.0%) у групі порівняння, та проявлявся перебільшеними побоюваннями виникнення ускладнень, апатією до своєї сім'ї та соціальної ролі, невпевненості в тому, що порушені функції організму відновляться.



Діаграма 2. Визначення особливостей особистості в післяопераційному етапі

За даним анкетування встановлено надмірну схвильованість щодо можливого неприємного сприйняття їх оточуючими. Жінки відчували страх бути тягарем для родини. А цей же варіант, але із переважанням істеричних рис, встановлено у 15 жінок ($16,7 \pm 4.0\%$) в основній групі та у 17 ($24,3 \pm 7.0\%$) – у групі порівняння, він характеризувався постійним невдоволенням результатами операції, умовами перебування, увагою персоналу, рідних. У них частіше фіксували такі соматичні прояви як атонія кишківника, сечового міхура, у ранньому післяопераційному періоді; та атипові суб'єктивні відчуття (свербіж, печія) у ділянці малого тазу, диспареунія, особливо у віковій категорії до 45 років, у віддаленому післяопераційному періоді. Для цих жінок особливо характерними була вираженість та яскравість психопатологічної симптоматики, що посилювалися погіршенням соматичного стану після гістеректомії, а також дією інших психотравмуючих факторів. Стратегія поведінки: поради на кшталт «просто не думайте про це» не працюють. Іпохондричного пацієнта потрібно навчити релаксації, навчити довіряти своєму тілу, сприймати його позитивно, надати впевненості у мінливості дискомфортного стану.

Ейфорично-анозогнозичному варіант із притаманною байдужістю до свого здоров'я виявлено у 11 осіб ($11,1 \pm 4.0\%$) основної групи та 23 ($32,9 \pm 6.0\%$) у групі порівняння ($p < 0,05$). Жінки із анозогнозичним типом відношення до хвороби не вважали можливі наслідки оперативного лікування катастрофічними. Проте відмінними для жінок із пасивними проявами ставлення до процесу лікування є наявність тривожного типу реагування, який характеризується інтрапсихічною спрямованістю. Стратегія поведінки з такими пацієнтами полягає у виявленні попереджень щодо її стану, а згодом допомоги у їх нівелюванні шляхом роз'яснення причин, перебігу та ймовірних результатів, керуючись професійними твердженнями із наведенням конкретних статистичних даних.

Отже психосоматичні та психоемоційні реакції тісно пов'язані як із клінічною картиною міом, яскравістю її проявів, тривалістю її існування, небажаними обмеженнями, які несе гістеректомія, – зміна фізичної повноцінності та зовнішності, зміна становища в сім'ї та суспільної ролі, життєвими обмеженнями, пов'язаними з реабілітаційним періодом, необхідністю відновлюючого періоду із медикаментозною підтримкою. Реакція у жінок у післяопераційному періоді проявлялась зміною у соціальній поведінці, взаємовідносинах з родиною, посилюючи дезадаптацію.

Тому, у даному дослідженні було додатково розглянуто певний блок психотравмуючих факторів, які, на нашу думку, посилювали несприятливий преморбідний психологічний статус пацієнток. Серед них вік жінок, несприятливий мікроклімат у сім'ї і на роботі. Вивчення сімейного положення соціальної ролі жінки у суспільстві продемонструвало, що для осіб, які були адаптовані і реалізовані у житті (кар'єрний успіх, професійна реалізація) та у сім'ї (підтримка чоловіка, здоров'я близьких, реалізована репродуктивна функція), психологічна сторона гістеректомії не несла значимого

ефектупсихотравмуючої ситуації. Отримані аналітичні дані продемонстрували, що 63 пацієнтки (39,4±9.0%) були без підтримки чоловіка, (44(27,5 ±8.0%) розлучених жінок, 8 (5,0 ±5.0%) - одинокі (смерть чоловіка), 11 (6,9±3.0%) - не були одружені) без суттєвих відмінностей по групах. При аналізі соціального статусу встановлено досить високий освітній рівень (вища освіта була у 65 жінок - 40,6±8.0% спостережень), значима частина жінок (95 пацієнток - 59,4±11.0%) на момент проведення дослідження не працювали. Слід відмітити відмінності особистісних реакцій на клінічну ситуацію та радикальне оперативне лікування із врахуванням вікової категорії, що продемонстрували молоді жінки (до 44 років), у яких видалення матки, втрата менструальної та репродуктивної функції сприймалися більш гостро та асоціювалися з втратою жіночності, передчасним старінням організму. Перш за все, це та категорія жінок, де була вказівка на зниження репродуктивного потенціалу та безпліддя, які сприймали факт гістеректомії як особисту неповноцінність, інвалідизацію, тяжку життєву кризу, що стало причиною психопатологічних реакцій з розвитком у подальшому психологічної дезадаптації післяопераційному періоді.

Таким чином, розподіл формування реакції на оперативне лікування представлений у двох основних варіантах: 1. Жінки з досить високою вірогідністю змін особистісних рис у процесі післяопераційного перебігу із формуванням гармонічного, ергопатичного або анозогнозичного, яким був властивий вузький вибір засобів компенсації внутрішнього дискомфорту й високою заперечливістю негативної дійсності. 2. Жінки із вираженими преморбідними особистісними особливостями та стійкими афективними реакціями. Низька фрустраційна толерантність викликала нездатність захисних механізмів, що проявлялося внутрішнім дискомфортом та перенапруженням захисних систем. У таких жінок тип відношення кваліфікувався як дезадаптивне ставлення із регресивним видом захисного реагування. Власне характеристика психотравмуючих факторів як провідного механізму діагностованих у післяопераційному періоді пограничних психічних порушень, повинна визначати сумісну лікувальну тактику акушер-гінеколога та психолога, а також застосування психотерапевтичних технік у реабілітаційній програмі. Психотерапія після гістеректомії може включати раціональну психотерапію, ерготерапію, когнітивну та позитивну корекцію психологічними техніками, індивідуальний підхід до формування зміни відношення жінки до проблеми, а також корекцію неадекватних реакцій та форм поведінки. Оптимізація реабілітаційної терапії долученням психотерапевтичних технік, спрямованих на покращення суб'єктивного самопочуття та соціального функціонування, забезпечення достатнього рівня адаптації в сім'ї та на роботі, аутогенне тренування та арттерапія сприятиме редукції невротичних проявів.

Перспективною подальших досліджень даної тематики є ідентифікація структура особистості й можливих факторів психотравматизації на доопераційному етапі та створення на цій основі системи заходів медико-психологічної допомоги в рамках реабілітаційної програми у комбінації із гормональною терапією естрадіолом, так як генезом цих проявів також є гормональний дисбаланс у результаті пошкоджуючого впливу гістеректомії з опортуністичною сальпінгектомією на кровопостачання гонад та, як наслідок, зниження продукції стероїдних гормонів.

Висновки. Головною передумовою виникнення реактивних станів є преморбідний невротичний статус – наявність особливих особистісних рис та комплекс психотравмуючих факторів. Як психотравмуючий чинник при цьому виступає не тільки сам факт хірургічної агресії, але і обумовлена ним зміна сприйняття свого тіла, порушення багатьох життєвих потреб, реалізації життєвих програм різного ступеню вираженості. Жінкам притаманні неадаптивні комбінації персоніологічних рис та дезадаптивне ставлення до захворювання, що стало предиктором розвитку в них психопатологічних станів. Проведене дослідження демонструє відсутність статистично значущої різниці впливу оперативних доступів на психосоматичні та психоемоційні реакції пацієнток на гістеректомію, щ не мають генезоспецифічності та можуть розглядатися як загальні мішені медико-психологічного втручання, характерні для даного контингенту. Проте менш виражена хірургічна агресія та збереження анатомічної архітектоники тазового дна, відсутність візуально значимих косметичних дефектів та менша частка урологічних і сексуальних порушень у випадку

вагінальної гістеректомії обумовили збереження нормальних параметрів якості життя та їх швидке відновлення.

Лікування після гістеректомії повинно бути синдромально-орієнтованим. Вагомою є роль психотравмуючих факторів (соціальний та сімейний мікроклімат, реалізація репродуктивної функції та вік пацієнтки) як у процесі адаптації жінки після гістеректомії до своєї соціальної ролі в сім'ї та суспільстві, так і для стабілізації попереднього ритму життя. Власне хороша соціальна адаптація, здоровий сімейний мікроклімат, відсутність соматичних проблем створюють умови для нормальної адаптації та позитивної відповіді на реабілітаційну програму.

Література/References

1. Howard JW, Jones HW, Wentz AC. *Novak's textbook of gynecology*. Baltimore: Williams & Wilkins, 2017. 919 p..
2. Rate, type, and cost of invasive interventions for uterine myomas in Germany, France, and England. Fernandez H I J Minim Invasive Gynecol. 2009 Jan-Feb;16(1):40-6.
3. A post-hysterectomy syndrome. D. H. Richards Published: October 26, 1974 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)92074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)92074-1), V. 304, Issue 7887, P. 983-985,
4. Makris N., Vomvolaki E., Partsinevelos G. et al. The effect on hysterectomy on sexuality and psychological changes. *The European Journal on Contraception and Reproductive Health Care*. March 2006;11(1):23–27
5. Голубенко М. Ю. Психоемоційні ефекти “відкритої” і лапароскопічної гістеректомії / М. Ю. Голубенко // *Одес. мед. журнал.* – 2001. - № 1(63). – С. 94-97 [Golubenko M. Yu. Psycho-emotional effects of "open" and laparoscopic hysterectomy / M. Yu. Golubenko // *Odessa Med. J.* - 2001. - № 1 (63). - P. 94-97].
6. Дронова В.Л Психологічний стан пацієнток у до- та післяопераційному періодах з гінекологічною та хірургічною патологією, методи його визначення (літературний огляд праць) / В.І.Дронов, Р.С.Теслюк // *Перинатология и педиатрия*. 2017. - № 1(69). – С.65-69 [Dronova VL Psychological condition of patients in the pre- and postoperative periods with gynecological and surgical pathology, methods of its determination (literature review) / VI Dronov, RS Teslyuk // *Perinatology and Pediatrics*. 2017. - № 1 (69). - P.65-69].
7. Абдряхімова Ц. Б. Тип ставлення до хвороби в генезі непсихотичних психічних розладів у осіб з частковою втратою зору травматичного генезу / Ц. Б. Абдряхімова // *Психічне здоров'я*. 2013. – № 2 (39). – С. 93–98 [Abdryakhimova CB Type of attitude to the disease in the genesis of non-psychotic mental disorders in persons with partial loss of vision of traumatic origin / CB Abdryakhimova // *Mental health*. 2013. - № 2 (39). - P. 93–98]
8. Фролова Ю. Г. Психосоматика и психология здоровья: Учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / Ю.Г. Фролова. – Минск.: ЕГУ, 2003. – 172 с. [Frolova Yu. G. Psychosomatics and health psychology: Proc. allowance. 2nd ed., revised. and additional / Yu.G. Frolova. -Minsk.: Europ. Human. University, 2003. - 172 p.]

Робота надійшла в редакцію 16.02.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. І. Юдин, Хоай Нам Нгуєн

ВПЛИВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СУДИН НА ПЕРЕБІГ КОМОРБІДНОЇ З ХРОНІЧНИМ ГЕМОРОЄМ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ

Донецький національний медичний університет

Юдин Олег Іванович /Yudin Oleh Ivanovich; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5032-698X>
Нгуєн Хоай Нам/Nguyen H.N.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7832-2462>

Summary. Yudin O. I., Nguyen H. N. **INFLUENCE OF VESSEL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ON THE COURSE OF VARICOSE DISEASE COMORBID WITH CHRONIC HEMORRHOIS.** - *Donetsk National Medical University; e-mail: tatyana.torak@gmail.com.* **The aim:** to study the nature of varicose veins disease (VVD), comorbid with chronic hemorrhoids (CH), assess the pathogenetic role of vascular endothelial dysfunction and determine the factors that may clarify the prognosis. 259 patients, 71 (27.4%) men and 188 (72.6%) women, aged 54.9 ± 1.16 and 49.3 ± 0.57 y.o. (the difference is significant; $t = 4.75$, $p < 0.001$) have been examined. The ratio of the frequency of lesions of the great and small subcutaneous veins was 4: 1. In the group of men this ratio was 13: 1, in women - 3: 1 ($\chi^2 = 12,76$, $p < 0,001$). The frequency of C2, C3, C4, C5 and C6 classes of venous insufficiency in all patients with VVD was 10.4%, 12.0%, 37.1%, 17.0% and 23.6%, respectively. There was a close clinical and pathogenetic relationships with the presence of comorbid CH in VVD patients. Thus, VVD affects the severity of hemorrhoids ($D = 5.31$, $p = 0.002$), and that, in turn, determines the class of venous insufficiency ($D = 7.81$, $p < 0.001$). If without CH the CEAP index was 4.17 ± 0.096 points, with CH it was 4.54 ± 0.128 points ($t = 2.31$, $p = 0.021$). One-way analysis of variance showed that the content of VEGF in the blood depended on the patients' sex ($D = 1.41$, $p = 0.034$), although the average values of this EFD in men and women differed little, respectively, 83.4 ± 4.23 pg / ml and 82.2 ± 2.99 pg / ml ($t = 0.23$, $p = 0.816$). VEGF ($D = 1.38$, $p = 0.049$), ET1 ($D = 3.18$, $p = 0.002$) and CH ($D = 1.98$, $p =$) are closely related to the class of venous insufficiency, and with the DV parameter - only VEGF ($D = 1.85$, $p = 0.048$). Concomitant atherosclerosis of the legs vessels, diseases of the digestive and respiratory systems affect the level of VEGF (respectively $D = 1.90$, $p < 0.001$, $D = 1.40$, $p = 0.036$, $D = 1.51$, $p = 0.015$), the concentration ET1 - the presence of patients with hypertension and diseases of the musculoskeletal system ($D = 2.45$, $p = 0.005$ and $D = 2.13$, $p = 0.034$), the content of thromboxanemia - concomitant chronic kidney disease ($D = 2.15$, $p = 0.001$), on the indicator of prostacyclinemia - thyroid disease ($D = 1.64$, $p = 0.012$). VEGF ($r = + 0.422$, $p < 0.001$) and ET1 ($r = + 0.234$, $p = 0.001$) parameters directly correlate with the class of venous insufficiency. Based on the performed variation, variance and correlation analysis, it was found that the indicator in the blood $ET1 > 7$ pg / ml is recommended to take into account to predict severe VVD (PPV = 71.4%).

Key words: chronic hemorrhoids, varicose veins, vascular endothelial function.

Реферат. Юдин О. І., Нгуєн Хоай Нам. **ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ СОСУДОВ НА ТЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОРОЕОМ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ.** Цель - изучить характер течения варикозной болезни, коморбидной с хроническим геморроем, оценить патогенетическую роль нарушений эндотелиальной функции сосудов и определить прогностические факторы заболевания. Обследовано 259 пациентов: 71 (27,4%) мужчин и 188 (72,6%) женщин,

середній вік $54,9 \pm 1,16$ і $49,3 \pm 0,57$ років, відповідно (різниця достовірна; $t=4,75$, $p<0,001$). Соотношение частоти поразення великої і малої підшкірних вен складало 4:1. Якщо в групі чоловіків така пропорція складала 13:1, то у жінок – 3:1 ($\tau_2 = 12,76$, $p<0,001$). Частота С2, С3, С4, С5 і С6 класів венозної недостатності у всіх хворих ВБ відповідно була 10,4%, 12,0%, 37,1%, 17,0% і 23,6%. Встановлені тісні клініко-патогенетичні зв'язки у хворих ВБ з наявністю коморбідного ХГ. ВХ впливає на ступінь тяжкості геморойдальної хвороби ($D=5,31$, $p=0,002$), а та, у свою чергу, визначає клас венозної недостатності ($D=7,81$, $p<0,001$). Якщо без ХГ показник СЕАР склав $4,17 \pm 0,096$ балів, то з ХГ – $4,54 \pm 0,128$ балів ($t=2,31$, $p=0,021$). Як показав однофакторний дисперсійний аналіз, на вміст у крові VEGF впливає стать хворих ($D=1,41$, $p=0,034$), хоча середні значення цього показника ЕФС у чоловіків і жінок мало відрізнялися між собою, відповідно складаючи $83,4 \pm 4,23$ пг/мл і $82,2 \pm 2,99$ пг/мл ($t=0,23$, $p=0,816$). З класом венозної недостатності тісно пов'язані показники VEGF ($D=1,38$, $p=0,049$), ET1 ($D=3,18$, $p=0,002$) і HC ($D=1,98$, $p=0,015$), а з параметром DV – тільки VEGF ($D=1,85$, $p=0,048$). Супутні ВХ атеросклероз судин ніг, хвороби травлення та дихання впливають на рівень VEGF (відповідно $D=1,90$, $p<0,001$, $D=1,40$, $p=0,036$, $D=1,51$, $p=0,015$), на концентрацію ET1 – наявність у хворих артеріальної гіпертензії й захворювань системи опори та руху ($D=2,45$, $p=0,005$ і $D=2,13$, $p=0,034$), на концентрацію ET1 – наявність у хворих артеріальної гіпертензії і захворювань системи опори та руху ($D=2,45$, $p=0,005$ і $D=2,13$, $p=0,034$), на наявність тромбоксемії – супутня хронічна хвороба нирок ($D=2,15$, $p=0,001$), показник простациклінемії – хвороби щитоподібної залози ($D=1,64$, $p=0,012$). З класом венозної недостатності прямо корелюють параметри VEGF ($r=+0,422$, $p<0,001$) і ET1 ($r=+0,234$, $p=0,001$). На основі виконаного варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізу встановлено, що показник в крові $ET1 > 7$ пг/мл рекомендується враховувати для прогнозування важкого перебігу ВБ (PPV=71,4%).

Ключові слова: хронічний геморой, варикозна хвороба, ендотеліальна функція судин.

Реферат. Юдин О. І., Нгуєн Хоай Нам. **ВПЛИВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СУДИН НА ПЕРЕБІГ КОМОРИДНОЇ З ХРОНІЧНИМ ГЕМОРОЄМ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ.** Метою представленої роботи було вивчення характеру перебігу варикозної хвороби, коморбідної з хронічним гемороем, оцінка патогенетичної ролі порушень ендотеліальної функції судин та визначення чинників, що визначають прогноз захворювання. Група хворих на ВХ складалася з 259 людей віком від 30 до 70 років, серед яких було 71 (27,4%) чоловік та 188 (72,6%) жінок відповідно віком $54,9 \pm 1,16$ років та $49,3 \pm 0,57$ років (різниця достовірна; $t = 4,75$, $p < 0,001$). Співвідношення частоти ураження великої та малої підшкірних вен складало 4:1. Якщо в групі чоловіків така пропорція складала 13:1, то у жінок – 3:1 ($\chi^2 = 12,76$, $p < 0,001$). Частота С2, С3, С4, С5 та С6 класів венозної недостатності у всіх хворих на ВХ відповідно була 10,4%, 12,0%, 37,1%, 17,0% та 23,6%. У хворих на ВХ існують тісні клініко-патогенетичні зв'язки з наявністю коморбідного ХГ. Так, ВХ впливає на ступінь тяжкості геморойдальної хвороби ($D=5,31$, $p=0,002$), а та, у свою чергу, визначає клас венозної недостатності ($D=7,81$, $p<0,001$). Якщо без ХГ показник СЕАР склав $4,17 \pm 0,096$ балів, то з ХГ – $4,54 \pm 0,128$ балів ($t=2,31$, $p=0,021$).

Як показав однофакторний дисперсійний аналіз, на вміст у крові VEGF впливає стать хворих ($D=1,41$, $p=0,034$), хоча середні значення цього показника ЕФС у чоловіків і жінок мало відрізнялися між собою, відповідно складаючи $83,4 \pm 4,23$ пг/мл і $82,2 \pm 2,99$ пг/мл ($t=0,23$, $p=0,816$). З класом венозної недостатності тісно пов'язані (табл. 5) показники VEGF ($D=1,38$, $p=0,049$), ET1 ($D=3,18$, $p=0,002$) і HC ($D=1,98$, $p=0,015$), а з параметром DV – тільки VEGF ($D=1,85$, $p=0,048$). Супутні ВХ атеросклероз судин ніг, хвороби систем травлення та дихання впливають на рівень VEGF (відповідно $D=1,90$, $p<0,001$, $D=1,40$, $p=0,036$, $D=1,51$, $p=0,015$), на концентрацію ET1 – наявність у хворих артеріальної гіпертензії й захворювань системи опори та руху ($D=2,45$, $p=0,005$ і $D=2,13$, $p=0,034$), на вміст тромбоксемії – супутня хронічна хвороба нирок ($D=2,15$, $p=0,001$), на показник простациклінемії – хвороби щитоподібної залози ($D=1,64$, $p=0,012$). З класом венозної

недостатності прямо корелюють параметри VEGF ($r=+0,422$, $p<0,001$) і ET1 ($r=+0,234$, $p=0,001$). На підставі виконаного варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізу встановлено, що показник у крові ET1 >7 пг/мл рекомендується враховувати для прогнозування тяжкого перебігу ВХ (PPV=71,4%).

Ключові слова: хронічний гемороїд, варикозна хвороба, ендотеліальна функція судин.

Варикозні розширення гемороїдальних вен і вен нижніх кінцівок демонструють взаємовплив на клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань. У спільності ланок патогенезу хронічного геморою (ХГ) та варикозної хвороби (ВХ) певна роль відводиться змінам у венозній стінці системи рівнів оксиду азоту, С-реактивного протеїну, молекул клітинної адгезії, різних ізоформ оксидазотної синтетази і прозапальних цитокінів [1,2].

Встановлено, що ХГ і ВХ можуть викликати системні вазоасоційовані запальні ефекти в тканинах, які визначаються високим вмістом молекул клітинної адгезії та рівня потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 (ЕТ1), особливо у випадках ускладнень захворювання [3,4]. Ендотеліальна дисфункція судин (ЕДС) є одним зі складових компонентів патогенетичних побудов ХГ і ВХ та може бути предиктором поширення тромботичних процесів у венах у таких хворих [5].

Відомо, що тромботичні ускладнення хірургічних методів лікування ХГ і ВХ тісно пов'язані з ЕДС, хоча при цьому відзначається й певна роль механічного пошкодження ендотелію [6].

Мета роботи - вивчити характер перебігу варикозної хвороби, коморбидної з хронічним гемороєм, оцінити патогенетичну роль порушень ендотеліальної функції судин, визначити чинники, що визначають прогноз захворювання.

Матеріал та методи. Хворі, яких обстежували, знаходились у Донецькому Інституті невідкладної та відновної хірургії імені В.К.Гусака НАМН України, у Донецькому обласному клінічному територіальному медичному об'єднанні, у хірургічних відділеннях міста Дружківки та міста Краматорська Донецької області.

Група хворих на ВХ складалася з 259 людей віком від 30 до 70 років, серед яких було 71 (27,4%) чоловік та 188 (72,6%) жінок відповідно віком $54,9 \pm 1,16$ років та $49,3 \pm 0,57$ років (різниця достовірна; $t = 4,75$, $p < 0,001$). Співвідношення частоти ураження великої та малої підшкірних вен склало 4: 1. Якщо в групі чоловіків така пропорція склала 13: 1, то у жінок – 3: 1 ($\chi^2 = 12,76$, $p < 0,001$). Частота С2, С3, С4, С5 та С6 класів венозної недостатності в усіх хворих на ВХ відповідно була 10,4%, 12,0%, 37,1%, 17,0% та 23,6%. Класи С2 та С3 в групах чоловіків відсутні, С4, С5 та С6 констатовані в 31 (43,7%), 11 (15,5%) та 29 (40,9%) пацієнтів (рис. 2.6), а у жінок – відповідно у 27 (14,4%), 31 (16,5%), 65 (34,6%), 33 (17,6%) та 32 (17,0%) випадках ($\chi^2 = 67,15$, $p < 0,001$). С5 та С6 класи констатовано у 56,3% від числа чоловіків та 34,6% жінок ($\chi^2 = 10,32$, $p = 0,002$). При цьому середній показник венозної недостатності в групі чоловіків і жінок складав $5,0 \pm 0,11$ бала і $4,1 \pm 0,09$ бала ($t = 5,51$, $p < 0,001$). Таким чином, перебіг ВХ (як і зрештою ХГ) у чоловіків був більш тяжким.

Багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлксона-Рао демонстрував вплив класу венозної недостатності під час ВХ на характер інтегральної супутньої патології (WR=4,45, $p<0,001$). За даними аналізу Брауна-Форсайта, вік хворих на ВХ впливає на показник СЕАР (BF=10,12, $p<0,001$), а, як свідчить непараметричний критерій кореляції Кендала, з віком таких пацієнтів прямо співвідносяться параметри класу ВХ ($\tau=+0,128$, $p=0,002$) і DV ($\tau=+0,426$, $p<0,001$). Із супутніх патологій на перебіг ВХ не впливають тільки наявність хронічної хвороби нирок і хвороби щитоподібної залози, із захворюваннями системи травлення лише пов'язані розміри уражень вени (BF=2,23, $p=0,048$), а з хронічними гепатитами зворотно корелює клас венозної недостатності ($\tau=-0,090$, $p=0,031$).

Найбільше з венозною патологією нижніх кінцівок пов'язаний супутній цукровий діабет 2-го типу, який демонструє прямі дисперсійно-кореляційні зв'язки з класом ВХ (BF=10,40, $p<0,001$; $\tau=+0,305$, $p<0,001$) і з показниками DV (BF=2,70, $p=0,019$; $\tau=+0,158$, $p=0,021$). На

нашу думку, наявність у хворих на ВХ супутнього цукрового діабету є фактором ризику тяжкого перебігу венозної недостатності (PPV=82,1%) (табл. 1).

Таблиця 1

Достовірність дисперсійно-кореляційних зв'язків ступеня тяжкості ВХ із супутньою патологією

Нозології	Характер зв'язку			
	вплив на ВХ (р BF)		Кореляція з ВХ (р τ)	
	СЕАР	DV	СЕАР	DV
Атеросклероз судин ніг	<0,001	0,347	<0,001	0,003
Ішемічна хвороба серця	<0,001	0,393	<0,001	0,043
Артеріальна гіпертензія	<0,001	0,449	<0,001	0,058
Цукровий діабет	<0,001	0,019	<0,001	0,021
Хвороби системи опори та руху	<0,001	0,058	<0,001	0,001
Хвороби системи травлення	0,630	0,048	0,938	0,211
Хвороби системи дихання	0,041	0,092	<0,001	0,551
Хронічний гепатит	0,251	0,916	0,031	0,062
Хронічна хвороба нирок	0,685	0,219	0,502	0,279
Хвороби щитоподібної залози	0,495	0,438	0,401	0,689

Параметри використаної ендовенозної лазерної коагуляції (ЕВЛК) у хворих на ВХ залежно від наявності та відсутності ХГ мало відрізняються між собою (табл. 2), що дозволило порівнювати ефективність лікувальних заходів у цих групах обстежуваних.

Таблиця 2

Показники ЕВЛК у хворих на ВХ залежно від наявності й відсутності коморбідного ХГ (M \pm SE)

Показники ЕВЛК	Групи хворих		Відмінності груп	
	з ХГ (n=98)	без ХГ (n=161)	t	P
St, см	31,1 \pm 1,06	29,3 \pm 1,07	1,14	0,257
CL, Вт	12,6 \pm 0,39	12,0 \pm 0,34	1,17	0,246
ΣE , кДж	1,7 \pm 0,06	1,6 \pm 0,05	1,27	0,208
ESt, Дж/см	54,9 \pm 1,79	57,1 \pm 1,91	0,79	0,432
EA, Дж/см ²	28,4 \pm 1,56	29,7 \pm 1,68	0,56	0,576

Як видно з табл. 3, середнє значення середнього артеріального тиску (САТ) і периферичного судинного опору (ПСО) у хворих на ВХ з коморбідним ХГ і без такого були приблизно однакові, тоді як параметри судинного вегетативного індексу (СВІ) в групі з гемороїдальною хворобою виявилися достовірними (на 16,1%) менше, відповідно складаючи 11,5 \pm 0,55 в.о. та 13,7 \pm 0,44 в.о. (t=3,16, p=0,002). Необхідно зазначити, що дисперсійний (D=0,42, p=0,792) і кореляційний зв'язок (r=+0,015, p=0,815) класу ВХ з показником СВІ відсутній.

Таблиця 3

Показники стану артеріальних судин у хворих на ВХ залежно від наявності й відсутності коморбідного ХГ (M \pm SE)

Показники	Групи хворих		Відмінності груп	
	з ХГ (n=98)	без ХГ (n=161)	t	P
САТ, ммHg	108,5 \pm 1,30	107,3 \pm 0,97	0,75	0,453
ПСО, дин \times с \times см ⁻⁸	2,7 \pm 0,08	2,7 \pm 0,05	0,01	0,990
СВІ, в.о.	11,5 \pm 0,55	13,7 \pm 0,44	3,16	0,002

На рис. 1. відображена різниця гістограм тривимірних інтегральних показників під час ВХ залежно від наявності ХГ.

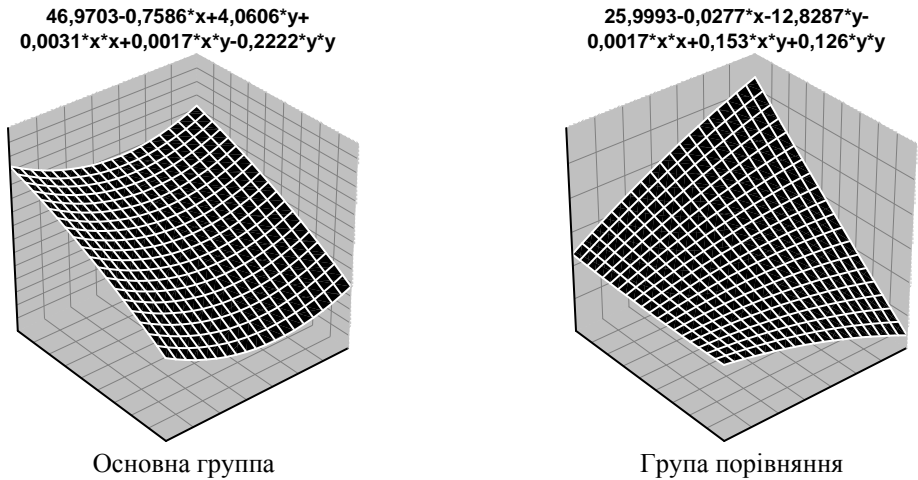


Рис.1. Тривимірні інтегральні гістограми показників стану артеріальних судин (САТ+ПСО+СВІ) у хворих на ВХ основної групи (з коморбідним ХГ) і групи порівняння (без ХГ).

У хворих на ВХ існують тісні клініко-патогенетичні взаємозв'язки з наявністю коморбідного ХГ. Так, ВХ впливає на ступінь тяжкості гемороїдальної хвороби ($D=5,31$, $p=0,002$), а та, у свою чергу, визначає клас венозної недостатності ($D=7,81$, $p<0,001$). Якщо без ХГ показник СЕАР склав $4,17\pm 0,096$ балів, то з ХГ – $4,54\pm 0,128$ балів ($t=2,31$, $p=0,021$).

У хворих на ВХ уміст у сироватці крові ЕТ1 склав $5,4\pm 0,11$ пг/мл, НС – $14,8\pm 0,28$ мкмоль/л, ТхА2 – $13,5\pm 0,41$ нг/м і РgI2 – $27,6\pm 0,93$ нг/мл, що, порівняно зі здоровими людьми контрольної групи, виявилось достовірно ($p<0,001$) більшим відповідно на 35,0% ($t=4,74$), 59,1% ($t=6,51$), 68,8% ($t=4,20$) і меншим на 62,0% ($t=11,60$). Такі порушення показників ЕФС встановлені ($<M\pm SD>$ здорових) у 64,9%, 71,4%, 23,6% і 40,5% випадків. Зазначимо, що рівень VEGF у хворих і здорових був приблизно однаковий ($82,5\pm 2,44$ пг/мл і $90,0\pm 5,28$ пг/мл; $t=1,07$, $p=0,287$) (табл.4).

Таблиця 4

Показники ЕФС у хворих на ВХ і здорових людей контрольної групи ($M\pm SD\pm SE$)

Показники	Групи обстежуваних		Відмінності Груп	
	здорові (n=30)	хворі (n=259)	t	P
VEGF, пг/мл	$90,0\pm 28,94\pm 5,28$	$82,5\pm 36,80\pm 2,44$	1,07	0,287
ЕТ1, пг/мл	$4,0\pm 0,54\pm 0,10$	$5,4\pm 1,66\pm 0,11$	4,74	$<0,001$
НС, мкмоль/л	$9,3\pm 2,62\pm 0,48$	$14,8\pm 4,53\pm 0,28$	6,51	$<0,001$
ТхА2, нг/мл	$8,0\pm 8,54\pm 1,56$	$13,5\pm 6,64\pm 0,41$	4,20	$<0,001$
РgI2, нг/мл	$72,6\pm 49,33\pm 9,01$	$27,6\pm 3,23\pm 0,83$	11,60	$<0,001$

Як показав виконаний ANOVA/MANOVA, ЕФС пов'язана з класом ВХ ($WR=5,05$, $p<0,001$), показником DV ($WR=5,08$, $p<0,001$) і виконаною раніше флебектомією ($WR=4,21$, $p=0,001$), але не з перенесеним флеботромбозом ($WR=1,39$, $p=0,230$), наявністю пригирливого розширення ураженої вени ($WR=2,02$, $p=0,078$) і нервового ходу стовбура цільової вени ($WR=0,42$, $p=0,835$). Не встановлено зв'язків з локалізацією та ступенем тяжкості коморбідного ХГ (відповідно $WR=0,95$, $p=0,455$ і $WR=0,77$, $p=0,713$), але мала місце залежність інтегральних показників від наявності супутньої ішемічної хвороби серця ($WR=2,26$, $p=0,048$) і захворювань системи опори та руху ($WR=2,81$, $p=0,018$).

Як показав однофакторний дисперсійний аналіз, на вміст у крові VEGF впливає стать хворих ($D=1,41$, $p=0,034$), хоча середні значення цього показника ЕФС у чоловіків і жінок

мало відрізнялися між собою, відповідно складаючи $83,4 \pm 4,23$ пг/мл и $82,2 \pm 2,99$ пг/мл ($t=0,23$, $p=0,816$). З класом венозної недостатності тісно пов'язані (табл. 5) показники VEGF ($D=1,38$, $p=0,049$), ET1 ($D=3,18$, $p=0,002$) і HC ($D=1,98$, $p=0,015$), а з параметром DV – тільки VEGF ($D=1,85$, $p=0,048$).

Таблиця 5

Достовірність зв'язків окремих показників ЕФС з ознаками перебігу ВХ

Показники ЕФС	СЕАР		DV	
	p D	p r	p D	p r
VEGF	0,049	<0,001	0,048	0,830
ET1	0,002	0,001	0,877	0,879
HC	0,015	0,450	0,892	0,295
TxA2	0,258	0,691	0,644	0,364
PgI2	0,154	0,846	0,971	0,333

Коморбідний ХГ визначає концентрацію в крові HC ($D=3,17$, $p<0,001$), що відобразилося в табл. 6.

Таблиця 6

Ступінь впливу на показники ЕФС у хворих на ВХ факторів перебігу коморбідного ХГ (p D)

Фактори ХГ		Показники ЕФС				
		VEGF	ET1	HC	TxA2	PgI2
Локалізація ХГ	D	1,11	0,95	0,58	0,75	1,04
Ступінь тяжкості ХГ		1,29	0,86	1,08	0,77	0,97
Локалізація ХГ	P	0,391	0,482	0,883	0,769	0,440
Ступінь тяжкості ХГ		0,235	0,557	0,385	0,752	0,528

Супутні ВХ атеросклероз судин ніг, хвороби систем травлення та дихання впливають на рівень VEGF (відповідно $D=1,90$, $p<0,001$, $D=1,40$, $p=0,036$, $D=1,51$, $p=0,015$), на концентрацію ET1 – наявність у хворих артеріальної гіпертензії й захворювань системи опори та руху ($D=2,45$, $p=0,005$ и $D=2,13$, $p=0,034$), на вміст тромбоксанемії – супутня хронічна хвороба нирок ($D=2,15$, $p=0,001$), на показник простагліцинемії – хвороби щитоподібної залози ($D=1,64$, $p=0,012$). З класом венозної недостатності прямо корелюють параметри VEGF ($r=+0,422$, $p<0,001$) і ET1 ($r=+0,234$, $p=0,001$). На підставі виконаного варіаційного, дисперсійного та кореляційного аналізу встановлено, що показник у крові $ET1 > 7$ пг/мл рекомендується враховувати для прогнозування тяжкого перебігу ВХ ($PPV=71,4\%$).

Як видно з табл. 7, не встановлено достовірних дисперсійно-кореляційних зв'язків вихідних показників ЕФС з параметрами інструментального дослідження артеріальних судин.

Таблиця 7

Достовірність дисперсійно-кореляційних зв'язків показників ЕФС з артеріальними параметрами у хворих на ВХ

Показники ЕФС	Параметри артеріальних судин					
	вплив (p D)			кореляція (p r)		
	САТ	ПСО	СВІ	САТ	ПСО	СВІ
VEGF	0,152	0,141	0,137	0,253	0,265	0,869
ET1	0,995	0,188	0,160	0,609	0,507	0,715
HC	0,499	0,747	0,892	0,621	0,830	0,225
TxA2	0,518	0,694	0,456	0,816	0,481	0,958
PgI2	0,894	0,148	0,207	0,529	0,142	0,733

Звертає на себе увагу той факт, що коморбідний ХГ супроводжується достовірним підвищенням (на 18,1%) концентрації гомоцистеїнемії ($t=4,31$, $p<0,001$) (табл.8). Показник у

крові $HC > 20$ мкмоль/л ($< M + SD$ хворих) рекомендується враховувати як прогнознегативний фактор по відношенню до тяжкості перебігу ВХ ($PPV = 83,3\%$).

Таблиця 8

Показники ЕФС у хворих на ВХ основної групи (з коморбідним ХГ) і групи порівняння (без ХГ) ($M \pm SE$)

Показники	Групи хворих		Відмінності груп	
	основна (n=98)	порівняння (n=53)	t	P
VEGF, пг/мл	86,7±3,75	79,4±3,21	1,48	0,140
ET1, пг/мл	5,7±0,17	5,3±0,14	1,65	0,101
HC, мкмоль/л	16,3±0,36	13,8±0,38	4,31	<0,001
TxA2, нг/мл	13,6±0,63	13,7±0,54	0,52	0,605
PgI2, нг/мл	27,5±1,21	27,8±1,11	0,18	0,860

Висновки. Таким чином, проведене дослідження встановило, що існують тісні взаємозв'язки клінічного перебігу ВХ з коморбідним ХГ, що визначають ступінь тяжкості венозної недостатності та гемороїдальної хвороби, а в патогенетичних побудовах беруть участь знижений рівень СБІ та дисбаланс ЕФС, який проявляється підвищенням вмісту в крові вазоконстрикторів (ET1, HC, TxA2) на фоні зменшення концентрації вазодилатора PgI2, при цьому показники ET1 і HC мають відповідну прогностичну значимість.

Література

1. Dogan A, Tuzun N, Turker Y, Akcay S, Kaya S, Ozaydin M. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: their relationship to severity of coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis* 2018;19(8):559-63.
2. Lohsiriwat V, Wilson VG, Scholefield JH, Dashwood MR. [Regional distribution of nitric oxide synthase in human anorectal tissue: a pilot study on the potential role for nitric oxide in haemorrhoids](#). *Curr Vasc Pharmacol* 2018;29(7):1532.
3. Syniachenko YO, Pylypenko RV, Syniachenko OV. Endovascular laser coagulation in patients with varicose disease and rheological properties of venous blood. *Fundam Sci* 2017;2(10):68-70.
4. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: edinburgh vein study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:208-14.
5. Stiegler H. Vascular ultrasonography. *Internist* 2012;53(3):298-308.
6. Gloviczki P. et al., 2011 Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2011;53(5):2-48.

Робота надійшла в редакцію 07.02.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

А. А. Авраменко, С. Н. Смоляков, Е. В. Дерменжи, Р. Н. Короленко

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА, КОТОРАЯ РАЗВИВАЛАСЬ ПОД МАСКОЙ ПРОСТУДЫ

Международный классический университет им. Филипа Орлика,
Николаевский областной центр онкологии,
4-я городская больница, г. Николаев

Avramenko A. A. - <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Summary. Avramenko A. A., Smolyakov S. N., Dermenzhi E. V., Korolenko R. N. A **CASE OF LATE DETECTION OF GASTRIC CARDIAC ADENOCARCINOMA WHICH DEVELOPED UNDER THE MASK OF A COLD.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev regional center of oncology, 4th city hospital, Nikolaev; e-mail: aaahelic@gmail.com.* Cancer alertness should be an integral part of the doctor's work. However, cancer can develop gradually, masquerading as the symptoms of other diseases, which often leads to the detection of this pathology already at a late advanced stage. Purpose of the study: to analyze the case of late detection of adenocarcinoma of the cardia of the stomach, which developed under the guise of a cold. **Contingent and methods.** The patient was examined at the Rea+Med Center for Progressive Medicine and Rehabilitation (Nikolaev). Examination methods: clinical-anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** During the survey, it was found that within 3 months (since October 2021), the patient began to gradually lose weight and he was constantly worried about subfebrile temperature ($37^0\text{ C} - 37.3^0\text{ C}$). The patient went to the family doctor in October 2021, but he considered this symptomatology as a manifestation of a cold, without prescribing any examination. At the time of contacting the center, the patient noted only rapid fatigue and a slight feeling of heaviness when eating. When collecting a family history, it was found that the patient's father at the age of 50 had a stomach ulcer. The level of acidity during pH-metry corresponded to severe total hypoacidity, during EGDS in the cardiac part of the stomach, a gross mucosal alteration was revealed, histological data confirmed the presence of G₁₋₂ adenocarcinoma in the patient, and an ultrasound examination of the abdominal organs revealed the presence of volumetric formations of the liver (mts?). The type of gastritis (bacterial) was confirmed by double testing (urease test and microscopy of stained smears-imprints) with the presence of massive intracellular "depots" of H. pylori infection in all 4 topographic zones, while the HELIK test showed a negative result. In the general blood test, a high ESR was noted - 33 mm/h. **Conclusion.** When a patient is treated even with symptoms of a cold, it is necessary to take into account a family history, since the presence of gastric diseases in relatives in a straight line - peptic ulcer or stomach cancer is an indication for EGDS, which contributes to the early detection of cancer..

Key words: subfebrile temperature, gastric adenocarcinoma.

Реферат. Авраменко А. А., Короленко Р. Н., Смоляков С. Н., Дерменжи Е. В. **СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА, КОТОРАЯ РАЗВИВАЛАСЬ ПОД МАСКОЙ ПРОСТУДЫ.** Онконастороженность должна быть неотъемлемой частью работы врача. Однако рак может развиваться исподволь, маскируясь под симптоматику других заболеваний, что часто приводит к выявлению данной патологии уже в поздней запущенной стадии.

Цель исследования: проанализировать случай позднего выявления аденокарциномы кардиального отдела желудка, которая развивалась под маской простуды. **Контингент и методы.** Обследование пациента было проведено на базе Центра прогрессивной медицины и реабилитации «Rea+Med» (г. Николаев). Методы обследования: клинико-анамнестический, инструментальный, гистологический, бактериологический. **Результаты.** При опросе было выяснено, что в течение 3-х месяцев (с октября 2021 года) пациент стал постепенно терять в весе и его постоянно беспокоила субфебрильная температура (37°C – $37,3^{\circ}\text{C}$). Пациент обращался к семейному врачу в октябре 2021 года, однако тот посчитал данную симптоматику как проявление простуды, не назначив никакого обследования. На момент обращения в центр пациент отмечал только быструю утомляемость и небольшое чувство тяжести при приёме пищи. При сборе семейного анамнеза было выяснено, что отец пациента в 50 лет болел язвенной болезнью желудка. Уровень кислотности при проведении рН-метрии соответствовал гипоацидности выраженной тотальной, при проведении ЭГДС в кардиальном отделе желудка было выявлена грубая изменённость слизистой, данные гистологических исследований подтвердили наличие у пациента аденокарциномы G₁₋₂., а УЗ-исследование органов брюшной полости выявило наличие объёмных образований печени (mts?). Тип гастрита (бактериальный) был подтверждён при двойном тестировании (уреазный тест и микроскопия окрашенных мазков-отпечатков) с наличием массивных внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции во всех 4-х топографических зонах, в то время как ХЕЛИК-тест показал отрицательный результат. В общем анализе крови отмечалась высокая СОЭ – 33 мм/ч. **Вывод.** При обращении пациента даже с симптоматикой простуды необходимо учитывать семейный анамнез, так как наличие у родственников по прямой линии заболеваний желудка – язвенной болезни или рака желудка является показанием для проведения ЭГДС, что способствует раннему выявлению онкопатологии.

Ключевые слова: субфебрильная температура, аденокарцинома желудка.

Реферат. Авраменко А. О., Короленко Р. М., Смоляков С. М., Дерменжи О. В. **ВИПАДОК ПІЗЬНОГО ВИЯВЛЕННЯ АДЕНОКАРЦИНОМИ КАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА, ЩО РОЗВИВАЛАСЯ ПІД МАСКОЮ ЗАСТУДИ.** Онконастороженість має бути невід'ємною частиною роботи лікаря. Однак рак може розвиватися поступово, маскуючись під симптоматику інших захворювань, що часто призводить до виявлення даної патології вже в запущеній пізній стадії. **Мета дослідження:** проаналізувати випадок пізнього виявлення аденокарциноми кардіального відділу шлунка, що розвивалася під маскою застуди. **Контингент та методи.** Обстеження пацієнта було проведено на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації Rea+Med (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** Під час опитування було з'ясовано, що протягом 3-х місяців (з жовтня 2021 року) пацієнт став поступово втрачати у вазі та його постійно непокоїла субфебрильна температура (37°C – $37,3^{\circ}\text{C}$). Пацієнт звертався до сімейного лікаря у жовтні 2021 року, проте той порадив цю симптоматику як прояв застуди, не призначивши жодного обстеження. На момент звернення до центру пацієнт відзначав лише швидку стомлюваність та невелике почуття тяжкості при прийомі їжі. При зборі сімейного анамнезу було з'ясовано, що батько пацієнта у 50 років хворів на виразкову хворобу шлунка. Рівень кислотності при проведенні рН-метрії відповідав гіпоацидності виразній тотальній, при проведенні ЕГДС у кардіальному відділі шлунка було виявлено грубу зміну слизової оболонки, дані гістологічних досліджень підтвердили наявність у пацієнта аденокарциноми G₁₋₂., а УЗ-дослідження органів черевної порожнини виявило наявність об'ємних утворень печінки (mts?). Тип гастриту (бактеріальний) був підтверджений при подвійному тестуванні (уреазний тест та микроскопія пофарбованих мазків-відбитків) з наявністю масивних внутрішньоклітинних «депо» гелікобактерної інфекції у всіх 4-х топографічних зонах, у той час як ХЕЛІК-тест показав негативний результат. У загальному аналізі крові відзначалася висока ШОЕ – 33 мм/год. **Висновок.** При поводженні пацієнта навіть із симптоматикою застуди необхідно враховувати сімейний анамнез, оскільки наявність у родичів по прямій лінії захворювань шлунка – виразкової хвороби чи раку шлунка є показанням для

проведення ЕГДС, що сприяє ранньому виявленню онкопатології.

Ключові слова: субфебрильна температура, аденокарцинома шлунка.

Введение. Онконастороженность должна быть неотъемлемой частью работы врача. Однако рак может развиваться исподволь, маскируясь под симптоматику других заболеваний, что часто приводит к выявлению данной патологии уже в поздней запущенной стадии [1, 2, 3, 4]. Примером этому служит случай позднего выявления аденокарциномы кардиального отдела желудка, которая развивалась под маской простуды.

Цель исследования: проанализировать случай позднего выявления аденокарциномы кардиального отдела желудка, которая развивалась под маской простуды.

Контингент и методы. Пациент, 62 года, был обследован на базе Центра прогрессивной медицины и реабилитации «Rea+Med» (г. Николаев). Методы обследования включали сбор анамнеза, а также комплексное обследование: пошаговую рН-метрию, эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на хеликобактерную инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) с использованием биоптатов слизистой из 4-х топографических зон желудка; гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон по общепринятой методике с учётом последних классификаций [5, 6]. Тестирование на НР-инфекцию по ХЕЛИК-тесту проводилось в нашей модификации [7]. Из инструментальных методов также было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости по общепринятой методике [8].

Последовательность обследования: после сбора анамнеза больным проводилась рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. Тестирование на НР-инфекцию по ХЕЛИК-тесту проводилось через 4 дня после комплексного обследования, УЗИ проводилось за 3 недели до комплексного обследования.

Результаты и их обсуждение. На момент обращения в центр пациент отмечал только быструю утомляемость и небольшое чувство тяжести при приёме пищи. При опросе было выяснено, что в течение 3-х месяцев (с октября 2021 года) пациент стал постепенно терять в весе и его постоянно беспокоила субфебрильная температура ($37^0\text{ C} - 37,3^0\text{ C}$). Пациент обращался к семейному врачу в октябре 2021года, однако тот посчитал данную симптоматику как проявление простуды, не назначив никакого обследования. При сборе семейного анамнеза было выяснено, что отец пациента в 50 лет болел язвенной болезнью желудка. Кроме того, 1 год тому пациент перенёс 6-ти месячный стресс, связанный с производственными отношениями.

При проведении рН- метрии были получены следующие данные:

рН - метрия (по методике Чернобрового В.Н.)

Ф.И.О.: К., 62 года.

Рост: 161 см; **введено:** 20 см

1. 6.03 6.14	11. 5.85 6.03
2. 6.00 6.13	12. 5.81 6.08
3. 6.08 6.17	13. 5.83 6.01
4. 6.10 6.15	14. 5.74 6.02
5. 6.15 6.08	15. 5.78 5.80
6. 6.17 6.20	16. 5.80 5.91
7. 6.20 6.21	17. 5.81 5.70
8. 6.20 6.20	18. 5.89 5.73
9. 6.12 6.17	19. 5.81 5.72
10. 6.18 6.15	20. 5.76 5.80
5. -	-
4. -	-
3. -	-
2. -	-

1. 20 20
 0. - -
Всего: 20 20

Диагноз: Базальная гипоацидность
 выраженная тотальная (органическая)
 11.01.22 г.

При проведении ЭГДС № 2 от 11.01.22г. был выставлен диагноз: Эритематозная дуоденогастропатия. Косвенные признаки панкреатопатии. С-г кардиального отдела желудка.

При проведении гистологических исследований слизистой желудка были получены следующие данные:

Биопсия № 2052 от 11.01.22 г.

- 1) **антральный отдел желудка № 4:** хронический активный гастрит (++) с атрофией желез (++) и истончением слизистой и поверхностной эрозией;
- 2) **тело желудка, средняя треть, большая кривизна № 5:** хронический активный гастрит (++) с атрофией желез (++) , дисплазией эпителия желудочных ямок средней степени тяжести, с кишечной метаплазией по смешанному (толсто-тонкокишечному) типу (++);
- 3) **тело желудка, средняя треть, малая кривизна № 6:** хронический активный гастрит (+++) с атрофией желез (++) , с дисплазией эпителия желудочных ямок средней степени тяжести, с кишечной метаплазией по толстокишечному типу (++);
- 4) **кардиальный отдел желудка № 7:** аденокарцинома G₁₋₂

Данные, полученные при двойном тестировании на НР-инфекцию, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Данные тестирования на НР-инфекцию по топографическим зонам желудка

Антральный отдел желудка				Тело желудка			
Большая кривизна		Малая кривизна		Большая кривизна		Малая кривизна	
Микроск. тест	Уреазный тест	Микроск. Тест	Уреазный тест	Микроск. тест	Уреазный тест	Микроск. тест	Уреазный тест
(+++) активные формы, митоз; внутриклеточные «депо»	1 ч	(+++) активные формы, митоз; внутриклеточные «депо»	1 ч	(+++) активные формы, митоз; внутриклеточные «депо»	10 ч	(++++) активные формы, митоз; внутриклеточные «депо»	2 ч

Проведение УЗИ ОБП от 15.12.21г.: УЗИ признаки объёмных образований печени (mts?), хронического холецистита, дистрофических изменений поджелудочной железы.

При проведении ХЕЛИК-теста были получены следующие результаты:

«ХЕЛИК-тест» (дыхательный тест) № 850 от 15.01.2022 года.

- а) базовый уровень: 1 мм;
- б) нагрузочный уровень: 2,5 мм;
- в) прирост: 1,5 мм;
- г) заключение про инфицированность НР-инфекцией (норма прироста - до 3 мм):

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ (до лечения)

Полученные результаты объяснимы с точки зрения влияния стресса на уровень иммунитета и уровень кислотности желудочного сока, а также влияние внутриклеточных «депо» НР на процесс мутации париетальных клеток слизистой желудка.

При длительном психоэмоциональном стрессе происходит процесс иммуносупрессии и развития синдрома «усталости париетальной клетки», который связан с истощением запасов ацетилхолина и проявляется в виде пониженной кислотности желудочного сока, что способствует быстрому размножению хеликобактерной инфекции и проникновению её в

париетальные клетки с формированием внутриклеточного «депо» данной инфекции [9, 10]. Наличие внутриклеточных «депо» НР-инфекции способствуют развитию предраковых изменений слизистой желудка [11], что в дальнейшем и привело к развитию аденокарциномы кардиального отдела желудка. У ряда больных со злокачественными новообразованиями желудка вследствие всасывания продуктов распада опухоли наблюдается повышение температуры тела. Наиболее типична субфебрильная температура (до 38°) при больших, склонных к распаду и изъязвлению опухолей, которую семейный врач принял за проявление простуды [12, 13].

Отрицательные результаты ХЕЛИК-теста напрямую связаны с внутриклеточными «депо» хеликобактерной инфекции. При проведении сравнительной характеристики двух методов – уреазного теста и микроскопирования мазков-отпечатков, базой для которых стал материал из одного биоптата слизистой каждой топографической зоны желудка, было выяснено, что основная масса бактерий находится в «депо», а на поверхности слизистой – лишь небольшое количество бактерий. От концентрации активных форм бактерий на слизистой зависит достоверность ХЕЛИК-теста, который основан на разнице выдыхаемого аммиака до и после нагрузки пищевой мочевиной, которую НР-инфекция разлагает до аммиака за счёт фермента уреазы: чем ниже концентрация бактерий на поверхности слизистой желудка, тем ниже уровень прироста аммиака, что может привести к ложно отрицательному результату [14].

Вывод

При обращении пациента даже с симптоматикой простуды необходимо учитывать семейный анамнез, так как наличие у родственников по прямой линии заболеваний желудка – язвенной болезни или рака желудка является показанием для проведения ЭГДС, что способствует раннему выявлению онкопатологии.

Література/References:

1. Байпеисов Д.М., Жылкайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д., Балтабеков Н.Т. Принципы онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана (методические рекомендации). – Алматы, 2012. – 35 с. [Baipaisov D.M., Zhylkaidarova A.Zh., Seitkazina G.D., Baltabekov N.T. Principles of cancer alertness and early diagnosis of malignant neoplasms in the population of Kazakhstan (guidelines). - Almaty, 2012. - 35 p.]

2. Шут С.А., Платошкин Э.Н., Дорогокупец А.Ю. Бессимптомное течение рака желудка // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т.59, №1. – С.100-103. [Shut S.A., Platoshkin E.N., Dorogokupets A.Yu. Asymptomatic course of gastric cancer // Problems of health and ecology. - 2019. – Vol.59, No. 1. - P.100-103.]

3. Руководство по ранней диагностике рака. - Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018. – 38 с. [Guidelines for the early detection of cancer. - Geneva: World Health Organization, 2018. - 38 p.]

4. Бондарь Г.В., Думанский Ю.В., Попович А.Ю., Бондарь В.Г. Рак желудка: профилактика, диагностика и лечение на современном этапе // Онкология. – 2006. – Т.8, № 2. – С.171 – 175. [Bondar G.V., Dumansky Yu.V., Popovich A.Yu., Bondar V.G. Stomach cancer: prevention, diagnosis and treatment at the present stage // Oncology. - 2006. - Vol.8, No. 2. - P.171 - 175.]

5. Авраменко А. А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 3 (77). – С. 22 – 26. [Avramenko A.A. The reliability of the stool test when testing patients with chronic Helicobacter pylori in the presence of active and inactive forms of H. pylori infection on the gastric mucosa // Modern gastroenterology. - 2014. - No. 3 (77). - P. 22 - 26.]

6. Ендоскопія травного каналу, сучасні класифікації /за редакцією В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво Медицина Світу. 2008. – 208 с.,іл. [Digestive canal endoscopy. Norma pathology, modern classifications / edited by V.Y. Kimakovich and V.I. Nikishayev. - Lviv: World Medicine Publishing House. 2008. - 208 p., ill.]

7. Патент на корисну модель № 128945 Україна, UA, МПК G01N 33/497(2006.01), A61B 5/091(2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний

гелікобактеріоз за допомогою ХЕЛІК-тесту / А.О. Авраменко, О.А.Авраменко – у 2018 05050; Заявл. 07.05.2018; Опубл. 10.10.2018; Бюл. № 19.–3 с. [*Patent for corysna model № 128945 Ukraine, UA, IPC GOIN 33/497 (2006.01), A61B 5/091 (2006.01) Method of testing gel bacterial infections in ailments for chronic gel bacteriosis for an additional test HELIK-A. Avramenko, O. A. Avramenko - u 2018 05050; Appl. 05/07/2018; Publ. 10/10/2018; Bul. No. 19. – 3 p.]*

8. Дергачёв А.И., Котляров П.М. Абдоминальная эхография: справочник. - М.: ЭликсКом, 2005. - 352 с., ил. [*Dergachev A.I., Kotlyarov P.M. Abdominal echography: a reference book. - M.: ElixKom, 2005. - 352 p., ill.*]

9. Шухтина И. Н., Гоженко А. И., Авраменко А. А. К вопросу о естественных причинах формирования внутриклеточного «депо» хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом типа В // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. - № 2 (20). – С. 119 – 122. [*Shukhtina I.N., Gozhenko A.I., Avramenko A.A. To the question of the natural causes of the formation of an intracellular "depot" of Helicobacter pylori infection in patients with chronic type B gastritis // Actual problems of transport medicine. - 2010. - No. 2 (20). - P. 119 - 122]*

10. Авраменко А.А. Влияние длительно протекающего психоэмоционального стресса на функциональное состояние париетальных клеток слизистой желудка (синдром «усталости париетальных клеток») // Сучасна гастроентерологія. – 2014. - № 5 (79). – С.20 - 26. [*Avramenko A.A. The influence of long-term psychoemotional stress on the functional state of parietal cells of the gastric mucosa (parietal cell fatigue syndrome) // Modern gastroenterology. - 2014. - No. 5 (79). - P.20 - 26.*]

11. Авраменко А.А., Шухтина И.Н. Частота выявления предраковых изменений слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом с внутриклеточным «депо» хеликобактерной инфекции // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2012. - Т.7, № 2. - С.109 - 113. [*Avramenko A.A., Shukhtina I.N. The frequency of detection of precancerous changes in the gastric mucosa in patients with chronic helicobacteriosis with intracellular "depot" of helicobacter infection // General pathology and pathological physiology. - 2012. - Vol.7, № 2. - P.109 - 113.*]

12. Рак желудка: факторы риска, профилактика, диагностика и лечение [*Stomach cancer: risk factors, prevention, diagnosis and treatment*] // <https://omr.by/news/stati/rak-zheludka>

13. Низов А.А., Асфандиярова Н.С., Колдынская Э.И. Лихорадка неясного генеза (учебно-методическое пособие). – Рязань: РИО РязГМУ, 2015. – 137 с. [*Nizov A.A., Asfandiyarova N.S., Koldynskaya E.I. Fever of unknown origin (educational manual). - Ryazan: RIO RyazGMU, 2015. - 137 p.*]

14. Авраменко А.А., Гоженко А. И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [*Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. Peptic ulcer (essays on clinical pathophysiology). - Odessa: ООО "RA" ART-V", 2008. - 304 p.*]

Робота надійшла в редакцію 15.02.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

¹В. О. Полясний, ¹Я. Ю. Воронцова, ¹А. О. Машуков, ²Л. А. Ковалевська

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ВУЗЛОВИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса

²Міжнародний гуманітарний університет, м. Одеса

ORCID – Воронцова Я. Ю. - <https://orcid.org/0000-0002-3143-072X>

Summary. Polyasny O. V., Vorontsova Ya. Yu., Mashukov A. O., Kovalevskaya L. A. **DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NODULAR NEOPLASMS OF THE THYROID GLAND IN THE LIGHT OF CURRENT RECOMMENDATIONS. Background.** An increase in the incidence of thyroid nodules in Ukraine and in the world is being observed. This type of pathology is an urgent medical and social problem and a great public health burden. **Purpose.** To compare diagnostic accuracy of some novel methods for the examination of thyroid nodular tumors. **Materials and methods.** The object of study: 30 patients (26 women, 4 men), mean age 50±14 y.o. The methods under comparison: fine needle aspiration (FNA), an urgent intraoperative cytological study. The results were compared to a pathological conclusion obtained from examination of surgical material. **Results.** The sensitivity (truly positive portion) of FNA was 30.8%. Sensitivity of intraoperative cytology (IC) was 83.3%. The difference is 52.5%, indicating the advantage of IC. None of the methods showed false positive results, the specificity was 100%. The diagnostic accuracy of FNA was 69%. The urgent intraoperative cytological study – 93.1%. The diagnostic accuracy of the IC is 24.1% higher than the diagnostic accuracy of the pre-operative FNA. **Conclusions.** The FNA is a simple and safe method that produces enough material to draw up a clear algorithm for future actions according to world standards. The sensitivity difference is 52.5% in favor of the IC, which underlines the importance of this method for developing further surgical tactics during the operation.

Key words: nodular neoplasms of thyroid gland, fine needle aspiration, n urgent intraoperative cytological study.

Реферат. Полясний В. А., Воронцова Я. Ю., Машуков А. А., Ковалевская Л. А. **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА УЗЛОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ. Актуальность.** Наблюдается рост заболеваемости узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) в Украине и мире. Эта патология является одной з наиболее актуальных медико-социальных проблем. Изменяется подход к тактике обследования и лечения таких пациентов. **Цель работы.** Изучить диагностическую точность современных методов исследования узловых новообразований щитовидной железы. **Материалы и методы.** Объектом исследования: 30 больных (26 женщин, 4 мужчин), средний возраст 50±14 летю Всем больным проведена тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАПБ) и срочное цитологическое исследование во время оперативного вмешательства. Результаты сравнивали с патогистологическим заключением (ПЗ), полученным по результатам исследования удаленного операционного материала. **Результаты.** Чувствительность (истинно позитивная порция) ТАПБ составила 30,8%. Чувствительность интраоперационной цитологии (ИЦ) составила 83,3%. Разница составляет 52,5%, что указывает на преимущество ИЦ.

Ни один из методов не выявил случаев ошибочно позитивных результатов, а значит показатели специфичности оказались равными 100%. Диагностическая точность ТАПБ составила 69%, а срочного интраоперационного цитологического исследования – 93,1%. Диагностическая точность ИЦ на 24,1% больше, чем диагностическая точность предоперационной ТАПБ. **Выводы.** ТАБП – простая и безопасная методика, объем получаемого материала при которой позволяет составить четкий алгоритм дальнейших действий соответственно мировым стандартам. Разница чувствительности составляет 52,5% в пользу ИЦ, подчеркивая важность метода для выработки алгоритма дальнейшей хирургической тактики во время вмешательства.

Ключевые слова: узловое новообразование щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, цитологическое исследование.

Реферат. Полясий В. О., Воронцова Я. Ю., Машуков А. О., Ковалевська Л. А. **ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ВУЗЛОВИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ. Актуальність.** Спостерігається зростання захворюваності на вузлові утворення щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні та світі. Ця патологія є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем. Тому змінюється підхід до тактики обстеження та лікування таких пацієнтів. **Ціль роботи.** Вивчення діагностичної точності сучасних методів дослідження вузлових новоутворень щитоподібної залози і порівняльна оцінка отриманих даних. **Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження стала група, що складається з 30 хворих (26 жінок, 4 чоловіків), середній вік склав 50±14 років, яким була проведена і ТАПБ, і термінове цитологічне дослідження під час оперативного втручання. Результати порівнювали з патогістологічним заключенням (ПГЗ), отриманим за результатами дослідження виділеного операційного матеріалу. **Отримані результати.** Чутливість (істинно позитивна порція) ТАПБ дорівнювала 30,8%. Чутливість Щ – 83.3%. Різниця становить 52.5%, що вказує на перевагу Щ. Жоден з методів не виявив випадків помилково позитивних результатів, а значить показники специфічності виявилися рівними 100%. Діагностична точність ТАПБ склала 69%. Термінового інтраопераційного цитологічного дослідження – 93,1%, порівнюючи вищезазначені результати, виявлено що діагностична точність Щ на 24.1 % більша, ніж діагностична точність передопераційної ТАПБ. **Висновки.** ТАБП – проста та безпечна методика, обсяг одержуваного матеріалу при якому дозволяє скласти чіткий алгоритм подальших дій відповідно до світових стандартів. Різниця чутливості становить 52.5% на користь Щ, наголошуючи на важливості методу для вироблення алгоритму подальшої хірургічної тактики під час втручання.

Ключові слова: вузлови новоутворення щитоподібної залози, тонкоігольова аспіраційна прищільна біопсія, цитологічне дослідження.

Актуальність. Щорічно спостерігається зростання захворюваності на вузлові утворення та пухлини щитоподібної залози (ЩЗ), як в Україні, так і у світі. Згідно з національним канцер-реєстром України у 2019 році захворюваність на рак щитоподібної залози (РЩЗ) склала 6.9 на 100 тис. населення. У чоловіків цей показник дорівнював 2.8, у жінок – 10.5 на 100 тис. населення [1].

Правильне встановлення діагнозу при вперше виявлених вузлових утвореннях ЩЗ на основі принципів доказової медицини потребує верифікації діагнозу, в т. ч. за допомогою тонкоігольової аспіраційної біопсії (ТАБ). Джерелом малігнізації є три основні види клітин паренхіми ЩЗ: А-клітини (фолікулярні), В-клітини (Ашкеназі), С-клітини (парафолікулярні). При цьому відомо, що різні форми раку ЩЗ - папілярний, фолікулярний, медулярний, анапластичний - вимагають різних підходів у лікуванні.

У структурі РЩЗ перше місце посідає папілярний рак – 70-80%. Саме він характеризується спорадичними мутаціями у гені BRAF або RET (RET/PTC) за наявності опромінення в анамнезі. Фолікулярний тип посідає друге місце (10-15%). Ці два варіанти частіше зустрічаються у пацієнтів до 50 років, є вискодиференційованими, що корелює зі сприятливим клінічним перебігом та прогнозом. Пацієнти старшого віку частіше хворіють

на медулярний (5-6%) або анапластичний (недиференційований) РЩЗ (1-5%). Медулярна карцинома в 10-15% випадків є проявом множинної ендокринної неоплазії 2А або 2Б типів, що пов'язано зі спадковим характером захворювання. Прогноз менш сприятливий, ніж за диференційованих форм, що пояснюється радіоїдрезистентністю пухлини. Анапластичний рак має високу біологічну агресивність і полірезистентність, що робить цю форму раку однією з найбільш летальних, перш за все за рахунок локорегіонарного зростання.

За наявності пальпованих вузлів ЩЗ та збільшених шийних лімфовузлів сьогодні, у якості скринінгового методу, рекомендовано ультразвукове дослідження ЩЗ. Існують специфічні «підозрілі» ехографічні ознаки малігнізації вузлів, але пріоритетним, «золотим стандартом» діагностики є інвазивний метод – тонкоголкова аспіраційна прицільна біопсія (ТАПБ). Процедуру її виконання прописано у численних рекомендаціях: Американської асоціації клінічних ендокринологів, Європейської тиреоїдної асоціації [3]. При оцінці результатів цитології лікарі орієнтуються на систему Bethesda (TBSRTC, Табл. 1).

Таблиця 1 - Оцінка вузлових утворень ЩЗ відповідно до класифікації Bethesda

Діагностична категорія	Ризик злоякісності, %	Тактика лікаря
I Недіагностичний або незадовільний пунктат • Тільки кістозна рідина • Практично безклітинний зразок (менше 10 клітин) • Інше (затемнений кров'ю, артефакт, що згорнувся і т.д.)	1-4	Повторити ТАБ під ультразвуковим контролем
II Доброякісний • Відповідає доброякісному фолікулярному вузлу (аденоматозний вузол, колоїдний вузол тощо) • Відповідає лімфоцитарному тиреоїдиту (Хашімото) у відповідному клінічному контексті • Відповідає гранулематозному тиреоїдиту (підгострому) • Інше	0-3	Клінічне спостереження
III фолікулярна зміна невизначеного значення (FLUS) або атипія невизначеного значення (AUS)	~ 5-15	Повторити ТАБ
IV Фолікулярна неоплазія або підозра на фолікулярну неоплазію	15-30	Гемітиреоїдетомія (лобектомія)
V Підозра на рак • Підозра на злоякісність • Підозра на папілярний рак • Підозра на медулярний рак • Підозра на метастази у щитовидну залозу • Підозра на лімфому • Інше	60-75	Субтотальна/тотальна тиреоїдектомія або гемітиреоїдетомія (лобектомія) Необхідно оцінити гістологію інтраопераційного матеріалу. При підозрі на метастази у щитовидну залозу операція не показана
VI Рак • Папілярний рак • Погано диференційований рак • Медулярний рак • Недиференційований рак (анапластичний) • Плоскоклітинний рак • Змішаний рак (вказуються класи) • Метастази у щитовидну залозу • Неходжкінська лімфома • Інше	97-99	Субтотальна/тотальна тиреоїдектомія При метастазах у щитовидну залозу операція не показана

На сьогоднішній день для вибору стратегії та тактики подальшого лікування, ТАПБ доповнюється терміновим інтраопераційним цитологічним дослідженням [4], що дозволяє своєчасно виявити злоякісну природу вузла [5].

Ціль роботи. Провести порівняльний аналіз діагностичної ефективності ТАПБ та інтраопераційної цитології вузлових новоутворень ЩЗ.

Дослідження проводили на базі відділення пухлин голови та шиї КНП «Одеський обласної онкологічний диспансер». Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету та дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень. Усіма пацієнтами була надана та підписана інформована згода на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стала група з 30 хворих (26 жінок, 4 чоловіків), середній вік склав 50 ± 14 років. Усім пацієнтам була проведена ТАПБ та термінове цитологічне дослідження під час оперативного втручання. Результати порівнювали з патогістологічним заключенням (ПГЗ), отриманим за результатами аналізу виділеного операційного матеріалу.

Отримані результати. Результати цитологічних досліджень, що були проведені, розподілені за категоріями TBSRTC (Bethesda):

I категорія – 1 (3,3%); II категорія – 20 (66,7%); III категорія – 0 (0%); IV категорія – 5 (16,7%); V категорія – 3 (10%); VI категорія – 1 (3,3%).

Термінове інтраопераційне цитологічне (I Ц) дослідження видаленої частки щитоподібної залози проведено 29 пацієнтам (96,7%) та отримані наступні результати (розподіл за категоріями TBSRTC (Bethesda):

I категорія – 0 (0%); II категорія – 10 (34,5%); III категорія – 1 (3,5%); IV категорія – 8 (27,6%); V категорія – 5 (17,2%); VI категорія – 5 (17,2%);

Доброякісна патологія за даними післяопераційного гістологічного заключення була визначена у 17 пацієнтів (56,7%), а злоякісна - у 13 (43,3%), із них: папілярна карцинома - 8 (61,5%) осіб; фолікулярна карцинома - 4 пацієнта (30,8%); медулярна карцинома - 1 (7,7%); анапластична карцинома - 0.

Чутливість (істинно позитивна порція) ТАПБ дорівнювала 30,8%. Чутливість Щ – 83,3%. Різниця становить 52,5%, що вказує на перевагу Щ. Важливо, що найбільшу чутливість метод показав при діагностиці саме папілярного типу карцином (6 випадків із 8), чутливість до фолікулярного типу виявилася низькою (0 із 4).

Жоден з методів не виявив випадків помилково позитивних результатів, а значить показники специфічності виявилися рівними 100%.

Діагностична точність ТАПБ склала 69%. Термінового Щ дослідження – 93,1%, порівнюючи вищезазначені результати, виявлено що діагностична точність Щ на 24,1 % більша, ніж діагностична точність передопераційної ТАПБ.

Обговорення. В даний час приділяється багато уваги економічному аспекту та мінімальній інвазивності використовуваних методик. Аналіз дослідження показує, що відмова від Щ дослідження за наявності ТАПБ не є доцільною, адже використання Щ може призвести до підвищення діагностичних можливостей хірургічних стаціонарів. Внаслідок цього можливе зниження кількості незадовільних результатів лікування вузлових утворень ЩЗ. До того ж, обидва методи є простими у виконанні та відносно маловитратними. Якщо порівнювати з інтраопераційним гістологічним дослідженням, для якого необхідно виконувати термінову заморозку, більш доступною та фінансово вигідною є саме Щ. До того ж при мікрокарциномах (5 - 6 мм) важливо зберігати весь матеріал для патогістологічного дослідження. Щ – ефективний метод виявлення папілярної карциноми на операційному етапі, що збігається з даними літератури. Недоліком методу є низька ефективність при фолікулярному раку.

Резюмуючи викладене, важливо підкреслити, що описані методики не є взаємовиключними, а лише доповнюють одна одну, що в комплексі з іншими видами дослідження може допомогти в короткі терміни прийняти правильне рішення.

Висновки

1. Результати ТАПБ збігаються з результатами патогістологічного заключення у

69% випадків, що дозволяє рекомендувати цю процедуру для первинної верифікації діагнозу на амбулаторному етапі.

2. Результати інтраопераційної цитології відрізняються від результатів ТАБП у 28.6% випадків, що дозволяє рекомендувати ІЦ як доступний метод уточнення діагнозу.

3. ТАБП – проста та безпечна методика, обсяг одержуваного матеріалу при якому дозволяє скласти чіткий алгоритм подальших дій відповідно до світових стандартів.

4. Різниця чутливості становить 52.5% на користь ІЦ, наголошуючи на важливості методу для вироблення алгоритму подальшої хірургічної тактики під час втручання.

Перспективи подальших досліджень. Метою діагностичних тестів має бути досягнення певної діагностичної точності, достатньої для прийняття правильних рішень протягом усього циклу лікування. Тест на мутації в “гарячих точках” гена BRAF [7] може бути використаний як додатковий маркер для уточнення характеру новоутворення ІЦЗ при невизначеному результаті попереднього цитологічного дослідження.

Література/References:

1. Bulletin of the National Cancer Register of Ukraine / Fedorenko Z. P., Gulak L. O., Mykhailovych Yu. J., Peas Are. L., Ryzhov O. Yu., Sumkina O. V., Kutsenko L. B. - Kyiv, 2021. - № 22

2. Analysis of the incidence and causes of late diagnosis of thyroid cancer is similar to that of the gland / Digtyar K.G. // Zabaykalsky Krai, 2013.- 114 p.

3. Petrov V.G., Nelaeva A.A., Molozhavenko E.V., Ivashina E.G. Review of foreign clinical recommendations for performing aspiration biopsy of thyroid nodes //Endocrinology. - 2019; 15 (3): 96-109.

4. Voskoboynyk L. Intraoperative cytology as an additional way to detect papillary cancer of thyroid gland // Int J Endocrinology, 2018, 14(1):4-10; DOI:[10.22141/2224-0721.14.1.2018.127083](https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127083)

5. C. Pereira, D. Rohan, L.F. Tauro. Correlation of fine needle aspiration cytology with histopathology for thyroid swellings in a tertiary care hospital in South India. DOI: 10.15372/SSMJ20200509

6. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology // www.ncbi.nlm.nih.gov › articles › PMC3616945

7. Platypus V. A., Zaretsky A. R., Vanushko V. E., Platonova N. M., Abrosimov A.Y., Syomkina G. V. Testing of somatic mutations: what is the differential diagnosis of thyroid neoplasms // Endocrine surgery. - 2019; 13 (1): 26-41.

Робота надійшла в редакцію 05.01.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. В. Бондар, А. І. Рибін, В. В. Музика

ПРОГРАМА СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ З ТЕСТУВАННЯМ НА ВПЧ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

ORCID Рыбин - <https://orcid.org/0000-0002-1145-6690>

Summary. Bondar O. V., Rybin A. I., Muzyka V. V. **PROJECT FOR SCREENING CERVICAL CANCER USING HPV TESTING.** - *The Odessa National Medical University, Ukraine; e-mail:* **Introduction.** The main cause of cervical cancer in almost 100% of cases is the human papillomavirus (HPV), which is also involved in the development of other cancers of the lower genital tract. The malignant transformation of the cervical epithelium is a continuous process that takes decades to develop, and early detection of HPV can prevent the long-term development of cervical cancer and the unfavourable course of the disease. **The aim** of the study is to summarise the results of the cervical cancer screening project through HPV testing in the Odessa region and to evaluate the effectiveness of the research carried out. **Materials and methods.** The results of a project on HPV-testing by the Hybrid Capture technology (digene HC2 HPV DNA Test) of 294 women in the Odessa were summarized. **Results.** The frequency of high-risk HPV infection in the studied region was 10.5%, the average viral load was 319.97 RLU / COV ratio in the total sample, which corresponds to a high viral load (more than 3x10⁷ genomic equivalents). In 10.7% of HPV-positive women, cervical pathology was revealed, cervical cancer in the early stages was detected in 28% women (2 cancer in situ and 1 cancer IA). **Conclusions.** Introduction of new screening and prevention technologies using simple and standardised methods shows effective results aimed at reducing female morbidity and mortality. The successful experience of the study makes it possible to recommend the introduction of HPV testing at the compulsory stage of medical examination of the population as a more effective screening in terms of clinical and economic aspects.

Key words: cervical cancer, human papillomavirus, HPV- testing, viral load, cervical dysplasia

Реферат. Бондарь А. В., Рыбин А. И., Музыка В. В. **ПРОГРАММА СКРИНИНГА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ С ТЕСТИРОВАНИЕМ НА ВПЧ.** - *Одесский национальный медицинский университет.* **Цель исследования** - подвести итоги проекта по скринингу рака шейки матки с помощью ВПЧ-тестирования в Одесском регионе и оценить эффективность проведенного исследования. Подведены итоги проекта по ВПЧ-тестированию по технологии Hybrid Capture (digene HC2 HPV DNA Test) 294 женщин в Одессе. Частота ВПЧ-инфекции высокого риска в исследуемом регионе составила 10,5%, средняя вирусная нагрузка составила 319,97 RLU / COV ratio в общем образце, что соответствует высокой вирусной нагрузке (более 3x10⁷ геномных эквивалентов). У 10,7% ВПЧ-позитивных женщин была выявлена патология шейки матки, рак шейки матки на ранних стадиях был выявлен у 28% женщин (2 рака in situ и 1 рак IA).

Ключевые слова: рак шейки матки, вирус папилломы человека, ВПЧ-тестирование, вирусная нагрузка, дисплазия шейки матки.

Реферат. Бондар О. В., Рибін А. І., Музика В. В. **ПРОГРАМА СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ З ТЕСТУВАННЯМ НА ВПЛ.** **Мета дослідження** - підвести підсумки проекту по скринінг раку шийки матки за допомогою ВПЛ-тестування в Одеському регіоні та оцінити ефективність проведеного дослідження. Підбито підсумки проекту з ВПЛ-тестування за технологією Hybrid Capture (digene HC2 HPV DNA Test) 294 жінок в Одесі. Частота ВПЛ-інфекції високого ризику в досліджуваного регіоні склала 10,5%, середня вірусне навантаження склала 319,97 RLU / COV ratio в загальному зразку, що відповідає високим вірусним навантаженням (більше 3×10^7 геномних еквівалентів). У 10,7% ВПЛ-позитивних жінок була виявлена патологія шийки матки, рак шийки матки на ранніх стадіях було виявлено у 28% жінок (2 раку in situ і 1 рак IA).

Ключові слова: рак шийки матки, вірус папіломи людини, ВПЛ-тестування, вірусне навантаження, дисплазія шийки матки.

Вступ. Рак шийки матки займає 2 місце за частотою серед злоякісних пухлин репродуктивної системи, поступаючись тільки раку молочної залози і відноситься до групи онкологічних захворювань з встановленою етіологією [1]. Основною причиною захворювання практично в 100% випадків є вірус папіломи людини (ВПЛ), який також приймає участь у розвитку інших видів раку нижніх статевих шляхів, із яких рак шийки матки є найбільш поширеним [2]. Злоякісна трансформація епітелію шийки матки - це безперервний процес, який розвивається десятиліттями, а своєчасне виявлення ВПЛ може запобігти довгостроковому розвитку раку шийки матки і несприятливому перебігу захворювання.

Одним із способів зниження смертності від злоякісних новоутворень є масовий скринінг - виявлення безсимптомного онкологічного захворювання за допомогою регулярних профілактичних оглядів. Першим і сучасним напрямком реалізації скринінгових програм є впровадження нових технологій і методів дослідження. Після встановлення ролі вірусу папіломи людини ВПЛ в канцерогенезу шийки матки, багато країн почали включати тестування ВПЛ на високоризиковий онкогенний ризик у програмах скринінгу раку шийки матки [3]. Ряд перспективних досліджень показали, що негативний тест на ВПЛ передбачає відсутність раку шийки матки на наступні 5 років. Спостереження останніх років показали, що використання тільки тесту на ВПЛ в якості методу скринінгу у жінок старше 25 років має однакову ефективність в порівнянні з гібридним скринінгом, при якому у віці 25-29 років проводиться тільки цитологічне обстеження, а в групі 30 років додатково проводиться тест на ВПЛ [4].

З огляду на високу поширеність раку шийки матки та те, що тестування на ВПЛ є ефективним методом ранньої діагностики передракових процесів та раку шийки матки, в Одеській області була розроблена та запроваджена регіональна програма скринінгу, яка була реалізована на базі Одеського національного медичного університету.

Метою даної роботи є підведення підсумків проекту з скринінгу раку шийки матки шляхом тестування ВПЛ в Одеській області та оцінка ефективності проведених досліджень.

Матеріали та методи. Всього було обстежено 294 жінки у віці 30-39 років, відбір матеріалу для дослідження здійснювався під час профілактичних оглядів. Матеріал був узятий з шийки матки за допомогою шийних щіток / лопаток у флакони (віалас). В якості технології тестування ВПЛ був використаний метод гібридного захоплення днк-тест digene HC2 HPV. У роботі використовується набір реагентів digene HC2 High-Risk HPV DNA Test виробництва QIAGEN GmbH (Німеччина) для виявлення in vitro 13 типів вірусів високого ризику (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) з визначенням загального вірусного навантаження. Інтенсивність світіння вимірювалася на люмінометрі і виражалася у відносних одиницях світла (RLU). На присутність ДНК-ВПЛ в зразках вказали результати аналізу (виражені в RLU), еквівалентні величині порогового контролю (Cutoff Value =COV) або перевищуючи її. Величини RLU нижче COV свідчили про відсутність специфічних ДНК ВПЛ, або про таку кількість ДНК ВПЛ що не перевищує поріг чутливості методу. Рівень COV відповідає наступній концентрації ВПЛ = 1 пг/мл або 10^5 копій/мл або 5000 копій/тесту. При співвідношенні $RLU/COV \geq 1,0$ зразки вважалися позитивними, за

значенням співвідношення $RLU/COV < 1.0$, зразки вважалися негативними. Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Одеського національного медичного університету, дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано інформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Для реалізації дослідження були розроблені інформаційні, організаційні, діагностичні, профілактичні заходи, спрямовані на раннє виявлення безсимптомних передракових і ракових захворювань шийки матки у жінок, які звернулися в рамках щорічних профілактичних оглядів. На 1 етапі скринінгу було проведено ВПЛ-тест мазка шийки матки та пап-тест, на 2 стадії проведено кольпоскопію, біопсію та гістологічний аналіз біопсії з початковим результатом тесту на ВПЛ.

В рамках дослідження було 294 жінки, основний віковий діапазон становив 30-39 років – 96,1%, інші вікові категорії – 4,9%. У загальній вибірці частота ВПЛ-позитивних жінок становила 10,5%, тоді як найвища захворюваність інфікування була виявлена серед жінок молодше 30 років, досягла 24,9%.

Технологія аналізу digene HC2 HPV DNA Test, яку ми використовували, дозволила не тільки виявити ВПЛ позитивних жінок, але і оцінити клінічно значущий рівень зараження вірусом папіломи людини - вірусним навантаженням, розрахованим шляхом оцінки кількості вірусних частинок в певному обсязі біологічної рідини інфікованого організму.

При правильному і стандартизованому зборі клінічного матеріалу клінічним вважається вірусне навантаження до 10^3 GE (геномні еквіваленти) на 100 000 клітин людини є клінічно малозначимою, так як практично не зустрічається при захворюваннях на рак шийки матки і важкій дисплазії. Вірусним навантаженням до 10^5 GE вважається середнє навантаження, вище цих значень - високе вірусне навантаження.

У методиці що ми використовували рівень вірусного навантаження 1 (значення співвідношення RLU / COV) відповідає 10^5 копій ДНК ВПЛ в 1 мл, $10 \cdot 10^6$, $100 \cdot 10^7$, $1000 \cdot 10^8$ копій геномів ВПЛ.

Середній рівень вірусного навантаження склав 319,97 в загальній вибірці, що відповідає високому вірусному навантаженню (більше 3×10^7), найвище значення - 361,1 було виявлено в групі жінок старше 39 років, а найнижче значення – 287,9 – у віковій групі 30-39 років.

Ми розділили вірусне навантаження на чотири категорії і провели порівняльний аналіз між різними віковими групами жінок і величиною співвідношення RLU / COV . Виявилось, що більше 108 примірників онкогенних типів папіломи людини частіше зустрічаються у жінок старше 39 років (у 19%), в той час як у молодих жінок не перевищує 10,1%, найбільші відмінності були виявлені між групами 30-39 років і більше 39 років ($\chi^2=3,583$, $p=0,058$), але відмінності не досягли статистичної значущості. Статистично значущі відмінності були виявлені при порівнянні груп жінок старше 39 років і менше 30 років з вірусним рівнем навантаження від 100 до 1000 RLU / COV ($10^6 - 10^7$ копій ВПЛ) ($\chi^2=4,842$, $p = 0,028$). З огляду на відсутність однозначних статистично значимих закономірностей рівня вірусного навантаження з віком ВПЛ-позитивних жінок, оцінили розподіл вірусного навантаження ВПЛ в групі жінок в залежності від віку за середніми значеннями і медіаною.

Виявилось, що середні значення у всіх групах приблизно рівні і знаходяться в середині діапазону можливих варіантів. При цьому медіани в кожній групі не високі, а 2-3 інтервали квартиля (25-75% результатів) також охоплює відносно невеликі значення. З цього можна зробити висновок, що існує виражена асиметрія в розподілі значень в досліджуваних групах, а наявність «викидів» - надзвичайно високі значення у окремих людей.

З 31 ВПЛ-позитивної жінки 28 (90,3%) пройшли кольпоскопію та біопсію. У групі ризику були порівнянні підозрілі цитологічні результати ASC-US і ASC-H - 14,2%, LSIL і HSIL- 21,4%, атипія і карцинома- 7,1% і аномальні варіанти кольпоскопічної картини 14,2%, біопсія проводилася в 100 % із цих випадків.

В результаті біопсії та гістологічних досліджень 28 ВПЛ-позитивних жінок мали різні патології шийки матки: рак шийки матки у 10,7% (2 рак на місці і 1 рак ІА) і дисплазія шийки матки різного ступеня прояву у 28% жінок.

Серед жінок з раком шийки матки в основі був високий рівень вірусного навантаження - в середньому 548,77 RLU / COV, але поширення в значеннях було досить великим: від 4.14 до 1637.88. Результати ПАП-тесту у цієї групи жінок тільки в одному випадку показали ймовірність плоскостінного зроговілого раку, в одній - атипії невідомого походження, в інші випадки, варіанти дисплазії або нормальна цитологічна картина. Кольпоскопія також не виявляли рак шийки матки в більшості випадків, і тільки гістологічний аналіз біопсійного матеріалу дозволив встановити діагноз захворювання.

Так, дослідження з тестування ВПЛ жінок в Одеському регіоні показало ефективність цієї технології скринінгу для ранньої діагностики раку шийки матки і вперше виявило частоту інфікування ВПЛ в досліджуваному регіоні.

У більшості розвинених країн світу за останні три десятиліття показники захворюваності і смертності жінок від раку шийки матки мають тенденцію до зниження, завдяки систематичній роботі навчальних програм і своєчасному лікуванню [5]. Багаточисельними дослідженнями що підтверджують етіологічну роль ВПЛ в розвитку злоякісної трансформації шийки матки дозволило таким країнам, як США, Австралія, Нідерланди, Італія та ряд інших країн включити ідентифікацію ДНК ВПЛ високоонкогенних типів в програмі скринінгу в якості основної діагностики раку шийки матки.

Поширеність ВПЛ у різних популяціях визначається як медичними, так і немедичними факторами: географічним розташуванням, соціально-економічним рівнем регіону, віком хворих, методами контрацепції і т.п. В даний час загальна ефективність цитологічного пап-тесту все частіше ставиться під сумнів. Літературні дані, а також результати декількох мета-аналізів показують, що пап-тест не виявляє в середньому 50% клінічно значущих передракових і ракових захворювань. Крім того, залишається проблемою суб'єктивна інтерпретація мазків Папаніколау, адже залежить від кваліфікації цитолога і рівня навантаження на фахівця. Таким чином чеерез обмеження цитологічного тестування на перший план виходять молекулярні скринінгові тестування ВПЛ. Дослідження показують, що скринінгові тести на ДНК ВПЛ поодинці або з супутнім цитологічним тестуванням показують кращі результати для виявлення передракових змін.

Сьогодні РШМ є одним з найпоширеніших форм раку у жінок у всьому світі. Незважаючи на те, що ВПЛ відноситься до основного фактора, що призводить до раку шийки матки, більшість інфекцій є тимчасовими і можуть бути спонтанно усунені імунною системою організму. Це підтверджується тим, що 60% інфекцій ВПЛ регресують спонтанно протягом 1 року і 90% регресують протягом 2 років [6, 9].

При персистуючій інфекції ВПЛ необхідні десятиліття для прогресування РШМ. Тривале тимчасове вікно, протягом якого розвивається захворювання, що надає прекрасну можливість для клінічного втручання. У цьому аспекті розвиток онкологічного процесу йде по шляху формування багатофакторного захворювання, де крім самої етіологічної причини (наявність вірусної інфекції), для розвитку захворювання необхідні додаткові чинники, в якості яких можуть виступати інші несприятливі фактори середовища (куріння, алкоголь), а також специфічний генетичний профіль і епігенетичні порушення. Таким чином, на перший план виходять пошуки спадкових генетичних і епігенетичних факторів ризику, оскільки вони дозволять краще зрозуміти взаємодії між організмом і вірусом, а також загальне етіологічне розуміння канцерогенеза шийки матки. Доказами впливу генетичних факторів, сприяючих канцерогенезу шийки матки, можуть бути стани, які характеризуються ВПЛ-інфікованістю і високим ризиком розвитку РШМ: гіпогаммаглобулінемія, різні імунодефіцитні стани, синдром мієлотаксису, а також синдромом спадкового неполіпозного колоректального раку (синдром Лінча).

Перші дослідження схильності до РШМ були зосереджені на генах сімейства HLA (Human leukocyte antigens) – людські лейкоцитарні антигени, або система тканинної сумісності людини - група антигенів гістосумісності людини (МНС). У декількох роботах було показано збільшення відносного ризику РШМ для генотипів МНС DQB1*0303 і

DQB1*0604, і зниження відносного ризику для DQB1*0201 і гетерозигот DQB1*0301 / *0501 у афроамериканських жінок [7]. Надалі, в різних популяціях світу для багатьох варіантів генів МНС була виявлена кореляція з РШМ [8]. Нині, з'являються дослідження, що вказують на потенційно важливу роль генетичних варіантів, які беруть участь в регуляції клітинного циклу, апоптозу, проліферації і диференціюванню клітин, репарації ДНК. Проте, ми досі мало знаємо про те, як генетична схильність пов'язана з прогресом РШМ. Тому необхідно розширення функціональних досліджень для розуміння можливих механізмів генетичної схильності до РШМ. Соматичні мутації, що виникають в геномі в ході ВПЛ-індукованого розвитку раку, також є важливим аспектом вивчення канцерогенезу шийки матки. Аналіз мутацій ДНК відіграє важливу роль у виявленні різниці між раковими і не раковими тканинами а також у визначенні діагностичних і терапевтичних підходів. На сьогодні, використовуючи методи секвенування наступного покоління(NGS), виявлений геномний ландшафт РШМ, встановлено як відомі, так і нові часті мутації. У ряді робіт було показано, що характерними мутаціями для плоскоклітинної карциноми є EP300(16%), FBXW7(15%), PIK3CA(14%), HLA - B(9%) і p53(9%), тоді як для аденокарциноми ідентифіковано мутації генів PIK3CA(16%), ELF3(13%), KRAS(8%) і CBFB(8%) [9]. Goia - Ruşanu et al. виявили, що у пацієнтів з різним цитологічним статусом виявляються мутації в області D- петлі мітохондріальної ДНК [10]. Визначення мутацій має важливе прикладне значення, оскільки вони можуть використовуватися як потенційні ранні скринінгові біомаркери РШМ.

Іншим прикладним значенням вивчення мутаційного статусу є визначення прогнозу у пацієнтів з РШМ. Мутації генів CHEK1, E124, PTCH1 і ATM належать до сімейства PI3 / PI4- кіназ, а також ген-супресор пухлин CADM1 є предиктором поганого прогнозу [11]. Мутації генів ATM і CADM1 можуть прогнозувати ранню інвазивність пухлини. У пацієнтів з мутацією гена PIK3CA може спостерігатися зниження частоти метастазування. За даними дослідженні Xiang L., Jiang W., Li J. et al. що було проведено за участі 771 пацієнтки азійського походження, наявність мутації PIK3CA значно поліпшила трирічну безрецидивну виживаність пацієнтів, а у пацієнтів з мутаціями KRAS спостерігалось явне зниження безрецидивної виживаності [12, 13].

Окрім генетичних чинників останнім часом пильна увага приділяється епігенетичним механізмам розвитку онкологічних захворювань. Поширеним епігенетичним механізмом ВПЧ-індукованого канцерогенезу є метилювання ДНК. Епігеномний профіль ВПЛ, як екзогенний патоген, може мати важливе клінічне значення. За допомогою методу піросеквенування було виявлено що РШМ пов'язаний з метилюванням областей L1, L2 і E2 / E4 в геномі HPV16 [14]. Інше дослідження показало значно підвищений рівень метилювання ДНК в ділянці E2, L1 і L2 в цервікальній інтраепітеліальній неоплазії 3 міри(CIN3 +), чим при транзитній інфекції для типів ВПЛ 18, ВПЛ 31 і ВПЧ 45 [15].

Відомо, що E6 і E7 ділянки ДНК ВПЛ високого ризику безпосередньо пов'язані з функціями ДНК-метильтрансферази, які є ключовими ферментами, відповідальними за метилювання ДНК. Це свідчить про те, що онкогени ВПЛ пов'язані з метилюванням генів людини. Під час прогресування злоякісного новоутворення локальна гіперметилювання острівців CpG в промоторних областях генів-супресорів пухлин може призвести до зниження їх експресії. У дослідженні було показано, що рівень метилювання позитивно корелював з тяжкістю, як CIN, так і РШМ. Ця обставина дозволила створити нові високоосмислені молекулярні методи діагностики раку шийки матки на основі визначення профілю метилювання зразків пацієнтів з раком шийки матки [16]. Таким чином, змінена модель метилювання ДНК для ВПЛ високого ризику і ряду генів людини можуть служити потенційними біомаркерами для розвитку злоякісної пухлини, і, таким чином, можуть бути використані для скринінгу та діагностики раку шийки матки.

Висновок. Таким чином, впровадження нових скринінгових і профілактичних технологій за допомогою простих і стандартизованих методів показує ефективні результати, спрямовані на зниження захворюваності і смертності жінок. Успішний досвід дослідження дозволяє рекомендувати впровадження ВПЛ-тестування на обов'язковому етапі медичного огляду населення як більш ефективний скринінг з точки зору клініко-економічного аспекту. У зв'язку з цим необхідно провести подальші заходи з моніторингу

та подальшого обстеження ВПЛ-позитивних пацієнтів у приєднаних медичних організаціях зі створенням реєстру ВПЛ-позитивних пацієнтів та контролем за рухом онкоскринінгу. Також необхідно продовжити розпочату роботу з проведення семінарів, навчальних майстер-класів, конференцій для медичних працівників з метою підвищення рівня інформатизації та безперервності співпраці між медичними організаціями.

Література:

1. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L. et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* . 2020 Feb;8(2):e191-e203.
2. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Пло- скоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. *Доктор.Ру*. 2019,11(166):61-67. doi:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67 [Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova, L.S. et al. Squamous Intraepithelial Cervix Lesions: Possible Early Diagnostics and Management. *Doctor.Ru*. 2019,11(166):61-67. doi:10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.(in Russ.)].
3. Профилактика рака шейки матки. Руководство для врачей. Под ред. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. М.: МЕД- прессинформ, 2012:192. [Prevention of cervical cancer: a guide for doctors. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. ed. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2012:190. (in Russ.)].
4. Белокриницкая Т.Е., Туранова О.В., Фролова Н.И. Сравнительная оценка прогностической ценности самостоятельного и врачебного забора материала для ВПЧ-теста. *Гинекология*, 2018;2:51-54 [Belokrinitskaya T.E., Turanova O.V., Frolova N.I. Purpose of the study. Evaluate the prognostic value of an independent and medical fence of the vaginal discharge for the HPV test. *Gynecology*. 2018;20(2):51-54. doi: 10.26442/2079- 5696_2018.2.51-54 (in Russ.)].
5. Туранова О.В., Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И. и др. Современный подход к первичному цер- викальному скринингу (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53 [Turanova O.V., Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I. et al. Modern approach to primary cervical cancer screening (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(3):47-53. doi:10.29413/ ABS.2018-3.3.7. (in Russ.)].
6. Белокриницкая Т.Е., Фролова Н.И., Туранова О.В. и др. Результаты тестирования на вирус папилломы человека при самостоятельном и врачебном за- боре материала. *Consilium Medicum. Акушерство и гинекология*. 2017;19(1):56-62 [Belokrinitskaya T.E., Frolova N.I., Turanova O.V. et al. Results of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician- collected samples. *Gynecology*. 2017;19(1):56-62 (in Russ.)].
7. Gregoire L., Lawrence W.D., Kukuruga D. et al. Association between HLA-DQB1 alleles and risk for cervical cancer in African-American women. *Int. J. Cancer*. 1994;57:504- 507.
8. Odunsi K., Terry G., Ho L. et al. Association between HLA DQB1 * 03 and cervical intra-epithelial neoplasia. *Mol. Med*. 1995;1:161-171.
9. Ojesina A.I., Lichtenstein L., Freeman S.S. et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature*. 2014;506:371-375.
10. Goia-Rusanu C.D., Iancu I.V., Botezatu A. et al. Mitochondrial DNA mutations in patients with HRHPV- related cervical lesions. *Roum. Arch. Microbiol. Immunol*. 2011;70:5-10.
11. Dockter J., Schroder A., Eaton B. et al. Analytical characterization of the APTIMA HPV Assay. *J. Clin. Virol*. 2009;45(Suppl 1):S39-S47.
12. Xiang L., Jiang W., Li J. et al. PIK3CA mutation analysis in Chinese patients with surgically resected cervical cancer. *Sci. Rep*. 2015;5:14035.
13. Wegman P., Ahlin C., Sorbe B. Genetic alterations in the K-Ras gene influence the prognosis in patients with cervical cancer treated by radiotherapy. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21:86-91.
14. Mirabello L., Sun C., Ghosh A., Rodriguez A.C. et al. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population. *J. Natl Cancer Inst*. 2012;104:556-565.
15. Wentzensen N., Sun C., Ghosh A. et al. Methylation of HPV18, HPV31, and HPV45 Genomes and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3. *JNCI*. 2012;104:1738- 1749.
16. Lando M., Fjeldbo C.S., Wilting S.M. et al. Interplay between promoter methylation

and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer. *Epigenetics*. 2015;10:970–980.

Робота надійшла в редакцію 15.02.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.61-002.2-006.6-091-074/-078
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414040>

С. М. Пасічник

АНАЛІЗ КОРЕЛЯТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ ІНТАКТНОЇ ЧАСТИНИ ПАРЕНХИМИ НИРКИ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК, УСКЛАДНЕННОГО ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Summary. Pasechnik S. M. **ANALYSIS OF CORRELATIVE RELATIONSHIPS BETWEEN PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTAKT PART OF KIDNEY PARENCHYM AND CLINICAL AND LABORATORY DATA IN PATIENTS WITH KIDNEY CELL CANCER COMPLICATED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE.** - *Danylo Halysky Lviv National Medical University; e-mail: badiul_ns@uk.net.* Kidney disease is divided into nephritis, nephrosis and nephrosclerosis. In chronic kidney disease (CKD), fibrous changes in the renal cortex are observed; pathomorphological picture of CKD is characterized by the presence of inflammatory infiltration, arterioles may be compacted, renal tubules are dilated, there is a phenomenon of thyroiditis. The use of pathomorphological research in nephropathies plays a significant role in the diagnosis and study of various lesions of renal tissue and prediction of further development of functional disorders. **Objective:** to analyze the relationship between pathomorphological changes in the intact part of the renal parenchyma and clinical and laboratory data and to optimize the diagnosis and differentiation of renal cell carcinoma (NSC) complicated by CKD. **Materials and methods.** Pathomorphological material of 96 patients diagnosed with NKR in clinical stage III - V complicated by CKD. The age of patients ranged from 58 to 68 years. All patients underwent radical nephrectomy. **Results and discussion.** Samples (n = 96) of pathomorphological material of the parenchyma of the intact part of the kidney affected by the tumor process were analyzed; laboratory indicators of anatomical - functional state of kidneys are studied, correlations between pathomorphological changes of intact part of renal parenchyma and clinical - laboratory indicators in patients with NKR complicated by CKD are determined. **Conclusions.** Kidney damage begins with damage to the proximal tortuous tubules. Cells of the intact area of the renal parenchyma affected by the tumor process have undergone significant ultrastructural changes and are characterized by impaired energy metabolism of cells, trophic process, the phenomena of dystrophy and necrosis. Damage to all structural components of the kidney leads to the development of renal failure.

Key words: renal cell carcinoma, chronic kidney disease, glomerular filtration rate.

Реферат. Пасечник С. Н. **АНАЛИЗ КОРЕЛЯТИВНЫХ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ИНТАКТНОЙ ЧАСТИ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ДАННЫМИ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК.** Заболевание почек делят на нефриты, нефрозы и нефросклерозы. При хронической почечной болезни (ХПБ) наблюдаются фиброзные изменения в коре органа; патоморфологическая картина ХПБ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации, артериолы могут быть уплотнены, почечные канальцы расширены, наблюдается явление тиреоидизации. Патоморфологическое исследование при нефропатиях играет значительную роль в диагностике и изучении различных повреждений ткани почек и прогнозировании дальнейшего развития функциональных нарушений органа. **Цель:** провести анализ связей между патоморфологическими изменениями интактной части паренхимы почки и клинико-лабораторными данными и оптимизировать диагностику и дифференциацию почечно-клеточного рака (ПКР), осложненного ХПБ. **Материалы и методы.** Патоморфологический материал 96 пациентов с диагностированным ПКР (III – V клиническая стадия), осложненного ХПБ. Возраст пациентов составлял от 58 до 68 лет. Всем больным была проведена радикальная нефрэктомия. **Результаты и их обсуждение.** Проанализованы образцы (n=96) патоморфологического материала паренхимы интактной части почки, пораженной опухолевым процессом; изучены лабораторные показатели анатома – функционального состояния почек, определены коррелятивные связи между патоморфологическими изменениями интактной части паренхимы почки и клинико – лабораторными показателями у больных ПКР, осложненного ХПБ. **Выводы.** Поражение почек начинается с поражения проксимальных извитых канальцев. Клетки интактной области паренхимы почек, пораженной опухолевым процессом, подвергаются значительным ультраструктурным изменениям и характеризуются нарушением энергетического метаболизма клеток, трофическим процессом, явлениями дистрофии и некроза. Повреждение всех структурных компонентов почки приводит к развитию почечной недостаточности.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации.

Реферат. Пасічник С. М. **АНАЛІЗ КОРЕЛЯТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ ІНТАКТНОЇ ЧАСТИНИ ПАРЕНХІМИ НИРКИ ТА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК, УСКЛАДНЕННОГО ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК.** Захворювання нирок розподіляють на нефрити, нефрози та нефросклерози. При хронічній хворобі нирок (ХХН) спостерігаються фіброзні зміни у нирковій корі; патоморфологічна картина ХХН характеризується наявністю запальної інфільтрації, артеріоли можуть бути ущільненими, ниркові канальці розширені, спостерігається явище тиреоїдизації. Застосування патоморфологічного дослідження при нефропатіях відіграє значну роль у діагностиці та вивчені різноманітних ушкоджень тканини нирок та прогнозуванні подальшого розвитку функціональних порушень органу. **Мета:** провести аналіз зв'язків між патоморфологічними змінами інтактної частини паренхіми нирки та клініко-лабораторними даними та оптимізувати діагностику та диференціацію нирково-клітинний раку (НРК), ускладненого ХХН. **Матеріали та методи.** Патоморфологічний матеріал 96 пацієнтів з діагностованим НРК на клінічній стадії III – V, ускладненого ХХН. Вік пацієнтів становив від 58 до 68 років. Всім хворим було проведено радикальну нефректомію. **Результати та їх обговорення.** Проаналізовано зразки (n=96) патоморфологічного матеріалу паренхіми інтактної частини нирки, що уражена пухлинним процесом; вивчені лабораторні показники анатома – функціонального стану нирок, визначені корелятивні зв'язки між патоморфологічними змінами інтактної частини паренхіми нирки та клініко – лабораторними показниками у хворих НРК, ускладненого ХХН. **Висновки.** Ураження нирок починається із ураження проксимальних звивистих канальців. Клітини інтактної ділянки паренхіми нирок, ураженої пухлинним процесом, піддавалися значним ультраструктурним змінам та характеризуються порушенням енергетичного метаболізму клітин, трофічним

процесом, явищами дистрофії та некрозу. Пошкодження усіх структуральних компонентів нирки призводить до розвитку ниркової недостатності.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, хронічна хвороба нирок, швидкість клубочкової фільтрації.

На початку XVII століття Р. Брайт запропонував першу класифікацію нефропатій. На початку минулого століття клініцисти Фольгарт та паталогоанатом Фар розділили захворювання нирок на три групи: нефрити, нефрози та нефросклерози [1, 2, 3]. При ХНН спостерігаються фіброзні зміни у нирковій корі. Окрім цього, патоморфологічна картина хронічної хвороби нирок (ХХН) характеризується наявністю запальної інфільтрації, ущільністю артеріол, розширенням ниркових каналців, спостерігається явище так званої тіреоїдизації («thyreoidization»), тобто ниркові каналці нагадують будову щитоподібної залози [4, 5, 6, 7]. Застосування патоморфологічного дослідження при нефропатіях відіграє велику роль у діагностиці та вивченні різноманітних ушкоджень тканини нирок та подальшому розвитку функціональних порушень органу [8, 9, 10, 11].

Мета роботи: провести аналіз зв'язків між патоморфологічними змінами інтактної частини паренхіми нирки та клініко-лабораторними даними та оптимізувати діагностику та диференціацію НКР, ускладненого ХХН.

Матеріали та методи

В роботі представлено результати аналізу патоморфологічного матеріалу 96 пацієнтів з діагностованим НКР на клінічній стадії III – V, ускладненого ХХН (табл. 1).

55 (57,2%) хворих мали III стадію раку нирки. IV стадія була виявлена у 21 (21,8%) пацієнта. V, найбільш завансована стадія онкологічного процесу, спостерігалась у 20 (20,8%) хворих.

Таблиця 1

Характеристика досліджуваних хворих в залежності від стадії рака нирки

Стадія	T	N	M	Кількість хворих (%)
I	T1	N0	M0	-
II	T2	N0	M0	-
III	T3	N0	M0	20 (20,8%)
	T1, T2, T3	N1	M0	35 (36,4%)
IV	T4	N0, N1	M0	21 (21,8%)
V	Будь-яка	N2	M0	15 (15,6%)
	Будь-яка	Будь-яка	M1	5 (5,2%)

У всіх пацієнтів було діагностовано ХХН (категорії ШКФ хронічної хвороби нирок G₂ – G₃ за KDIGO, 2012; Табл. 2). Нормальна або підвищена ШКФ (G₁) та термінальна стадія ниркової недостатності (G₅), не спостерігались у жодному випадку.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від категорії ШКФ хронічної хвороби нирок за KDIGO, 2012

Категорія ШКФ	Кількість хворих (%)
G ₁	-
G ₂	87 (90,6%)
G _{3a}	8 (8,3%)
G _{3b}	1 (1,0%)
G ₄	-
G ₅	-

Переважає кількість пацієнтів (87 хворих (90,6%)), відносились до категорії G₂, ШКФ хронічної хвороби нирок за KDIGO 2012. Тобто, спостерігалось, відносно не значне

зниження ШКФ (60 – 89 мл/хв/1,73 м²). Лише, 9 хворих, відповідали G₃ категорії ШКФ (30 – 59 мл/хв/1,73 м²; Рис. 1).

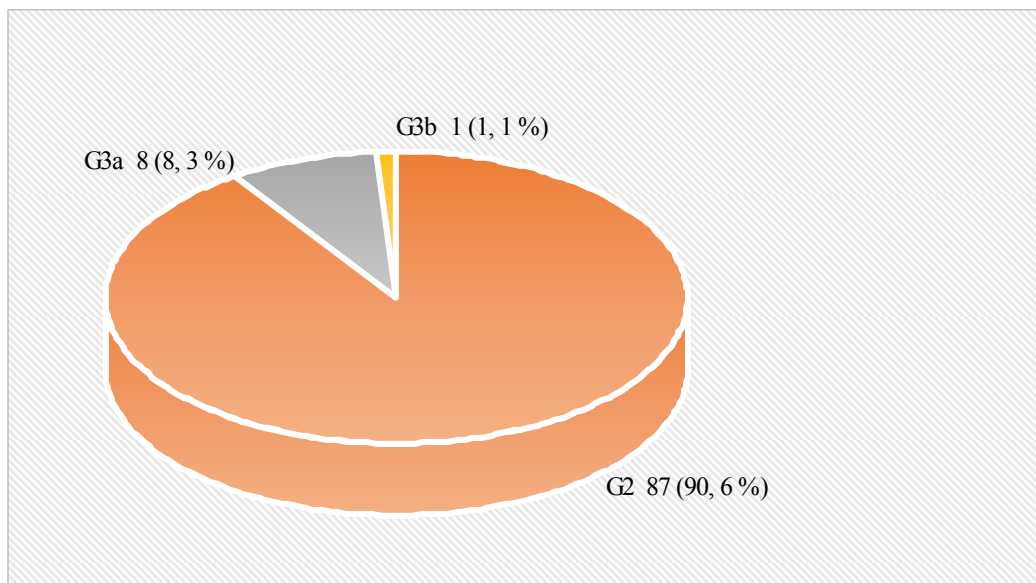


Рис.1. Розподіл хворих залежно від категорії ШКФ хронічної хвороби нирок за KDIGO, 2012

Усі пацієнти проходили стаціонарне лікування на клінічній базі кафедри урології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького урологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні. Вік пацієнтів становив від 58 до 68 років. Всім хворим з лікувальною метою НКР було проведено радикальну нефрэктомію. Для подальшого дослідження були використані зразки післяопераційної біопсії різних ділянок інтактної частини паренхіми ураженої пухлинним процесом нирки. В послідуочому, після попередньої фіксації у 10 % розчині нейтрального формаліну, отриманий матеріал скеровувався на патоморфологічне дослідження. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином за традиційним гістологічним методом. При дослідженні, проводилось вивчення змін ультраструктури нефронів неушкоджених неопластичним процесом ниркової паренхіми у пацієнтів з НКР.

Результати та їх обговорення

Проаналізовано 96 взірців патоморфологічного матеріалу паренхіми інтактної частини нирки ураженої пухлинним процесом, вивчені лабораторні показники анатомо – функціонального стану нирок, визначені корелятивні зв'язки між патоморфологічними змінами інтактної частини паренхіми нирки та клініко – лабораторними показниками у хворих НКР, що ускладнений ХХН.

В результаті аналізу отриманих матеріалів у 36 (37,5%) випадків було виявлено гострий некроз ниркових канальців, що свідчило про розвиток II стадії ниркової недостатності. Проте, за рахунок контрлатеральної нирки у данного контингента хворих, клінічно ознак розвитку порушення функціонального стану нирок не спостерігалось. Виявлено два варіанти гострого некрозу канальців – ішемічний (як правило, основною причиною некрозу цього типу був шок або тривала гіпотонія), та нефротичний (ушкоджуючим фактором при цьому типі некрозу могла бути інтоксикація хімічними або біологічними ядами).

Залежно від кількості виділеного протягом доби білка розрізняють мінімальну протеїнурію (кількість виділеного із сечею білка до 1,0 г/добу, концентрація 0,033 – 1,0 г/л), помірну (кількість виділеного із сечею білка від 1,0 до 3,0 г/добу, концентрація 1,0 – 3,0 г/л), масивну (кількість виділеного із сечею білка понад 3,0 г/добу, концентрація понад 3,0 г/л; табл. 3).

Характеристика хворих за кількістю виділеного з сечею білка протягом доби на різних клінічних стадіях раку нирки

Протеїнурія	Стадія	Кількість хворих (%)
Мінімальна	III	15(15, 62 %)
	IV	18(18, 75 %)
	V	-
Помірна	III	4 (4, 17 %)
	IV	25 (26, 04 %)
	V	6 (6, 25%)
Масивна	III	1(1, 04 %)
	IV	13(13, 54 %)
	V	14(14, 59 %)

Серед пацієнтів, патоморфологічний матеріал яких підлягав дослідженню, спостерігався наступний розподіл рівня протеїнурії на різних клінічних стадіях (Рис. 2).

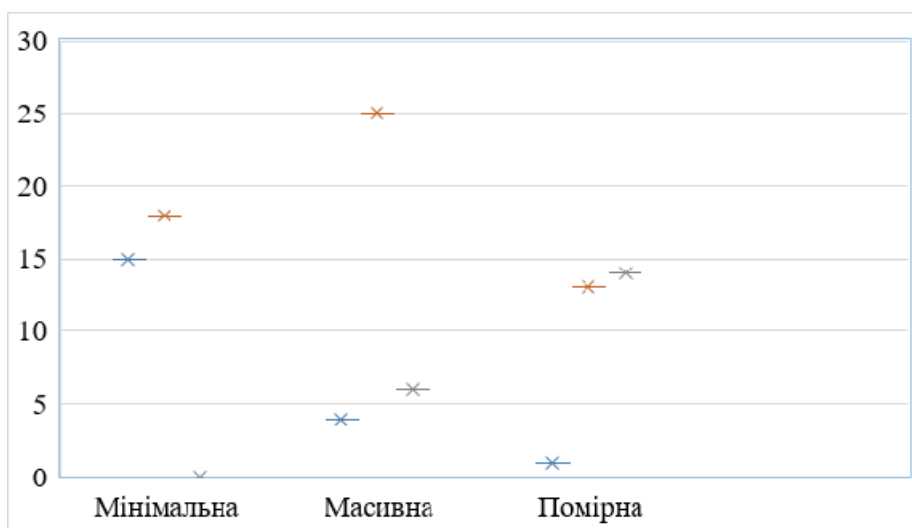


Рис. 2. Розподіл хворих в залежності від категорії ШКФ хронічної хвороби нирок за KDIGO, 2012

У всіх випадках (n =96) спостерігалась гематурія. У 57 (59,3 %) хворих мікрогематурія та у 39 (40, 6 %) – макрогематурія (ймовірно пов'язані із проростанням пухлиною порожнистої системи нирки), продемонстровано у Табл. 4.

Таблиця 4

Розподіл хворих за наявністю крові в сечі на різних клінічних стадіях раку нирки

Гематурія	Стадія	Кількість хворих (%)
Мікрогематурія	III	31(32,29 %)
	IV	26 (27,08 %)
	V	-
Макрогематурія	III	-
	IV	8 (8,34 %)
	V	31(32,29 %)

Найбільша кількість макрогематурій спостерігалась на більш пізніх стадіях раку нирки, що, як вже згадувалось, було пов'язано із проростанням порожнистої системи, великими розмірами пухлини та поширеністю процесу (Рис. 3).

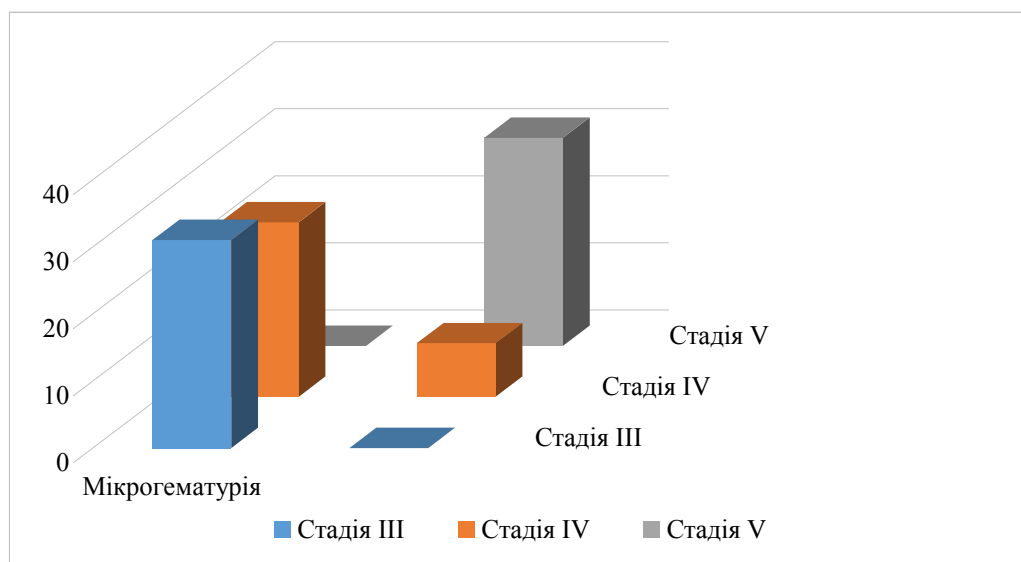


Рис. 3. Розподіл хворих за наявністю крові в сечі на різних клінічних стадіях раку нирки

Наявність лейкоцитурії, при первинному зверненні пацієнтів, спостерігалась, як правило, в більшості випадків на пізніх стадіях НКР. У хворих на НКР, ускладненого ХХН, наявність лейкоцитурії спостерігалась у 72 (75,0%) пацієнтів - кількість лейкоцитів у сечі перевищує 5 в полі зору мікроскопа.

Наявність гіалінових циліндрів (понад 1 – 2 в полі зору мікроскопа) у загальному аналізі сечі спостерігалась у всіх пацієнтів, що було спричинено ушкодженням тканини нирки. Наявність гіалінових циліндрів була спричинена тим, що вони не реабсорбувалися у проксимальних канальцях нефрона.

Наявність зернистих циліндрів спостерігалась у 69 (71,9%) пацієнтів, як правило на більш заавансованих стадіях онкологічного процесу. Цей факт вказував на те, що дистрофічно змінені та некротизовані клітини епітелію проксимальних канальців склеєні між собою білком, тобто відповідні відділу нефрона були ушкоджені.

Восковидні циліндри – клітини епітелію дистальних відділів канальців, що загинули, зустрічались у 17 (17,7%) пацієнтів на IV та V стадіях онкологічного процесу (Рис. 3).

Таблиця 5

Розподіл хворих за наявністю в сечі циліндрів на різних клінічних стадіях раку нирки

Протеїнурія	Стадія	Кількість хворих (%)
Гіалінові	III	55 (57, 29 %)
	IV	21 (21, 87 %)
	V	20 (20, 83 %)
Зернисті	III	33 (34, 37 %)
	IV	17 (17, 70 %)
	V	19 (19, 79%)
Восковидні	III	-
	IV	9 (9, 37 %)
	V	8 (8, 33 %)
Жирові	III	-
	IV	1 (1, 04 %)
	V	3 (3, 12 %)

Жирові циліндри зустрічались у чотирьох пацієнтів і лише на пізніх стадіях (IV – V) онкологічного процесу.

У більшості випадків в сечі хворих зустрічались гіалінові та зернисті циліндри (Табл. 5).

Висновки:

1. Патоморфологічний аналіз неушкодженої ниркової паренхіми у пацієнтів з НКР виявив наявність патологічних змін різного характеру в проксимальних звивистих каналцях або в капсулах Шумланського - Боумана, що є необхідною умовою можливого розвитку хронічного захворювання нирок після видалення пухлини нирки. Результати досліджень свідчать про те, що ураження нирок починається, як правило, із ураження проксимальних звивистих каналців.

2. Клітини інтактної ділянки паренхіми нирок, що уражена пухлинним процесом, піддавалися значним ультраструктурним змінам, які характеризувалися порушенням енергетичного метаболізму клітин, трофічним процесом, явищами дистрофії та некрозу, спричинених пухлинним процесом. У найбільш віддалених від пухлинного процесу ділянках вищезгаданих змін не спостерігалось.

3. У всіх випадках спостерігалась наявність протеїнурії.

4. Постійне пошкодження усіх структуральних компонентів нирки у кінцевому результаті призводило до розвитку ниркової недостатності. Предиктором розвитку функціональної недостатності нирки можуть бути різноманітні пошкодження, як наслідок компенсаторних реакцій органа.

Література/ References:

1. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation / Sadowski E. A., Bennett L. K., Chan M. R. et al. . Radiology. 2007. Vol. 243, № 1. P. 148-157.

2. Барановська В. В., Захарцева Л. М., Романенко А. М. Патогістологічна диференційна діагностика онкоцитом нирки та хромофорної нирковоклітинної карциноми: огляд літератури та клінічні випадки. Art of Medicine. 2018. № 3. С. 222-226 [Baranovskaya VV, Zakhartseva LM, Romanenko AM Pathohistological differential diagnosis of renal oncocytoma and chromophore renal cell carcinoma: a review of the literature and clinical cases. Art of Medicine. 2018. № 3. pp. 222–266].

3. Ступінь анаплазії ядра пухлинної клітини по Фурману – важливий фактор прогнозу нирково-клітинного раку / Ю. В. Вітрук, О. А. Войленко, П. С. Вукалович та ін. Клінічна онкологія. 2011. Спец. вып. 2 : XII з'їзд онкологів України, Судак, АР Крим, 20-22 вересня 2011 р. С. 129 [The degree of anaplasia of the nucleus of a tumor cell according to Furman - an important factor in the prognosis of renal cell carcinoma / Yu. V. Vitruk, OA Voylenko, PS Vukalovich and others. Clinical oncology. 2011. Spec. issue 2: XII Congress of Oncologists of Ukraine, Sudak, Crimea, September 20-22, 2011 P. 129]

4. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants / D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al. Kidney Int. 2006. Vol. 69, № 5. P. 920-926.

5. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer / Tomlinson I. P., Alam N. A., Rowan A. J. et al. Nat. Genet. 2002. Vol. 30, № 4. P. 406-410.

6. Outcome of stage IB2-IIIB patients with bulky uterine cervical cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy / Uegaki K., Shimada M., Sato S. et al. Int. J. Clin. Oncol. 2014. Vol. 19, № 2. P. 348-353.

7. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience / P. O. Richard, M. A. Jewett, J. R. Bhatt et al. Eur. Urol. 2015. Vol. 68, № 6. P. 1007-1013.

8. Type 1 Papillary Renal Cell Carcinoma: Differentiation from Type 2 Papillary RCC on Multiphasic MDCT / Young J. R., Coy H., Douek M. et al. Abdom. Radiol. (NY). 2017. Vol. 42, № 7. P. 1911-1918.

9. Simmons M. N. Morphometric characterization of kidney tumors . Curr. Opin. Urol. 2011. Vol. 21, № 2. P. 99-103.

10. Renal resistive index better predicts the occurrence of acute kidney injury than

cystatin C / Schnell D., Deruddre S., Harrois A. et al. Shock. 2012. Vol. 38, № 6. P. 592-597.

11. Prognostic Relevance of the Histological Subtype of Renal Cell Carcinoma / Dall'Oglio M. F., Antunes A. A., Pompeo A. C. et al. Int. Braz. J. Urol. 2008. Vol. 34, № 1. P. 3-8.

Робота надійшла в редакцію 27.01.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 618.14-007.61:618.1-002.2:612.6

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414044>

*I. К. Оріщак, О. М. Макарчук, В. Б. Дзьомбак, Г. М. Гаврилюк, О. М. Островська,
С. О. Остафійчук*

МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ТА СОНОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ ХРОНІЧНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІУ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ

Івано-Франківський національний медичний університет

Оріщак Ірина Костянтинівна ORCID:0000-0003-0528-7613

Макарчук Оксана Михайлівна ORCID: 0000-0002-5423-4377

Дзьомбак Володимир Богданович ORCID: 0000-0002-0546-5881

Гаврилюк Галина Мирославівна ORCID: 0000-0001-6093-0734

Островська Оксана Миколаївна ORCID: 0000-0003-3467-3476

Остафійчук Світлана Олександрівна ORCID:0000-0001-8301-814X

Summary. Orishchak I. K., Makarchuk O. M., Dziombak V. B., Havryliuk H. M., Ostrovska O. M., Ostafiichuk S. O. **MOLECULAR-BIOLOGICAL MARKERS AND SONOGAFIC SIGNS OF CHRONIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, ASSOCIATED WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS.** - *Ivano-Frankivsk National Medical University; e-mail: irynahenyk@gmail.com* **The purpose:** to assess the diagnostic value of a number of molecular-biological markers and sonographic signs of chronic inflammation in women with hyperplastic processes of endometrium and genital endometriosis. **Materials and methods.** A study of 39 patients with endometrial hyperplasia combined with genital endometriosis (main group) and 51 patients with isolated endometrial hyperplasia (comparison group) has been performed. The control group consisted of 30 relatively healthy women without gynecological pathology. Pathohistological and immunohistochemical methods included the determination of plasma cell expression - CD138⁺, immunological - assessment of pro and anti-inflammatory cytokines. **The results of research and their discussion.** In the examined groups revealed a high frequency of urogenital infection and benign diseases of the cervix and uterus, inflammatory processes of the pelvic organs, unfavorable endocrine and metabolic status. A high percentage of sexually transmitted infections was found, in 43.6% of cases - HPV and viral associations, in 53.8% - viral-bacterial associations. According to the immunohistochemical study, the number of CD138⁺ plasma cells in the main group was significantly increased, histological examination showed diffuse plasmacytic infiltration of the endometrial stroma, severe periglandular sclerosis of the

© Оріщак І. К., Макарчук О. М., Дзьомбак В. Б., Гаврилюк Г. М., Островська О. М., Остафійчук С. О.

stroma and monomorphic type of glands, which is an immunohistomorphological confirmation of chronic endometritis with reactive endometrial hyperplasia. **Conclusion.** The combination of bacterial and viral associations with a predominance of HPV infection is one of the important factors in supporting the inflammatory response. Immunohistochemical, sonographic and molecular factors should be considered as potential biomarkers for determining the depth of hyperplastic processes and as the severity of morphological changes in endometrial hyperplasia should indicate the intensification of inflammatory processes of nonspecific origin. The dominance of nonspecific inflammatory response with increased expression of CD138⁺, increased levels of proinflammatory cytokine pool and immunosuppression of local immune defense factors has been shown.

Key words: endometrial hyperplasia, genital endometriosis, markers of inflammation, chronic endometritis, proinflammatory cytokines.

Реферат. Оришак И. К., Макарчук О. М., Дзьомбак В. Б., Гаврилюк Г. М., Островска О. М., Остафійчук С. А. **МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ.** Цель: оценить диагностическую ценность некоторых молекулярно-биологических маркеров и сонографических признаков хронического воспалительного процесса у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия в сочетании с генитальным эндометриозом **Материалы и методы.** Проведено обследование 39 пациенток с гиперплазией эндометрия, совмещенной с генитальным эндометриозом (основная группа) и 51 пациентки с изолированной гиперплазией эндометрия (группа сравнения). Контрольную группу составили 30 условно здоровых женщин без гинекологической патологии. Патогистологические и иммуногистохимические методы исследования включали определение экспрессии плазматических клеток - CD138⁺, иммунологические – оценкующие про- и противовоспалительных цитокинов. **Результаты исследования и их обсуждение.** В обследованных группах выявлена высокая частота развития урогенитальной инфекции и доброкачественных заболеваний шейки и тела матки, перенесенных воспалительных процессов органов малого таза, неблагоприятное эндокринно-метаболическое состояние. Установлен высокий процент передаваемых половым путем инфекций, в 43,6% случаев – ВПЧ и вирусные ассоциации, вирусно-бактериальные ассоциации – в 53,8%. По данным иммуногистохимического исследования у пациенток основной группы число плазматических клеток CD138⁺ было значимо повышенным, гистологическое исследование демонстрировало диффузную плазматическую инфильтрацию стромы эндометрия, выраженный перигландулярный склероз стромы и мономорфный тип желез, что является иммуногистоморфологическим подтверждением хронического эндометрита с реактивной гиперплазией эндометрия. **Выводы.** Сочетание бактериально-вирусных ассоциаций с доминированием инфицирования ВПЧ является одним из важнейших факторов поддержания воспалительной реакции. В качестве потенциальных биомаркеров для определения глубины гиперпластических процессов следует рассматривать иммуногистохимические, сонографические и молекулярные факторы, а по мере выраженности морфологических изменений при гиперплазии эндометрия необходимо указать на усиление воспалительных процессов неспецифического генеза. Продемонстрировано доминирование специфической воспалительной реакции с усилением экспрессии CD138⁺, повышения уровня воспалительного цитокинового пула и иммунодепрессии факторов локальной иммунной защиты.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, генитальный эндометриоз, маркер воспаления, хронический эндометрит, провоспалительный цитокин.

Реферат. Оришак І. К., Макарчук О. М., Дзьомбак В. Б., Гаврилюк Г. М., Островська О. М., Остафійчук С. О. **МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ТА СОНОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ ХРОНІЧНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З**

ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ. **Мета дослідження:** оцінити діагностичну цінність ряду молекулярно-біологічних маркерів та сонографічних ознак хронічного запального процесу у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію, поєднаними із генітальним ендометріозом. **Матеріали та методи дослідження.** Проведено обстеження 39 пацієток з гіперплазією ендометрію, поєднаною з генітальним ендометріозом (основна група) та 51 пацієтки з ізольованою гіперплазією ендометрію (група порівняння). Контрольну групу склали 30 умовно здорових жінок без гінекологічної патології. Патогістологічні та імуногістохімічні методи дослідження включали визначення експресії плазматичних клітин — CD138⁺, імунологічні – оцінку рівня про- та протизапальних цитокінів. **Результати дослідження та їх обговорення.** У обстежених групах виявлена висока частота розвитку урогенітальної інфекції та доброякісних захворювань шийки та тіла матки, перенесених запальних процесів органів малого тазу, несприятливий ендокринно-метаболічний стан. Встановлено високий відсоток інфекцій, що передаються статевим шляхом, у 43,6 % випадків – ВПЛ та вірусні асоціації, вірусно-бактеріальні асоціації – у 53,8 %. За даними імуногістохімічного дослідження, у пацієток основної групи число плазмочитарних клітин CD138⁺ було значимо підвищеним, гістологічне дослідження демонструвало дифузну плазмочитарну інфільтрацію строми ендометрію, виражений перигландулярний склероз строми та мономорфний тип залоз, що є імуногістоморфологічним підтвердженням хронічного ендометриту з реактивною гіперплазією ендометрію. **Висновки.** Поєднання бактеріально-вірусних асоціацій з домінуванням інфікування ВПЛ є одним із важливих факторів підтримки запальної реакції. В якості потенційних біомаркерів для визначення глибини гіперпластичних процесів слід розглядати імуногістохімічні, сонографічні та молекулярні фактори, а у міру вираженості морфологічних змін при гіперплазії ендометрію необхідно вказати на посилення запальних процесів неспецифічного генезу. Продемонстровано домінування неспецифічної запальної реакції з посиленням експресії CD138⁺, зростання рівня прозапального цитокінового пулу та імунодепресії факторів локального імунного захисту.

Ключові слова:гіперплазія ендометрію, генітальний ендометріоз, маркери запалення, хронічний ендометрит, прозапальні цитокіни.

Актуальність. Відомо, що структура гінекологічної патології в останні десятиліття значимо не змінювалася та представлена у своїй найбільшій частці запальними захворюваннями органів малого тазу, проліферативними процесами (лейоміома, генітальний ендометріоз (ГЕ)), які найбільш часто поєднуються із гіперплазією ендометрію (ГПЕ), поліпами ендометрію (ПЕ), порушенням рецептивності та формуванням ендометріальної недостатності, що лежить в основі зниження репродуктивного потенціалу у даної когорти жінок [1, 5]. Проблема гіперпластичних процесів ендометрію у пацієток репродуктивного періоду є однією із актуальних у гінекології не тільки у зв'язку зі значимою поширеністю, але із вагомим впливом на репродуктивне здоров'я та репродуктивний потенціал [1, 11, 16]. У структурі гінекологічної патології ГПЕ займають від 15% до 50 % у жінок фертильного віку, при цьому частота залежить від форми, віку пацієток (10-30%), прогресивно зростаючи у періоди вікових гормональних перебудов. Зацікавленість науковців пов'язана з тенденцією до тривалого рецидивуючого перебігу, відсутністю специфічних патогномонічних симптомів, складністю диференціальної діагностики та резистентністю до існуючих лікувальних програм [5, 14, 16]. На сьогодні ГПЕ розглядається як поліетіологічний патологічний процес, розвитку та прогресування якого сприяють різносторонні чинники та взаємодія складних системних механізмів (нейроендокринних, метаболічних, імунних) з однієї сторони, та локальних (рецепторний статус, генетична спадковість, дискоординація комплексу біологічних факторів росту, маркерів проліферації та апоптозу) – з іншої [4, 8]. На сьогодні існує небагато літературних джерел, які розглядають роль факторів патогенезу гіперпластичних процесів ендометрію та поліпозу, хоча ряд авторів висловлює наукове положення, що власне вогнищева ГПЕ та ПЕ виникають внаслідок травматичної альтерації та запалення [7, 10]. Тому оцінка маркерів, що

асоціюються із запальним процесом, що ініціює проліферативні зміни, може лежати в основі розуміння генезу ГПЕ. Відсутність на сьогодні єдиної концепції патогенезу ГПЕ, поєднаної із ГЕ, обумовлює доцільність та необхідність вивчення тих факторів, що сприяють розвитку та прогресуванню даного захворювання.

Необхідно відмітити «золотий стандарт» діагностики ГПЕ – морфологічне дослідження біоптату слизової матки, хоча в останні роки сучасні підходи з використанням класичних гістологічних та молекулярно-біологічних досліджень дозволяють розширити уявлення щодо патогенезу гіперпластичних процесів та змінити традиційну патогенетичну концепцію ГПЕ – концепцію відносної та абсолютної гіперестрогенії [2, 14]. На сьогодні також суперечливою та неоднозначною залишається повноцінна картина регуляторних механізмів взаємозв'язку порушень функції імунної системи та ендокринного гомеостазу при ГЕ та ГПЕ. Все більшої наукової оцінки зазнає теорія хронічного запального процесу, при якому спотворюється реалізація дії естрогенів на ендометрій та пригнічення функціональної активності нейтрофілів, що ініціює імунний дисбаланс [2, 8, 9]. Однак питання ролі інфекційного фактору при ГПЕ залишаються не докінця висвітленими та маловивченими, що зберігає доцільність деталізації патогенетичних механізмів ГПЕ та ГЕ та дозволяє спрямувати зусилля на оптимізацію діагностики та терапевтичних заходів покращення різних компонентів імунної системи з врахуванням ролі інфекційного статусу. Обґрунтуванням даного наукового заключення залишаються повідомлення щодо трансформації рецепторної системи ендометрію, активації прозапальних цитокінів, здатних посилювати клітинну проліферацію, індукувати та сприяти супресії-експресії певних генів, активації мітотичної активності, що індукується запаленням та стає причиною оксидативного стресу і активації вільнорадикальних процесів, сприяючи росту та адгезії ендометріальних клітин, внаслідок чого розвивається ендометріоз [15]. Таким чином, аналіз наукових пошуків дозволяє припустити, що тільки комплексний підхід до проблеми гіперпластичних процесів ендометрію дозволить розробити ефективний алгоритм моніторингу та супроводу вказаної категорії пацієнток.

Мета: оцінити діагностичну цінність ряду молекулярно-біологічних маркерів та сонографічних ознак хронічного запального процесу у жінок з гіперпластичними процесами ендометрію, поєднаними із ГЕ.

Матеріали та методи дослідження. Дане дослідження проведене відповідно до основних стандартів GCP (1996), Європейської конвенції з прав людини та біомедицини, Декларації Гельсінкі Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень за участю суб'єктів людини (1964-2008). Аналітичний огляд охопив результати комплексного клініко-лабораторного обстеження 90 пацієнток з порушеною репродуктивною функцією віком від 25 до 45 років з ГПЕ у поєднанні з ГЕ. Критеріями включення стали: вік від 25 до 45 років, безпліддя або синдром втрати плода, наявність морфологічно підтвердженої ГПЕ без атипії та клінічних, сонографічних і морфологічних маркерів ГЕ, інформована добровільна згода пацієнток на проведення необхідних діагностичних заходів. Критеріями виключення стали: атипова ГПЕ та малігнізація, міома матки великих розмірів, гострий запальний процес органів малого тазу, тяжкі екстрагенітальні захворювання, відмова пацієнтки від участі у дослідженні.

Для оцінки патології порожнини матки і ендометрію застосовували пряму візуалізацію за допомогою офісного гістероскопа «KARL STORZ», що проводилося на 7–10 день менструального циклу с одночасним забором біоптату для морфологічного дослідження і верифікації маркерів хронічного ендометриту. Слід відмітити, що, згідно наших досліджень, ГПЕ, поєднана із ГЕ, у пацієнток з порушеною репродуктивною функцією верифікована у 39 випадках (43,3 %), де поєднання вказаних станів виступає як самостійний фактор безпліддя. Дизайн дослідження передбачав формування двох груп: основна група - 39 пацієнток з ГПЕ, поєднаною з ГЕ, група порівняння – 51 пацієнтка з ізольованою ГПЕ. У контрольну групу увійшли 30 жінок з контингенту умовно здорових без гінекологічної патології.

Оцінка анамнестичних даних проведена за спеціально-розробленою картою-опитувальником, що складався із 120 пунктів. Клінічні методи дослідження включали загальний огляд за органами і системами, аналіз гінекологічного статусу, інструментальних

та лабораторних методів дослідження, трансвагінального ультразвукового сканування з допомогою цифрової діагностичної системи HITCHIALOKA з використанням ендокавітального датчика з частотою 8-4 МГц. Для оцінки опосередкованих ознак хронічного ендометриу використовували ехографічні критерії, розроблені В.Н. Демидовим та співавторами [6]. Інфекційний скринінг проводили шляхом бактеріоскопічного та бактеріологічного обстеження, а також ідентифікації інфекційних збудників методом ДНК-полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР). Для імунологічного обстеження використовували загальноприйняті методи першого та другого рівня оцінки імунного статусу [8, 13]. Вивчення вмісту імуноглобулінів класів А, М та G у піхвових виділеннях та змивах з порожнини матки проводили за допомогою комерційних наборів фірми "ABBOTT", до складу яких входили моноспецифічні антисироватки для зазначених класів імуноглобулінів, що при додаванні до зразків, які тестуються, утворювали імунні комплекси. Кількісне визначення вивірок виконано за допомогою імуоферментного аналізу [13].

Рівні ряду цитокінів (IL-1 β , IL-4, TNF- α та IFN- γ) у сироватці крові та цервікальному слизі визначали методом імуоферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" (США) за допомогою наборів реагентів "ProConIL-1 β " (ООО "Протеиновый контур", Росія), "AccucyteHumanIL-8" (CytimmuneSciencesInc., США), "BiotrakIL-10 humanELISAsystem" (AmershamPharmaciaBiotech, Великобританія). Патогістологічні та імуногістохімічні методи дослідження виконувалися у сертифікованій медичній лабораторії CSD (м. Київ). Виявлення плазматичних клітин у ендометріальних зразках проводили шляхом визначення експресії маркера плазматичних клітин – syndecan-1 – CD138⁺, у ендометріальних зразках, отриманих під час Pipelle-біопсії ендометрію (Prodimed, Франція). Статистична обробка отриманих даних виконана з використанням пакетів прикладних програм StatSoft Statistica v6.0 та Microsoft Excel 97.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами було встановлено високу частоту сумарної спадкової обтяженості у пацієнок з поєднанням ГПЕ та ГЕ, дві третини яких (71,8 %) вказували на наявність певних особливостей сімейного портрету та метаболічного і гінекологічного статусу, що підтверджує доцільність деталізації анамнестичних даних, визначаючи прогностично несприятливі фактори. Серед виділених чинників слід відмітити наступні: висока частота спадкового тягаря (проліферативні захворювання репродуктивної системи у родичів першої лінії - OR=3,46;95% ДІ: (1,38-8,63); p<0,05), висока інфекційна захворюваність (хронічний тонзиліт, часті простудні захворювання - OR=2,59;95% ДІ: (1,09-6,12); p<0,05), і, як наслідок, низький індекс соматичного здоров'я (захворювання шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи, захворювання сечовивідної системи - OR=2,81;95% ДІ: (1,12-7,05); p<0,05), метаболічні порушення (ожиріння та надмірна вага, ендокринопатії - OR=6,5;95% ДІ: (2,59-16,45); p<0,05), вихідне порушення стану репродуктивної системи (неодноразові внутрішньоматкові втручання, самовільні викидні, вагітність, що не розвивається - OR=2,25;95% ДІ: (1,68-3,01); p<0,05), висока частка перенесених запальних процесів органів малого тазу (OR=4,17;95% ДІ: (1,49-11,701); p<0,05), порушення менструального циклу по типу мено-метрорагій та міжменструальних кровотеч (OR=3,82;95% ДІ: (1,54-9,47); p<0,05), як відображення несприятливого ендокринно-метаболічного стану.

Слід також вказати, що серед переліку скарг та клінічних симптомів найбільш частими були розлади емоційної сфери у двох третинах спостережень в основній групі (p<0,05), поєднання болючих та тривалих менструальних виділень у (74,4 %), тоді як у групі з ізольованими ГПЕ – тільки у половині випадків (52,9 %, p<0,05). Аномальні маткові кровотечі також переважали при комбінації ГПЕ та ГЕ (56,4 %), тоді як у групі порівняння виявлялись у 37, 3 % випадків (p<0,05). Прояви хронічного тазового болю, локалізованого у поперековій ділянці, стали прерогативою когорти з поєднанням ГПЕ та ГЕ, і склали 76,9 %, тоді як у інших групах даний симптом реєстрували значно рідше 41,2% та 16,7 % у контролі, відповідно (p<0,05).

Слід вказати, що запідозрити та діагностично верифікувати хронічний запальний процес ендометрію правомірно у випадку візуалізації не менше 5 ехографічних ознак у В-режимі, із яких найбільш вагомими у досліджуваних групах були розширення порожнини матки за рахунок рідинного вмісту (24,4 %), наявність дрібних гіперехогенних включень з

акустичним ефектом реверберації в ендометрії (22,2 %), надмірно виражена гіперехогенна лінія змикання листків слизової (32,2 %), нечіткий зовнішній контур М-ехо (46,7 %), розширення аркуатного сплетення (34,4%).

При дослідженні пацієток основної групи встановлено високий відсоток інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ): Chlamydia trachomatis — у 35,9 %, Mycoplasma genitalium — у 33,3%, Ureaplasma genitalis — у 28,2%, Candida albicans — у 23,1 %, Trichomonas vaginalis — у 12,8 %, у 43,6 % випадків – ВПЛ та вірусні асоціації, а у більшій половині – поєднання вказаних інфекційних чинників – вірусно-бактеріальні асоціації (53,8 %).

Як демонструють результати морфологічного обстеження, представлені у таблиці 1, значимий відсоток таких маркерів, як набряк строми ендометрію виявлено практично у всіх обстежених основної групи, у двох третинах (74,4 %) діагностована лімфоцитарна інфільтрація строми. При цьому запальна інфільтрація у пацієток основної групи виявлена достовірно частіше – у 2,0 рази проти даних групи порівняння ($p < 0,05$), наявність помірного фіброзу волокнистих структур строми верифікована у 1,9 рази частіше, фібропластична трансформація строми ендометрію у третини зразків (37,5 %) ($p < 0,05$). Ознаки тромбоваскуліту у пацієток основної групи зустрічалися у 1,8 рази частіше проти даних групи порівняння, стромальні кальцифікати у відсотковому відношенні домінували у половині зразків (у 2,1 рази частіше), у кожній четвертій пацієнтки (25,6 %) встановлено морфологічно вогнищеву форму ГПЕ з переважанням у зразках основної групи ($p < 0,05$). Пацієнтки з ознаками запальної лейкоцитарної інфільтрації (тобто маркерами хронічного ендометриту) у біоптаті ендометрію були представлені у обох групах, проте у основній групі частка була у 1,5 рази вищою ($p < 0,05$), перш за все у тих зразках, де ГПЕ поєднувалася і поліпозом – у кожній другій пацієнтки.

Таблиця 1.

Результати морфологічного обстеження біоптату ендометрію у пацієток досліджуваних груп, абс.ч., %

Морфологічні зміни ендометрію	Основна група, п=39		Група порівняння, п=51	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Набряк строми	36	92,3*	20	39,2
Лімфоцитарна інфільтрація строми	29	74,4*	19	37,3
Альтерація епітеліоцитів та залозистих клітин	13	33,3	14	27,5
Склероз судин	16	41,0*	13	25,5
Некроз строми	9	23,1	9	17,6
Тромбоваскуліт	15	38,5*	11	21,6
Помірний фіброз волокнистих структур строми	27	69,2*	19	37,3
Виражена фібропластична трансформація строми	15	37,5*	14	27,5
Стромальні кальцифікати	19	48,7*	12	23,5
Вогнищева гіперплазія ендометрію	10	25,6*	22	43,1
Гіперплазія ендометрію без атипії	29	74,4*	29	56,9

*Примітка:**- статистично достовірна різниця відносно даних групи порівняння, $p < 0,05$.

За даними імуногістохімічного дослідження, у пацієток основної групи число плазмоцитарних клітин CD138⁺ було значимо підвищеним, гістологічне дослідження демонструвало дифузну плазмоцитарну інфільтрацію строми ендометрію, виражений перигландулярний склероз строми та мономорфний тип залоз, що є імуногістоморфологічним підтвердженням хронічного ендометриту з реактивною ГПЕ. За даними імуногістохімічного дослідження у пацієток групи порівняння виявляли вогнищеві скупчення плазмоцитарних тканин CD138⁺ у незначній кількості, що свідчить про розвиток помірно вираженого хронічного запалення, яке з часом набуває рис хронічного ендометриту, де, з врахуванням даних гістологічного дослідження, такі запальні зміни слід розцінювати як вторинний (реактивний) ендометрит у випадку естрогензалежної ГПЕ.

Ще однією із сторін даного наукового пошуку стала оцінка системи локального

імунітету у жінок досліджуваних груп, причому аналітична оцінка проведена із врахуванням ступеню та характеру інфікування мікробіоти піхви. Результати характеристики рівня окремих класів імуноглобулінів, зокрема IgG та IgA у змивах із порожнини матки, перш за все за рахунок співвідношення IgG/IgA (референтне значення у нормі становить 1), продемонстрували наступні параметри у пацієток основної групи: sIgA – (27,26±0,02) мг/л, IgA – (39,54±2,15) мкг/мл, Ig M – (27,36±0,04) мкг/мл, IgG – (132,62±21,8) мкг/мл (таблиця 2). Стан локального гуморального імунітету у жінок групи контролю дозволив продемонструвати достовірно вищі дані вказаних маркерів ($p<0,05$), перш за все концентрації Ig класів A, G та sIgA, що тісно пов'язано із адекватними бактерицидними властивостями цервікального слизу та низьким індексом інфікування статевих шляхів.

Тоді, як у пацієток обох досліджуваних груп відмітили відхилення показників локального імунітету, що демонструє депресія синтезу рівня IgA у 4,4 рази та IgG у 1,5 рази та зростання концентрації IgM - у 3,5 рази у основній групі проти даних контролю ($p<0,05$), і, як наслідок відхилення співвідношення IgG/IgA (до 3,35±0,12) ум. од.) проти (1,14±0,10) ум.од відповідно, $p<0,05$). Очевидним залишається твердження, що мікс-інфікування та гормональний дисбаланс у поєднанні посилюють депресію локальних захисних властивостей імунної системи, що демонструють отримані результати вкрай низької продукції таких призначених маркерів запалення, як sIgA (27,26±0,02 мг/л) та високий рівень Ig M (32,36±0,04). Слід підкреслити, що найбільш низькі показники sIgA (у 2,7 рази) виявлені у жінок з папіломавірусним інфікуванням та мікс-інфекцією (у 93,5 % випадків) із домінуванням уреоплазмозу та хламідіозу, а також у пацієток основної групи із рецидивами ГПЕ, де середній рівень sIgA становив (від 10,16±1,02) мг/л до 18,28±0,14 мг/л).

Таблиця 2

Стан локального імунітету та оцінка співвідношення IgG/IgA у жінок обстежуваних груп, M±m

Показники локального імунітету	Контрольна група, n=30	Основна група, n=39	Група порівняння, n=51
IgG, мкг/мл	196,18±0,22	132,62±21,8 *	158,11±10,2
IgA, мкг/мл	172,42±0,03	39,54±2,15 *	50,22±2,12 *
Ig M, мкг/мл	9,12±0,06	32,36±0,04 *	28,12±0,10 *
sIgA, мг/л	59,22±0,04	27,26±0,02 *	41,34±2,16
IgG/IgA, ум.од.	1,14±0,10	3,35±0,12 *	3,15±0,11*

Примітка: * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p<0,05$.

Слід також відмітити, що у жінок обох груп зміна локального імунітету проявлялася підвищенням прозапальної активності із зростанням концентрації ряду прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α та IFN- γ) та зниженням протизапального IL-4 (таблиця 3).

Таблиця 3

Характеристика показників локального імунітету у жінок досліджуваних груп, M±m

Показник	Основна група, n=39	Група порівняння, n=51	Контрольна група, n=30
IL-1 β , пг/мл	44,23±4,21*,**	63,19±4,15*	24,12±2,16
IL-4, пг/мл	28,42±2,15*,**	38,68±2,22*	54,32±2,32
IFN - γ , пг/мл	53,24±2,18*	49,32±3,13*	33,25±2,14
TNF- α , пг/мл	49,62±3,26*,**	36,23±2,34*	10,46±1,82

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників контролю, $p<0,05$;
2. ** - різниця достовірна відносно показників групи порівняння, $p<0,05$.

Встановлено, що у жінок з хронічним мікс-інфікуванням, частка яких переважає у основній групі, на тлі ендокринного дисбалансу при ГПЕ, поєднаній із ГЕ, розвиваються більш виражені процеси активації механізмів синтезу прозапального (Th-1) типу імунної

відповіді із виснаженням функціональної активності IFN- γ (даний показник у 2,1 рази нижчий від результатів групи порівняння, $p < 0,05$), що вказує на знижені можливості для елімінації збудників у пацієток вказаної категорії, і створює передумови для персистенції і хронізації внутрішньоматкового запального процесу. Підтвердженням даного положення є високий відсоток вірусного інфікування (у третині спостережень), що вказує на дефіцит клітинних реакцій, залежних від IFN- γ .

У основній групі виявлена висока частота носійства ВПЛ 16 та 18 типу (35,9 % проти 13,7 % у групі порівняння, $p < 0,05$). За результатами проведених досліджень також встановлено, що у більшості пацієток з ГПЕ та ГЕ проходить активація запального процесу, що веде до різних коливань прозапальних цитокінів. Відмічено значне підвищення рівня локальної продукції основних цитокінів прозапального ряду: так, рівень TNF- α як позитивного регулятора запальної реакції та пускового фактору у ланцюзі продукції прозапальних цитокінів, у маткових змивах склав $(49,62 \pm 3,26)$ пг/мл, що у 4,7 рази перевищувало дані контролю ($p < 0,05$). Також відмічено зниження рівня IL-4 (до $(28,42 \pm 2,15)$ пг/мл), що також є ознакою імунопатологічного процесу. Таким чином, результати оцінки стану локального імунітету дозволяють припустити, що висока частка запальних процесів органів малого тазу, асоціація мікс - інфікування та вірусного ураження порушуються процеси синтезу секреторного фактору локального захисту епітеліальними клітинами та ініціюють місцевий імунodefіцит - обов'язковий компонент хронізації та мікс-інфікування [9, 12].

Поряд з тим, результати даного наукового пошуку дозволяють стверджувати, що мікст-інфікування, ендокринний дисбаланс та високий відсоток персистенції ВПЛ обумовлюють розвиток патологічних процесів ендометрію із прогресуванням та хронізацією процесу, а ступінь ураження знаходиться в прямій залежності від тривалості патологічного вогнища, ступеню папіломавірусного інфікування та вірусного навантаження, в той час як депресія факторів локального захисту носить вторинний характер.

Тісний зв'язок між індексом інфекційного статусу, молекулярно-біологічними та імунологічними факторами локального захисту дозволяють підтвердити думку про реалізацію складних взаємопов'язаних взаємодій у системі «інфекційний чинник – клітина - тканина» на різних стадіях морфологічних змін ендометрію. Множинні взаємозв'язки показників: ВПЛ (перш за все високоонкогенних), стан дисбіозу із домінуванням ознак неспецифічного вагініту, цитокіновий дисбаланс у сторону прозапального пулу підтверджують діагностичну значимість даних лабораторних тестів як експонентів змін внутрішньотканинного матриксу та як маркерів ендометріальної проліферації комплексного запального та дисгормонального генезу.

Дискусія. Таким чином, можна вважати, що у пацієток з ГПЕ, поєднаною з ГЕ, погляд на патогенетичні аспекти проліферативних станів ендометрію дещо розширюються, і поряд із домінуванням дисгормональної (естрогенової) теорії визначальною є думка щодо вагомості ролі процесів гормонезалежної клітинної проліферації, апоптозу, неоангіогенезу, інвазії та хронічного запалення [2, 4, 8, 12], як преморбідного фону для розвитку ГПЕ.

Тривалий хронічний запальний процес із залученням моноцитів, лімфоцитів, макрофагів і плазмоцитів є фактором альтерації та активації фіброгенезу в ендометрії, а хронічному ендометриту як фактору порушення циклічної трансформації ендометріюпри ГПЕ не надається належного значення. Результати комплексного морфологічного дослідження, опубліковані у сучасних вітчизняних та зарубіжних джерелах, дозволяють верифікувати високу частоту хронічного ендометриту різного ступеню вираженості у пацієток вказаної когорти. Тому можна вказати, що саме сукупність бактеріально-вірусної асоціації, доброякісних захворювань шийки матки, висока частка внутрішньоматкових лікувально-діагностичних втручань та завмерлої вагітності детермінують у подальшому порушення циклічної трансформації ендометрію [7, 10, 12].

Існують повідомлення, що у пацієток з ГПЕ та ГЕ підвищена кількість макрофагів синтезує надмірну кількість інтерлейкінів з подальшою активацією експресії ароматази стромальними клітинами, що приводить до імунологічного дисбалансу [3, 8]. Підвищений синтез ароматази служить причиною значного підвищення концентрації естрадіолу в

ендометрії та стимулює синтез простагландинів E2, завершуючи підвищення локального синтезу естрадіолу, забезпечуючи естрогензалежне запалення та детермінує гіперпластичні процеси [3, 8]. Тривалий перебіг запального процесу стимулює проліферативну активність, висока частота внутрішньоматкових втручань у поєднанні з хронічним запальним процесом викликає безпосереднє та опосередковане органічне пошкодження ендометрію, що обумовлює десинхронізацію та зниження експресії рецепторного профілю ендометрію [11].

У патогенезі ГПЕ у жінок репродуктивного віку, поєданого з ГЕ, велику роль відіграє не тільки гіперестрогенемія, але і хронічний ендометрит різного ступеню вираженості [10, 15].

Більшість науковців розглядає хронічне запалення ендометрію як сприятливий фактор для прогресування проліферативних та неопластичних процесів, що базується на зміні ангіоархітекτονіки запально зміненої тканини, інтенсивних процесів склерозування та гіалінозу, порушення нормальної циклічної трансформації функціонального шару ендометрію [10]. Тривалість та хронізація запального процесу ендометрію ініціює активацію процесів проліферації та апоптозу, підвищує мітотичну активність елітин епітелію та залоз ендометрію, втягуючи у патологічний процес стромальні компоненти, що вказує на дискоординацію взаємодії між стромою та епітелієм [10, 15].

Аналіз отриманих результатів продемонстрував зростання прозапальних цитокінів в залежності від характеру гіперпластичних процесів, де навіть у випадку ізольованої ГПЕ у порівнянні з контролем має місце зростання концентрації IL-1 β , досягаючи максимуму у випадку поєднання з ГЕ та верифікацією поліпозу. Реакція зі сторони TNF- α була аналогічною, хоча і менш вираженою. Вказаний локальний цитокіновий дисбаланс пояснюється зростанням запального компоненту в стромі гіперплазованого ендометрію, який додатково сприяє прогресуванню проліферації. В якості підтвердження даної гіпотези можна представити зростання числа імуноекспериментальних клітин, що експресують CD138⁺ у стромі ендометрію, максимальний рівень експресії яких власне і спостерігали у пацієнток основної групи. Отримані нами дані відносно ролі прозапальних цитокінів в патогенезі ГПЕ частково підтверджуються науковими дослідженнями інших авторів [3, 8, 10].

Гістологічне дослідження зразків із порожнини матки у більшості пацієнток з ГПЕ свідчить про наявність хронічного неспецифічного запалення, що робить прийнятним наукове положення про те, що у розвитку ГПЕ вагому роль відіграє запальна складова, яка керується патогенетичними механізмами впливу прозапальних регуляторних та ефektorних факторів у патогенезі як ГПЕ, так і ГЕ і дозволяє оптимізувати діагностичний алгоритм із врахуванням ступеню вираженості запалення для розуміння механізмів формування гіперплазії та підвищення якості діагностики патології ендометрію.

Висновки. В патогенезі ГПЕ загальноприйнятим вважають гіперестрогенію, яка при гіперпластичних та проліферативних процесах, без сумніву, відіграє важливу роль та реалізує патологічний вплив на ендометрій через поєднання патогенетичних механізмів, що обумовлюють порушення його повноцінної трансформації.

Результати клініко-анамнестичних досліджень продемонстрували, що у обстежених групах виявлена висока частота розвитку урогенітальної інфекції та доброякісних захворювань шийки матки, у тому числі поліпів матки та ендометрію, вихідне порушення стану репродуктивної системи, висока частка перенесених запальних процесів органів малого таза, несприятливий ендокринно-метаболічний стан. У кожній третій пацієнтки у анамнезі були вказівки на штучне переривання вагітності та вагітність, яка не розвивалася, які в подальшому детермінують розвиток хронічного ендометриту. Не викликає сумніву, що поєднання бактеріально-вірусних асоціацій з домінуванням інфікування ВПЛ є одним із важливих факторів підтримки запальної реакції.

Отримані в нашій роботі результати продемонстрували, що при класичному гістологічному дослідженні, поєданому із імуногістохімічними маркерами, у випадку ГПЕ та ГЕ у більшій частці пацієнток виявлялися морфологічні ознаки хронічного ендометриту, переважала нейтрофільна інфільтрація тканин ендометрію, тобто запальний процес носив неспецифічний характер.

В якості потенційних біомаркерів для визначення глибини гіперпластичних процесів слід розглядати імуногістохімічні, сонографічні та молекулярні фактори, а у міру

вираженості морфологічних змін при ГПЕ необхідно вказати на посилення запальних процесів неспецифічного генезу. Продемонстровано домінування неспецифічної запальної реакції з посиленням експресії CD138⁺, зростання рівня прозапального цитокинового пулу та імунодепресії факторів локального імунного захисту.

Враховуючи результати даного наукового дослідження, можна вказати, що гіперпластичні процеси ендометрію залишаються актуальною медико-соціальною та гінекологічною проблемою, вирішення якої лежить в основі фундаментальних комплексних медико-біологічних досліджень. Оптимізація патогенетично обґрунтованої превентивної стратегії у даній категорії пацієнток повинна бути спрямована на своєчасне виявлення інфекційних агентів, усунення хронічного запального процесу статевого тракту, оцінку гормонального та метаболічного гомеостазу та розробку корегуючих терапевтичних опцій.

Література

1. Бойчук А. В. Гіперплазія ендометрія – сучасний системно-патогенетичний погляд на проблему (огляд літератури) / А. В. Бойчук, В. С. Шадріна, Т. В. Верещагіна // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – № 1. – С. 67–72. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.1.9906
2. Вовк И. Б. Роль воспалительного фактора в генезе гиперпластических изменений эндометрия у женщин репродуктивного возраста /И.Б. Вовк, Н.Е. Горбань, Т.А. Лысяная, Н.И. Нетреба, И.Г.Пономарева// Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2019. – №1(23).– С. 73-80. DOI: 10.11603/24116-4944.2019.1.10180
3. Вовк І. Б.Клінікоімуністохімічна характеристика неатипової гіперплазії ендометрія в жінок репродуктивного віку/І. Б. Вовк, Т. Д. Задорожна, Н.Є. Горбань, В.К Кондратюк // Медичні перспективи. – 2020. №1(25). – С. 134-141. DOI:<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200413>
4. Горбань Н. Е. Иммуногистохимические особенности экспрессии циклооксигеназы-2 при гиперплазии эндометрия без атипии / Н.Е. Горбань, Т.Д Задорожная, И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк С.Н. Кирихевич // Запорожский медицинский журнал. - 2019. - №4 (115). – С.491-498. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173346>
5. Горбань Н. Є. Морфологічні особливості поліпів тіла матки у жінок репродуктивного віку / Н.Є. Горбань, Т.Д. Задорожна, І.Б. Вовк, І.В. Жулкевич //Вісник наук. Досліджень. – 2019. - №2(95). – С. 47-52. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>
6. Демидов В.Н. Эхография органов малого таза у женщин. Практическое пособие. Выпуск 4: Патология полости матки и эндометрия. ВМК / В.Н. Демидов, А.И.Гус // М.: Издательство БИНОМ. – 2016. – С.160 .
7. Лісяна Т. О. Характеристика дисбіотичних порушень статевих шляхів у жінок з гіперпластичними процесами та поліпами ендометрія / Т.О. Лісяна, І.Г. Пономарьова, О.А. Ковальчук, О.М. Кацалап, Н.Є. Горбань // Світ медицини та біології. – 2017. №4(62). – С. 54-58. DOI: 10.26724 / 2079-8334-2017-4-62-54-58
8. Носенко О. М. Особливості імунної реактивності ендометрія з неатиповою гіперплазією у пацієнток із безпліддям та ожирінням / О.М. Носенко, С.В. Юрченко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2021. №2. - С. 119-124. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11849>
9. Чайка Г. В. Оптимізація лікування та реабілітації репродуктивної функції жінок з гіперплазією ендометрія на тлі запальних захворювань органів малого тазу / Г.В.Чайка, Л.В.Яремчук, А.О.Каретна // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2017. №1, Ч. 2 (Т.21). – С. 302-306.
10. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study / Chen Y.Q., Fang R.L., Luo Y.N., Luo C.Q. // BMC Womens Health. - 2016. - Vol.5, №16(1). P. 60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3.
11. Endometrial state in women with uterine factor of infertility at the stage of preconceptional care according to sonography and doplerometry data / Makarchuk O.M., Ostrovska O.M., Okolokh Onieka Gibson, Orishchak I.K., Cheredarchuk A.R. // Medicni

perspektivi. - 2020. - №4 (25). - P. 114-121. DOI:<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221395>

12. Endometritis: new time, new concepts /Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. // Fertil Steril. – 2018. – Vol. 110. – № 3. – P. 344-350. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.04.012](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012)

13. Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology / Gorban N.E., Vovk I.B., Nikitina I.M., Kondratiuk V.K., Yemets N.O. // Wiadomosci Lekarskie. - 2020. №8(73). – P. 1600-1605. DOI: [10.36740/WLek202008102](https://doi.org/10.36740/WLek202008102)

14. Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic processes in gynecology / Doroshenko-Kravchuk M.V. //World of Medicine and Biology. - 2020. - № 2(72). - P. 48-52.

15. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology / Horban N.E., Vovk I.B., Lysiana T.O., Ponomariova I.H., Zhulkevych I.V. // Journal of Medicine and Life. – 2019. - №3(12). – P. 266-270. DOI: [10.25122/jml-2019-0074](https://doi.org/10.25122/jml-2019-0074)

16. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia / Vishal C., Jong J.K., Doris M.B. et. al. // Journal of Gynecologic Oncology. – 2016. - №1(27). – eP. 8. DOI: [10.3802/jgo.2016.27.e8](https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8).

References

1. Boichuk AV, Shadrina VS, Vereshchahina TV. Hyperplasia of endometrium – a modern system-pethogenetic view on problem (literature review). Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2019;1:67–72.

DOI: [10.11603/24116-4944.2019.1.9906](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9906)

2. Vovk IB, Horban NYe, Lysiana TA, Netroba NI, Ponomariova NH. The role of the inflammatory factor in the genesis of hyperplastic changes of endometrium in women of reproductive age. Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2019;23(1):73-80. DOI: [10.11603/24116-4944.2019.1.10180](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.10180)

3. Vovk IB, Zadorozhnaya TD, Gorban NE, Kondratiuk VK. Clinical-immunohistochemical characteristics of atypical endometrial hyperplasia in women of reproductive age. Medicni perspektivi. 2020;25(1):134-141 DOI:<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.1.200413>

4. Horban NYe, Zadorozhna TD, Vovk IB, Kondratiuk VK, Kilikhevych SM. Immunohistochemical features of cyclooxygenase-2 expression in endometrial hyperplasia without atypia. Zaporozhye medical journal. 2019;115(4):491-498. DOI:<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173346>

5. Gorban NY, Zadorozhna TD, Vovk IB, Zhulkevych IV. Morphological features of uterine polyps in females of reproductive age. Bulletin of Scientific Research. 2019;95(2):47-52. DOI: <https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.2.10267>

6. Demidov VN, Gus AI. Sonography of the pelvic organs in women. Practical guide. Issue 4: Pathology of the uterine cavity and endometrium. IUC. M.: Publishing house BINOM. 2016:160.

7. Lisiana TO, Ponomarova IG, Kovalchuk OA, Katsalap OM, Gorban NE. Characteristics of dysbiotic disturbances of state ways in women with hyperplastic processes and polypes endometry. World of Medicine and Biology. 2017;62(4):54-58. DOI: [10.26724 / 2079-8334-2017-4-62-54-58](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2017-4-62-54-58)

8. Nosenko OM, Yurchenko SV. Peculiarities of immune reactivity of endometrium with non-atypical hyperplasia in patients with infertility and obesity. Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2021;2:119-124. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.2.11849>

9. Chaika HV, Yaremchuk LV, Karetina AO. Optimization of treatment and rehabilitation reproductive function of women with hyperplasia endometrial background inflammatory diseases of the pelvic organs. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2017;1:2(21): 302-306

10. Chen Y, Fang R, Luo Y, Luo C. Analysis of the diagnostic value of CD138 for

chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health*. 2016;16(1):60. DOI: 10.1186/s12905-016-0341-3.

11. Makarchuk OM, Ostrovska OM, Okolokh Onieka Gibson, Orishchak IK, Cheredarchuk AR. Endometrial state in women with uterine factor of infertility at the stage of preconceptional care according to sonography and doplerometry data. *Medicni perspektivi*. 2022;25(4):114-121. DOI:<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221395>

12. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-350. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2018.04.012](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012)

13. Gorban NE, Vovk IB, Nikitina IM, Kondratiuk VK, Yemets NO. Immunoglobulin indicators to viruses cytomegal and genital herpes in the blood serum of women with non-atypical endometrial hyperproliferative pathology. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(8):1600-1605. DOI: 10.36740/WLek202008102

14. Doroshenko-Kravchuk MV. Newest approaches to the diagnosis of hyperplastic processes in gynecology. *World of Medicine and Biology*. 2020;2(72):48-52.

15. Horban NE, Vovk IB, Lysiana TO, Ponomariova IH, Zhulkevych IV. Peculiarities of uterine cavity biocenosis in patients with different types of endometrial hyperproliferative pathology. *Journal of Medicine and Life*. 2019;3(12):266-270. DOI: 10.25122/jml-2019-0074

16. Vishal C, Jong JK, Doris MB. et. al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2016;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.

Робота надійшла в редакцію 17.02.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*О. М. Макарчук, Н. В. Якимчук, М. І. Римарчук, Г. М. Гаврилюк, В. Б. Дзьомбак,
І. Т. Кишакевич*

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ПІСЛЯ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У ПАЦІЄНТОК З НЕПЛІДДАМ НА ТЛІ ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ

Івано-Франківський національний медичний університет

Макарчук Оксана Михайлівна ORCID: 0000-0002-5423-4377

Римарчук Маріянна Іванівна ORCID:0000-0002-4678-8193

Якимчук Наталія Вікторівна ORCID:0000-0002-0819-9160

Гаврилюк Галина Мирославівна ORCID: 0000-0001-6093-0734

Дзьомбак Володимир Богданович ORCID: 0000-0002-0546-5881

Кишакевич Ірина Тарасівна ORCID: 0000-0002-7555-0694

Summary. Makarchuk O. M., Yakimchuk N. V., Rymarchuk M. I., Gavrilyuk G. M., Dzombak V. B., Kyshakevich I. T. **PECULIARITIES OF PSYCHOLOGICAL ADAPTATION OF THE BODY AFTER PREGRAVIDARY PREPARATION IN PATIENTS WITH INFERTILITY AGAINST EXTERNAL GENOGENITIS.** - *Ivano-Frankivsk National Medical University; e-mail: u_makarchuk@ukr.net*. The health indicators of a patient with subfertility due to the clinical course of genital endometriosis as a leading factor in the violation of the implementation of maternal function require special attention at the stage of preparation for pregnancy. The planned pregnancy and the appearance of a child are considered as an additional stress factor in the process of a woman's adaptation. **The aim:** to establish the structure and frequency of the types of the psychological component of the gestational dominant that affect the indicators of reproductive losses and complications of the first half of pregnancy in women with impaired reproductive function against the background of external genital endometriosis. **Materials and methods.** Psychodiagnostic, clinical, laboratory-instrumental. Assessment of the psychological component of gestational dominance was performed according to "Test of attitudes of pregnant women" by IV Dobryakov. Spielberg, Beck and Luscher's tests were used as well. 100 patients with infertility at the background of external genital endometriosis have been examined. Two groups - the main and comparison, 50 people in each, were formed. Under the process of study they were divided into two groups. The main group patients received a modified program of the pre-gestational stage; the comparison group patients received conventional approaches to pre-pregnancy training. **Results and discussion.** The duration of treatment of genital endometriosis, more than one episode of surgery, chronic pelvic pain of moderate and severe degree, hormonal imbalance with reduced ovarian reserve, reproductive loss in the anamnesis, complications of the first half of pregnancy that require hospitalization were seen as additional traumatic factors. Patients in the study groups with anxiety and depressive type PKGD have common features of psychological maladaptation - latent anxiety and stress, exacerbated by somatic fixations, doubled against the control data increased reactive and personal anxiety; one in four patients showed signs of depressive traits ($p < 0.05$). In the case of pathological pregnancy, signs of depression become dominant, with a predominance of patients (49.0%) with high levels of personal and reactive anxiety, which is 2.5 times more than in the control group ($p < 0.05$).

Conclusions. Modifications of pre-pregnancy training reduced the percentage of prematurity and early reproductive losses by 2.3 times.

Key words: infertility, external genital endometriosis, pre-pregnancy training, psychological component of gestational dominance, psycho-emotional status.

Резюме. Макарчук О. М., Якимчук Н. В., Рымарчук М. И., Гаврилюк Г. М., Дзьомбак В. Б., Кишакевич И. Т. **ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА ПОСЛЕ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛЕДИЕМ НА ФОНЕ ВНЕШНЕГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА.** Показатели здоровья пациентки с субфертильностью, обусловленной клиническим течением генитального эндометриоза как ведущего фактора нарушения реализации материнской функции, требуют особого внимания на этапе подготовки к беременности, а планируемая беременность и появление будущего ребенка рассматривается как дополнительный стрессовый фактор в процессе адаптации. Цель исследования: установить структуру и частоту типов психологического компонента гестационной доминанты, влияющих на показатели репродуктивных потерь и осложнения первой половины беременности у женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне внешнего генитального эндометриоза. **Материалы и методы исследования.** Проведено экспериментально-психодиагностическое исследование и углубленное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование 100 пациенток с бесплодием на фоне наружного генитального эндометриоза. Оценка психологической компоненты гестационной доминанты проводилась по методике «Тест отношений беременной» по Добрякову И.В., также были использованы тесты Спилберга и Бека для оценки уровня личностной и реактивной тревожности, признаки депрессии оценивались согласно методике Люшера. Пациентки были разделены на две группы по 50 человек: группа сравнения – пациентки получали общепринятые процедуры прегравидарной подготовки. Пациентки основной группы получали модифицированную программу догестационного этапа. **Результаты и обсуждение.** Длительность лечения генитального эндометриоза, более одного эпизода оперативных вмешательств, хроническая тазовая боль средней и тяжелой степени, гормональный дисбаланс со снижением овариального резерва, репродуктивные потери в анамнезе, использование вспомогательных репродуктивных технологий, осложнений первой половины беременности, требующих госпитализации, - рассматривались как дополнительные психотравмирующие факторы. У пациенток исследуемых групп с тревожным и депрессивным типом ПКГД были выявлены общие черты психологической дезадаптации - скрытая тревога и напряжение, усиленные соматическими фиксациями; вдвое против данных контроля увеличенные показатели реактивной и личностной тревожности; у каждой четвертой пациентки были выявлены признаки депрессивных черт ($p < 0,05$). В случае патологического течения беременности признаки депрессии становились доминирующими с преобладанием доли пациенток (49,0%) с высокими уровнями личной и реактивной тревожности, что в 2,5 раза больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). **Выводы.** Модификация прегравидарной подготовки способствовала уменьшению процента невынашивания и ранних репродуктивных потерь в 2,3 раза.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, прегравидарная подготовка, психологический компонент гестационной доминанты, психоэмоциональный статус.

Реферат. Макарчук О. М., Якимчук Н. В., Рymarчук М. И., Гаврилюк Г. М., Дзьомбак В. Б., Кишакевич И. Т. **ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ПІСЛЯ ПРЕГНАВІДАРНІЇ ПІДГОТОВКИ У ПАЦІЄНТОК З НЕПЛІДІЕМ НА ФОНІ ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ.** Показники здоров'я пацієнтки з субфертильністю, зумовленою клінічним перебігом генітального ендометріозу, як провідного чинника порушення реалізації материнської функції, вимагають особливої уваги на етапі підготовки до вагітності, а планована вагітність та поява майбутньої дитини розглядається як додатковий стресовий фактор ситуації адаптації. **Мета дослідження:** встановити структуру та частоту типів психологічного компоненту гестаційної домінанти, що впливають на показники

репродуктивних втрат та ускладнений перебіг першої половини вагітності у жінок з порушеною репродуктивною функцією на тлі зовнішнього генітального ендометріозу. **Матеріали та методи.** Для розв'язання поставлених завдань нами було проведено експериментально-психодіагностичне дослідження та поглиблене клінічне і лабораторно-інструментальне обстеження 100 пацієток із непліддям на тлі зовнішнього генітального ендометріозу. Оцінку психологічної компоненти гестаційної домінанти проводили за методикою «Тест ставленя вагітної» за Добряковим І.В., також було використано тести Спілберга та Бека для оцінки рівня особистісної та реактивної тривожності і ознак депресії та методика Люшера. Всі 100 пацієток, включених у дослідження, були розділені на дві групи: група порівняння - 50 жінок, що отримували загальноприйняті підходи до прегравідарної підготовки. У основну групу також увійшли 50 жінок, які отримали модифіковану програму догестаційного етапу. **Результати та обговорення.** Необхідно вказати на прояви додаткових психотравмуючих факторів, таких як тривалість лікування генітального ендометріозу, більше одного епізоду оперативних втручань, хронічний тазовий біль середнього та важкого ступеню, гормональний дисбаланс зі зниженням оваріального резерву, репродуктивні втрати в анамнезі, використання допоміжних репродуктивних технологій, а також виникнення гестаційних ускладнень першої половини вагітності, що вимагають госпіталізації. У пацієток досліджуваних груп із тривожним та депресивним типом ПКГД наявні спільні риси психологічної дезадаптації - прихована тривога і напруження, посилені соматичними фіксаціями, удвічі проти даних контролю збільшені показники реактивної та особистісної тривожності; у кожній четвертій пацієнтки виявляються ознаки депресивних рис ($p < 0,05$). У випадку патологічного перебігу вагітності ознаки депресії стають домінуючими, з переважанням частки пацієток (49,0 %) з високими рівнями особистісної та реактивної тривожності, що у 2,5 рази більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Висновки. Модифікація прегравідарної підготовки сприяла зменшення відсотку недоношування та ранніх репродуктивних втрат у 2,3 рази.

Ключові слова: зовнішній генітальний ендометріоз, прегравідарна підготовка, психологічний компонент гестаційної домінанти, психоемоційний статус.

Актуальність. Генітальний ендометріоз (ГЕ) на сьогодні залишається одним із найбільш поширених гінекологічних захворювань, що, як правило, уражає жінок молодого віку та зберігає актуальність даної проблеми не тільки в медичному, але і в соціальному аспектах, а також супроводжується вираженими порушеннями репродуктивної функції, безпліддям, значним больовим синдромом, порушенням функції суміжних органів, а також змінами якості життя жінок та зниженням їх працездатності [1, 4, 10].

Необхідно вказати, що у таких жінок від самого початку встановлюється тривожний конфлікт у материнській сфері, що проявляється підвищеною тривогою, невпевненістю, диссомнією, депресивними розладами тощо. Дана ситуація може ініціювати варіант мотиваційного конфлікту – появу дитини жінка сприймає як додаткове навантаження та загрозу для свого здоров'я. Показники здоров'я пацієнтки на етапі підготовки до вагітності, зумовлені клінічним перебігом ГЕ, як провідного чинника порушення реалізації материнської функції, можуть проявлятися у двох варіантах: затруднення при зачатті – з однієї сторони, та ускладнений перебіг вагітності, пов'язаний із порушеннями гінекологічного статусу (злукова хвороба, неодноразові оперативні втручання, гормональний дисбаланс, використання допоміжних репродуктивних технологій тощо) – з іншої. Власне такий преморбідний фон часто ускладнює реалізацію материнської функції, коли планована вагітність та поява майбутньої дитини розглядається як додатковий стресовий фактор ситуації адаптації. У випадку тривало лікованої гінекологічної патології ситуація ускладнюється, оскільки порушення соматичного здоров'я та репродуктивного потенціалу створює складнощі не тільки для зачаття, але і передумови для формування первинної плацентарної дисфункції, виношування та пологів, а також для реалізації материнських функцій та її соціальної адаптації в майбутньому [5, 11]. Така пацієнтка і так зазнає труднощів у житті та реалізації себе як матері, її фізичні та психічні ресурси є обмеженими, і будь-яка ситуація дезадаптації для неї є більш складною, ніж зазвичай. У

випадку ускладнень гестації (ранній та пізній гестоз, невиношування), як демонструють літературні джерела, даний фактор поєднується із порушеннями материнської сфери пацієнтки та материнсько-дитячих відносин [2, 3, 8]. Під час вагітності вона зіштовхується із новими адаптаційними завданнями, для вирішення яких вимагається активна особистісна перебудова, що зберігає для медичної спільноти вагомість достатньої уваги психічному здоров'ю такої пацієнтки. Безсумнівним залишається необхідність досягнення успішних перинатальних наслідків у таких пацієнток після завершення лікувальних програм з приводу ендометріозу та відповідної прегравідарної підготовки.

Мета дослідження: встановити структуру та частоту типів психологічного компоненту гестаційної домінанти, що впливають на показники репродуктивних втрат та ускладнений перебіг першої половини вагітності у жінок з порушеною репродуктивною функцією на тлі зовнішнього генітального ендометріозу.

Матеріали та методи. Експериментально - психодіагностичне дослідження проводилось на базі Центру свідомого батьківства "Дівія" суцільним методом на добровільній основі з жінками, які були ліковані з приводу зовнішнього генітального ендометріозу та обумовленого ним непліддя, отримали прегравідарну підготовку та очікують народження дитини. Виконано комплексне дослідження 100 пацієнток з непліддям на тлі зовнішнього генітального ендометріозу, де основну групу склали 50 вагітних, які отримали модифіковану програму прегравідарної підготовки з використанням методів психокорекції, і групу порівняння – 50 пацієнток, де використовувалися загальноприйняті методи прекоцепційної програми (фолатотерапія). У контрольну групу увійшли 30 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності без вагомих факторів ускладненого акушерського та гінекологічного анамнезу. Проаналізовано дані пацієнток трьох груп щодо визначення типів психологічного компоненту гестаційної домінанти (ПКГД) з використанням клініко-психологічного методу І. В. Добрякова «Тест відношення вагітної», що дозволяє визначити наступні типи ПКГТ: оптимальний, гіпогестогнозичний, ейфоричний, тривожний та депресивний [4, 5]. Паралельно, з метою уточнення та отримання більш достовірних даних, була використана психодіагностична «Анкета знайомства» та проєктивна малюноква методика «Я і моя дитина» за Філіповою Г. Г. [11]. Інтерпретація отриманих результатів проводилася за ознаками малюнку, які дозволяли віднести самосприймання вагітності та майбутньої дитини до того чи іншого стилю. Були проаналізовані дані структурованого опитувальника (модифікація, що використовується психологами як на етапі антенатального супроводу, так і у акушерському стаціонарі). При цьому було виділено групу пацієнток із адекватним стилем, що відповідав оптимальному типу ПКГД, групу жінок із амбівалентним та тривожним стилем сприйняття вагітності та майбутньої дитини (відповідав тривожному типу ПКГД), та групу пацієнток із відкидаючим та ігноруючим стилем, що характеризував конфлікт з вагітністю. З метою більш глибокого дослідження психоемоційного стану також були використані наступні експериментально-психологічні методи: оцінка особистісної та реактивної тривожності за тестом Спілберга - Ханіна; оцінка рівня депресії за тестом Бека, а також методика Люшера. Даний метод дозволяє визначити фон настрою на етапі моніторингу вагітності, а також ступінь виснаження психічних процесів, рівень емоційної лабільності, відсутність або наявність емоційного напруження, самооцінку (адекватну, завищену або занижену), тип темпераменту, риси характеру та інші особистісні характеристики [6, 10, 14].

Після проведення обстеження та аналізу результатів акушер-гінекологом та психологом вибирається метод корекції для покращення адаптації жінок до вагітності. Запропонована лікувально-профілактична програма прекоцепційної підготовки була доповнена модифікованою програмою психологічної корекції, яка передбачала для кожної групи пацієнток диференційовані підходи із врахуванням типу ПКГД, серед яких перевага надавалася дихальній гімнастиці та арт-терапії, зокрема таким видам: тілесно-орієнтованій терапії, музичній терапії, ізотерапії, казкотерапії, мандолатерапії та роботи з пластичними матеріалами. Для пацієнток тривожного та депресивного типу було використано психологічні підходи, реалізовані у ролевій грі та особистісно-орієнтоване консультування. Медикаментозний пакет запропонованої лікувально-профілактичної програми включав використання препарату мебікар у пацієнток із тривожним та депресивним типом ПКГД як

середника із помірною транквілізуючою (анксіолітичною) активністю, що знімає почуття неспокою, тривоги, страху, внутрішнє психоемоційне напруження та роздратування. Важливим є також досягнення стабільних показників нормального психоемоційного статусу, і, як наслідок, стабілізація гормонального фону, зокрема досягнення нормопролактинемії - саме тому до лікувальної програми був включений препарат рослинного походження, який володіє м'якою допамінергічною дією, стабілізуючи нормопролактинемію – екстракт плодів прутняка звичайного (Fructus Agnicasti). Усі види статистичної обробки із розрахунком показника відношення шансів (OR – odds ratio) та 95% довірчого інтервалу виконано за допомогою стандартного пакету «Statistica for Windows – 6,0».

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Івано-Франківського національного медичного університету. В процесі дослідження дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації, Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма жінками було надано та підписано інформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

Результати дослідження та їх обговорення. За нашими даними, ранній токсикоз верифіковано у 28,0 % - у основній групі та 42,0 % - у групі порівняння, вагітність, що не розвивається – у 2,0 % та 6,0 % відповідно, загроза раннього мимовільного викидня відмічена у 18,0 % та 34,0 %, ранні репродуктивні втрати – у 6,0 та 14,0 % по групах відповідно ($p < 0,05$).

Стан емоційного напруження з наявністю тривожності різного ступеню вираженості спостерігали у 68,0 % жінок обох досліджуваних груп. Необхідно вказати на прояви додаткових психотравмуючих факторів, таких як тривалість лікування ГЕ (OR – 4,42; 95 %; CI: 0,92-21,35), більше одного епізоду оперативних втручань (OR – 2,54; 95 %; CI: 0,65-9,97), хронічний тазовий біль середнього та тяжкого ступеню (OR – 2,35; 95 %; CI: 0,76-7,28), гормональний дисбаланс зі зниженням оваріального резерву (OR – 3,62; 95 %; CI: 1,19-11,01), репродуктивні втрати в анамнезі (OR – 3,66; 95 %; CI: 1,0-9,37), використання допоміжних репродуктивних технологій (OR – 9,16; 95 %; CI: 1,13-74,52), а також виникнення гестаційних ускладнень першої половини вагітності, що вимагають госпіталізації (репроплацентарні гематоми, ранній токсикоз, загроза мимовільного викидня) (OR – 2,85; 95 %; CI: 0,90-8,17). Найбільш часто зустрічали порушення емоційної сфери: плаксивість, неспокій, подразливість, порушення сну, відчуття самотності, психологічного напруження як прояву стресу, при відсутності ознак пограничних нервово-психічних розладів у 27,0 % спостережень відмітили акцентуацію характеру.

Експериментально - психодіагностичне дослідження у 100 пацієнток дозволило встановити високий відсоток несприятливих щодо перебігу вагітності типів ПКГД, серед яких найбільш вагомими були тривожний та депресивний типи (64,0%), а також статистично значиму залежність між гестаційними ускладненнями першої половини вагітності та верифікацією несприятливих типів ПКГД, що вимагає скринінгу таких пацієнток та підвищує ризик раннього мимовільного викидня у 5,06 рази (OR – 5,06; 95 %; CI: 2,15-11,91).

За результати оцінки психоемоційного статусу вдалося відмітити навіть при фізіологічному перебігу вагітності певні психологічні зрушення, які слід розцінити як фізіологічну адаптацію жінки до вагітності: у третини жінок контрольної групи встановлено збільшення частки вегето-емоційних порушень (підвищена роздратованість, відчуття серцебиття, загальна слабкість, пітливість тощо), поряд із зростанням показників реактивної тривожності. У пацієнток досліджуваних груп із тривожним та депресивним типом ПКГД наявні спільні риси психологічної дезадаптації - прихована тривога і напруження, посилені соматичними фіксаціями, удвічі проти даних контролю збільшені показники реактивної та особистісної тривожності; у кожної четвертої пацієнтки виявляються ознаки депресивних рис ($p < 0,05$). У випадку патологічного перебігу вагітності (прогресуюча ретрохоріальна гематома, загроза мимовільного викидня) ознаки депресії стають домінуючими, з переважанням частки пацієнток (49,0 %) з високими рівнями особистісної та реактивної тривожності, що у 2,5 рази більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), що свідчить про формування патологічного психологічного стану з домінуванням соматичних фіксацій та вираженою емоційною

лабільністю. Слід відмітити у даній категорії пацієнок статистично достовірне підвищення рівня пролактину у третині спостережень (32,0 %).

За даними методу кольорових виборів Люшера у жінок цієї групи визначали стрес, викликаний конфліктом між бажанням та реальністю, стан розчарування, відчуття страху, нервово виснаження, подразливість, емоційне напруження з психосоматичними варіантами дезадаптації. Також у даній категорії жінок було виявлено схильність до конфліктних ситуацій, імпульсивність поведінки, у кожної четвертої пацієнтки – занижену самооцінку, важкість адаптації, почуття незадоволеності, страх перед майбутнім, емоційні перепади настрою. У ході супроводу вагітності найбільш високий рівень адаптації був виявлений у двох третин пацієнок основної групи, які пройшли курси психопрофілактичної підготовки та психокорегуючої програми на етапі прекоцепції.

Крім того, оцінка ефективності модифікованої програми прекоцепційної підготовки дозволила відмітити у групі порівняння збереження емоційної лабільності (у 2,0 рази частіше проти даних основної групи), тривожності (у 2,1 рази), та депресивних проявів (у 3,0 рази, $p < 0,05$). Зберігалися психосоматичні прояви (кардіалгія, масталгія, серцебиття), емоційна напруга та неспокій, відзначалося достовірне підвищення як рівня ситуативної тривожності, так і особистісної тривожності, що можна розцінювати як емоційну реакцію на стресову ситуацію проти параметрів у контролі. Модифікація прегравідарної підготовки сприяла зменшенню відсотку недоношування та ранніх репродуктивних втрат у 2,3 рази. Тоді, як класичні традиційні підходи до прекоцепційної підготовки у пацієнок з високим рівнем психологічної тривоги та емоційного напруження виявилися недостатньо адекватними.

Дискусія. Дослідження учених підтверджують, що частота та характер ускладнень гестаційного періоду знаходяться у прямій залежності від вихідного психічного статусу: у жінок з невротами, нервовими та психічними захворюваннями ускладнення перебігу вагітності та пологів зустрічаються у 6 разів частіше, ніж у популяції [7, 9]. Крім того, у виникненні багатьох ускладнень вагітності прослідковується тісний зв'язок з психотравмуючими ситуаціями, до яких можна віднести клінічний симптомокомплекс, що супроводжує зовнішній ГЕ, та порушення репродуктивного здоров'я і безпліддя, як його наслідок [6, 10]. Дані літератури стверджують, що стресіндуковані чинники прекоцепційного етапу, так і сама вагітність справляють вагомий вплив на всю психосоматичну організацію жінки, обумовлюючи формування дезадаптивного психовегетативного синдрому, який може стати передумовою для патологічного розвитку гестації [7, 12]. Уже на прекоцепційному етапі у пацієнок із тривало лікованим непліддям, звиклими викиднями в анамнезі, невдалими спробами допоміжних репродуктивних технологій спостерігається симптомокомплекс вазомоторних і нервово-психічних порушень, який стає провідним у маніфестації гестаційних ускладнень, таких як невиношування, преєклампсія, дистрес плода, і вказує на причинно-наслідковий зв'язок психологічних порушень у генезі даних ускладнень [2, 9]. Соціально обумовлений стрес і психоемоційні та характерологічні особливості організму жінки сприяють формуванню змін в структурі плаценти, порушенню матково-плацентарного кровообігу та розвитку плацентарної дисфункції [5]. Як вказують дані літературних джерел, невиношування у жінок із екстремальними стресовими ситуаціями супроводжується зростанням частки плацентарної дисфункції та преєклампсії у 3 рази, постгіпоксичним ураженням ЦНС новонародженого [11]. Психогенна складова як гінекологічних захворювань, так і гестаційних ускладнень, за даними літературних публікацій, без сумніву, також відіграє вагоме значення [12]. Ситуація вагітності та материнства у таких жінок може розглядатися як гостра кризова ситуація із корінним переломом та зміною всіх сторін життя жінки [9,14]. Своєчасна діагностика емоційного напруження, психокорекція та психотерапевтична робота зі стресовими переживаннями допомагає стабілізувати адаптаційні процеси, знизити вплив дезадапційного синдрому, що має психогенну причину, реалізовану вже на прекоцепційному етапі.

Висновки. У жінок з непліддям на тлі зовнішнього генітального ендометріозу має місце тривало психотривожна ситуація, а сам факт вагітності є вагомим психоемоційним стресогенним чинником ряду негативних переживань, прихованої тривоги та напруження зі

зростанням частки ознак депресивних рис. Комплексне психологічне обстеження вагітних вказує на домінування несприятливих щодо перебігу вагітності типів ПКГД, зростанням високих рівнів особистісної тривожності, у них частіше виявляються ознаки депресивних та астеничних рис, які з перших тижнів вагітності стають домінуючими і потребують відповідної психокорекції.

Результати проведених досліджень демонструють високу ефективність запропонованої програми психокорекції та терапевтичного лікування з використанням комплексу нейропротекторів, антиоксидантів та рослинних адаптогенів для нормалізації психоемоційного статусу. Ранній диспансерний облік та своєчасна медикаментозна та психологічна допомога сприяють формуванню сприятливої ситуації для майбутньої поведінки. Підібрана та оптимізована програма психологічної корекції та запропонований медикаментозний комплекс характеризуються хорошою переносимістю, також є ефективним для нормального функціонування організму в процесі розвитку вагітності.

Відсутність використання запропонованої програми у групі порівняння підвищує медикаментозне навантаження під час подальшої вагітності, а також збільшує ризик реалізації стресу очікування та психосоматичної дезадаптації, адаптаційний період подовжується, можливим є розвиток гострих афективних реакцій, а запазніла психокорегуюча робота нівелюється.

Перспективним є подальше вивчення впливу комплексу психокорекції та потенціювання її ефекту медикаментозними середниками у жінок з порушеною репродуктивною функцією.

Література:

1. Бенюк В. А. Психоземotionalное состояние женщин со спонтанно наступившей беременностью и после применения вспомогательных репродуктивных технологий/Виговская Л. Н., Майданник И. В., Олешко В. Ф. //HEALTHOFWOMAN. 2019.10(146): 10–15. DOI 10.15574/HW.2019.146.10

2. Василенко Т. Д. Анализ взаимосвязей индивидуально-психологических особенностей беременных женщин и показателей психологической адаптации к беременности / Дремина, Т.Ф., Т. Д. Василенко, Т. Ф. Дремина // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. - 2020. - Т.11, № 1. - С. 57-65. <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-individualno-lichnostnyh-osobennostey-beremennyh-zhenschin-i-haraktera-rodovoy-deyatelnosti>

3. Воробей Л.І. Сучасні аспекти діагностики та профілактики ускладнень вагітності у жінок з перинатальними втратами в анамнезі. Сімейна медицина. 2016;3(65):148-152. http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILEA=&2_S21STR=simmed_2017_5_12

4. Добряков И.В. Психологическая диагностика в перинатальной психологии. Диагностика в медицинской (клинической) психологии: современное состояние и перспективы / Прохоров В.Н., Прохорова О.В.// Коллективная монография. - 2016 – С. 118–132. https://psyjournals.ru/medPsy_monograph/issue/dobryakov_prokhorov.shtml

5. Добряков, И.В. Разработка и валидизация методики определения варианта психологического компонента гестационной доминанты / И.В. Добряков // Психическое здоровье, 2011, № 9. – С. 75–80. https://psyjournals.ru/files/83993/medPsy_monograph_dobryakov_prokhorov.pdf

6. Дремина, Т.Ф. Особенности психологической адаптации беременных женщин к ситуации беременности / Т. Ф. Дремина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание. - № 1-2. - 2018. - С. 51-55. <http://www.nauteh-journal.ru/files/8c235585-ba2a-4d16-a696-e4b6046df5e5>

7. Корниенко Д. С. Психология семьи. Основы перинатальной психологии и психологии родительства: учеб. пособие / Д. С. Корниенко, А. Г. Радостева, Т. М. Харламова, Е. А. Силина. – Пермь, 2018. - 93 с. <http://www.psu.ru/nauka/elektronnye-publikatsii/uchebnye-posobiya-i-metodicheskie-materialy/d-s-kornienko-psikhologiya-semi-osnovy-perinatalnoj-psikhologii-i-psikhologii-roditelstva>

8. Королева, Н. Н. Беременность и материнство как ситуация адаптации. // Молодой ученый. — 2010. — № 9 (20). — С. 254-257. <https://moluch.ru/archive/20/1999/>
9. Луценко Н.С. Адаптация женщин к материнству после физиологических родов и психологическая готовность к ранней выписке из акушерского стационара /Н. С. Луценко, Х. М. АльСулиман, В. Ю. Потебня, О. Д. Мазур, К. В. Островский, И.С. Соколовская /Запорізький медичний журнал. – 2014. – No1 (82). – С. 30–33
DOI:<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.1.23667>
10. Татарчук Т. Ф. Вітамін-Д дефіцитні стани в генезі порушень репродуктивного здоров'я жінки / Дейнюк К. Д., Занько О. В, Юско Т.І., Тарнопольська В.О.// Репродуктивна ендокринологія. 2018;3(41):84-92.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.41.84-94>
11. Якимчук Н.В. Поширеність різних типів психологічної домінанти та особливості психо-емоційного стану у жінок з плацентарною дисфункцією / Н.В. Якимчук, О.М. Макачук, М.І. Римарчук, Л.М. Вакалюк, О.М. Островська // Здоровье женщины. - 2019. - №4. - С.59-62. DOI: 10.15574/HW.2019.141.59
12. Cheng, C.Y. Perinatal stress, fatigue, depressive symptoms, and immune modulation in late pregnancy and one monthpostpartum/ C. Y. Cheng, R. H. Pickler// Scientific World Journal. - 2014. - № 22. - P. 652-630. DOI: 10.1155/2014/652630
13. G. Gebuza Life satisfaction and social support received by women in the perinatal period / M.Kazmierczak, E. Mieczkowska [et al.] // Advances in Clinical and Experimental Medicine. -2014. -Vol. 23(4). -P. 611-619. DOI: 10.17219/acem/37239
14. H. Bayrampour Pregnancy-related anxiety: A concept analysis / E. Ali, D. A. McNeil [et al.] // International journal of nursing studies. - 2016. - Vol. 55. - P.115-130.DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2015.10.023

References:

1. Benyuk V.A., Vigovskaya L.N., Maidannik I.V., Oleshko V.F. Psycho-emotional state of women with spontaneous pregnancy and after the use of assisted reproductive technologies. HEALTH OF WOMAN. 2019.10 (146): 10–15. DOI 10.15574/HW.2019.146.10
2. Vasilenko T.D., Dremina, TF Analysis of the relationship between individual and psychological characteristics of pregnant women and indicators of psychological adaptation to pregnancy / TD Vasilenko, TF Dremina // Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology. - 2020. - Vol.11, № 1. - P. 57-65.<https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-individualno-lichnostnyh-osobennostey-beremennyh-zhenshin-i-haraktera-rodovoy-deyatelnosti>
3. Sparrow LE. Current aspects of diagnosis and prevention of pregnancy complications in women with a history of perinatal losses. Family medicine. 2016; 3 (65): 148-152.
http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=simm ed_2017_5_12
4. Dobryakov IV, Prokhorov VN, Prokhorova OV (2016). Psychological diagnosis in perinatal psychology. Diagnosis in medical (clinical) psychology: current status and prospects / Collective monograph. - P. 118–132.
https://psyjournals.ru/med_psy_monograph/issue/dobryakov_prokhorov.shtml
5. Dobryakov, IV Development and validation of methods for determining the variant of the psychological component of gestational dominance / I.V. Dobryakov // Mental Health, 2011, № 9. - P. 75–80.
https://psyjournals.ru/files/83993/med_psy_monograph_dobryakov_prokhorov.pdf
6. Dremina, T.F. Peculiarities of psychological adaptation of pregnant women to the situation of pregnancy / TF Dremina // Modern science: current issues of theory and practice. Series: Cognition. - № 1-2. - 2018. - P. 51-55.<http://www.nauteh-journal.ru/files/8c235585-ba2a-4d16-a696-e4b6046df5e5>
7. Kornienko DS Psychology of the family. Fundamentals of perinatal psychology and psychology of parenthood: textbook. manual / DS Kornienko, AG Radosteva, TM Kharlamova, EA Silina. - Perm, 2018. 93 p.

<http://www.psu.ru/nauka/elektronnye-publikatsii/uchebnye-posobiya-i-metodicheskie-materialy/d-s-kornienko-psikhologiya-semi-osnovy-perinatalnoj-psikhologii-i-psikhologii-roditelstva>

8. Koroleva N.N. Pregnancy and motherhood as a situation of adaptation. // *Young scientist*. - 2010. - № 9 (20). - P. 254-257. <https://moluch.ru/archive/20/1999/>

9. Lutsenko NS Adaptation of women to motherhood after physiological childbirth and psychological readiness for early discharge from an obstetric hospital / N. S. Lutsenko, H. M. AlSuliman, V. Yu. Potebnya, OD Mazur, KV Ostrovsky, IS Sokolovskaya / *Zaporozhye Medical Journal*. - 2014. - No1 (82). - P. 30–33 DOI:10.14739/2310-1210.2014.1.23667

10. Tatarчук ТФ, Деїніук КД, Занко ОВ, Юско ТІ, Тарнополь В.О. Вітамін D дефіцит у генезі здоров'я репродуктивної системи жінки. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018; 3 (41): 84-92.

11. Yakimchuk NV Prevalence of different types of psychological dominance and features of psycho-emotional state in women with placental dysfunction / N.V. Yakimchuk, OM Makarchuk, MI Римарчук, Л.М. Вакалюк, О.М. Ostrovskaya // *Women's Health*. - 2019. - №4. - P.59-62.DOI: 10.26766/PMGP.V4I2.162

12. Cheng, C.Y. Perinatal stress, fatigue, depressive symptoms, and immune modulation in late pregnancy and one month postpartum / C. Y. Cheng, R. H. Pickler // *Scientific World Journal*. - 2014. - № 22. - P. 652-630. DOI: 10.1155/2014/652630

13. Life satisfaction and social support received by women in the perinatal period / G. Gebuza, M. Kazmierczak, E. Mieczkowska [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine*.-2014.-Vol.23(4).-P.611-619. DOI: 10.17219/acem/37239

14. Pregnancy-related anxiety: A concept analysis / H. Bayrampour, E. Ali, D. A. McNeil [et al.] // *International Journal of Nursing Studies*. - 2016. - Vol. 55. - P.115-130.DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2015.10.023

Робота надійшла в редакцію 04.03.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Ю. С. Кобільник, Ю. О. Мицик

ГІСТОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ АСОЦІЙОВАНІ ІЗ НИЗЬКОЮ ВИЯВЛЮВАНІСТЮ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ МРТ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Мицик Ю. О.: ORCID <http://orcid.org/0000-0002-8513-2349>

Кобільник Юрій Степанович ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3251-7429>

Summary. Kobilnyk Yu. S., Mytsyk Yu. O. **HISTOLOGICAL FACTORS ASSOCIATED WITH LOW DETECTION OF PROSTATE CANCER BY MRI.** – *Danylo Halytsky Lviv National Medical University; e-mail: oncourolyviv@gmail.com.* Prostate cancer (PCa) is the second most common cause of death in men from cancer in the world. In recent years, there have been isolated reports of the possible role of sub-pattern growth of PCa in its detection by MRI. To date, there are only a few studies that have examined the correlation between MRI results and the histological variant of sub-partner PCa, but they have shown conflicting results. **Objective:** to study the histological factors associated with low detection of prostate cancer by MRI. **Materials and methods.** The study included 85 patients with PCa: 23 (27.1%) patients with ISUP 1, 35 (41.2%) patients with ISUP 2, 27 (31.8%) patients with ISUP 3. The average age was 60.83 ± 5.96 years. In all cases, a retrospective analysis of the associations between the histological pattern of PCa growth and the detection of this disease on MRI images (including assessment by PI-RADS) was performed. Multiparametric MRI of the prostate was performed using a Signa HDxt 1.5T (General Electric®, USA) and an eight-channel coil using a standard scanning protocol. **Results.** Out of 85 patients with PCa, a negative (PI-RADS 1-2) or doubtful (PI-RADS 3) result for the presence of PCa according to pathologic data was obtained in 5 (5.9%) and 25 (29.4%) patients with histologically verified malignant prostate cancer, respectively, only 30 (35.3%). Of these, 16 (53.3%) had a clinically insignificant variant of PCa (ISUP 1), and 14 (46.7%) had a clinically significant variant of PCa (ISUP > 1). In the subgroup with questionable scan results (PI-RADS 3) the following distribution was observed as the main PCa pattern: diffuse gland location - 68%, intermediate gland location - 16.0% and small cribriform structures - 16.0%; scattered variant - 52%, small cribriform structures - 40% and intermediate variant of glands - 8.0% were observed as a secondary pattern. In contrast, in the subgroup of patients with a positive scan result (PI-RADS 4-5) as the main pattern, the following distribution was observed: dense gland location - 50.9%, poorly formed glands - 20.0%, large cribriform structures - 18.2%, intermediate gland location - 7.3% and intraductal carcinoma - 3.6% of cases; as a secondary pattern, a dense variant was observed - 47.3%, poorly formed glands - 21.8%, large cribriform structures - 18.2%, an intermediate variant - 7.3% and intraductal carcinoma 5.5%. **Conclusions:** Due to the relatively low cell density of PCa patterns such as diffuse glands, intermediate glands and small cribriform structures, their imaging on MRI was difficult (or impossible), resulting in a negative (PI-RADS 1-2) or questionable (PI-RADS 3) scan result.

Key words: prostate cancer, MRI, histologic patterns, PI-RADS

Реферат. Кобильник Ю. С., Мыщик Ю. О. **ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С НИЗКОЙ ВЫЯВЛЯЕМОСТЬЮ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МРТ.** Рак предстательной железы (РПЖ) является второй по частоте причиной смерти мужчин от рака в мире. В последние годы появились отдельные сообщения о возможной роли субпаттерна роста РПЖ в его обнаружении с помощью МРТ. На сегодняшний день существует всего несколько исследований, в которых изучалась корреляция между результатами МРТ и гистологическим вариантом субпаттерна РПЖ, однако их результаты противоречивы. **Цель:** изучить гистологические факторы, ассоциированные с низкой выявляемостью РПЖ по данным МРТ. **Материалы и методы.** Обследовано 85 больных РПЖ: 23 (27,1%) больных с ISUP 1, 35 (41,2%) больных с ISUP 2, 27 (31,8%) больных с ISUP 3. Средний возраст составил $60,83 \pm 5,96$ года. Во всех случаях был проведен ретроспективный анализ ассоциаций между гистологической картиной роста РПЖ и выявлением этого заболевания на МРТ-изображениях (включая оценку по PI-RADS). Мультипараметрическую МРТ предстательной железы выполняли на аппарате Signa HDxt 1,5T (General Electric®, США) с восьмиканальной катушкой по стандартному протоколу сканирования. **Результаты.** Из 85 больных РПЖ отрицательный (PI-RADS 1-2) или сомнительный (PI-RADS 3) результат на наличие РПЖ по патологоанатомическим данным получен у 5 (5,9%) и 25 (29,4%) больных с гистологически верифицированным злокачественным раком предстательной железы соответственно только у 30 (35,3%). Из них у 16 (53,3%) был клинически незначимый вариант РПЖ (ISUP 1), у 14 (46,7%) — клинически значимый вариант РПЖ (ISUP > 1). В подгруппе с сомнительными результатами сканирования (PI-RADS 3) в качестве основного паттерна РПЖ наблюдалось следующее распределение: диффузное расположение железы - 68%, промежуточное расположение железы - 16,0% и мелкоячеистые структуры - 16,0%; рассеянный вариант - 52%, мелкие ячеистые структуры - 40% и промежуточный вариант желез - 8,0% наблюдались как вторичная картина. Напротив, в подгруппе больных с положительным результатом сканирования (PI-RADS 4-5) в качестве основного паттерна наблюдалось следующее распределение: плотное расположение железы - 50,9%, плохо сформированные железы - 20,0%, крупные ячеистые структуры - 18,2%, промежуточная локализация железы - 7,3% и внутрипротоковая карцинома - 3,6% случаев; как вторичный вариант наблюдали плотный вариант - 47,3%, плохо сформированные железы - 21,8%, крупные ячеистые структуры - 18,2%, промежуточный вариант - 7,3% и внутрипротоковую карциному 5,5%. **Выводы:** из-за относительно низкой плотности клеток паттернов РПЖ, таких как диффузные железы, промежуточные железы и небольшие ячеистые структуры, их визуализация на МРТ была затруднена (или невозможна), что привело к отрицательному результату (PI-RADS 1-2) или сомнительному (PI-RADS 3) результату сканирования.

Ключевые слова: рак предстательной железы, МРТ, гистологические картины, PI-RADS.

Реферат. Кобильник Ю. С., Мищик Ю. О. **ГИСТОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ АСОЦІЙОВАНІ ІЗ НИЗЬКОЮ ВИЯВЛЮВАНІСТЮ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ МРТ.** Рак передміхурової залози (РПЖ) є другою за поширеністю причиною смерті чоловіків від раку у світі. Останніми роками з'явилися окремі повідомлення про можливу роль зростання субпаттерну PCa_{in} для його виявлення за допомогою МРТ. На сьогоднішній день існує лише кілька досліджень, які вивчали кореляцію між результатами МРТ і гістологічним варіантом РПЖ субпартнера, але вони показали суперечливі результати. Мета: вивчити гістологічні фактори, пов'язані з низькою виявленям раку передміхурової залози за допомогою МРТ. Матеріали та методи. У дослідження було включено 85 хворих на РПЖ: 23 (27,1%) пацієнтів з ISUP 1, 35 (41,2%) пацієнтів з ISUP 2, 27 (31,8%) пацієнтів з ISUP 3. Середній вік – $60,83 \pm 5,96$ років. У всіх випадках був проведений ретроспективний аналіз зв'язків між гістологічними картинами росту PCa та виявленням цього захворювання на зображеннях МРТ (включаючи оцінку за допомогою PI-RADS). Багатопараметричну МРТ передміхурової залози проводили за допомогою Signa HDxt 1.5T (General Electric®, США) та восьмиканальної котушки за стандартним протоколом сканування. **Результати.** З 85 хворих на РПЖ негативний (PI-

RADS 1-2) або сумнівний (PI-RADS 3) результат на наявність РПЖ за патологічними даними отримано у 5 (5,9%) і 25 (29,4%) пацієнтів з гістологічно верифікований злоякісний рак передміхурової залози, відповідно, лише у 30 (35,3%). З них 16 (53,3%) мали клінічно незначний варіант РПЖ (ISUP 1), а 14 (46,7%) мали клінічно значущий варіант РПЖ (ISUP> 1). У підгрупі із сумнівними результатами сканування (PI-RADS 3) в якості основної закономірності РПЖ спостерігали наступний розподіл: дифузне розташування залози - 68%, проміжне розташування залози - 16,0% і дрібні крибоподібні структури - 16,0%; розсіяний варіант - 52%, дрібні крибоподібні структури - 40% і проміжний варіант залоз - 8,0% спостерігалися як вторинна картина. Натомість, у підгрупі пацієнтів із позитивним результатом сканування (PI-RADS 4-5) як основною закономірністю спостерігався такий розподіл: щільне розташування залоз – 50,9 %, погано сформовані залози – 20,0 %, великі хрустоподібні структури – 18,2%, проміжне розташування залози – 7,3% та внутрішньопротокова карцинома – 3,6% випадків; як вторинний малюнок спостерігався щільний варіант – 47,3 %, погано сформовані залози – 21,8 %, великі крибоподібні структури – 18,2 %, проміжний варіант – 7,3 % та внутрішньопротокова карцинома 5,5 %. Висновки: через відносно низьку щільність клітин структур РПЖ, таких як дифузні залози, проміжні залози та малі крибоподібні структури, їх зображення на МРТ було складним (або неможливим), що призвело до негативного (PI-RADS 1-2) або сумнівного (PI-RADS 3) результат сканування.

Ключові слова:рак передміхурової залози, МРТ, гістологічні патерни, PI-RADS

Вступ

Рак передміхурової залози (РПЗ) - друга найчастіша причина смерті чоловіків від онкопатології у світі [1]. За даними Бюлетеню Національного канцер-реєстру України, на підставі проведеного аналізу грубого та стандартизованого показників захворюваності на РПЗ в Україні за 1999-2018 роки було констатовано тенденцію до зростання обох показників [2]. Представлені дані свідчать про те, що захворюваність на РПЗ значно зросла в Україні протягом останнього десятиріччя. Крім цього, збільшилась частка даного захворювання у структурі нововиявлених злоякісних новоутворень. Причин на це може бути кілька, одна з провідних, вірогідно – популяризація визначення концентрації простат-специфічного антигену (ПСА), і у підсумку збільшення кількості випадків виявлення РПЗ. Однак, аналіз епідеміологічних даних різних країн свідчить, що захворюваність на РПЗ за останні десятиліття зросла не лише завдяки скринінговим тестам, проведеним у багатьох країнах. Так, у Швеції, де визначення ПСА не є настільки інтенсивним як у США, також спостерігається збільшення захворюваності на РПЗ [3]. Це свідчить про те, що, крім ПСА, існують інші чинники, які впливають на виявлення РПЗ, таких як збільшення кількості трансуретральних електрорезекцій передміхурової залози (ТУРПЗ), проведених у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), також сприяє збільшенню виявлення РПЗ [4].

Успішність лікування РПЗ в значній мірі залежить від точної діагностики даного захворювання. Із впровадженням в клінічну практику тактики активного спостереження у вибраних пацієнтів із РПЗ дуже низького та низького ризиків (ISPU 1, GS 6), точна стратифікація до тієї чи іншої групи, що ґрунтується на до-операційних методах досліджень, є надважливою для уникнення надмірного лікування пацієнтів даної категорії [5–10]. Однак, враховуючи наведені вище дані і не зважаючи на існуючі методи обстеження та діагностичні алгоритми, виявлення РПЗ, все ще становить серйозну та невирішену клінічну проблему [11–13]. Результатом значних недоліків у методах діагностики та скринінгу даного захворювання є хвороба у яка у 44,7% випадках виявляється на пізніх стадіях (III-IV), коли радикальне лікування вже не є показаним [2, 14–17].

Згідно результатів чисельних сучасних досліджень, крос-секційні методи обстеження, такі як мультидетекторна спіральна контрастно-посилена КТ та контрастно-посилена МРТ відіграють провідну роль у виявленні та локальному стадіюванні онкологічних захворювань. Доведена висока ефективність МРТ у локальному стадіюванні РПЗ: у дослідженні Grivas et al., МРТ мала високу точність діагностики інвазії сім'яних

міхурців (ICM) за даними гістопатології, що надало додаткову цінність клінічним моделям прогнозування ICM на основі таблиць Partin [18]. Однією із найбільших проблем застосування мультипараметричної МРТ (мпМРТ) для виявлення раку простати, є відносно невисока чутливість при ідентифікації пухлин 1-го ISUP ступеня (GS 6), тобто кнРПЗ. Так, дослідженні Bratan et al., мпМРТ ідентифікував менше 30% раку ISUP 1 ступеня об'ємом $0,5 \text{ см}^3$, виявленого в гістологічних зразках після радикальної простатектомії [19]. В іншому дослідженні, де використовувались результати систематичної біопсії простати в якості еталонного стандарту, мпМРТ мала чутливість 70% (95% ДІ: 59–80) та специфічність 27% (95% ДІ: 19–37) при виявленні РПЗ ISUP 1 ступеня [20]. Не зважаючи на нещодавне удосконалення системи PI-RADS до версії 2.1 [21], проведення оцінки підозрілої на РПЗ ділянки простати далеко не у всіх випадках дозволяє точно прогнозувати кзРПЗ чи його спростовувати. В той час, коли при оцінці за PI-RADS 4 та 5 балів, вірогідність наявності кзРПЗ є високою і дуже високою відповідно, що розглядається як показ до проведення ПБП, оцінка PI-RADS 3, що означає проміжний результат, ставить під сумнів доцільність проведення цього інвазивного діагностичного тесту, оскільки, у значній частині випадків діагноз РПЗ гістологічно не верифікується, натомість виявляються зміни характерні для ДГПЗ чи хронічного простатиту.

Згідно сучасних даних, нещодавно крибриформний суб-патерн росту РПЗ був виокремлений як незалежний прогностичний фактор ризику біохімічного рецидиву та метастазування РПЗ [22–24]. В останні роки з'явилися поодинокі повідомлення про можливу роль суб-патерну росту РПЗ на його виявлюваність за допомогою МРТ. На сьогодні існують лише декілька досліджень, в яких вивчали кореляцію між результатами МРТ та гістологічним варіантом суб-патерну РПЗ, але вони засвідчили суперечливі результати [25–27]. За даними Downes et al., основними суб-патернами РПЗ ступеню Gleason 3 були ущільнений, проміжний та розріджений, а для Gleason 4 (усі були згруповані) – великий крибриформний, внутрішньопотокова карцинома та малі крибриформні залози. Достовірні відмінності у виявленні РПЗ за допомогою лише даних T2-33 МРТ (монопараметрична МРТ) спостерігали при ущільненому суб-патерні Gleason 3 порівняно із групою Gleason 4 ($P < 0.0001$) [25]. На протигагу цьому, за результатами дослідження Truong та колег, серед пухлинних вогнищ, що містили патерн Gleason 4, збільшення розміру пухлини та некрибриформна переважна архітектура були єдиними незалежними предикторами виявлення пухлини при багатофакторному аналізі ($p=0,002$ та $p=0,011$, відповідно) [26]. Крім цього, дані дослідження були ретроспективними та не включали в себе групу із доброякісними захворюваннями простати та контрольну.

Відомо, що загальні дифузійні характеристики тканин являють собою комбіновану дифузію води в ряді компартментів (відділень):

- дифузія всередині внутрішньоклітинної рідини;
 - в цілому в цитоплазмі;
 - всередині органел;
- дифузія всередині позаклітинної рідини;
 - в інтерстиціальній рідині;
 - внутрішньосудинна;
 - в лімфі;
 - в різних біологічних порожнинах;
- дифузія між внутрішньоклітинними та позаклітинними компартментами.

З огляду на це, нами було припущено, що відмінності у гістологічних суб-типах (патернах) РПЗ, враховуючи їх різну клітинну щільність та співвідношення тканинних компонентів, можуть мати вплив на представлення даного новоутворення на МР-зображеннях.

Мета: вивчити гістологічні фактори асоційовані із низькою виявлюваністю раку передміхурової залози за допомогою МРТ.

Матеріали та методи. Робота проводилась на базі кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, медичних центрів «Свроклінік», м. Львів, м. Івано-Франківськ, м. Ужгород впродовж 2017-2022 рр. і була виконана у відповідності до загальноприйнятих світових і вітчизняних норм здійснення

досліджень у галузі біології і медицини, базованих на положенні ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002р.) та позитивним висновком комісії з питань етики наукових досліджень ЛНМУ імені Данила Галицького (витяг з протоколу № 3 від 25.03.2019 р.).

В дослідження увійшло 85 пацієнтів із РПЗ: 23 (27,1%) хворих із РПЗ ISUP 1, 35 (41,2%) хворих із РПЗ ISUP 2, 27 (31,8%) хворих із РПЗ ISUP 3. Середній вік складав $60,83 \pm 5,96$ р. У всіх випадках був проведений ретроспективний аналіз асоціацій між гістологічним патерном росту РПЗ та виявлюваністю даного захворювання на МРТ-зображеннях (включно із оцінкою за системою PI-RADS). Мультипараметрична МРТ простати проводилась із застосуванням апарату SignaHDxt 1,5T (GeneralElectric®, США) та восьмиканальної котушки за стандартним протоколом сканування.

Патоморфологічний аналіз та морфометрія здійснювалась на базі кафедри патологічної анатомії ЛНМУ ім. Данила Галицького та відділення патологічної анатомії Клінічної міської комунальної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова та даних їх архівів у відповідності із стандартними методиками. При сумнівних результатах застосовувались стандартні імуногістохімічні методики верифікації. Для гістологічної класифікації РПЗ, згідно рекомендації EAU із раку простати, застосовувалась найновіша версія ISUP2014 року [28], згідно якої різні ступені пухлини за градацією Gleason групуються наступним чином:

- ISUP Grade group 1 = Gleason score ≤ 6 (Gleason pattern $\leq 3+3$)
- ISUP Grade group 2 = Gleason score 7 (Gleason pattern 3+4)
- ISUP Grade group 3 = Gleason score 7 (Gleason pattern 4+3)
- ISUP Grade group 4 = Gleason score 8 (Gleason pattern 4+4, 3+5, 5+3)
- ISUP Grade group 5 = Gleason score 9, 10 (Gleason pattern 4+5, 5+4, 5+5)

Критеріями кзРПЗ вважались наступні загальноприйняті [29]:

- За даними гістологічного заключення ступінь пухлини згідно ISUP >1 або Gleason Score >6 або
- наявність поширення РПЗ поза межі простати або
- об'єм РПЗ >0,5 мл.

Для статистичної обробки отриманих у ході дослідження даних, застосовувались програмні пакети Microsoft Excel 2016 та IBM SPSS Statistics 22.

Результати. При співставленні результатів МРТ із результатами гістологічних заключень, в підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 1, РПЗ було виявлено у 2 хворих, при цьому, в усіх двох випадках констатували високий ступінь диференціації пухлини (ISUP 1/GS 6); в підгрупі із оцінкою уражень простати PI-RADS 2 РПЗ було виявлено у 3 хворих, в усіх випадках діагностовано кнРПЗ (ISUP 1/GS 6); в підгрупі хворих з оцінкою ураження простати PI-RADS 3 РПЗ було виявлено у 25 осіб, з них, у 11 діагностовано кнРПЗ ступеня за ISUP 1 (GS 6), у 10 випадках – ISUP 2 (GS 7=3+4) та у 4 пацієнтів – ISUP 3 (GS 7=4+3). Таким чином, із 85 пацієнтів із РПЗ, від'ємний (PI-RADS 1-2) або сумнівний (PI-RADS 3) результат щодо наявності РПЗ за даними бпМРТ було отримано у 5 (5,9%) та 25 (29,4%) пацієнтів із гістологічно верифікованим злоякісним новоутворенням простати відповідно, всього 30 (35,3%) осіб. З них, у 16 (53,3%) спостерігався клінічно незначимий варіант утворення (ISUP 1), та у 14 (46,7%) – клінічно значимий (ISUP >1). Оскільки, при виконанні мпМРТ застосування контрастних речовин сприяло переведенню частини пацієнтів із оцінкою PI-RADS 3 в категорію PI-RADS 4, і, як наслідок, зростанню частки хибно-позитивних результатів порівняно із бпМРТ, наступний аналіз був проведений саме на основі даних біпараметричного протоколу сканування. В усіх пацієнтів із РПЗ, які отримали оцінки за системою PI-RADS від 1 до 5, на основі гістологічних заключень отриманих внаслідок пункційної біопсії простати, було проаналізовано гістологічний суб-тип (патерн) росту злоякісного новоутворення.

В результаті проведеного дослідження було виявлено, що для РПЗ ISUP 1 (Gleason Score 6) були характерні наступні гістологічні патерни в залежності від

співвідношення залоз до строми: широко розташовані залози (розсіяний патерн), проміжний варіант (або патерн) розташування та тісно розташовані залози (щільний патерн). Відповідно до традиційної класифікації Глісона, тип 3 – це варіант, при якому окремі залози не зливаються з поруч розташованими і розділені варіабельною кількістю строми простати. Обсяг роздільної строми був визначальною ознакою при диференціації щільного, проміжного та розрідженого варіантів патернів РПЗ ISUP 1. При цьому, розсіяний патерн складається переважно зі строми з широко розташованими залозами, а на відміну від цього, щільний патерн демонструє автиснерозташування епітеліальних залоз з мінімальною роздільною стромою між ними, проте кожна залоза була окремою і не торкалася навколишніх залоз. Проміжний патерн характеризувався більш вираженим стромальним відділенням залоз у порівнянні із щільним патерном, проте, меншим, ніж при розсіяному варіанті.

Ступінь за Глісоном 4 поділяли на наступні гістологічні суб-типи: великі крибриформні та малі крибриформні структури, внутрішньопротокову карциному та погано сформовані залози. Згідно відомої методики, великі крибриформні структури визначали як такі, що мають діаметр, що перевищує подвійний розмір сусідніх доброякісних залоз, а малі, розмір яких не перевищує. Внутрішньопротокова карцинома характеризувалась наявністю зляканої епітеліальної проліферації, переважно з крибриформною архітектурою, що відбувається в межах певної існуючої протоки. Погано сформовані залози визначались як маленькі залози, у яких відсутній явний просвіт, які, як правило, скупчені разом і вбудовані в щільну строми.

В результаті проведеного аналізу було виявлено наступний розподіл щодо основного та другорядного гістологічних патернів за шкалою Глісона у хворих на РПЗ: у якості основного патерну щільний варіант розташування залоз спостерігався у 28 (32,9%) хворих, проміжний у 8 (9,4%) хворих, розсіяний у 22 (25,9%) хворих, малі крибриформні структури у 4 (4,7%) хворих, великі крибриформні структури у 10 (11,8%) хворих, внутрішньопротокова карцинома у 2 (2,4%) хворих та погано сформовані залози у 11 (12,9%) пацієнтів; у якості другорядного патерну щільний варіант розташування залоз спостерігався у 26 (30,6%) хворих, проміжний у 6 (7,1%) хворих, розсіяний у 18 (21,2%) хворих, великі крибриформні структури у 10 (11,8%) хворих, малі крибриформні структури у 10 (11,8%) хворих, внутрішньопротокова карцинома у 3 (3,5%) хворих та погано сформовані залози у 12 (14,1%) пацієнтів.

При аналізі отриманих даних в залежності від результату заключень МРТ, а саме – негативного (PI-RADS 1-2), сумнівного (PI-RADS 3) чи позитивного (PI-RADS 4-5) стосовно наявності МР-ознак РПЗ, виявлено: у підгрупі із негативним результатом сканування у всіх 100% випадків як основним так і другорядним гістологічним патерном був розсіяний варіант розташування залоз.

У підгрупі із сумнівним результатом сканування (PI-RADS 3) у якості основного патерну спостерігався наступний розподіл: розсіяний варіант розташування залоз – 68%, проміжний варіант розташування залоз – 16,0% та малі крибриформні структури – 16,0%; у якості другорядного патерну спостерігались розсіяний варіант – 52%, малі крибриформні структури – 40% та проміжний варіант розташування залоз – 8,0%, рисунки 1 та 2.

На противагу цьому, у підгрупі пацієнтів із позитивним результатом сканування (PI-RADS 4-5) у якості основного патерну спостерігався наступний розподіл: щільний варіант розташування залоз – 50,9%, погано сформовані залози – 20,0%, великі крибриформні структури – 18,2%, проміжний варіант розташування залоз – 7,3% та внутрішньопротокова карцинома – 3,6% випадків; у якості другорядного патерну спостерігались щільний варіант – 47,3%, погано сформовані залози – 21,8%, великі крибриформні структури – 18,2%, проміжний варіант – 7,3% та внутрішньопротокова карцинома 5,5%, рисунки 3 та 4.

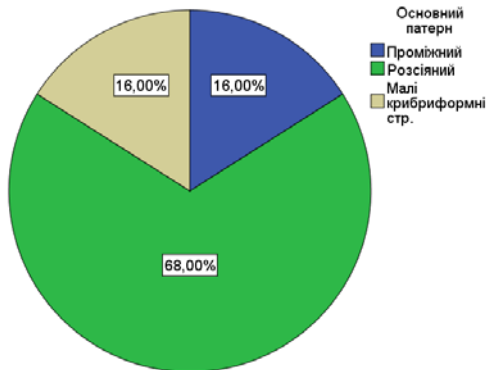


Рис. 1. Діаграма частоти основного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та сумнівним результатом МРТ (PI-RADS 3)

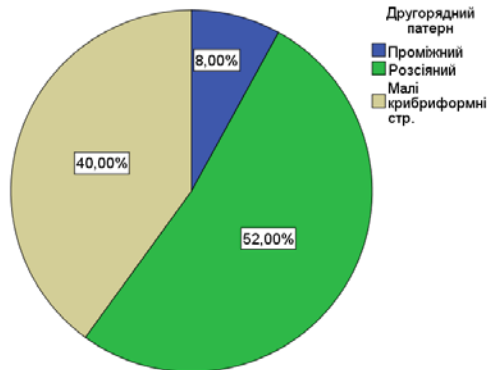


Рис. 2. Діаграма частоти другорядного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та сумнівним результатом МРТ (PI-RADS 3)

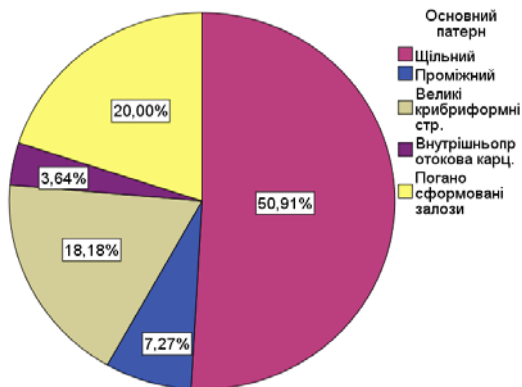


Рис. 3. Діаграма частоти основного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та позитивним результатом МРТ (PI-RADS 4-5)

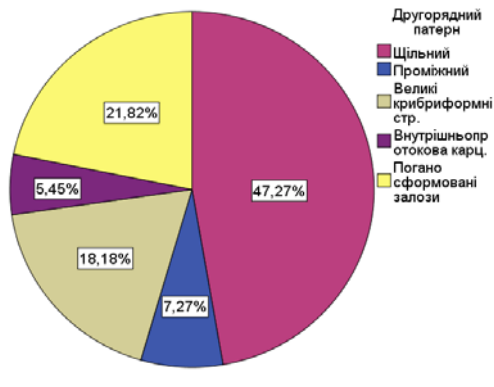


Рис. 4. Діаграма частоти другорядного гістологічного патерну у хворих на РПЗ та позитивним результатом МРТ (PI-RADS 4-5)

Як впливає із отриманих результатів, існує залежність результату МРТ щодо наявності ознак РПЗ від його гістологічного патерну (рис. 5). Так, пухлини, які не виявлялись на МР-зображеннях (негативний результат) або класифікувались як сумнівний результат, характеризувались в основному розсіяним чи проміжним розташуванням залоз (значна кількість строми) або наявністю малих крибриформних структур (меша целюлярна щільність порівняно із великими крибриформними структурами). В той же час, пухлини, що виявлялись на МРТ зображеннях (позитивний результат) мали значну клітинну щільність (щільне розташування залоз, великі крибриформні структури, погано сформовані залози, внутрішньопротокова карцинома) (Рис. 6). Такі дані ми пояснюємо взаємозв'язком між клітинною щільністю та ступенем обмеження дифузії молекул водню на дифузійно-зважених зображеннях МРТ. Таким чином, нами було продемонстровано, що пухлини із нижчою клітинною щільністю, мають меншу здатність обмежувати дифузію на ДЗЗ, а отже, репрезентувати ознаки характерні для злоякісних новоутворень на МР-зображеннях, що ми спостерігали у нашому дослідженні.

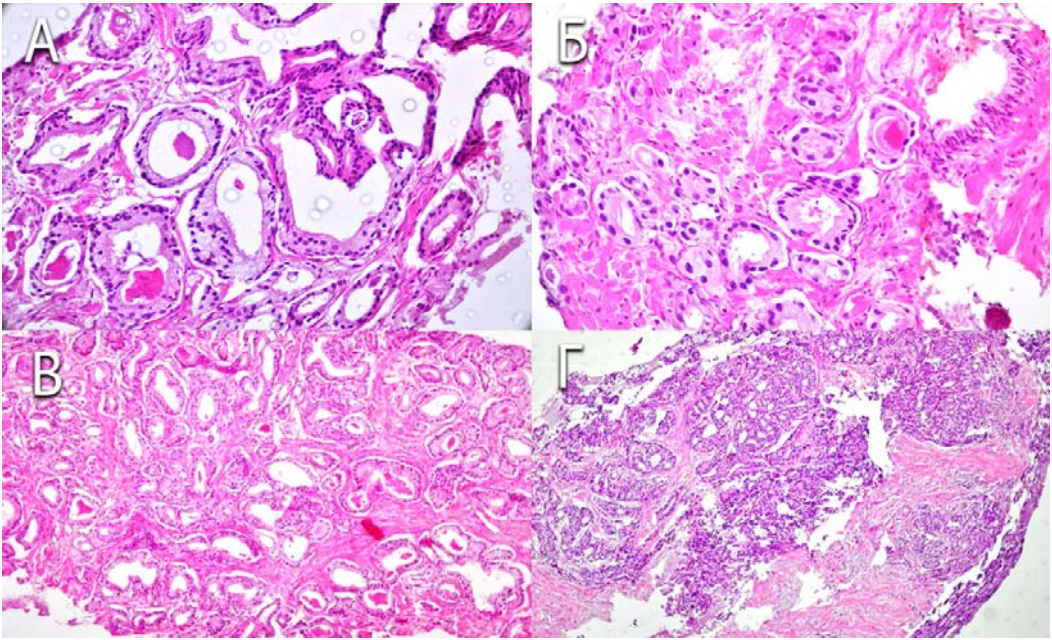


Рисунок 5. Мікроскопічна картина РПЗ різних гістологічних патернів (забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 100$, $\times 400$): А – розсіяний варіант розташування залоз; Б – щільний варіант розташування залоз; В – малі крибриформні структури; Г – великі крибриформні структури.

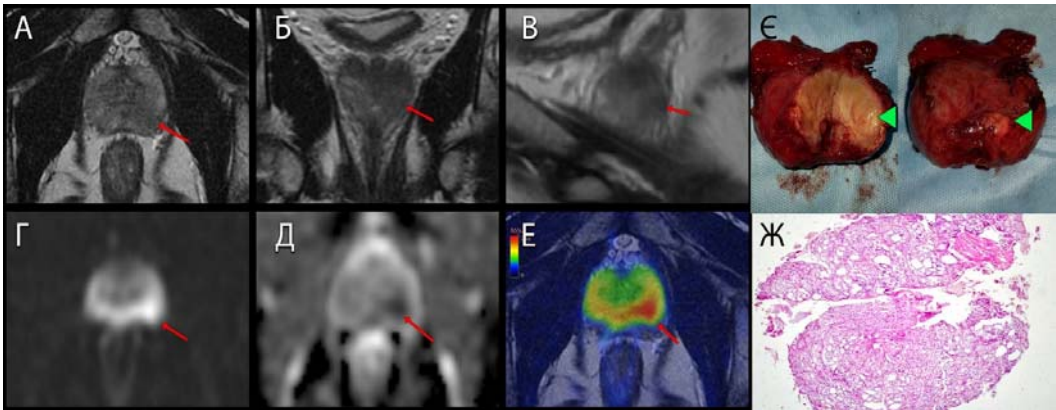


Рисунок 6. Пацієнт 3., 70 р., із гістологічно верифікованим РПЗ, ISUP3. Ділянка периферичної зони простати PI-RADS 5 за даними бпМРТ(червоні стрілки). А: аксіальне T2-33; Б: корональне T2-33; В: сагітальне T2-33; Г: ДЗЗ; Д: ВКД-карта; Е: фузія аксіальних T2-33 та ДЗЗ; Є: макропрепарат після радикальної простатектомії, зеленими стрілками позначена пухлина та ділянка ознаками екстракапсулярного поширення; Ж – мікропрепарат, визначаються великі крибриформні структури.

Підсумовуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що на сьогодні застосування МРТ простати для діагностики РПЗ не позбавлене ряду недоліків та труднощів. Так, нами було продемонстровано, що, що відмінності у гістологічних суб-типах (патернах) РПЗ, враховуючи їх різну клітинну щільність та співвідношення тканинних компонентів, мають суттєвий вплив на представлення даного новоутворення на МР-зображеннях та здатність його виявляти в цілому.

Висновки: завдяки відносно низькій клітинній щільності таких патернів РПЗ, як

розсіяний варіант розташування залоз, проміжний варіант розташування залоз та малі крибриформні структури, їх візуалізація на ДЗЗ МРТ була утруднена (чи неможлива), результатом чого був негативний (PI-RADS 1-2) або сумнівний (PI-RADS 3) результат сканування. Слід підкреслити, що серед таких заключень у 14 (46,7%) спостерігався клінічно значимий РПЗ (ISUP>1) при гістологічній верифікації. Пошук методів більш точного виявлення таких новоутворень становить клінічну проблему і потребує подальшого, більш глибокого вивчення.

Література:

1. Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E, Vignat J, Ferlay J, Soerjomataram I, Bray F, et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer*. 01, Лютий 2021;148[3]:601–8.
2. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛЮ. Рак в Україні, 1999–2019. Бюлетень національного канцер-реєстру України. 2019;Київ:1–126.
3. Hao S, Östensson E, Eklund M, Grönberg H, Nordström T, Heintz E, et al. The economic burden of prostate cancer – a Swedish prevalence-based register study. *BMC Health Services Research*. 20, Травень 2020;20[1]:448.
4. Matanhelia DM, Croghan S, Nason GJ, O’Connell C, Galvin DJ. The Management of Incidental Prostate Cancer Following TURP. *Ir Med J*. 14, Лютий 2019;112[2]:866.
5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 13, Жовтень 2016;375[15]:1415–24.
6. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and Longer-Term Outcomes From a Prospective Active-Surveillance Program for Favorable-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 20, Жовтень 2015;33[30]:3379–85.
7. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol*. Травень 2017;14[5]:312–22.
8. Возіанов С, О, Шамраєв С, М. Застосування концепції станів національного інституту онкології США з метою інтегральної оцінки результатів модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози в умовах Державної Установи «Інститут урології НАМН України». 2020;3:217–21.
9. Стаховський ЕО, Вітрук ЮВ, Войленко ОА, Стаховський ОЕ, Вукалович ПС, Литвиненко РА, et al. Фінастерид у профілактиці прогресування раку передміхурової залози. *Здоров’є чоловіка*. 2015;[4]:61–5.
10. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Банас ОО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація клінічно місцево–поширеного раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2016;[9]:39-42-39–42.
11. Egevad L, Swanberg D, Delahunt B, Ström P, Kartasalo K, Olsson H, et al. Identification of areas of grading difficulties in prostate cancer and comparison with artificial intelligence assisted grading. *Virchows Arch*. Грудень 2020;477[6]:777–86.
12. Mishra SC. A discussion on controversies and ethical dilemmas in prostate cancer screening. *J Med Ethics*. 06, Липень 2020;
13. Brönimann S, Pradere B, Karakiewicz P, Abufaraj M, Briganti A, Shariat SF. An overview of current and emerging diagnostic, staging and prognostic markers for prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. Серпень 2020;20[8]:841–50.
14. Пасічник СМ. Особливості перебігу та розвитку цукрового діабету II типу при лікуванні пізніх стадій раку передміхурової залози. *Acta medica Leopoliensia*. 2015;[21, № 1]:40–4.
15. Мечев ДС, Щербіна ОВ, Вальчишин АМ. Радіонуклідно-медикаментозне лікування хворих на рак передміхурової залози з множинними метастазами в скелет. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім П Л Шупика*. 2015;[24(1)]:415–9.

16. Григоренко ВМ, Волков СС, Данилець РО, Вікарчук МВ. Низькодозова естроген-антиандрогенна терапія в паліативному лікуванні раку передміхурової залози: оцінювання віддалених результатів. *Здоров'є чоловіки*. 2015;[4]:126–31.
17. Григоренко ВМ, Волков СС, Данилець РО, Вікарчук МВ, Вальчишин АМ. Порівняльне оцінювання результатів лікування раку передміхурової залози нестероїдним антиандрогеном у стандартній та редукованій дозах. *Здоров'є чоловіки*. 2015;[3]:27–30.
18. Grivas N, Hinnen K, Jong J de, Heemsbergen W, Moonen L, Witteveen T, et al. Seminal vesicle invasion on multi-parametric magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *European Journal of Radiology*. 01, Січень 2018;98:107–12.
19. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*. Липень 2013;23[7]:2019–29.
20. Drost F-JH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 25, Квітень 2019;4:CD012663.
21. Beyer T, Schlemmer H-P, Weber M-A, Thierfelder KM. PI-RADS 2.1 - Image Interpretation: The Most Important Updates and Their Clinical Implications. *Rofo*. 21, Грудень 2020;
22. Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, Rietbergen J, Osanto S, Pelger RCM, et al. Cribriform architecture in radical prostatectomies predicts oncological outcome in Gleason score 8 prostate cancer patients. *Mod Pathol*. Січень 2021;34[1]:184–93.
23. Крутенко ОВ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості раку передміхурової залози. *Світ медицини та біології*. 2016;[4]:113–5.
24. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Рудаков ВО. Патоморфологічні фактори прогнозу рецидиву місцево-поширеного раку передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Клінічна хірургія*. 2017;[12]:33–6.
25. Downes MR, Gibson E, Sykes J, Haider M, van der Kwast TH, Ward A. Determination of the Association Between T2-weighted MRI and Gleason Sub-pattern: A Proof of Principle Study. *Acad Radiol*. Листопад 2016;23[11]:1412–21.
26. Truong M, Hollenberg G, Weinberg E, Messing EM, Miyamoto H, Frye TP. Impact of Gleason Subtype on Prostate Cancer Detection Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: Correlation with Final Histopathology. *J Urol*. Серпень 2017;198[2]:316–21.
27. Panebianco V, Barchetti G, Simone G, Del Monte M, Ciardi A, Grompone MD, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol*. 2018;74[1]:48–54.
28. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *European Urology*. 01, Березень 2016;69[3]:428–35.
29. Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings. *Histopathology*. Січень 2019;74[1]:135–45.

Робота надійшла в редакцію 01.03.2022 року.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.71-007.234-056.7-07

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.6414050>

О. М. Ігнат'єв, О. І. Панюта, М. І. Турчин, Є. О. Добровольська, Т. В. Волковинська

**ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПОРОЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Одеський національний медичний університет

ORCID – Ignatiev A.M./Ignatiev O.M. – 0000-0002-7538-2854

ORCID – Paniuta A.I – 0000-0003-4710=8441

Summary. Ignatiev A. M., Panyuta A. I., Turchin N. I., Dobrovolskaya E. A., Volkovinskaya T. V. **STUDY OF GENETIC PREDICTORS OF OSTEOPOROSIS AT THE PRESENT STAGE (REVIEW OF LITERATURE).** - E-mail: profpat@ukr.net. - *Odessa National Medical University*. The review is devoted to the problems of using genetic studies to predict the development of osteoporosis, the results of its treatment and prevention. Using the example of a decrease in bone mineral density, the authors demonstrate the fundamental differences between general clinical approaches and the results of genetic studies. It is shown how the underestimation of the polymorphism of the genes regulating the OPG/RANKL/RANK system leads to discrepancies in the results of general clinical studies in patients of different groups. The generally accepted genetic marker of osteoporosis is the RANK (rs3018362) gene polymorphism.

Key words: osteoporosis, RANK, gene polymorphism

Реферат. Ігнат'єв А. М., Панюта А. І., Турчин Н. І., Добровольська Е. А., Волковинська Т. В. **ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ ОСТЕОПОРОЗА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).** - *Одесский национальный медицинский университет*. Обзор посвящен проблемам использования генетических исследований для прогноза развития остеопороза, результатов его лечения и профилактики. На примере снижения минеральной плотности костной ткани авторы демонстрируют принципиальные отличия между общеклиническими подходами и результатами генетических исследований. Показано, как недоучет полиморфизма генов, регулирующих систему OPG/RANKL/RANK, приводит к расхождению результатов общеклинических исследований у пациентов различных групп. Общепринятым генетическим маркером остеопороза является полиморфизм гена RANK (rs3018362).

Ключевые слова: остеопороз, RANK, генный полиморфизм

Реферат. Ігнат'єв О. М., Панюта О. І., Турчин М. І., Добровольська Є. О., Волковинська Т. В. **ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПОРОЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).** Огляд присвячено проблемам використання генетичних досліджень у прогнозі розвитку остеопорозу, результатів лікування та профілактики. На прикладі зниження мінеральної щільності кісткової тканини автори демонструють принципові відмінності між загальноклінічними підходами та результатами генетичних досліджень. Продемонстровано, як недостатність поліморфізму генів, що регулюють систему OPG/RANKL/RANK, призводить до розбіжності результатів загальноклінічних досліджень у пацієнтів різних груп. Загальноновизнаним генетичним маркером остеопорозу є поліморфізм гена RANK (RS3018362).

Ключові слова: остеопороз, RANK, поліморфізм генів

Використання системи класифікації захворювань за допомогою встановлених категорій дозволяє встановлювати діагноз по спрощеному шляху, який не здатний відобразити всю складність та різноманіття етіо-патогенетичних взаємодій та клінічних проявів, що формують картину захворювання окремого пацієнта. Це створює дві очевидні проблеми:

– різні за обсягами та якістю проведених досліджень клінічні випадки зводяться до єдиного діагнозу;

– схожі діагнози в однотипних пацієнтів неспроможні бути основою визначення прогнозу результатів лікування захворювання [1].

Особливо гостро ці проблеми проявили себе при спробах медичного використання сучасних генетичних та цитологічних досліджень, результати яких, у більшості випадків, не можуть бути співвіднесені до загальноприйнятих класифікацій хвороб. Причиною розбіжності є різниця між підходами під час складання класифікацій та характеристикою даних генетичних досліджень [2].

Як правило, класифікації засновані на ознаках, що мають чітку дискретну природу (*англ.*- Dishotomious trait), що дозволяє за наявності або відсутності ознак/ків (напр., симптом, рівень метаболіту в крові, показник функціональної проби і т. с.), співвіднести клінічний випадок із пунктом класифікації. Разом з цим, на генетичному рівні для більшості хвороб типова не дихотомічна, менделівська, природа, а полігенний, кількісний ефект (*англ.* - Quantitative trait), що визначає прогностичні характеристики ознаки (напр. схильність до психічних захворювань, астми) [3]. Визначення кореляції між полігенними кількісними ефектами та клінікою з розрахунком комбінованої ймовірності прогнозу перебігу хвороби дозволило значно розширити можливості у низці галузей медицини [4, 5].

Для деяких захворювань, насамперед, остеопорозу, співвідношення клінічних симптомів та генетичних ефектів становить особливу складність. Недостатня щільність і недосконала мікроархітектоніка кісткової тканини є головними передумовами розвитку остеопорозу, збільшення крихкості кісток і схильності до переломів. Етіологічні чинники, які ведуть розвитку остеопорозу, різноманітні. Вони включають і генетичну схильність та стан обміну речовин і спосіб життя та вплив несприятливих умов зовнішнього середовища, включаючи шкідливі фактори трудового процесу [власні дані; 6, 7].

Зростаюча тривалість життя і пов'язані з цим проблеми збереження активного способу життя, у тому числі працездатності, сприяють розширенню спектра досліджень з метою якомога раннього прогнозу розвитку клінічно значного ступеня остеопорозу з формуванням довгострокової стратегії профілактики [власні дані; 8, 9].

Однак, у більшості пацієнтів розвиток клінічно значущого остеопорозу у формі низькоінтенсивних переломів є несприятливим прогнозом для працездатності, для дієздатності та якості і тривалості життя. Тобто, до результатів розрахунку комбінованої ймовірності відноситься ще й час розвитку остеопорозу, який необхідно передбачати заздалегідь, для вибору найбільш відповідних методів профілактики та лікування. Цей підхід до вибору генетичних досліджень для прогнозу часу появи ознак захворювання (*англ.* - Censored trait) обмежено можливий для остеопорозу на сучасному етапі у зв'язку з недостатнім часом існування генетичних досліджень. Так, для визначення ризику перелому шийки стегна у пацієнтки у постменопаузі не завжди достатньо знати особливості її генотипу. Бажано знати генотип її матері, вік і характер перелому шийки стегна у матері, якщо така мала місце. Хоча подібний підхід вже використовується в медицині, це швидше результати поодиноких наукових досліджень чи особистої ініціативи, а не рутинна клінічна практика [10, 11].

Мета. Розглянути принципи включення до алгоритму обстеження пацієнта з наявністю факторів ризику розвитку остеопорозу сучасних методів дослідження – полімеразної ланцюгової реакції.

Обговорення

Дослідження продемонстрували, що приблизно 70% низькоінтенсивних переломів, асоційованих з остеопорозом, трапляються у пацієнтів з поліморфізмом у ряді генів, які відповідають за обмінні процеси у кістковій тканині. До таких груп генів відносяться:

- регуляція системи OPG/RANKL/RANK;

- регуляція секреції паратгормону;
- регулювання секреції статевих гормонів;
- регулювання секреції інсуліноподібного фактора зростання I;
- регуляція системи соматотропін/ІФР-I [12]

Асоційований зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини поліморфізм може спостерігатися більш ніж у 50 генах даних груп, що теоретично передбачає що кількість варіантів генотипу (більше 300), які призводять до фенотипу остеопорозу, не піддається практичному застосуванню. Однак, при вивченні найбільш типових генетичних поліморфізмів у пацієнтів із сімейним анамнезом остеопорозу та/або низькоінтенсивних переломів кількість значущих генів була скорочена. Подальший аналіз дозволив встановити, що з остеопорозі стегнової кістки найбільша асоціація спостерігається з поліморфізмом гена рецептора активатора NF-kB (RANK), а при остеопорозі хребців з поліморфізмом гена вітаміну D - зв'язуючого пептиду (DBP) [13].

Однією ймовірних причин розкиду показників мінеральної щільності кісткової тканини є поліморфізм гена RANK (rs1805034, rs35211496, rs3018362), який впливає на швидкість розвитку та тяжкість клінічних проявів остеопорозу. Відсутність урахування генного поліморфізму при обстеженні порівняно нечисленних груп пацієнтів впливає на отримані результати рівнів RANKL, OPG та їх відношення, притому непередбачуваним чином.

Дослідження, що вивчають вплив генетичного поліморфізму на розвиток остеопорозу, демонструють відому кореляцію між генотипом та ступенем змін щільності кісткової тканини у найбільш типової когорти досліджуваних жінок старшої вікової групи з наявністю захворювань опорно-рухового апарату [17]. Проте, у більшості робіт є очевидні розбіжності у трактуванні результатів генетичних досліджень. Так, наприклад, у дослідженні зв'язку поліморфізму генів та ОП у постменопаузальних мешканок Китаю прямо вказується на невідповідність отриманих результатів даним, які отримані у жінок європеоїдної раси [18].

При цьому, у більшості робіт провідна прогностична роль у розвитку ОП відводиться поліморфізму гена RANK, зокрема, наявності алелі rs3018362. Частина останніх досліджень прямо присвячена дослідженням значення алелі rs3018362 як самостійного предиктора ОП або у поєднанні з іншими генними варіаціями [19, 20].

Походячи з вищесказаного, критерії визначення активності системи OPG/RANKL/RANK виключно по відношенню до рівнів OPG/RANKL у периферичній крові недостатньо інформативні та не застосовні у клінічній медицині. Так, у ретельно відібраних групах схожих за статтю та віком обстежуваних залежно від нозоформи різні дослідники отримують діаметрально протилежні результати відношення OPG/RANKL. В одному дослідженні рівні RANKL у пацієнтів із захворюваннями, що ведуть до остеопенії/остеопорозу, виявляються вищими, ніж у контрольній групі [14]. В іншому дослідженні рівні RANKL у пацієнтів з остеопенією виявляються нижчими, ніж у здорових обстежуваних із групи контролю [15]. У деяких дослідженнях не вдається визначити значущої різниці рівнів RANKL між групами пацієнтів із остеопенією та контролем [16].

Крім системи OPG/RANKL/RANK, зміни спостерігаються в інших регуляторних системах. Так, за результатами власних спостережень авторів тривалий контакт зі шкідливими факторами виробництва (сполуки азотної групи) порушує біосинтез вітаміну D. Виявлено зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та холінестеразою ($r=0,85$; $p=0,001$) та негативний зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові і лужною фосфатазою ($r=-0,74$; $137 p=0,001$), що свідчить про єдність механізмів порушення функції печінки і біосинтезу 25(OH)D [21].

Також, у робітниць, що працюють під впливом шкідливих факторів виявлено високу частоту дефіциту віт. Д (91,2 %), що достовірно вище ($p<0,05$) порівняно з жінками у ПМ, які не працюють під впливом шкідливих факторів виробництва. Дефіцит віт. Д та вторинний гіперпаратиреоз сприяють порушенню фосфорно-кальцієвого обміну (гіперкальціємія та гіпофосфатемія), що також залежить від стажу шкідливої роботи (табл.1).

Показники метаболізму кісткової тканини у жінок с постменопаузальною саркопенією

Показники	Жінки, зайняті на шкідливий роботі (455)	Жінки, у пост менопаузі (30)	P
25(OH)D нг/мл	11,91±1,35	34,7±1,32	<0,05
ПТГ нг/мл	49,7±1,52	32,6±1,48	<0,05
Кальцій Ммоль/л	1.31±0.02	1.27±0.02	<0,05
Фосфор Ммоль/л	0.84±0.02	0.98±0.02	<0,05

p – достовірність різниці між показниками досліджуваних груп

Залишається відкритим питання щодо генетичних передумов розвитку дефіциту віт. Д, гіперпаратиреозу і порушення фосфорно-кальцієвого обміну у працівниць, зайнятих на шкідливих виробництвах. Що потребує на додаткове визначення поліморфізму генів, регулюючих обмін від. Д у зазначеної категорії працівників.

Висновки

1. Розбіжність у принципах формування клінічних класифікацій захворювань та трактування генетичних досліджень обмежує можливість адаптації результатів досліджень до умов практичної медицини.

2. Особливістю генетичних досліджень при остеопорозі є необхідність спрогнозувати перебіг захворювання та ризик переломів до розвитку клінічних проявів.

3. Найбільш перспективним напрямом генетичних досліджень на поточному етапі є вивчення поліморфізму гена RANK як самостійного предиктора остеопорозу, так і в поєднанні з іншими генетичними маркерами.

4. Визначення активності системи OPG/RANKL/RANK за біохімічними показниками у периферичній крові недостатньо інформативне і залежить від основного захворювання.

Література/References:

1. Anthony J. Deo and others A Novel Analytical Framework for Dissecting the Genetic Architecture of Behavioral Symptoms in Neuropsychiatric Disorders/Plos one/March 16, 2010/<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009714>

2. Liu, T., Thalamuthu, A. Identity by descent and association analysis of dichotomous traits based on large pedigrees. BMC Proc 5, S31 (2011). <https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-S9-S31>

3. Jian Huang, Yanming Jiang. Genetic Linkage Analysis of a Dichotomous Trait Incorporating a Tightly Linked Quantitative Trait in Affected Sib Pairs/The American journal of human genetics/ 2003 Apr; 72(4): 949–960/ doi: 10.1086/374568

4. Alexander A Morgan, Rong Chen, and Atul J Butte. Likelihood ratios for genome medicine/ Genome Medicine 2010; 2(5): 30/ doi: 10.1186/gm151

5. Toshihide Kitakado and others. An Integrated-Likelihood Method for Estimating Genetic Differentiation Between Populations/ Genetics. 2006 Aug; 173(4): 2073–2082/ doi: 10.1534/genetics.106.055350

6. Ігнат'єв ОМ, Єрмоленко ТО, Турчин МІ, Прутіян ТЛ. Сучасні методи оцінки та корекції структурно-функціональних змін кістково-м'язової системи у робітників морегосподарського комплексу. Проблеми остеології. 2016;19(2):37-41 [Ignatiev OM, Yermolenko TO, Turchyn MI, Prutyian TL. Modern methods assessment and correction of structural and functional changes of the musculoskeletal system in workers of the maritime complex. Problems of osteology. 2016; 19 (2): 37-41].

7. Фазулина О.Н. Ассоциации полиморфизмов генов цитокинов и матриксных металлопротеиназ с минеральной плотностью костной ткани у женщин в постменопаузе с сахарным диабетом 2 типа/Сахарный диабет. 2018;21(1):26-33/doi: 10.14341/DM8825 [Fazulina O.N. Associations of cytokine and matrix metalloproteinase gene polymorphisms with

bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes/diabetes mellitus. 2018;21(1):26-33/doi:10.14341/DM8825]

8. Ігнат'єв О.М., Турчин М.І., Прутіян Т.Л., Шанигін А.В. Використання сучасних методів діагностики та лікування у хворих на остеопороз. Інтегративна антропологія. 2016;1(27):31-34 [Ignatiev OM, Turchin MI, Prutiyan TL, Shanigin AV Using modern methods of diagnosis and treatment of patients with osteoporosis. Integrative anthropology. 2016; 1 (27): 31-34].

9. Ігнат'єв О.М., Єрмоленко Т.О., Турчин М.І., Панюта О.І., Прутіян Т.Л. Маркери метаболізму кісткової тканини. Вісник морської медицини. 2020; 2(87):127-48 [Ignatiev OM, Ermolenko TO, Turchin MI, Panyuta OI, Prutiyan TL Markers of bone metabolism. Bulletin of Marine Medicine. 2020; 2 (87): 127-48]

10. Birgit Grosskopf and others. The estrogen receptor 1 gene affects bone mineral density and osteoporosis treatment efficiency in Slovak postmenopausal women/ BMC Medical Genetics/ 2018; 19: 174/ doi: 10.1186/s12881-018-0684-8

11. Michael P. Epstein, Xihong Lin, and Michael Boehnke A Tobit Variance-Component Method for Linkage Analysis of Censored Trait Data/ American journal of human genetics/ 2003 Mar; 72(3): 611-620/ doi: 10.1086/367924

12. Tianhua Niu, Clifford J.Rosen *The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: A critical appraisal/ Gene/Volume 361, Pages 38-56/ https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.07.016*

13. Dong-Hai Xiong and others. Robust and Comprehensive Analysis of 20 Osteoporosis Candidate Genes by Very High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Screen Among 405 White Nuclear Families Identified Significant Association and Gene-Gene Interaction/ The Journal of Bone and Mineral Research/Volume21, Issue11,Pages 1678-1695/ https://doi.org/10.1359/jbmr.060808

14. S.Fadda and others. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with rheumatoid arthritis and their relation to bone mineral density and disease activity/ The Egyptian Rheumatologist/Volume 37, Issue 1, Pages 1-6/ https://doi.org/10.1016/j.ejr.2014.06.001

15. Saba Abdi and others. Association of Polymorphisms in RANK and RANKL Genes with Osteopenia in Arab Postmenopausal Women/ Disease Markers/ Volume 2020 /Article ID 1285216 / https://doi.org/10.1155/2020/1285216

16. Fawaz Y Azizieh and others. Circulatory Levels of RANKL, OPG, and Oxidative Stress Markers in Postmenopausal Women With Normal or Low Bone Mineral Density/ Biomark Insights. 2019/ 14: 1177271919843825/ Published online 2019 Aug 19/ doi: 10.1177/1177271919843825

17. Randa H Mohamed, Rasha H Mohamed, Eman E El-Shahawy Relationship Between RANK and RANKL Gene Polymorphisms with Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis Patients/ Genet Test Mol Biomarkers/2016 May;20(5):249-54/ doi: 10.1089/gtmb.2015.0227

18. Min Shang, Li Lin, Hong Cui Association of genetic polymorphisms of RANK, RANKL and OPG with bone mineral density in Chinese peri- and postmenopausal women/ Clinical Biochemistry/2013 Oct;46(15):1493-501/doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.011

19. Leonora Casas-Avila and others High risk of lumbar spine osteoporosis with the RANK rs3018362 polymorphism/ Gynecological Endocrinology/Volume 35, 2019 - Issue 11/ https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1613641

20. Mahdi Kadkhodazadeh and others Receptor activator of nuclear factor kappa-B gene polymorphisms in Iranian periodontitis and peri-implantitis patients/ Journal of Periodontal & Implant Science 44(3):141-6/DOI:10.5051/jpis.2014.44.3.141

21. Ігнат'єв А.М., Ермоленко Т.А., Панюта А.І., Прутіян Т.Л., Турчин Н.І., Добровольська Е.А. Влияние экзогенного аммиака на функциональное состояние печени и уровень витамина D в организме женщин, работающих на химическом производстве. Лабораторная диагностика. Восточная Европа 2018; 7(1):51-60 [Ignatiev A.M., Ermolenko T.A., Panyuta A.I., Prutian T.L., Turchin N.I., Dobrovolskaya E.A. Effect of exogenous ammonia on functional state of the liver and the level of vitamin D in the body of women working in the chemical industry. Laboratory diagnostics. Eastern Europe 2018;7(1):51-60]

Робота надійшла в редакцію 10.03.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, Н. А. Левицька, Г. С. Суворова

БИОМАРКЕРИ МАГНІЄВОГО СТАТУСУ: СТАН ПРОБЛЕМИ

Одеський національний медичний університет

Mokienko A.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Summary. Babienko V. V., Mokienko A. V., Levitska N. A., Suvorova G. S. **BIOMARKERS OF MAGNESIUM STATUS: STATE OF THE PROBLEM.** - *Odessa National Medical University*; e-mail: mokienkoav56@gmail.com. **Urgency:** To understand humans requirements for magnesium and the effect of magnesium on health, it is important to identify sensitive and populationspecific biomarkers of magnesium status. **The aim** of this review is to assess the usefulness of different magnesium status biomarkers. **Methods.** The methods used in this study included a structured search on Ovid MEDLINE, EMBASE (Ovid) and Cochrane databases up to September 2008, at corresponding. A total of 20 potential biomarkers of magnesium status were assessed from 21 included publications. **Results and discussion.** The majority of studies included were magnesium supplementation studies. Available data analysis suggests that serum/plasma magnesium concentration, red blood cell (RBC) concentration and urinary magnesium excretion responded to magnesium supplementation. For other biomarkers with available data, it was not possible to draw any conclusions about their usefulness as magnesium status biomarkers. Further high-quality studies are needed to assess the effectiveness of biomarkers, especially in populations that are vulnerable to magnesium deficiency.

Key words: magnesium status, magnesium concentration in serum, plasma, erythrocytes, urine; database.

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Левицька Н. А., Суворова А. С. **БИОМАРКЕРЫ МАГНИЕВОГО СТАТУСА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ.** **Актуальность.** Для понимания потребности человека в магнии и влияния его на здоровье следует выделить чувствительные и специфические биомаркеры магниевого статуса. **Цель:** по данным литературы оценить полноценность различных биомаркеров магниевого статуса. **Методы.** Проведен структурированный поиск по Ovid MEDLINE, EMBASE(Ovid) и базе данных Cochrane до сентября 2008 года по соответствующим критериям. Проанализировано 20 потенциальных биомаркеров магниевого статуса по результатам 21 публикации. **Результаты и обсуждение.** Большинство исследований включали изучение дополнительного приема магния. Анализ доступных данных показал соответствие концентрации магния в сыворотке, плазме, эритроцитах и моче приему магния. Для других биомаркеров констатирована их неполноценность для оценки магниевого статуса. **Вывод.** Необходимы дальнейшие высококачественные исследования относительно оценки эффективности биомаркеров, особенно для категорий населения, которые уязвимы к дефициту магния.

Ключевые слова: магниевый статус, концентрация магния в сыворотке, плазме, эритроцитах, моче; базы данных.

Реферат. Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Левицька Н. А., Суворова Г. С. **БИОМАРКЕРИ МАГНІЄВОГО СТАТУСУ: СТАН ПРОБЛЕМИ. Актуальність.** Для розуміння потреби людини у магнії і впливу його на здоров'я слід виділити чутливі і специфічні біомаркери магнієвого статусу. **Мета:** оцінити повноцінність різних біомаркерів магнієвого статусу. **Методи.** Проведено структурований пошук по OvidMEDLINE, EMBASE(Ovid) і базі даних Cochrane до вересня 2008 року за відповідними критеріями. Проаналізовано 20 потенційних біомаркерів магнієвого статусу за результатами 21 публікації. **Результати і обговорення.** Більшість досліджень включали вивчення додаткового прийому магнію. Аналіз доступних даних показав відповідність концентрації магнію у сироватці, плазмі, еритроцитах та сечі прийому магнію. Для інших біомаркерів констатовано їх неповноцінність для оцінки магнієвого статусу. **Висновок.** Потрібні подальші високоякісні дослідження щодо оцінки ефективності біомаркерів, особливо для категорій населення, які уразливі до дефіциту магнію.

Ключові слова: магнієвий статус; концентрації магнію у сироватці, плазмі, еритроцитах, сечі; бази даних.

Вступ. Магній (Mg^{2+}) - другий за значимістю катіон в організмі людини. Це стосується його участі у фундаментальних біохімічних реакціях і клітинних функціях, у тому числі клітинному циклі, регулюванні мембранних каналів і стабільності нуклеїнових кислот, впливу як кофактору активності сотень ферментів [1]. Тому, не дивно, що багато клінічних розладів асоційовані з дефіцитом магнію [2].

Рекомендації щодо прийому магнію містяться у двох документах: «Dietary Reference Intakes (DRIs)» [3] і «Apports nutritionnels conseillés pour la population française (ANC)» [4]. Вміст магнію у продуктах харчування в Західних країнах послідовно зменшується. Добовий прийом магнію у багатьох дорослих не відповідає рекомендованим рівням [5-8]. Це призводить до збільшеного ризику латентного дефіциту магнію, який важко діагностується. Існує думка щодо проблематичності оцінки магнієвого статусу [9, 10].

Проблема оцінки обумовлена розподіленням магнію в організмі. Половина загального магнію знаходиться в кістковій тканині, інша половина - в м'яких тканинах. Позаклітинний магній складає близько 1 % повного магнію. Тому визначення кров'яного плазматичного/сироваткового магнію не може свідчити про його внутрішньоклітинний рівень. У здорових осіб є баланс між абсорбцією магнію у кишечнику і екскрецією із сечею. Екскреція магнію зростає у випадку надлишку, реабсорбція - у разі депривації. Тому, рівень магнію у сечі може надати інформацію відносно магнієвого статусу індивідуума. Проте, чинники, що впливають на ниркову фільтрацію, як наприклад діабет, сечогінні засоби і нирковий діаліз, постійно впливають на сечовий магній, обмежуючи його значення при деяких патологічних станах.

Гомеостаз магнію головним чином підтримується через депо у кістках. Приблизно одна третина магнію кісткової тканини знаходиться у стані вільного обміну і служить резервом для підтримки концентрації позаклітинного магнію [10]. Метаболізм магнію досліджено при оцінці його вмісту в клітинах крові і тканинах. За даними літератури, яка проаналізована в оглядах [9, 10], існує значна кількість методів оцінки магнієвого статусу.

Мета огляду [11] полягає у визначенні повноцінності біомаркерів магнієвого статусу у здорових людей у разі додаткового або недостатнього прийому.

Матеріали і методи. Методологія огляду ґрунтується на стандартному підході до аналізу оглядів в межах проекту European micronutrient recommendations Aligned [12-16]. В дослідження включені наступні критерії: 1) вивчення осіб із додатковим або недостатнім прийомом магнію, у тому числі рандомізовані контрольовані випробування (RCTs), контрольовані клінічні випробування (CCTs), і вивчення before-and-after(B/A); 2) повідомлення про магнієвий статус осіб в контролі і після додаткового або недостатнього прийому; 3) повідомлення про щоденну дозу додаткового магнію у вигляді солей, які вважають біодоступними; 4) включення здорових учасників, які не приймали мінеральні або вітамінні добавки.

В аналіз включені роботи, в яких не було обмеження віку учасників - від немовлят до літніх людей. Виключені дослідження, якщо вони включали супутню терапію хронічних хвороб, дефіцити нутрієнтів, окрім магнію, якщо відомо про вплив на магнієвий метаболізм, наприклад діабет, важкі хвороби нирок, нирковий діаліз, алкоголізм. Також в аналіз не включали ті роботи, де відповідні базові дані були сумнівними, обробка результатів виконана статистично некоректно, методи оцінки статусу невідомі.

Використовували бази даних OvidMEDLINE (www.ovid.com), EMBASE (Ovid; www.ovid.com), Cochrane Library CENTRAL (www.thecochranelibrary.com) від початку до вересня 2008 року, користуючись текстовими термінами з відповідним обмеженням і релевантним індексуванням. Ключовими словами пошуку були «магній», «доповнення або нестача», «люди».

Загалом проаналізовано результати 1298 досліджень, 66 вибрано як потенційно релевантні і включені, як повнотекстові статті в аналіз. Після аналізу цих статей вибрано 27 робіт, які відповідали зазначеним критеріям. У підсумку вивчено 20 потенційних біомаркерів магнієвого статусу.

Серед ідентифікованих біомаркерів вибрано магній у сироватці, магній у плазмі, магній в еритроцитах, магній у сечі (екскреція впродовж 24 годин) за наявності більше трьох досліджень з кількістю більше 50 обстежених осіб.

Про іонізований магній в сироватці, плазмі та крові повідомлено у двох, одній і двох роботах відповідно. У п'яти дослідженнях оцінювали вміст іонізованого магнію у плазмі/сироватці/крові у 51 осіб. Магній слини вивчали у 36 осіб, що опубліковано в одній роботі. Вивчення інших маркерів було обмежено одним або двома дослідженнями, тому вони не були визнані прийнятними і це не дозволило кваліфікувати їх ефективність щодо оцінки магнієвого статусу. Концентрацію магнію у сироватці і плазмі вивчено у 15 і 7 роботах відповідно. Додатковий прийом і нестача за результатами визначення магнію у сироватці і плазмі комбінували для статистичних аналізів.

Результати та їх обговорення

Концентрацію магнію у сироватці/плазмі оцінювали як маркер магнієвого статусу в 18 вивченнях із додатковим прийомом, які включали 275 учасників, і 4 із недостатнім прийомом у 47 учасників. Первинний аналіз сукупності (322 особи) виявив цілком істотну ($p < 0,02$) відповідь концентрації магнію із його прийомом [зважена середня різниця (weighted mean difference - WMD): 0,03 мМ/л; 95% CI: 0,01, 0,06; I^2 96%]. Проте, вивчення недостатнього прийому не виявили зміни в цьому параметрі.

У двох проаналізованих роботах визначали концентрації магнію у плазмі, в одній- у сироватці і двох- іону магнію у плазмі. Загалом задіяно 51 особу. Первинний аналіз не виявив істотної відповідної зміни в прийомі магнію (WMD: 0,02 мМ/л; 95% CI: 0,02, 0,06; I^2 95 %).

Тільки одне дослідження на обмеженому числі учасників стосувалося вмісту магнію у сироватці (ультрафільтрований, альбумін- та макроглобулін-зв'язаний магній) [17, 18]. Тому неможливо зробити будь-які висновки відносно повноцінності цих біомаркерів.

Концентрацію магнію в еритроцитах оцінювали шляхом комбінації даних 3 і 6 робіт по недостатньому та додатковому прийому відповідно на 130 учасниках. Первинний аналіз виявив істотну кореляцію ($p < 0,0001$) з прийомом концентрації магнію в еритроцитах (WMD: 0,16 мМ/л; 95% CI: 0,09, 0,22; I^2 85%).

У деяких з відібраних досліджень магній визначали у клітинах або гемоглобіні, а також в мембранах еритроцитів або вільного внутрішньоклітинного іонізованого магнію [18-20]. Результати цих ізольованих вивчень не комбінувалися для подальших аналізів.

Комбінування 19 досліджень вивчення магнію у сечі (4 із недостатнім і 15 із додатковим прийомом) показало повну істотну ($p < 0,00001$) кореляцію додаткового прийому магнію із його концентрацією у сечі (WMD: 1,82 мМ/24 години; 95% CI: 1,29, 2,36; I^2 93%).

В одній роботі вивчали співвідношення магнію в сечі до креатиніну [21], в другому обчислено фракцію екскреції магнію із сечею (FEMg) із паралельним визначенням магнію в еритроцитах при додатковому прийомі дівчатками [22]. Проте неможливо зробити будь-які надійні висновки про ефективність цих біомаркерів.

Дані, що входять в цей аналіз, свідчать, що у дорослих магній у сечі, вірогідно, є

ефективним біомаркером.

В одному дослідженні вивчено магній у слині при додатковому прийомі трьох різних солей магнію (12 учасників) [23]. Однак, зробити будь-які висновки щодо повноти використання цього біомаркеру неможливо.

Що стосується інших біомаркерів, то ситуація виглядає наступним чином. Ретенція магнія в сечі вивчалася тільки в одному дослідженні (n =26) [24]. Також тільки в одній роботі є дані щодо вмісту магнію у м'язах десяти жінок, які додатково приймали магній у менопаузі [25]. Обмін магнію вивчено у десяти молодих жінок на фоні додаткового прийому магнію. Цього недостатньо для висновків про повноцінність цих біомаркерів.

Аналіз показує: особливу увагу слід приділити позаклітинному іону магнію. Цей показник є найбільш специфічним маркером магнієвого статусу у порівнянні із повним плазмовим або сироватковим магнієм [9]. Тільки п'ять досліджень цього біомаркеру відповідали критеріям даного огляду. Проте, аналізи в цих роботах виконувалися у різних зразках - сироватки, плазми або крові. Також, було використано різне устаткування (AVL або NOVA8+). Істотні відмінності у концентраціях іонного магнію були отримані на різних аналізаторах [26]. Наразі, внаслідок браку доступних даних неможливо остаточно визначити ефективність або неефективність цього біомаркеру магнієвого статусу.

Слід зазначити майже цілковиту відсутність даних щодо визначення магнієвого статусу у найбільш уразливих категорій населення, а саме немовлят, юнаків, вагітних жінок та літніх осіб. Фактично знайдено тільки по одній публікації для 10-річних дівчаток [22], вагітних жінок [27] і літніх людей [28]. Численні публікації, зокрема [5, 7, 29-32], підкреслюють зв'язок між низьким прийомом магнію і метаболічним синдромом, ожирінням і діабетом 2 типу. Встановлено суттєве зниження магнієвого статусу при цих патологіях [33-38]. Проте, доступні дані не дозволили виділити ці специфічні групи для подальших аналізів.

Деякі з відібраних статей та оглядів літератури ґрунтувалися на результатах обстеження осіб із певними магній - залежними патофізіологічними станами, наприклад, пов'язані із вагітністю судоми ніг [27], гіперліпідемія, яку не лікували [39], передменструальні симптоми [40], проблеми чоловічого безпліддя [41], інтенсивна спортивна активність [19, 42], гіпокінезія [42]. Наскільки відомо, усі ці особи не отримували медикаментозного лікування або біологічно активних добавок, окрім магнію. Однак, це досить ізольовані дослідження, які не дозволяють визначити стан магнієвого статусу.

У проаналізованих роботах автори використовували різні форми магнію: окис, гідроокис, аспартат, глюконат, підолат, цитрат, лактат, карбонат і амінокислотний хелат. Тривалість прийому і дози різнилися; проте найчастіше використовували 200 - 400 мг/день. Використання органічних солей магнію є більш доцільним, оскільки вони більш біодоступні у порівнянні із неорганічними [43]. Внаслідок різноманітності форм магнію, протоколів і учасників аналіз їх ефективності неможливий. Окрім цього, в огляд не включено вивчення ефективності додаткового прийому широко розповсюдженого магне-В₆. Однак, тут слід мати на увазі можливість взаємодії цих двох компонентів.

Слід звернути увагу, що переважна більшість досліджень виконано при обстеженні осіб, які додатково отримували магній, і тільки декілька робіт мають дані щодо індивідуумів із нестачею магнію. Показано, при добовому отриманні магнію у дозі 101 мг виникають несприятливі зміни серцевого ритму через 78 днів після початку такої депривації [18]. Тому, слід визнати необхідність проведення таких досліджень. Однак, найбільш важливим є недостатність верифікованих (well- designed) досліджень фізіологічних і харчових умов впливу додаткового прийому магнію у здорових індивідів.

Подальші вивчення стосуються кращого способу оцінки магнієвого статусу в групах населення, які сприйнятливі до дефіциту магнію. Специфічні дослідження слід сконцентрувати на оцінці внутрішньоклітинного магнію і депо магнію в організмі у контексті впливу на баланс магнію. Важливо підкреслити порівняння з мікроелементами, наприклад селеном, йодом, цинком і міддю [13-16]. Біомаркери магнієвого статусу обмежені визначенням магнію у біологічних рідинах, клітинах і тканинах. Нині жодні непрямі біомаркери магнієвого статусу не ідентифіковані.

Недавній прогрес в ідентифікації генів, що модулюють концентрацію магнію,

відкриває цікаві перспективи дослідження цих біомаркерів. Генетичні чинники, які контролюють внутрішньо- та позаклітинні рівні магнію, слід розглядати в майбутньому дослідженні біомаркерів; проте їх досліджено недостатньо. Показано спадковість концентрації магнію у сироватці крові на рівні ~30%.

Піонерське вивчення Henrotte із співавт. у 1990 році [44] підкреслює важливість генетичної детермінованості вмісту магнію у плазми і еритроцитах. Це було підтверджено моделі лабораторних тварин (миші) при низьких і високих рівнях магнію в еритроцитах [45]. Ідентифіковано нові фактори регулювання гомеостазу магнію [46 - 48]. У мета-аналізі [49] опубліковано результати ідентифікації шести генів, які регулюють рівні магнію в сироватці крові. Усі генні варіанти були номінально асоційовані з клінічно верифікованою гіпомагніемією. Ці дані ініціюють нову еру в розумінні взаємозв'язку генетики, харчування і магній - залежними хворобами.

Висновок: Знання генетичних детермінант, які визначають магнієвий статус, дозволить надалі враховувати генетичний фон обстежених осіб. У підсумку, результати таких досліджень будуть сприяти розвитку обґрунтованих дієтичних рекомендацій як для умовно здорових осіб, так і для певних уразливих категорій населення [11].

References:

1. Romani A. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007. V. 458. P. 90-102.
2. Rayssiguier A., Mazur A., Durlach J., eds. *Advances in magnesium research: nutrition and health.* London: John Libbey, 2001. 502 p.
3. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* Washington, DC: National Academy Press, 1997.
4. Martin A. (coordonateur). *Apports nutritionnels conseillés pour la population française.* 3e ed. TEC et DOC, Lavoisier, 2001.
5. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. D.E. King et al. *J. Am. Coll. Nutr.* 2005. V. 24. P. 166-171.
6. Moshfegh A., Goldman J.D., Cleveland L.E. What we eat in America, NHANES 2001-2002: usual nutrient intakes from food compared to dietary reference intakes. Totowa, NJ: U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2005.
7. Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. S. Bo et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006. V. 84. P. 1062-1069.
8. Rosanoff A. Rising Ca:Mg intake ratio from food in USA adults: a concern? *Magnes. Res.* 2010. V.23. P. 181- 193.
9. Arnaud M.J. Update on the assessment of magnesium status. *Br. J. Nutr.* 2008. V. 99 (suppl. 3). P. 24-36.
10. Elin R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 194-198.
11. Witkowski M., Hubert J., Mazur A. Methods of assessment of magnesium status in humans: a systematic review. *Magnesium Research.* 2011. V. 24 (4). P.163-180.
12. Assessing potential biomarkers of micronutrient status by using a systematic review methodology: methods. L. Hooper et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 1953-1959.
13. Methods of assessment of iodine status in humans: a systematic review. D. Ristic-Medic et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 2052- 2069.
14. Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review. K. Ashton et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 2025-2039.
15. Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. L.J. Harvey et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V.89. P. 2009-2024.
16. Lowe N.M., Fekete K., Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 89. P. 2040-2051.
17. Moderate magnesium deprivation results in calcium retention and altered potassium and phosphorus excretion by postmenopausal women. F.H. Nielsen et al. *Magnes. Res.*

2007. V. 20. P. 19-31.

18. Dietary magnesium deficiency induces heart rhythm changes, impairs glucose tolerance, and decreases serum cholesterol in post menopausal women. F.H. Nielsen et al. *J. Am. Coll. Nutr.* 2007. V. 26, P. 121-132.

19. Mooren F.C., Golf S.W., Volker K. Effect of magnesium on granulocyte function and on the exercise induced inflammatory response. *Magnes. Res.* 2003. V.16. P. 49-58.

20. Nielsen F.H., Milne D.B. Some magnesium status indicators and oxidative metabolism responses to low-dietary magnesium are affected by dietary copper in postmenopausal women. *Nutrition.* 2003. 19: 617-26.

21. Daily oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in young adult males. H.P. Dimai et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. V.83. P. 2742-2748.

22. A randomized controlled study of effects of dietary magnesium oxide supplementation on bone mineral content in healthy girls. T.O. Carpenter et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. V.91. P. 4866-4872.

23. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. A.F. Walker et al. *Magnes. Res.* 2003. V.16. P. 183-191.

24. Effect of experimental human magnesium depletion on parathyroid hormone secretion and 1,25- dihydroxyvitamin D metabolism. S. Fatemi et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991. V.73. P.1067-1072.

25. Lukaski H.C., Nielsen F.H. Dietary magnesium depletion affects metabolic responses during submaximal exercise in postmenopausal women. *J. Nutr.* 2002. V. 132.P. 930-935.

26. Serum ionized magnesium: comparison of results obtained with three ion-selective analyzers. H.J. Huijgen et al. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999. V. 37. P. 465-470.

27. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. L.O. Dahle et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. V.173. P. 175-180.

28. Daily magnesium supplements improve glucose handling in elderly subjects. G. Paolisso et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. V.55 P.1161-1167.

29. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. M.A. Beydoun et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 87. P. 1914-1925.

30. Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. N.M. McKeown et al. *Eur. J. Nutr.* 2008. V.47. P. 210-216.

31. King D.E. Inflammation and elevation of C-reactive protein: does magnesium play a key role? *Magnes. Res.* 2009. V.22. P. 57-59.

32. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. S.A. Chacko et al. *Diabetes Care.* 2010. V.33. P. 304-310.

33. Belin R.J., He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes. Res.* 2007. V.20. P. 107-129.

34. Simmons D., Joshi S., Shaw J. Hypomagnesaemia is associated with diabetes: not pre-diabetes, obesity or the metabolic syndrome. *Diabetes Res.Clin. Pract.* 2010. V. 87. P. 261-266.

35. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome-evidences for its relation to insulin resistance. M. L. Lima et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009. V. 83. P. 257-262.

36. Gunther T. Biochemical mechanisms of the metabolic syndrome and the role of magnesium. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. V. 142-145.

37. Rayssiguier Y., Libako P., Nowacki W., Rock E. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes. Res.* 2010. V. 23. P. 73-80.

38. Guerrero-Romero F., Bermudez-Pena C., Rodriguez-Moran M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. *Magnes. Res.* 2011. V.24. P. 45-53.

39. Golf S.W., Riediger H., Matthes S., Kuhn D. Effects of magnesium treatment on

hyperlipemia. *Magnes. Bull.* 1990. V.12. P. 138-143.

40. Unexpected benefit of sorbitol placebo in Mg intervention study of premenstrual symptoms: implications for choice of placebo in RCTs. A.F. Walker et al. *Med. Hypotheses.* 2002. V. 58. P. 213-220.

41. Magnesium-OROTATE supplementation for idiopathic infertile male patients: a randomized, placebo-controlled clinical pilot study. Z. ZAVACZKI et al. *Magnes. Res.* 2003. V.16. P. 131-136.

42. Magnesium supplements effect on magnesium balance in athletes during prolonged restriction of muscular activity. Y.G. ZORBAS et al. *Kidney Blood Press. Res.* 1999. V. 22. P.146-153.

43. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. C. COUDRAY et al. *Magnes. Res.* 2005. V. 18. P. 215-223.

44. Henrotte J.G., Pla M., Dausset J. HLA- and H-2- associated variations of intra- and extracellular magnesium content. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. P.1894-1888.

45. Magnesium metabolism in mice selected for high and low erythrocyte magnesium levels. C. FEILLET-COUDRAY et al. *Metabolism.* 2004.V. 53. P. 660-665.

46. Schmitz C., Deason F., Perraud A.L. Molecular components of vertebrate Mg²⁺-homeostasis regulation. *Magnes. Res.* 2007. V. 20. P. 6-18.

47. Alexander R.T., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. V.19. P. 1451-1458.

48. Quamme G.A. Molecular identification of ancient and modern mammalian magnesium transporters. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. V. 298. P. 407-429.

49. Genetic Factors for Osteoporosis Consortium; Meta Analysis of Glucose and Insulin Related Traits Consortium. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six loci influencing serum magnesium levels. T.E. MEYER et al. *PLoS Genet.* 2010. V.6. e1001045.

Робота надійшла в редакцію 3.03.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

FIRST REPORT OF THE PRESENCE OF VIBRIO VULNIFICUS IN THE GULF OF GDANSK. Monika Kurpas, Małgorzata Michalska, Arkadiusz Zakrzewski, Katarzyna Zorena¹. **ABSTRACT. Background:** Vibrio infections are becoming more frequent in the Baltic Sea region, which is caused by an increase in the sea surface temperature. Climate change creates the conditions for the emergence of new environmental niches that are beneficial for Vibrio spp., especially in the summer months. Vibrio vulnificus, which causes wound infections and septicaemia, represents a particularly dangerous species of Vibrio spp. There are numerous publications on the prevalence of V. vulnificus in various regions of the Baltic Sea, but there is a lack of such data for the Polish coast. This prompted us to conduct a pilot study into the prevalence of the bacteria in the Gulf of Gdansk. The study aimed to detect Vibrio spp. in the coastal waters and the wet sand at the beaches and bathing areas in the Gulf of Gdansk. Materials and methods: During the period from June 16th to September 23rd 2020, 112 samples of seawater and 105 samples of wet sand were collected at 16 locations along the coast of the Gulf of Gdansk and Hel peninsula. Isolation of Vibrio spp. was conducted by filtering method and the isolated bacteria was cultured on CHROM agar Vibrio and TCBS agar. Final genus identification was performed by the MALDI TOF technique. Results: In the present study, 10 isolates of Vibrio spp. were obtained from seawater and wet sand samples collected in the Gulf of Gdansk and Hel peninsula coast. Three of the isolates were identified as V. vulnificus; the presence of the species was confirmed in the seawater samples which had been collected in Hel (1 isolate), Jastarnia (1 isolate), and Chalupy (1 isolate). One strain of Vibrio alginolyticus was isolated from the seawater sample collected in Hel. Moreover, identification was incomplete for 6 of the isolated strains, these were identified as Vibrio cholerae/mimicus. These strains were collected in Jastarnia (1 isolate), Kuznica (1 isolate), Gdansk-Brzezno (1 isolate), Puck (2 isolates), Chalupy (1 isolate). Conclusions: Our preliminary research study confirmed the presence of potentially pathogenic V. vulnificus in the Gulf of Gdansk in the summer months. Therefore, further monitoring of the presence of Vibrio spp. in the Baltic coast area is necessary. (*Int Marit Health* 2021; 72, 4: 247–251)

Key words: Gulf of Gdansk, Vibrio, seawater, wet sand, marine environment

A DESCRIPTIVE EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG SEAFARERS Getu Gamo Sagaro, Gopi Battineni, Marzio Di Canio, Andrea Minciacchi, Giulio Nittari, Francesco Amenta. **ABSTRACT. Background:** Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of morbidity and mortality among seafarers. This study aimed to evaluate CVDs distribution and differences, considering seafarers' rank and worksite groups. Materials and methods: A descriptive epidemiological study was employed, and the analysis was based on the telemedical assistance data of the International Radio Medical Centre (C.I.R.M.) from 2010 to 2018. The age, gender, rank, and worksite variables were considered for the analysis. Chi-square or Fisher test was used to assess differences in CVD distribution between rank and worksite groups. Results: Cardiovascular diseases were the sixth leading cause of medical advice requests to C.I.R.M. Distribution of CVD significantly differed between officers and non-officers [$\chi^2(5) = 17.308, p = 0.004$]. Officers were often diagnosed with hypertensive CVD (46%), whereas non-officers were frequently diagnosed with ischaemic heart diseases (41%). There were no significant differences in the distribution of CVD diagnoses between worksite groups [$\chi^2(10) = 12.863, p = 0.231$]. Conclusions: The frequency of CVD is higher among non-officers and older seafarers who have been more often diagnosed with CVD. Specific interventions such as early diagnosis, regular monitoring, and physical training to reduce cardiovascular risk should be considered on board ships. Future studies should take into account the incidence rate of CVD between rank and worksite groups. (*Int Marit Health* 2021; 72, 4: 252–258)

Key words: cardiovascular diseases, epidemiology, seafarers, hypertensive disease, ischaemic heart disease

A SURVEY ON RELATIONSHIP BETWEEN GENDARMERIE COAST GUARD ACADEMY (GCGA) STUDENTS' PHYSICAL ACTIVITY AND COVID-19 INFECTION.

Melek Güler, Nazlı Yanar, Emsal Öztürk. **ABSTRACT Background.** The primary aim of this study was to reveal whether the Gendarmerie Coast Guard Academy (GCGA) students caught and went through the coronavirus disease 2019 (COVID-19) according to their physical activity levels during the COVID-19 pandemic process. Materials and methods: The research group of the study consisted of 332 volunteer male students studying at the GCGA. International Physical Activity Questionnaire-Short Form (IPAQ-SF) and personal information form were used as data collection tools in the study. The data obtained from the questionnaires were analysed in the Jamovi 1.8.2 statistical software programme with a 95% confidence interval and a 5% margin of error. In the analysis of data, non-parametric correlation test was used for pairwise comparisons and Multinomial and Binomial Logistic Regression test was used for comparisons of subcategories. Results: According to students' body mass index scores, 73.49% of the students were of normal weight. The results of the analysis, showed that 29.82% of the GCGA students had COVID-19, and 70.18% of them did not have COVID-19. It was determined that 91.92% of those who had COVID-19 had mild illness and recovered at home. According to the metabolic equivalence classification of students, a negative and significant relationship between students' physical activity levels (inactive < minimally active < very active) and the risk of getting the positive results for COVID-19 (yes < no) and the severity of COVID-19 (in intensive care < in the hospital < mildly at home) was found. Conclusions: It could be said that increasing the physical activity level of students can reduce the possibility of having COVID-19 and also increase the probability of mild illness not requiring hospitalisation in those with positive COVID-19 test result. (*Int Marit Health 2021; 72, 4: 259–267*)

Key words: physical activity, catching COVID-19, overcome COVID-19

EFFECTS OF AN ON-BOARD PSYCHOSOCIAL PROGRAMME ON STRESS, RESILIENCE, AND JOB SATISFACTION AMONGST A SAMPLE OF MERCHANT SEAFARERS

Joanne McVeigh¹, Malcolm MacLachlan¹, Henriette Cox, Imogen R. Stilz⁶, Alistair Fraser⁶, Marie Galligan, Shane Ó Meachair. **ABSTRACT Background.** Seafarers are an occupational group amongst those at highest risk for stress, which may adversely affect their mental health. The primary aim of this study was to assess the effects of a psychosocial programme on perceived stress, resilience, and job satisfaction among a sample of merchant seafarers. Materials and methods: Secondary data analysis was conducted using a work questionnaire administered by a large shipping company. The matched subjects technique and multivariate analysis of covariance were conducted using a theoretical model of the programme's effects on job satisfaction, resilience, and perceived stress. Results: A significant interaction between programme participation and weeks on board indicated that the effects of weeks on board on perceived stress differed significantly for the intervention group and matched control group. Weeks on board had a significant effect for perceived stress for the control group ($p = 0.02$), but not for the intervention group ($p = 0.857$). Conclusions: These findings indicate that participation in the programme moderated the effects of weeks on board on perceived stress, suggesting that the programme may have safeguarded participants against the effects of weeks on board on perceived stress. Importantly, however, a work environment that is experienced as supportive, inclusive and just is necessary as a cornerstone for individually-focused psychosocial interventions to be optimally applied. (*Int Marit Health 2021; 72, 4: 268–282*).

Key words: merchant seafarers, psychosocial intervention, duration on board, stress, resilience, job satisfaction, MANCOVA I

MARINE CREATURES DANGEROUS FOR DIVERS IN TROPICAL WATERS.

Jarosław Krzyżak, Krzysztof Korzeniewski. **ABSTRACT.** Diving has been gaining in popularity in recent years with spectacular dive sites in tropical waters. Before anyone goes diving, they should learn about the risk factors associated with the exposure to hyperbaric conditions and also the risks from exposure to marine life. Apart from amazing views of the coral reefs, divers may be astonished by the magnitude of marine species diversity in local waters, ranging from predators (sharks, barracuda, moray eels) to venomous or stinging fish (jellyfish, anemones) and sea snakes.

If travelers are unprepared and know little about the existing risk factors, a diving trip that was much looked forward to may turn out to have some very unpleasant consequences. The article describes the most common marine species which divers can come across in tropical waters. It also discusses the management of injuries caused by dangerous marine creatures. (*Int Marit Health* 2021; 72, 4: 283–292).

Key words: marine fauna, divers, danger, injuries

TRAVELERS WITH THYROID DISORDERS. Wiktoria Stańska, Krzysztof Korzeniewski. **ABSTRACT.** Thyroid disorders account for a majority of endocrine diseases. The most frequent among them are Hashimoto's thyroiditis, thyroid nodules and cancer with hyperthyroidism or hypothyroidism. Many thyroid patients travel a lot and therefore require appropriate guidance from their doctor. The aim of the review article is to discuss various aspects of travel in order to determine the optimal travel conditions for thyroid patients. Thyroid travelers must be well prepared for their journey. They should put particular emphasis on the choice of destination, the season and iodine resources at the planned place of stay. Before going on a journey, they are advised to check their health insurance, buy enough medications, prepare a copy of prescriptions and all other necessary documents. Depending on the means of transport, a few precautions should be taken to avoid infections or worsening of thyroid symptoms during travel. To deal with unpredictable events which might occur at the place of stay, travelers are recommended to take a first-aid kit containing basic medications. It needs to be stressed that many drugs are responsible for thyroid function disruptions and should only be used after consultation with a healthcare professional. Avoiding stress, maintaining good night's rest, as well as following a healthy diet, are all of great importance in managing thyroid diseases. Observing a few simple rules can minimize the frequency of flare-ups and the occurrence of the life-threatening thyroid storm. Traveling is an inseparable element of life for many people. Therefore, ensuring that patients are well informed about how to travel safely may prevent unwanted health events during travel. (*Int Marit Health* 2021; 72, 4: 293–303).

Key words: travelers, thyroid disorders, epidemiology

Letters to Editor

COVID-19 VACCINATIONS FOR SEAFARERS ON OCEAN-GOING VESSELS. Rujittika Mungmunpantipantip, Viroj Wiwanitkit.

ADDRESSING SEA SAFETY IN CYPRUS. Orestis Germanos, Don Eliseo III Lucero-Prisno, Greatman Owhor, Eleni Xenofontos, Antonis Nteveros.

OCCUPATIONAL HEALTH OF SEAMEN: WHAT CAN LABOREM EXERCENS SAY TO US 40 YEARS LATER? Richard Pougnet¹, Laurence Pougnet, Jean-Dominique Dewitte, David Lucas, Brice Loddé.

POTENTIAL EFFECT OF OCEAN POLLUTION ON HUMAN HEALTH, MARINE SPECIES, AND HEALTH OF THE PLANET: ADOPTING A PLANETARY APPROACH TO A PLANETARY PROBLEM. Yusuf Amuda Tajudeen, Iyiola Olatunji Oladunjoye, Nimat Toyosi Ajide-Bamigboye.

COULD SEAFARERS SERVE AS MEDIUM OF TRANSMISSION OF RESISTANT BACTERIA? Iyiola Olatunji Oladunjoye, Yusuf Amuda Tajudeen, Christian Tochukwu Agboeze, Joy Ginika Ikebuaso, Adebisi Yusuff Adebayo.

DEEP-SEA ANTIBIOTICS EXPLOITATION: PROS AND CONS. Iyiola Olatunji Oladunjoye, Joy Ginika Ikebuaso, Christian Tochukwu Agboeze, Yusuf Amuda Tajudeen.

Авторський показник до журналу «Вісник морської медицини» за 2021 рік

- Авраменко А. А. – 1(25); 2(26); 3(59); 4(24; 58)
 Александріна Т. А. – 4(112)
 Антимис О. В. – 3(82)
 Ассєва Ю. О.- 2(74)
 Бабиєнко В. В. 1(74)
 Бабінець Л. С. – 1(40); 2(52); 4(65)
 Бадюк Н. С. – 1(57; 68); 3(15); 4(12)
 Баларабе У. – 3(66)
 Бандаш Т. В. – 3(3)
 Белобров Е. П.- 1(3; 17); 3(33)
 Боднар Л. П.- 2(59)
 Боднар П. Я. – 2(59)
 Боднар Т. В.- 2(59)
 Боднар Я. Я. – 2(59)
 Бойко М. А. - 2(90)
 Борис Р. М. -4(76)
 Борисюк І. Ю. – 4(94)
 Бошкова Л. К. – 3(3)
 Буйко О. О. – 3 (8); 4(117)
 Бурлаченко В. П. – 3(15)
 Бучинський О. С. – 4(134)
 Варабіна А. О. – 3(52)
 Васюк Л. В. - 1(57); 3(15)
 Величко В. В. – 4(100)
 Волков О. П. – 3(109)
 Волянський П. Б.- 2(19)
 Вороненко В. В.- 2(19)
 Гайдей В. Р. – 3(3)
 Гарвасюк О. В. -3(74)
 Гладчук І. З. – 4(32)
 Гоженко А. І. - 3 (15), 4(12)
 Голубятников М. І. – 1 (3; 17); 4(3);
 Гончарова Л. В. – 3(28)
 Горішна І. Л. – 4(38)
 Горішний І. М. – 4(38)
 Горішний М. І. – 4(38)
 Гук А. П. – 4 (43).
 Гуненко І. І.- 1(81)
 Гуца С. Г. –1(68); 3(122); 4(12);
 Дар Ясін Ахмед – 1(47)
 Дуліт І. П.- 2(64)
 Дерібон Е. Л. – 3(15)
 Диденкул Н. В. – 2(3)
 Дубченко В. С. – 3(45)
 Дутчак У. М. – 3(82)
 Євсєва О. А. – 4(32)
 Єфременко Т. О.- 1(6); 2(14)
 Зарецька А. В. – 3(8); 4(117)
 Заяць Л. М. – 3(82)
 Іліка В. В. – 3(74)
 Ільїна-Стогнієнко В. Ю. – 1(12); 3(3; 8; 116); 4(12; 117)
 Кашталіян Н. М., - 1(12); 3(116)
 Квасневський О. А. – 1(12); 3(116)
 Квасневський С. А.- 1(12); 3(116)
 Кириченко А. Г. – 1(32)
 Кліщ І. П. – 2 (59);3(82)
 Клочко В. В. – 4(112)
 Колішецька М. А. – 1(64); 4(107)
 Колоденко В. А. - 1(17)
 Корильчук Н. І. – 4(94)
 Короленко Р. Н. – 4(24; 58)
 Колотвін А. О. – 1(12); 3(116); 4(117)
 Колотвіна Л. І. – 3(116)
 Костромін П. С. – 2(14); 3(22)
 Котюжинська С. Г., - 1(57); 3(28)
 Кравченко В. В.- 4(76)
 Кременська І. Б. – 3(82)
 Курікеру М. А. – 4(43)
 Лазарук Т. Ю. – 2(31)
 Лапінська А. П. – 4(100)
 Левицький А. П. – 2(64); 4(100);
 Лесовая А. В. – 3(66)
 Лишевська І. В. 4(76)
 Майданюк В. П. – 1(12); 2(19)
 Майдебуря О. П. -4(94)
 Мамай І. Ю. – 3(92)
 Манасова Г. С. – 2(3)
 Марченков А. А. – 3(15)
 Мокиєнко А. В. – 1(74); 3(122); 4(124)
 Муравський А. В. 4(43)
 Насібуллін Б. А.- 3(15); 4(12)
 Науменко Н. В. – 4(76)
 Никитенко О. П. – 1(57)
 Носенко О. М. – 4(32)
 Олексій П.В. – 3(86); 4(107);
 Панюта О. І. – 1(6); 2(14); 3(22); 4(8);
 Павленко О. В.- 2(90)
 Павлюк Н. Н. – 1(68)
 Пасечник В. Я.- 1(3)
 Пилипюк М. В.
 Прейс Н. І. – 3(102)
 Проніна О. В. – 3(3)
 Радченко Я. А.- 2(3)
 Рангаєва А. А. - 1(17)
 Регеда М. С. -4(107)
 Рибальченко В. Ф. – 1(47); 4(76)
 Рибін А. І. -3(52)
 Романюк К. О. – 1(6); 4(8)

Золотарьова Н. А. – 1(81)
Іванько О. В. – 1(47)
Ігнат'єв О. М. – 1(6); 2(14); 3(22); 4(8)
Савчук А. І. – 3(3)
Саган Н. Т. – 3 (82)
Селіванська І. О. 4(100)
Селиванская И. А.- 2(64)
Сірман Я. В. – 3(102)
Сидоренко С. Г. - 1(17)
Сичкар О. В. –1(16); 4(8)
Скиба В. В. – 1(47)
Смоляков С. Н. – 4(24; 58)
Стецишин Р. В. – 3(66)
Стоєва Т. В. – 1(57)
Талько М. О. -4(76)
Тещук В. Й. – 2(44)
Тещук Н. В.- 2(44)
Торський В. Г. - 1(17)
Турчин М. І., - 4(8)
Тюленєва О. А. -2(37)
Уманський Д. А. – 3(28)
Уманський Д. О. – 4(134)
Усыченко Е. Н. – 4(18)
Ханча Ф. О. – 4(53)
Хареба Г. Г. – 3(66)

Руських О. О.- 2(44)
Савицький В. І. – 4(112)
Савицький І. В. – 3(102); 4(112)
Харченко Ю. П. – 3(8); 4(117);
Ходаков И. В.- 2(64)
Чурсіна А. М. – 4(86)
Шаповалова Г. А. – 4(134)
Шевченко Н. О. – 1(40); 2(52);
4(65);
Шелест Т. Д. -2(37); 3(109)
Шмакова І. П. – 4(134)
Щукин Д. В. – 3 (66)
Шутка В. Я. – 4 (43)
Юрченко І. В. – 4(117)
Якименко О. О. – 4(112)
Badiuk N. S.- 2(83)
Gozhenko A. I. – 2(83)
Popadynets O.O. – 2(83)
Popovych I. L. – 2(83)

МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ
«СУЧАСНІ НАПРЯМКИ
ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ТА
РЕПРОДУКТИВНОЇ МЕДИЦИНИ» -
2(100)

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ ДЛЯ ЖУРНАЛУ
«ВІСНИК МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ»**

До розгляду приймаються статті, які відповідають тематиці журналу й нижченаведеним вимогам:

1. Стаття надсилається до редакції в одному примірники, що підписаний усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу. Відомості про авторів додаються на окремому аркуші.

2. Основні рубрики (розділи) журналу: „Організація медико-профілактичної служби”, „Гігієна, санітарія та професійні хвороби”, „Клінічна практика та профілактична медицина”, „Медичні та екологічні проблеми приморських регіонів”, „Нові медичні технології”, „Експериментально-теоретичні питання біології та медицини”, «Історія медицини», „Лекції”, „Огляди літератури”, „Інформація, хроніка, ювілеї.” Мова журналу - українська, російська, англійська.

3. Матеріал статті повинен бути викладеним за такою схемою:

а) індекс УДК;
б) ініціали та прізвище автора (-ів);
в) назва статті;
г) повна назва установи, де виконано роботу;
д) ORCID (спів-) авторів;
е) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями;

ж) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

з) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

й) формулювання цілей статті або постановка завдання (обов'язково!);

к) виклад основного матеріалу дослідження з повним аналізом отриманих наукових результатів;

л) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у даному напрямку;

м) література;

н) три резюме-російською, українською та англійською мовами обсягом до 800 друкованих знаків за такою схемою: ініціали та прізвище автора (-ів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Обсяг оригінальних та інших видів статей не повинен перевищувати 8 сторінок, оглядів-10-12 сторінок. Загальний обсяг не містить перелік літератури, резюме, ключові слова, відомості про авторів. У відомостях про авторів обов'язково навести е-почту.

6. Текст друкують на стандартному машинописному аркуші, ширина полів лівого, верхнього та нижнього по 2 см, правого-1 см. Статті треба друкувати на комп'ютері, шрифт Times New Roman, кегль -14, півтора інтервалу. До матеріалів слід додати диск/дискету.

7. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках-більш ранні публікації. Як правило, оригінальні роботи містять не більше 10 джерел, огляди – не більше 25. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з порядком згадки. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

8. Редакція залишає за собою право рецензування, редакційної правки статей, а також відхилення праць, які не відповідають вимогам редакції до публікацій, без додаткового пояснення причин. Рукописи авторам не повертаються.

ЗМІСТ	CONTENT
COVID-19	COVID-19
<p>Трегуб Т. В., Стречень С. Б. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ ШЛЮНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ 3</p>	<p>Tregub T. V., Strechen S. B. TREATMENT OF PATIENTS WITH POST-COVID SYNDROME WITH PREDOMINANT LESIONS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT 3</p>
ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО- ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ	ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE
<p>Ігнат'єв О. М., Загородня Л. І. Ямілова Т. М., Турчин М. І. Волковинська Т. В. ВИКЛАДАННЯ КЛІНІЧНОЇ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЯК СУМІЖНОЇ ДИСЦИПЛІНИ ДЛЯ ЛІКАРІВ-ІНТЕРНІВ В ОДЕСЬКОМУ НАЦІОНАЛЬНОМУ МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІУ 9</p>	<p>Ignatyev A. M., Zahorodnia L. I. Yamilova T. M., Turchin N. I. Volkovonska T. V. TEACHING OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSTICS AS A RELATED DISCIPLINE FOR INTERNS AT THE ODESSA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY 9</p>
<p>Голубятников М. І., Зіброва І. І. Козулько С. М., Старова Н. В. Токаренко Л. С., Борисенко О. І. БІОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА – СТАН ПРОБЛЕМИ 13</p>	<p>Golubyatnikov M. I., Zibrova I. I. Kozulko S. M., Starova N. V. Tokarenko L. S., Borysenko O. I. BIOSAFETY - THE STATE OF THE PROBLEM. 13</p>
<p>Горішний І. М., Горішна І. Л. Горішний М. І. АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ІНДИВІДУАЛЬНИХ ПСИХОЛОГІЧНИХ РИС ОСОБИСТОСТІ УЧНІВ ВИПУСКНИХ КЛАСІВ ЗАГАЛЬНООСВІТНЬОЇ ШКОЛИ ЯК ЕЛЕМЕНТ ПРОФОРІЕНТАЦІЙНОЇ РОБОТИ ... 17</p>	<p>Horishnyi I. M., Horishna I. L. Horishnyi M. I. ANALYSIS OF SOME INDIVIDUAL PSYCHOLOGICAL PERSONALITY TRAITS OF HIGH SCHOOL GRADUATES AS AN ELEMENT OF CAREER GUIDANCE WORK 17</p>
КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА	CLINICAL MEDICINE
<p>Носенко О. М., Ханча Ф. О. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОМЕГА-3-ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ У ЖІНОК ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВА- НОЮ В ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ 25</p>	<p>Nosenko O. M., Khancha F. O. FEATURES OF THE METABOLISM OF OMEGA-3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS IN WOMEN OF LATE REPRODUCTIVE AGE WITH PREGNANCY INDUCED IN THE CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES 25</p>

Прощенко О. М., Венцківська І. Б. АСПЕКТИ ПСИХОЛОГІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ ЖІНКИ ПІСЛЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ З ОПОРТУНІСТИЧНОЮ САЛЬПІНГЕКТОМІЄЮ32	Proshchenko O., Ventskivska I. ASPECTS OF WOMEN'S PSYCHOLOGICAL ADAPTATION AFTER HYSTERECTOMY WITH OPPORTUNIST SALPINGECTOMYA 32
Юдин О. І., Нгуєн Хоай Нам ВПЛИВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СУДИН НА ПЕРЕБІГ КОМОРБІДНОЇ З ХРОНІЧНИМ ГЕМОРОЄМ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ 40	Yudin O. I., Nguyen H. N. INFLUENCE OF VESSEL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION ON THE COURSE OF VARICOSE DISEASE COMORBID WITH CHRONIC HEMORRHOIS40
Авраменко А. А., Короленко Р. Н. Смоляков С. Н., Дерменжи Е. В. СЛУЧАЙ ПОЗДНЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА, КОТОРАЯ РАЗВИВАЛАСЬ ПОД МАСКОЙ ПРОСТУДЫ 47	Avramenko A. A., Smolyakov S. N. Dermenzhi E. V., Korolenko R. N. A CASE OF LATE DETECTION OF GASTRIC CARDIAC ADENOCARCINOMA WHICH DEVELOPED UNDER THE MASK OF A COLD 47
Полясний В. О., Воронцова Я. Ю. Машуков А. О., Ковалевська Л. А. ДИФФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ВУЗЛОВИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У СВІТЛІ СУЧАСНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ53	Polyasny O. V., Vorontsova Ya. Yu. Mashukov A. O., Kovalevskaya L. A. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NODULAR NEOPLASMS OF THE THYROID GLAND IN THE LIGHT OF CURRENT RECOMMENDATIONS53
Бондар О. В., Рибін А. І. Музика В. В. ПРОГРАМА СКРИНІНГУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ З ТЕСТУВАННЯМ НА ВІПЛ58	Bondar O. V., Rybin A. I. Muzyka V. V. PROJECT FOR SCREENING CERVICAL CANCER USING HPV TESTING58
Пасічник С. М. АНАЛІЗ КОРЕЛЯТИВНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИМИ ЗМІНАМИ ІНТАКТНОЇ ЧАСТИНИ ПАРЕНХІМИ НИРКИ ТА КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНИМИ ДАНИМИ У ХВОРИХ НИРКОВО-КЛІТИННИЙ РАК, УСКЛАДНЕННОГО ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК64	Pasechnik S. M. ANALYSIS OF CORRELATIVE RELATIONSHIPS BETWEEN PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN THE INTAKT PART OF KIDNEY PARENCHYM AND CLINICAL AND LABORATORY DATA IN PATIENTS WITH KIDNEY CELL CANCER COMPLICATED BY CHRONIC KIDNEY DISEASE64
Оршак І. К., Макарчук О. М. Дзьомбак В. Б., Гаврилюк Г. М. Островська О. М., Остафійчук С. О. МОЛЕКУЛЯРНО- БІОЛОГІЧНІМАРКЕРИ ТА СОНОГРАФІЧНІ ОЗНАКИ ХРОНІЧНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ У ПАЦІЄНТОК З ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ЕНДОМЕТРІЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ ІЗ ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ 71	Orishchak I. K., Makarchuk O. M. Dziombak V. B., Havryliuk H. M. Ostrovska O. M., Ostafiichuk S. O. MOLECULAR-BIOLOGICAL MARKERS AND SONOGAFIC SIGNS OF CHRONIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS WITH ENDOMETRIALHYPERPLASIA, ASSOCIATED WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS 71

Макарчук О. М., Якимчук Н. В.
Римарчук М. І., Гаврилюк Г. М.
Дзьомбак В. Б., Кишакевич І. Т.
**ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЛОГІЧНОЇ
АДАПТАЦІЇ ОРГАНІЗМУ ПІСЛЯ
ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ У
ПАЦІЄНТОК З НЕПЛІДДЯМ НА ТЛІ
ЗОВНІШНЬОГО ГЕНІТАЛЬНОГО
ЕНДОМЕТРІОЗУ**83

Makarchuk O. M., Yakimchuk N. V.
Rymarchuk M. I., Gavrilyuk G. M.
Dzombak V. B., Kyshakevich I. T.
**PECULIARITIES OF PSYCHOLOGICAL
ADAPTATION OF THE BODY AFTER
PREGRAVIDARY PREPARATION IN
PATIENTS WITH INFERTILITY
AGAINST EXTERNAL GENOGENITIS**
..... 83

НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

NEW MEDICAL TECHNOLOGIES

Кобільник Ю. С., Мищик Ю. О.
**ГІСТОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ АСОЦІЙО-
ВАНІ ІЗ НИЗЬКОЮ ВИЯВЛЮВАНІС-
ТЮ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ
ЗАЛОЗИ ЗА ДОПОМОГОЮ МРТ**92

Kobilnyk Yu. S., Mytskyk Yu. O.
**HISTOLOGICAL FACTORS
ASSOCIATED WITH LOW DETECTION
OF PROSTATE CANCER BY MRI**
.....92

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

REVIEWS

Ігнат'єв О. М., Панюта О. І.
Турчин М. І., Добровольська Є. О.
Волковинська Т. В.
**ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕНЕТИЧНИХ
ПРЕДИКТОРІВ ОСТЕОПОРОЗУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**
.....102

Ignatiev A. M., Panyuta A. I.
Turchin N. I., Dobrovolskaya E. A.
Volkovinskaya T. V.
**STUDY OF GENETIC PREDICTORS OF
OSTEOPOROSIS AT THE PRESENT
STAGE (REVIEW OF LITERATURE)**
.....102

Бабієнко В. В., Мокієнко А. В.
Левицька Н. А., Суворова Г. С.
**БІОМАРКЕРИ МАГНІЄВОГО
СТАТУСУ: СТАН ПРОБЛЕМИ**
.....107

Babienko V. V., Mokienko A. V.
Levitska N. A., Suvorova G. S.
**BIOMARKERS OF MAGNESIUM
STATUS: STATE OF THE PROBLEM**
.....107

СКОРОЧНЕНИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ «INTERNATIONAL MARITIME HEALTH»

ABSTRACTS FROM «INTERNATIONAL MARITIME HEALTH» JORNAL

.....114

.....114

ІНФОРМАЦІЯ

INFORMATION

.....117

.....117