

---

**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

**№ 3 (96)**  
(липень - вересень)

---

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, І. 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](mailto:nymba.od@gmail.com)  
Наш сайт - [www.medtrans.com.ua](http://www.medtrans.com.ua)

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 23.09.2022 р.. Підписано до друку 26.09.2022 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

В. В. Огоренко, Р. М. Тимофєєв, А. В. Шорніков

## ОПТИМІЗАЦІЯ НАДАННЯ ПСИХІАТРИЧНОЇ ДОПОМОГИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Дніпровський державний медичний університет

В. В. Огоренко ORCID 0000-0003-0549-4292

Р. М. Тимофєєв ORCID 0000-0001-8091-9735

А. В. Шорніков ORCID 0000-0001-8196-9128

**Summary.** Ogorenko V. V., Timofeev R. M., Shornikov A. V. **PSYCHIATRIC AID OPTIMIZATION WITH LIMITED FINANCIAL RESOURCES.** - *Dnipro State Medical University; e-mail:* The article examines issues of optimizing the provision of psychiatric care to the population of Ukraine under the conditions of limited resources as a result of both the COVID-19 pandemic and military actions. The purpose : to offer specific organizational steps that will allow more effective use of limited available resources in providing psychiatric care to the country's population. 12 steps of an organizational nature are proposed, which do not require significant additional funding but can improve the efficiency of using limited resources. The above recommendations can be implemented by orders of the Ministry of Health, orders of the hospital, distributed through thematic improvement courses or professional schools at the departments of postgraduate education of institutions of higher medical education. It is proposed to take the development of evidence-based medicine and economic expediency as the basis of the changes. It is proposed to use drugs (within the framework of state programs) and examination methods with proven high efficiency, to limit hospitalization to psychiatric hospitals for urgent indications or the need for an inpatient examination. It is also possible to abandon routine research methods by organizing them at the primary level of care. The recommended measures have a scientific basis, but are preliminary and require professional discussion of all interested parties: mental health care organizers, scientists, psychiatrists, and representatives of patient communities and organizations.

**Key words:** psychiatry, reimbursement, organization of care, COVID-19, military actions.

**Реферат.** Огоренко В. В., Тимофєєв Р. М., Шорніков А. В. **ОПТИМІЗАЦІЯ НАДАННЯ ПСИХІАТРИЧНОЇ ДОПОМОГИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ.** В статті розглядаються питання оптимізації надання психіатричної допомоги населенню України в умовах обмежених ресурсів внаслідок як пандемії COVID-19, так і воєнного стану. Мета: запропонувати певні організаційні кроки, які дозволять ефективніше використовувати наявні обмежені ресурси в наданні психіатричної допомоги населенню країни. Запропоновано 12 кроків організаційного характеру, які не потребують суттєвого додаткового фінансування, проте можуть покращити ефективність використання обмежених ресурсів. Наведені рекомендації можуть бути імплементовані наказами Міністерства охорони здоров'я, наказами по лікарні, розповсюджені через курси тематичного вдосконалення або фахові школи на кафедрах післядипломної освіти закладів вищої медичної освіти. В основі змін пропонується взяти напрацювання доказової медицини та економічну доцільність. Пропонується використовувати препарати (в рамках державних програм) та методи обстеження лише з доведеною високою ефективністю

обмежувати госпіталізацію до психіатричних стаціонарів лише невідкладними показаннями або необхідністю проведення стаціонарної експертизи. Також можливо відмовитися від рутинних методів дослідження, організуючи їх проведення на первинному рівні надання допомоги. Рекомендовані заходи мають наукове обґрунтування, але несуть попередній характер та вимагають фахової дискусії усіх зацікавлених сторін: організаторів охорони психічного здоров'я, науковців, лікарів-психіатрів та представників пацієнтських спільнот та організацій.

**Ключові слова:** психіатрія, реімбурсація, організація допомоги, COVID-19, війна.

**Актуальність.** Оптимізація надання психіатричної допомоги вже багато років є одним з головних питань у психіатричній спільноті. «Концепція розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року» серед проблем, які потребують вирішення виділяє відсутність системи профілактики психічних розладів, відсутність системного впровадження галузевих та міжгалузевих стандартів у сфері охорони психічного здоров'я; надмірну зосередженість допомоги у сфері психічного здоров'я у спеціалізованих закладах охорони здоров'я, обмежене використання сучасних технологій, методів та процедур оцінки у сфері психічного здоров'я та надання допомоги особам з проблемами психічного здоров'я, а також відсутність ефективного адміністрування та моніторингу у сфері охорони психічного здоров'я [1].

Особливого значення ці проблеми набули під час пандемії COVID-19 та під час воєнного стану, коли нові зміни, викликані локдаунами та іншими обмеженнями, підкреслили проблемні моменти у наданні психіатричної допомоги. Серед основних проблем у організації психіатричної допомоги під час локдауну виділяють: соціальне дистанціювання та ізоляцію, стигматизацію, надмірне навантаження на медичних працівників.

Метою роботи було, виходячи з виявлених проблем надання психіатричної допомоги, запропонувати певні кроки, які не потребуватимуть значних фінансових зусиль від системи охорони здоров'я, проте разом з тим покращать якість і доступність допомоги, дозволять ефективніше використовувати наявні обмежені ресурси.

**Результати та їх обговорення.** Для оптимізації надання психіатричної допомоги в умовах фінансових обмежень ми пропонуємо наступні 12 кроків:

1. Для країн з перехідною економікою, до яких належить і Україна, оптимальною стратегією в сфері охорони здоров'я є профілактика захворювань, а не їх лікування. З усіх можливих видів психопрофілактики лікар-психіатр може вплинути лише на вторинну (рання діагностика та лікування з метою зменшення ускладнень хвороби та її хроніфікації). На нашу думку основним заходом вторинної профілактики, окрім раннього виявлення, є призначення психотропних препаратів в адекватній дозі та на необхідний час лікування даної патології згідно з протоколів та клінічних настанов.

2. Не використовувати або дуже обережно використовувати для скринінгу різні психометричні шкали (наприклад PHQ-9 або MMSE) та дані інструментальних та лабораторних методів дослідження, в зв'язку з тим, що шкали не мають 100% чутливості та специфічності, і згідно з теоремою Байєса (дивись вкладку 1) [2], прогностична цінність тесту

**Теорема Байєса.**

Післятестова імовірність захворювання: при позитивному результаті тесту/шкали —  $PIX = \frac{\text{пре} \times \text{чут}}{\text{пре} \times \text{чут} + (1 - \text{чут}) \times (1 - \text{спец})}$ ; при негативному результаті тесту/шкали —

$PIX = \frac{\text{пре} \times (1 - \text{чут})}{\text{пре} \times (1 - \text{чут}) + [(1 - \text{пре}) \times (1 - \text{спец})}$ , де: «PIX» — післятестова імовірність захворювання; «пре» — передтестова імовірність хвороби; «чут» — чутливість тесту/шкали; «спец» — специфічність тесту/шкали.

Рис. 1. Теорема Байєса

буде дуже сильно залежить від претестової імовірності захворювання (розповсюдженості захворювання).

Можемо проілюструвати цю тезу на прикладі використання шкали MMSE (дивись табл. 1) для скринінгу депресії в різних вікових групах при взятті точки відсічі для шкали MMSE 23 бали та нижче, з урахуванням розповсюдженості деменції в різних вікових групах в Східній Європі [3].

Таблиця 1.

Захворюваність (%) на деменцію літніх осіб, що проживають на території Східної Європи, залежно від віку

Вік, років	ПД при «+» результаті тесту, %	ПД при «-» результаті тесту, %
60-64	37	1,3
65-69	42	1,9
70-74	64	4,7
75-79	81,9	8
80-84	86	16,7
85+	93,5	44
Усі за 60 років	76	8,3

Примітка: ПД «+» — післятестова ймовірність деменції при позитивному результаті; ПД «-» — післятестова ймовірність деменції при негативному результаті

З цієї таблиці ми можемо побачити, що виходячи з отриманих даних, післятестова імовірність деменції залежить від віку пацієнта. Більшість хибнопозитивних результатів отримано у віковій групі 60-64 роки, а більшість хибнонегативних – в групі 85+. Оптимальне прогностичне значення шкали спостерігається у віковій групі 75-79 років.

З цього слідує, що використання шкали MMSE для скринінгу деменції без урахування вікових груп, призводить або до гіпердіагностики та надмірного використання і так обмежених коштів, або до гіподіагностики та появи ускладнень або хроніфікації хвороби, що також буде коштувати державі дуже дорого. В клінічних протоколах слід вказувати післятестову імовірність захворювання при позитивному та негативному результаті тесту, та вказувати цільові групи в яких бажано використовувати вказані методики.

3. Віддавати перевагу амбулаторному лікуванню, як більш економному. Госпіталізація в психіатричні стаціонари повинна проводитися тільки в особливих випадках. Наприклад показами для госпіталізації можуть бути: психічний розлад внаслідок якого хворий представляє загрозу для себе або для оточуючих, не може підтримувати життєдіяльність на необхідному рівні, у хворого відсутній комплаєнс щодо прийому ліків (відсутність критики до захворювання), експертні питання (наприклад військова або трудова експертиза), з обов'язковим зазначенням причини госпіталізації в історії хвороби.

4. Оптимізація списку гарантованих державою ліків які використовуються для лікування психічних розладів в амбулаторних та стаціонарних умовах. Наприклад можна використовувати наступний перелік психотропних ліків як для амбулаторного так й для стаціонарного лікування: рісперідон, галоперідол, клозапін, модітен-депо, флуоксетін, кломипрамін, амітриптилін, карбамазепін, вальпроева кислота, літій, діазепам, буспірон, налтрексон, дисульфірам, метадон, тригексифініділ, амантадин, донепезил, мемантин та нікотинний пластир. Цей список ліків частково збігається з переліком зразкових основних лікарських препаратів ВООЗ [4]. Призначення інших ліків на прохання хворого або в зв'язку з іншою необхідністю за кошти пацієнта.

5. Викорінення поліпрогмазії як при амбулаторному так й при стаціонарному (особливо) лікуванні. Усі психотропні препарати мають приблизно, за рідким виключенням, однакову ефективність (при призначенні в адекватному дозуванні), а відрізняються тільки профілем ускладнень та ціною. Призначення декількох препаратів в більш низьких дозах нічого не додає в ефективності, але збільшує ризики розвитку побічних ефектів та ускладнень, що в свою чергу призводить до призначення додаткових ліків та обстежень.

Більшість психотропних препаратів метаболізуються в системі цитохромів P 450 у печінці. Деякі психотропні препарати посилюють мікосомальне окислення (наприклад барбітурати, карбамазепін, нейролептики, діазепам, ТЦА), деякі інгібують окислення в системі цитохромів (наприклад вальпроєва кислота) що може призводити до появи побічних ефектів або неефективності лікування. З метою запобігання конкурентного інгібування ферментів печінки та появи побічної дії при сумісному призначенні психотропних препаратів не можна застосовувати препарати, які метаболізуються одним сімейством ізоферментів цитохрому P-450 (таблиця 2) [5].

Таблиця 2.

Метаболізм деяких психотропних ліків

P-450IA2	P-450IC19	P-450IC9\10	P-450ID6	P-450IIA4
Клозапін, галоперідол			Клозапін, галоперідол, рісперідон, тіоридазин, флупентиксол	
Амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, флувоксамін	Амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, флувоксамін, моклобемід, флуоксетин	моклобемід, флуоксетин	Амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, моклобемід, флуоксетин, міансерін, тразодон, сертралін, пароксетин, венлафаксин	Амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін, флувоксамін, флуоксетин
	Діазепам			Діазепам
	Дифенін			Карбамазепін
	Фенобарбітал			

6. Для лікування хворих з психіатричною патологією призначати (по можливості) препарати з класом доказів I та рівнем доказовості A (табл. 3). [6]

Таблиця 3.

Градація доказів щодо корисності втручання

Клас доказів	
I	Є докази того, що втручання беззаперечно дієве або є загальне погодження, що втручання є дієвим
II a	Переважають докази на користь втручання
II b	Користь втручання недостатньо переконливо підтверджено
III	Є докази, що втручання не є ефективним, або завдає шкоду
Рівні доказовості	
A	Джерелом доказів є декілька рандомізованих та контрольованих клінічних досліджень
B	Джерелом доказів є поодинокі рандомізовані та контрольовані дослідження або тільки контрольовані дослідження
C	Думка експертів або результати дослідження серії випадків

Наприклад для лікування алкогольної залежності бажано використати лікування налтрексоном (клас доказовості A) а не дисульфірамом (клас доказовості B) або акампросатом (клас доказовості C). [7] Також необхідно зазначати клас доказів та рівні доказовості в клінічних протоколах та настановах, щоб лікар наочно бачив більш дієві препарати або методики лікування.

7. Відмова від паління. Психічні розлади є факторами ризику паління, тому дуже багато психічно хворих палять. Відмова від паління не тільки покращить фізичне здоров'я та знизить ризик серцево-судинних захворювань. Через те, що тютюновий дим індукує цитохром Р-450ІА2 печінки, прискорюється метаболізм багатьох психотропних препаратів, що призводить до зниження їх концентрації в плазмі крові та зменшення фармакологічної ефективності. В подальшому це потребує збільшення дози цим хворим і, як наслідок, підвищує вартість лікування [8]. Тому лікування тютюнопаління повинно обов'язково проводитися серед психічно хворих.

8. Коригування побічних ефектів (по можливості) зниженням дози або зміною препарату, а не призначенням препаратів-кореторів. Наприклад, призначення тригексифенідилу при появі неврологічних побічних ефектів внаслідок прийому нейролептиків не є правильною стратегією, оскільки центральні холінолітики знижують ефект від прийому нейролептиків. Тому більш доцільно було би знизити дозу, а не призначити додаткове лікування, яке тільки збільшує вартість лікування, нічого не додаючи до ефективності. Ми можемо рекомендувати наступний алгоритм (дивись рис. 2).

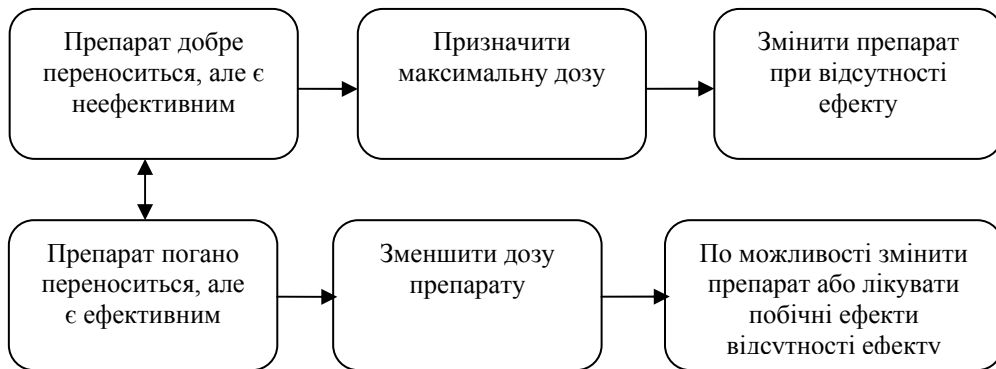


Рис. 2. Алгоритм зміни психотропних препаратів

9. Відмінити обов'язкові клінічні обстеження, наприклад загальний аналіз крові (ЗАК), загальний аналіз сечі (ЗАС), дослідження калу на яйця гельмінтів тощо, та дозволити більш гнучке призначення лабораторних та інструментальних досліджень. Рутинне обстеження зазвичай рідко щось виявляє, а через наявність хибнопозитивних та хибнонегативних результатів, а також через те, що деякі люди мають клінічно незначні відхилення від норми, може привести до додаткових обстежень та непотрібних консультацій, що підвищує суттєво вартість лікування. Треба прив'язати обов'язкові додаткові дослідження до того препарату який призначається хворому, і який має суттєвий негативний вплив на певні органи чи системи. Наприклад при призначенні рисперидона більш актуальним та економічно обґрунтованим є призначення виявлення рівня глюкози у крові та ЕКГ (інтервал QT), ніж ЗАК та ЗАС, а при лікуванні карбамазепіном, більш розумним є призначенні ЗАК та БАК, ніж ЕКГ та вимірювання рівня глюкози.

10. Не призначати багато тестів або лабораторних досліджень в зв'язку з збільшенням хибно позитивних результатів. Більшість тестів які використовуються у медицині є кількісним і мають деякий інтервал значень яких характерний для здорових людей. За загальною згодою, в медицині «нормальний інтервал» охоплює 95 % населення, а 2,5 % здорового населення будуть мати показники більше, та 2,5 % менше «нормального інтервалу» і при цьому вони не будуть хворими. Таким чином при тестуванні або лабораторному дослідженні здорової людини існує 5% імовірність, що його показники будуть виходити за межу «нормального інтервалу», а якщо ви проводите 2 аналізи або тести, то імовірність відхилень збільшується вже до 10 % і так далі [2], що в кінцевому випадку підвищує ціну лікування внаслідок призначень додаткових методів дослідження та непотрібних консультацій суміжних спеціалістів.

11. Використання експериментально-психологічного дослідження не усім хворим, а лише за показами, коли неможливо клінічно виявити порушення характерні для

шизофренії, органічних психічних розладах, олігофренії, розладів особистості або при проведенні експертиз (наприклад для оцінки рівня розумової недостатності). Недоцільно проводити експериментально-психологічне дослідження хворого при шизофренії, якщо розлади мислення можна виявити під час бесіди, тож в цьому випадку додаткове параклінічне дослідження нічого не додає до діагнозу але потребує додаткових коштів.

12. Не призначати одночасно психофармакотерапію та психотерапію. При багатьох психічних розладах де застосовується психотерапія, одночасне застосування ліків з психотерапією є не більш ефективним ніж застосування окремо психофармакотерапії або психотерапії, а ціна лікування значно збільшується.

**Висновок.** Вказані вище заходи можуть бути з легкістю виконані та не потребують додаткового фінансування та можуть бути реалізовані наказами МОЗ або наказами по лікарні та підвищенням рівня лікарів на курсах тематичного удосконалення. Вказані заходи є науково обґрунтованими, але носять попередній характер та потребують дискусії усіх зацікавлених сторін.

#### **Література/References:**

1. Концепція розвитку охорони психічного здоров'я в Україні на період до 2030 року. Український вісник психоневрології. 2018. Vol. 26, No. 1. С. 127–130.

2. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: 23-є видання: у 3 томах. Том 1: / за ред. С. Г. Ралстон, Я. Д. Пенман, М. В. Дж. Стрекен, Р. П. Гобсон. Київ: Медицина, 2020. 258с.

3. Спіріна, І. Д., Тимофєєв, Р. М., Шорніков, А. В. Оптимізація скринінгу і діагностики деменції у літніх пацієнтів з урахуванням післятестової ймовірності захворювання. Український вісник психоневрології. 2018. Т. 26, №4. С. 79–81.

4. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021: Geneva: World Health Organization, 2021. 66с.

5. Малин, Д. И. Побочное действие психотропных средств: Москва: Вузовская книга, 2000. 208с.

6. Москаленко, В. Ф., Булах, І. Є., Пузанов, О. Г. Методологія доказової медицини: Київ: Медицина, 2014. 200с.

7. Клінічні рекомендації з надання медичної допомоги пацієнтам з неврологічними, психічними та поведінковими розладами: / за ред. П.В. Волошина, І.В. Лінського, Н.О. Марути та ін. Харків: Видавець Строков Д.В., 2021. 376с.

8. Остапєць, М. О. Вплив тютюнопаління на біотрансформацію лікарських засобів. 2019.

#### **References**

1. The concept of development of mental health care in Ukraine for the period until 2030. Ukrainian Herald of Psychoneurology. 2018. Vol. 26, No. 1. С. 127–130.

2. Medicine according to Davidson: principles and practice: 23rd edition: in 3 volumes. Volume 1: / edited by S. G. Ralston, J. D. Penman, M. W. J. Strecken, R. P. Hobson. Kyiv: Medicine, 2020. 258с.

3. Spirina, I.D., Timofeev, R.M., Shornikov, A.V. Optimization of screening and diagnosis of dementia in elderly patients taking into account the post-test probability of the disease. Ukrainian Herald of Psychoneurology. 2018. Vol. 26, No. 4. С. 79–81.

4. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021: Geneva: World Health Organization, 2021. 66с.

5. Malyn, D. I. Side effect of psychotropic drugs: Moscow: University book, 2000. 208с.

6. Moskalenko, V.F., Bulak, I.E., Puzanov, O.G. Methodology of evidence-based medicine: Kyiv: Medicine, 2014. 200с.

7. Clinical recommendations for providing medical care to patients with neurological, mental and behavioral disorders: / edited by P.V. Voloshina, I.V. Lynskoho, N.O. Maruty and others. Kharkiv: Publisher Strokov D.V., 2021. 376с.

8. Ostapets, M.O. The effect of smoking on the biotransformation of medicinal products. 2019.

Робота надійшла в редакцію 17.07.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

I. В. Хубетова

## ПОСТКОВІДНИЙ АМІОСТАТИЧНИЙ СИНДРОМ

Одеська обласна клінічна лікарня

**Summary.** Khubetova I. V. **POSTCOVID AMIOSTATIC SYNDROME.** - *Odessa Regional Clinical Hospital, e-mail: [hubrina58@gmail.com](mailto:hubrina58@gmail.com)*. A clinical case of post-COVID amiostatic syndrome associated with autoimmune anti-NMDAR encephalitis with lesions of basal nuclei was induced. Analysis of the disease progression, clinical efficacy of the non-competitive NMDA receptor antagonist amantadine. The importance of timely verification of diagnostic tests is emphasized. There was demonstrated that an early onset of treatment of autoimmune post-covid anti-NMDAR encephalitis allows to minimize unfavorable results and improve clinical prognosis.

**Key words:** coronavirus infection, anti-NMDAR encephalitis, akinetic-rigid syndrome,

**Реферат.** Хубетова І. В. **ПОСТКОВІДНИЙ АМІОСТАТИЧНИЙ СИНДРОМ** Наведено клінічний випадок постковідного аміостатичного синдрому, асоційованого з аутоімунним анти - NMDAR енцефалітом з ураженням підкіркових (базальних) ядер. Проаналізований перебіг захворювання та клінічна ефективність застосування неконкурентного антагоніста NMDA рецепторів – амантадину. Підкреслюється важливість своєчасного виконання верифікуючих діагностичних тестів і якомога раніший початок лікування аутоімунного постковідного анти - NMDAR енцефаліту, що дозволяє мінімізувати несприятливі результати і покращити клінічний прогноз.

**Ключові слова:** коронавірусна інфекція, анти-NMDAR енцефаліт.

**Вступ.** У грудні 2019 року з міста Ухань (провінція Хубей, Китай) надійшли перші повідомлення про COVID-19 - захворювання, викликане новим тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусної етіології (SARS-CoV-2) [1, 2]. З цього часу ця хвороба стала світовою пандемією, на сьогоднішній день померло понад 5 мільйонів людей [2]. Вірус SARS-CoV-2 став сьомим відомим варіантом коронавірусу, патогенним для людини. SARS-CoV-2 генетично схожий на SARS-CoV-1 [5], яким у 2003 р. переохворіли близько 8000 пацієнтів, у частини з яких виникали неврологічні прояви – переважно периферична нейропатія та енцефаліт [1, 3]. Подібно до SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 впливає на нервову систему приблизно у 36,7% пацієнтів [3, 4]. Є повідомлення про те, що РНК SARS-CoV-2 за допомогою ПЛР виявлено у спинномозковій рідині.

Рецептори до АПФ 2 типу (АПФ) є основними вхідними точками для ГРВІ, викликаних коронавірусами [5]. Ці рецептори АПФ-2 присутні і в нервовій системі, але на сьогодні запропоновані альтернативні гіпотези, які пояснюють потрапляння SARS-CoV-2 в нервову систему, включаючи пряме ушкодження гематоенцефалічного бар'єру, гіпоксичну травму та пов'язані з імунітетом ушкодження [1, 3 - 5].

Симптоми інфекції SARS-Cov-2 варіюють від безсимптомної хвороби до загрозливого життя гострого респіраторного дистрес-синдрому, тяжкої пневмонії, гострої травми нирок, міокардиту, поліорганної недостатності [4, 5].

Останні публікації містять звітну інформацію про численні випадки неврологічних ускладнень, включаючи енцефаліт як у пацієнтів з тяжким перебігом SARS-CoV-2, так і реконвалесцентів [6, 7].

Імунна дисрегуляція – одне з найбільш широко вивчених та актуальних явищ при SARS-Cov-2. За останній рік опубліковано кілька робіт, що описують випадки аутоімунного постковидного енцефаліту, викликаного імунною аутоагресією проти рецепторів N-метил-D-аспартату (анти-NMDAR) [8 - 10]. Вважається, що вироблення антитіл проти NMDAR пов'язане з антигенною структурою вірусу. На жаль, описи випадків ковід - асоційованих енцефалітів у сучасній літературі представлені поодинокими публікаціями.

Наводимо клінічний випадок, виявлений нами у неврологічному відділенні ОКБ у пацієнта 45 років, який страждав з 2014 року на ХНН. До вступу до клініки пацієнт перебував на перитоніальному діалізі, був компенсований. 6 грудня 2020 року діагностовано ковідну пневмонію. 25 грудня з'явилася неврологічна симптоматика як вираженої загальмованості, порушення мови, ковтання. На цьому фоні різко наростає ХНН (креатинін 145 мкг/л). Відзначалися прояви вираженої системної запальної реакції (прокальцитонін 2,11 нг/мл, інтерлейкін-6 – 12,2 пг/мл, СРЛ 132 мг/л). У зв'язку з цим пацієнта переведено з перитоніального діалізу на гемодіаліз. 6 січня оглянуто невропатологом. На момент огляду відзначалася клініка аміостатичного синдрому у вигляді брадифренії, брадилалії, брадикінезії, гіпомімії, двостороннього ахейрокінезу. Наявна сутула постава, виражені бульбарні розлади (неможливість висунути мову з рота, дисфагія). Під час вивчення офтальмодинаміки відзначалося уповільнення саккад.

8.01.2021 виконано МРТ ДМ. Визначено МР-картину множинних вогнищ гліозу в обох гемісферах ГМ ймовірно судинного генезу. МР-картина множинних вогнищ відкладення гемосидерину в проекції базальних ядер з двох сторін і одиничних вогнищ у скроневій частці праворуч і тім'яній частці зліва (Рис. 1).

15.01.2021 виконано аналіз на антитіла до NMDA рецепторів, результат позитивний (титр 1/32).

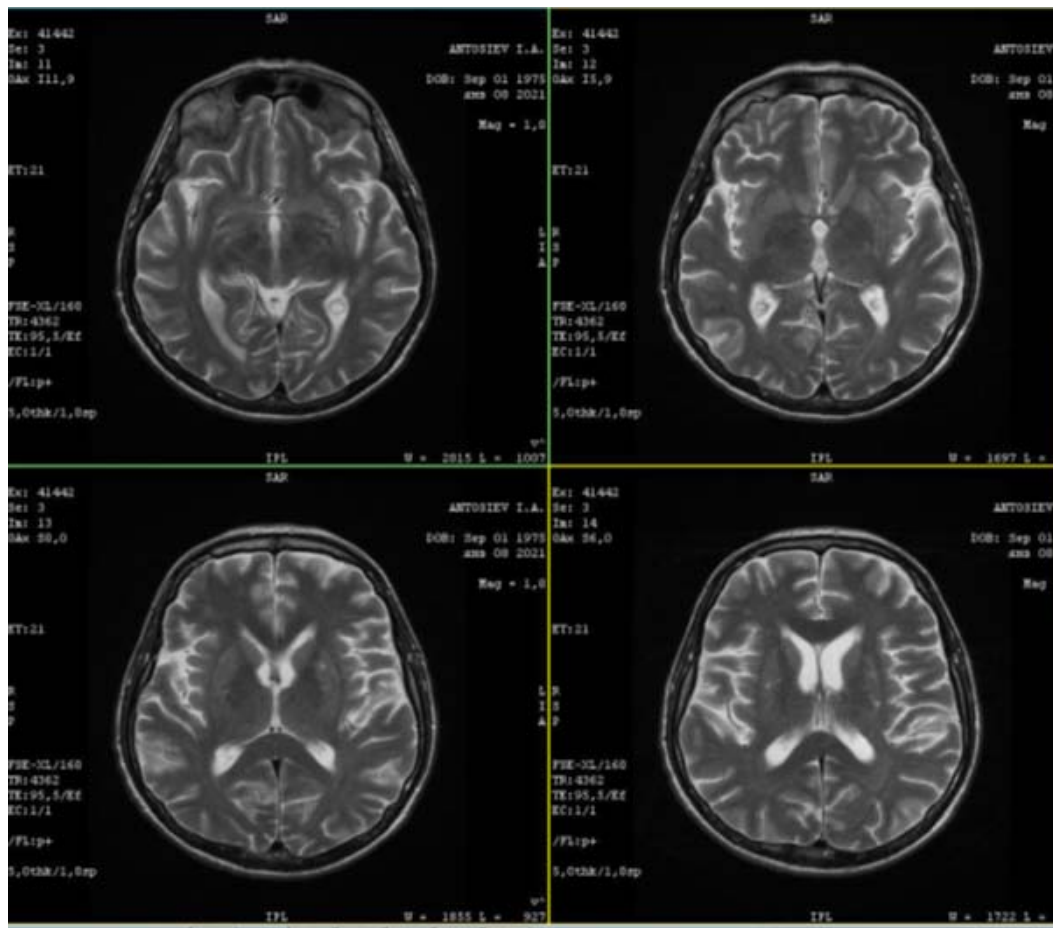
ДІАГНОЗ: COVID-19 (06.12.2021), ускладнений аутоімунним анти-NMDAR енцефалітом з ураженням підкіркових (базальних ядер), виражений аміостатичний симптомокомплекс (вторинний паркінсонізм: брадифренія, гіпомімія, брадилалія)

Надалі пацієнт отримав терапію у наступному обсязі: малі дози амантадину сульфату 100 мг, ½ таблетки вранці, потім протягом 10 днів – по ½ таблетки двічі на день. Режим малих доз був обраний у зв'язку з наявністю некомпенсованої ХНН. Додатково пацієнти отримували з метою холінергічної метаболічної підтримки цитиколін 1000 мг внутрішньовенно двічі на добу (10 днів).

Після проведеного лікування стан пацієнта суттєво покращився. Через 5 днів відмічено зменшилася виразність гіпомімії та брадикінезії, зникла гугнявість голосу, регресувала дисфагія та дизатрія, з'явилися співдружні рухи рук, зникла човгаюча хода при ходьбі, підвищився настрій, MMSE = 28 б. Через 10 днів уся неврологічна симптоматика регресувала

Таким чином, наведений приклад свідчить про можливість індукції при коронавірусній інфекції аутоімунного ураження ЦНС. Субодинаця NR1 глутаматних рецепторів NMDA типу є основною мішенню ауто-антитіл при аутоімунному енцефаліті. Гіперактивність глутаматергічної іннервації стріатуму супроводжується активацією NMDA-рецепторів, надмірним виділенням нейротрансмітера глутамату та підвищенням внутрішньоклітинної концентрації CO<sub>2</sub>, що ініціює генерацію вільних радикалів. NO, що виділяється в результаті цього, виконує роль посередника нейротоксичної дії глутамату на клітину. Вільні радикали викликають перекисне окислення ліпідів клітинної мембрани та зумовлюють розвиток мітохондріальної дисфункції. Оксид азоту чинить на клітину і пряму цитотоксичну дію.

Своєчасне виконання верифікуючих діагностичних тестів, і якомога раніший початок лікування аутоімунного постковидного анти-NMDAR енцефаліту дозволяють мінімізувати несприятливі результати і значно покращити клінічний прогноз.



*Рис. 1.* МРТ головного мозку пацієнта з постковидним аміостатичним синдромом. В обох гемісферах головного мозку (у лобових, тім'яних, скроневих частках) – множинні (до 9-10 шт. у кожній гемісфері) поліморфні вогнища в білій речовині, гіперінтенсивного сигналу T2, FLAIR та ізо-гіпоінтенсивного сигналу T1, розмірами 3- 11мм. Навколо передніх рогів бічних шлунків – лейкоареоз. У режимі SWI – множинні депозити гемосидерину в базальних ядрах з обох боків, поодинокі осередки у скроневій частці праворуч і тім'яній частці ліворуч, розмірами 3-6 мм. Інтенсивність сигналу червоних ядер не порушена. Зазначається відсутність диференціювання нігросоми – 1 (структурні зміни чорної субстанції).

#### **Література/References:**

1. Han F, Liu Y, Mo M, Chen J, Wang C, Yang Y, Wu J. Current treatment strategies for COVID-19 (Review). *Mol Med Rep.* 2021 Dec;24(6):858. doi: 10.3892/mmr.2021.12498. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34664677; PMCID: PMC8548951.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Retrieved from: <https://covid19.who.int>
3. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005 Sep;14(3):113-9. PMID: 16252612.
4. Муратова, Т. М., Храмов, Д. М., Ворохта, Ю. М., Вікарєнко, М. С., Добуш, І. В., Козлова, Г. Г., Андрющенко, Є. О., Сазонов, В. М., & Фашенко, В. А. (2021). Гострі порушення мозкового кровообігу у хворих на COVID-19. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, (2), 14–22. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12197> [Muratova, T. M., Khramtsov, D. M., Vorokhta, Y. M., Vikarenko, M. S., Dobush, I. V., Kozlova, G. G., Andryushchenko, E. O., Sazonov, V. M., & Fashchenko, V. A. (2021). *Acute disorders of*

*cerebral circulation in patients with COVID-19. Advances in clinical and experimental medicine, (2), 14–22. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i2.12197>*

5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

6. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients. *Exp Brain Res*. 2021 Oct 25:1–17. doi: 10.1007/s00221-021-06244-z. Epub ahead of print. PMID: 34694467; PMCID: PMC8543422.

7. Podury S, Srivastava S, Khan E, Kakara M, Tandon M, Shrestha AK, Freeland K, Wen S, Sriwastava S. Relevance of CSF, Serum and Neuroimaging Markers in CNS and PNS Manifestation in COVID-19: A Systematic Review of Case Report and Case Series. *Brain Sci*. 2021 Oct 14;11(10):1354. doi: 10.3390/brainsci11101354. PMID: 34679418; PMCID: PMC8533964.

8. Vasilevska V, Guest PC, Bernstein HG, Schroeter ML, Geis C, Steiner J. Molecular mimicry of NMDA receptors may contribute to neuropsychiatric symptoms in severe COVID-19 cases. *J Neuroinflammation*. 2021 Oct 28;18(1):245. doi: 10.1186/s12974-021-02293-x. PMID: 34711233; PMCID: PMC8551937.

9. Siow I, Lee KS, Zhang JJY, Saffari SE, Ng A. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors. *Eur J Neurol*. 2021 Oct;28(10):3491-3502. doi: 10.1111/ene.14913. Epub 2021 Jun 2. PMID: 33982853; PMCID: PMC8239820.

10. Gasmi A, Tippairote T, Mujawdiya PK, Gasmi Benahmed A, Menzel A, Dadar M, Bjørklund G. Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection. *Mol Neurobiol*. 2021 Mar;58(3):944-949. doi: 10.1007/s12035-020-02070-6. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33064267; PMCID: PMC7562688.

Робота надійшла в редакцію 20.07.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 66.097.8:[616-036.21+616.98]

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317894>

*А. А. Авраменко*

## **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И ПАНДЕМИЯ COVID-19 – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?**

Международный классический университет им. Пилипа Орлика, г. Николаев, Украина

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

**Summary.** Avramenko A. A. **PROTON PUMP INHIBITORS AND THE COVID-19 PANDEMIC - IS THERE A LINK?** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev; e-mail: [aaahelic@gmail.com](mailto:aaahelic@gmail.com)*. Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in modern gastroenterology and other areas of medicine. However, this group of drugs has a number of serious side effects, one of which is a negative effect on the human immune system, which may

be one of the reasons for the development of the COVID-19 pandemic. **Purpose of the study:** to assess the impact of long-term use of PPIs in the world on the development of the COVID-19 pandemic. **Material.** Data from our own research and data from world literature on the scale of the use of proton pump inhibitors in medicine and their side effects; data on the COVID-19 pandemic. **Results.** When analyzing the data of world literature, it was found that the large-scale use of PPIs is carried out very often without indications and without taking into account numerous side effects, one of which is a negative effect on the immune system of the human body, and the global community of gastroenterologists does not want to develop new treatment regimens for gastrointestinal diseases without the use of IPP. In 2017, the chance to change the situation was missed, which created the background for the development of the pandemic. **Conclusions.** The widespread use of PPIs is one of the reasons that led to the development of the COVID-19 pandemic. The unchanging position of the global community of gastroenterologists on the use of PPIs will contribute to the further development of the COVID-19 pandemic.

**Key words:** proton pump inhibitors, COVID-19 pandemic.

**Реферат** Авраменко А. О. **ИНГІБИТОРИ ПРОТОННОЇ ПОМПИ І ПАНДЕМІЯ COVID-19 – ЧИ Є ЗВ'ЯЗОК?** Інгібітори протонної помпи (ІПП) набули широкого застосування в сучасній гастроентерології та в інших напрямках медицини. Однак дана група препаратів має низку серйозних побічних ефектів, одним із яких є негативний вплив на імунну систему організму людини, що може бути однією з причин розвитку пандемії COVID-19. **Мета дослідження:** оцінити вплив тривалого застосування ІПП у світі на розвиток пандемії COVID-19. **Матеріал.** Дані власних досліджень та дані світової літератури, присвяченої масштабу застосування інгібіторів протонної помпи в медицині та їх побічним ефектам; дані щодо пандемії COVID-19. **Результати.** При аналізі даних світової літератури було з'ясовано, що широкомасштабне застосування ІПП проводиться дуже часто без необхідності і без урахування численних побічних ефектів, одним із яких є негативний вплив на імунну систему організму людини, а світова спільнота гастроентерологів не бажає розробляти нові схеми лікування захворювань шлунково-кишкового тракту без використання ІПП. У 2017 році було втрачено шанс змінити ситуацію, що створило тло для розвитку пандемії. **Висновки.** Широкомасштабне застосування ІПП є однією з причин, що сприяли розвитку пандемії COVID-19. Постійна позиція світової спільноти гастроентерологів щодо застосування ІПП сприятиме подальшому розвитку пандемії COVID-19.

**Ключові слова:** інгібітори протонної помпи, пандемія COVID-19.

**Реферат.** Авраменко А. А. **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И ПАНДЕМИЯ COVID-19 – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?** Ингибиторы протонной помпы (ИПП) получили широкое применение в современной гастроэнтерологии и в других направлениях медицины. Однако данная группа препаратов имеет ряд серьёзных побочных эффектов, одним из которых является негативное воздействие на иммунную систему организма человека, что может быть одной из причин развития пандемии COVID-19. **Цель исследования:** оценить влияние длительного применения ИПП в мире на развитие пандемии COVID-19. **Материал.** Данные собственных исследований и данные мировой литературы, посвящённой масштабу применения ингибиторов протонной помпы в медицине и их побочным эффектам; данные по пандемии COVID-19. **Результаты.** При анализе данных мировой литературы было выяснено, что широкомасштабное применение ИПП проводится очень часто без показаний и без учёта многочисленных побочных эффектов, одним из которых является негативное влияние на иммунную систему организма человека, а мировое сообщество гастроэнтерологов не желает разрабатывать новые схемы лечения заболеваний ЖКТ без использования ИПП. В 2017 году был упущен шанс изменить ситуацию, что создало фон для развития пандемии. **Выводы.** Широкомасштабное применение ИПП является одной из причин, приведших к развитию пандемии COVID-19. Неизменная позиция мирового сообщества гастроэнтерологов по применению ИПП будет способствовать дальнейшему развитию пандемии COVID-19.

**Ключевые слова:** ингибиторы протонной помпы, пандемия COVID-19.

**Введение.** Открытие и внедрение в клиническую практику ингибиторов протонной помпы (ИПП) позволило, с точки зрения ряда как отечественных, так и зарубежных ученых, убедительно улучшить лечение кислотозависимых заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Данные препараты прочно вошли в стандартные схемы антихеликобактерной терапии [1, 2, 3, 4]. Однако, несмотря на 40-ю историю применения ИПП и постоянного изменения схем лечения пациентов с кислотозависимыми заболеваниями, проблема до конца решена не была. Более того, ряд исследователей отмечает низкий уровень эрадикации при применении схем, рекомендуемых Маастрихтским консенсусом, даже при кватротерапии с включением препаратов висмута [3, 4, 5, 6]. И это не удивительно, так как ИПП способствуют спасению хеликобактерной инфекции (НР) во время лечения за счёт формирования под их воздействием внутриклеточных «депо» НР, что в дальнейшем способствует развитию новых рецидивов болезни [5]. Кроме того, ИПП обладают рядом побочных эффектов, которые влияют на функцию всех органов и систем организма [5]. Данный факт порождает вопрос: «Каково влияние применения ИПП на развитие пандемии COVID-19?» Чтобы ответить на этот вопрос, с нашей точки зрения, необходимо оценить негативное влияние ИПП на организм человека.

**Цель исследования:** оценить влияние длительного применения ИПП в мире на развитие пандемии COVID-19.

**Масштабность применения ИПП в мировой медицинской практике.** Открытие и внедрение в клиническую практику ИПП стало одним из наиболее весомых достижений гастроэнтерологии XX века, поскольку их применение совершило революцию в лечении кислотозависимой патологии и прочно вошло в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, позволяющие полностью излечивать большинство больных с хроническими гастритами и пептической язвенной болезнью. ИПП начали включать в клиническую практику более 25 лет назад, и на сегодняшний день они являются одними из самых применяемых медикаментов в клинике внутренней медицины.

ИПП - одни из наиболее часто назначаемых лекарственных средств (ЛС) в мире. В разные годы текущего десятилетия ИПП занимали восьмое место по натуральному объему продаж в США (150 млн. упаковок), пятое – в Англии (61 млн. упаковок), и первое – в Испании (59 млн. упаковок) [7].

Использование ИПП - довольно дорогое вмешательство. Доля больничных закупок препаратов, оказывающих влияние на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), в том числе и ИПП, на 2017 год в РФ составила 6,6%, а в стоимостном объеме - 17 235 млн. рублей [8]. Западные системы здравоохранения расходуют на эти цели не меньше средств - затраты на ИПП программы госгарантий Канады составили \$249,6 миллионов из \$7,8 миллиардов, потраченных на ЛС по данной программе в 2013 году [9].

В настоящее время ИПП занимают первое место среди 5 наиболее распространенных препаратов как по количеству потребителей, так и по общей стоимости. Их постоянно или эпизодически принимает приблизительно 5% всего взрослого населения (взрослое население (старше 15 лет) составляет более 5,671 миллиарда человек, следовательно, ИПП принимает более 283,5 миллиона человек) [10, 11]).

**Основные показания для назначения ИПП.** Классические ИПП отсроченного высвобождения (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол) используют в лечении нарушений, обусловленных действием хлористоводородной кислоты: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и пищевода Барретта, пептической язвенной болезни, функциональной и неисследованной диспепсии, синдрома Золлингера – Эллисона и других более редких кислотозависимых заболеваний. Кроме того, ИПП являются обязательным компонентом эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* и применяются для профилактики и лечения гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также для снижения всасывания железа при гемохроматозе и повышения эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [11, 12].

Наиболее эффективным препаратом среди ИПП считается выпущенный в 2000 году - эзомепразол. Эзомепразол первым из данной группы был синтезирован с помощью технологии стереоселективного синтеза и представляет собой оптический изомер омепразола. Эзомепразол имеет особенности метаболизма, его антисекреторная эффективность превосходит таковую у других представителей этой группы. Доказано, что эзомепразол обеспечивает лучший конт- роль за секрецией соляной кислоты по прошествии 6 ч после приема уже в первый день применения, так как обладает хорошей абсорбирующей способностью, а значит, более длительным по сравнению с омепразолом и рабепразолом действием в течение суток после приема. При ежедневном приеме в течение 5 дней в дозировке 20 мг один раз в сутки средняя максимальная концентрация соляной кислоты в ЖКТ снижается на 90%. Лечение эзомепразолом дозировкой 20 мг 2 раза в сутки в комбинации с антибактериальными средствами (антибиотиками) в течение всего лишь недели приводит к эрадикации *Helicobacter pylori* примерно у 90% пациентов. На данный момент препараты на основе эзомепразола занимают 8% в номенклатуре фармацевтического рынка препаратов ИПП [13].

По сравнению со своими предшественниками, эзомепразол характеризуется улучшенными свойствами: после приема внутрь он быстрее и лучше усваивается, выделяет большее количество активного вещества, блокирующего выработку кислоты, действует более длительно, при краткосрочном применении практически не вызывает каких-либо существенных побочных эффектов. В отличие от других подобных препаратов этого класса, при использовании эзомепразола кислотоснижающий эффект более предсказуемый и более продолжительный. В связи с этим в настоящее время большинство гастроэнтерологов мира рассматривают эзомепразол как самый эффективный кислотоснижающий препарат. Этот факт подтверждает и то, что оригинальный эзомепразол (Нексиум) является третьим по продажам среди всех применяемых в мире медикаментов [11].

Синтез, изучение особенностей метаболизма, клинической эффективности и безопасности эзомепразола — первого оптического стереоизомера среди ИПП, а также его последующий выход на фармацевтический рынок ознаменовали новый этап в лечении кислотозависимой патологии. За технологию создания эзомепразола (препарата Нексиум) в 2000 году была присуждена Нобелевская премия по химии [11].

Общий ассортимент ИПП в России на сегодняшний день — около 100 торговых наименований лекарственных препаратов, среди которых препараты на основе перечисленных выше активных фармацевтических субстанций занимают следующие доли: 52% — омепразол, 16% — пантопразол, 12% — рабепразол, 11% — лансопразол, 1% — декслансопразол.

В настоящее время в Украине применяют 5 ИПП: омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол и эзомепразол. Vakil and Fennerty подготовили системный обзор на основании рандомизированных контролируемых исследований, посвященных этому вопросу и проведенных в 1998—2002 гг. [14, 15]. В работах сравнивали: лансопразол в дозе 30 мг ежедневно с омепразолом в дозе 20 мг или 40 мг или пантопразолом в дозе 40 мг ежедневно; пантопразол в дозе 40 мг или рабепразол в дозе 20 мг с омепразолом в дозе 20 мг ежедневно. В ряде анализируемых в этом обзоре исследований пришли к заключению, что различий в полноте купирования симптомов гиперсекреции любым из этих препаратов к концу исследований не наблюдалось (уровень доказательности A1c). Кроме того, не было найдено различий в эффективности контроля симптомов и частоте возникновения рецидивов после проведения терапии с использованием стандартных рекомендуемых доз (уровень доказательности A1d). Позже были предприняты попытки выделить эзомепразол как наиболее эффективный ИПП, в частности при лечении эзофагита разной степени тяжести, однако убедительных данных приведено не было [14, 16].

В этой связи особое место среди ИПП занимает препарат «Нольпаза» (пантопразол; компания КРКА, Словения). «Нольпаза» всего за 2 года пребывания на европейском фармацевтическом рынке стала наиболее часто назначаемым ИПП в странах Центральной Европы (согласно данным об объемах продаж, IMS, Pharmexpert, 2009), что, как утверждают авторы статьи по этому препарату, бесспорно, свидетельствует о его высокой

эффективности при кислотозависимых заболеваниях и доверии со стороны врачей и пациентов [14].

ИПП являются также основным классом препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ. Препараты этой фармакологической группы входят в клинические рекомендации и стандарты лечения ГЭРБ. Государственный формуляр лекарственных средств рекомендует для лечения ГЭРБ омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол. Эти лекарственные средства представлены на фармацевтическом рынке Украины в общей сложности 68 препаратами различных фирм-производителей. В соответствии с решением согласительного совещания по оптимизации лечения ГЭРБ (Нью-Хавен, 1997) проводимая терапия должна быть патогенетически обоснованной, иметь клинические преимущества (быстро и качественно купировать симптомы заболевания, улучшать эндоскопическую, гистологическую и клиническую картину), обладать хорошей переносимостью, низкой частотой побочных действий, не взаимодействовать с другими препаратами, а также иметь приемлемое соотношение эффективность/стоимость [12].

#### **Побочные эффекты ИПП и последствия политики мирового сообщества гастроэнтерологов в развитии пандемии COVID-19**

В последнее десятилетие в Западной Европе и США ингибиторы протонной помпы устойчиво занимают топовое место среди различных лекарственных средств (ЛС), неизменно оказываясь в первой десятке лидеров продаж [17, 18].

В то же время в последние годы отмечается рост количества публикаций о возможности развития опасных побочных эффектов (деменция, инфекции, электролитные нарушения, гиповитаминоз В<sub>12</sub> и проч.) при длительном применении ИПП. К 2017 году в мировой медицинской литературе накопилось большое количество работ, в которых сообщалось об этих побочных эффектах [5, 17].

Показательным является применение ИПП у пациентов пожилого и старческого возраста, при котором полностью игнорируются возрастные изменения и, в первую очередь, желудочно-кишечного тракта, что является отражением незнания стадийности развития хронического неатрофического гастрита [19]. Так, в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) L. Serra-Prat и соавт. [20] установили, что 2 место в структуре потребления ЛС у пожилых больных занимали ИПП и антациды (229 из 252 пациентов) наряду с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) - 8,5% от всех потребляемых ЛС для каждой группы, после занявших первое место большой группы антигипертензивных препаратов (17,6%).

По данным одномоментного наблюдательного исследования 63,6% пациентов принимают ИПП в несоответствии с клиническими рекомендациями [7]. Ненадлежащий прием ИПП является распространенным явлением, в исследованиях показано отсутствие показаний для постоянного приема ИПП у 50-65% госпитализированных пациентов в США и Австралии, и у 40-55% пациентов первичного звена в США и Великобритании [21, 22]. Среди выписывающихся из экстренных отделений стационара пациентов ненадлежащее назначение ИПП отмечено у 30% [23]. В США оценивался прием ИПП без доказательных оснований (отсутствие пользы по данным систематических обзоров) в домах престарелых (учреждениях долговременного ухода). Среди 355 600 пациентов 26,99% принимали ИПП, при этом у 48,59% из них приём ИПП признан необоснованным [24].

В случае наличия профилактической пользы и отсутствия потенциального вреда можно было бы не обращать внимание на факт избыточного приема данных ЛС у пациентов разных клинических групп, но прием ИПП связан с повышенными рисками развития различных побочных явлений и осложнений.

Среди побочных явлений ИПП - нарушение всасывания витамина В<sub>12</sub>, гипомагниемия, падения, переломы, пневмония и др. [25 – 31], при этом обязательно следует учитывать тот факт, что у пожилых людей риск развития этих побочных явлений выше [32]. Кроме того, по данным систематического обзора и мета-анализа проспективных и ретроспективных сравнительных исследований постоянный прием ИПП связан со статистически значимым повышением риска смерти (n = 22 427, отношение шансов (ОШ) 1,68, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,53-1,84, p<0,001) и частоты больших (инфаркт миокарда, инсульт) сердечно-сосудистых событий (n = 354 446, ОШ 1,54, 95% ДИ 1,11-2,13, p=0,01) [33].

Интересно, что в эту работу было включено одно проспективное исследование с участием пожилых больных (средний возраст  $80,0 \pm 5,9$  лет,  $n = 419$ ) [34]: в нём была выявлена зависимость риска смерти от любой причины в течение года от дозы ИПП. Так, высокие дозы ИПП статистически значимо увеличивали риск смерти от любой причины в течение года (отношение рисков (ОтшР) 2,59, 95% ДИ 1,22-7,16). Однако, необходимо отметить, что в этом исследовании принимавшие ИПП пациенты имели более выраженные когнитивные нарушения, больше сопутствующих заболеваний и принимали большее количество ЛС.

В когортном наблюдательном исследовании Y.Xie и соавт [35] с участием более 3 млн. человек было обнаружено повышение риска смерти (ОтшР 1,15, 95% ДИ 1,14-1,15) при применении ИПП по сравнению с когортой пациентов, не принимающих ИПП. В исследовании выполнялся анализ 4 подгрупп: (1) общая когорта, (2) начавшие в ходе наблюдения принимать блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов (БН<sub>2</sub>ГР), (3) начавшие принимать ИПП в ходе наблюдения и (4) когда-либо принимавшие ИПП. Исследователи рассчитали количество смертей на 100 человеко-лет: наибольшей она оказалась в группе “начавших принимать ИПП” и “когда-либо принимавшие ИПП”: 5,6 (95% ДИ 5,51-5,61) и 5,45 (95% ДИ 5,41-5,49), соответственно. В общей когорте количество смертей на 100 человеко-лет составило 5,08 (95% ДИ 5,05-5,11), в группе БН<sub>2</sub>ГР - 4,40 (95% ДИ 4,35-4,45). Также риск смерти возрастал в зависимости от продолжительности лечения ИПП. По отношению к 30-дневному курсу ОтшР составило 1,04 (95% ДИ 1,01- 1,07), 1,11 (95% ДИ 1,08-1,15), 1,18 (95% ДИ 1,15-1,22), 1,28 (95% ДИ 1,24-1,31) для продолжительности приема ИПП 31-90, 91-180, 181-360 и 361-720 дней соответственно [35].

Это не могло не встревожить фирмы - производителей ИПП, так как на кону были огромные прибыли. И вот в 2017 году, как по взмаху волшебной палочки, в журнале *Gastroenterology* появляется статья группы ведущих американских учёных (Freedberg DE, Kim LS, Yang YX.), в которой чётко прослеживаются 2 цели: обесценить и поставить под сомнение исследования тех ученых, которые изучали побочные эффекты ИПП и получили этому доказательства, и дальше проводить агитацию за широкое применение ИПП в виде рекомендаций для всего мирового сообщества гастроэнтерологов [36]. Эту статью с огромной радостью встретили сторонники ИПП и в Европе, подхватив эстафету и опубликовав данные этой статьи в медицинских журналах своих стран [17, 37]. Пользуясь случаем, сторонники ИПП пошли дальше. Так, Пиманов С.И. и соав. (2018 год) [17] раскритиковали данные учёных Гонконгского университета, которые были опубликованы в престижном журнале английских гастроэнтерологов «Gut» в 2018 году, о влиянии длительного применения ИПП на развитие постэрадикационного рака желудка [5]. Тут возникает логичный вопрос: неужели авторы статьи, которые выступают против этих данных, тоже проводили исследования в течение 7,5 лет, в которых были задействованы 63 000 пациентов? Вряд ли, так как если посмотреть список литературы статьи, то в нём отсутствуют данные собственных практических исследований авторов по этому вопросу, а присутствуют только ссылки на обзорные статьи, которые они же и писали.

Но тут уместно вернуться к публикациям прошлых лет, где отражены научные исследования американских экспертов, которые претендуют на роль ведущих гастроэнтерологов мирового масштаба и на которых равняются ассоциации гастроэнтерологов всего мира. Так, Freedberg D.E. и соав. проводили исследования по поводу влияния ИПП (Омепразола) на развитие клостридий в 2015 году и получили отрицательные результаты. Однако, эти исследования и их выводы базировались на результатах, полученных при анализе данных **только 10 добровольцев**, при этом не учитывался возраст добровольцев, исходный уровень рН желудочного сока – не определялся, контрольные замеры рН-желудочного сока на этапах исследований не проводились. Кроме того, не проводились первичные исследования на резистентность добровольцев к Омепразолу. Естественно, что достоверных данных при таком подходе к проведению научной работы получить нельзя [38]. Поэтому не понятно, на каком основании эти эксперты имеют право единолично ставить под сомнение данные, полученные очень часто при проведении анализа более чем тысячи клинических случаев [5].

Но более радикально в защите ИПП проявила себя Ассоциация гастроэнтерологов

Украины. Представители этой ассоциации в 2018-19 гг. устроили травлю автора статьи, применяя при этом все возможные методы, чтобы очернить и уничтожить его как учёного – практика, переложив на него ответственность за развитие рака желудка у пациента, которого до этого лечили с применением ИПП: грязные заявления в социальных сетях, организация жалобы с её отправкой в лицензионную комиссию с целью закрыть лицензию (комиссия приехала уже с готовыми замечаниями и была поймана на лжи); открытие (причём дважды) уголовного дела; суд Линча на комиссии в областном отделе здравоохранения, где судьями выступали люди, не имеющие ни научного звания, ни учёной степени; унижительная отсылка автора статьи - доктора медицинских наук, который 30 лет проводит исследования по патологии желудочно-кишечного тракта и имеет более 360 публикаций, 2 монографии и 25 патентов, на курсы по гастроэнтерологии!

Надо также отметить, что желание Ассоциации гастроэнтерологов Украины уничтожить автора данной статьи имеет и ещё одну причину: в 2008 году вышла монография автора «Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии)», где изложена новая теория язвообразования – теория «едкого щелочного плевка», объясняющая механизм язвообразования и роль хеликобактерной инфекции в этом процессе. Согласно этой теории, кислотно-пептический фактор не является фактором повреждения, что приводит к выводу: создание ИПП было грубейшей ошибкой [19]. После выхода монографии каждому ведущему специалисту Ассоциации гастроэнтерологов Украины был выслан экземпляр книги, а руководителю Европейской ассоциации гастроэнтерологов, которым в то время был Peter Malferteiner, были высланы переведенные на английский язык базовые главы монографии, где излагались механизм язвообразования и стадийность развития хронического неатрофического гастрита. Однако новые взгляды были всеми проигнорированы, причём никаких критических замечаний по поводу новой теории ни от кого прислано не было и нигде эта теория не освещалась (ни в публикациях, ни на гастроэнтерологических конференциях), что не удивительно: данная теория не выгода тем, кто привык смотреть на проблему через призму денег, которые им платят фирмы – производители ИПП, и руководствуются правилом: «То, что нам невыгодно, значит, то – неправильно».

**Влияние ИПП на иммунную систему организма как фактор, способствующий развитию COVID-19.** Ведущую роль в развитии заболевания, вызванного SARS-CoV-2, играет состояние иммунной системы человека, поэтому необходимо уделить внимание факторам, снижающим иммунную защиту организма.

Если заболевание детей данной патологией можно связать с физиологической незрелостью иммунной системы (до 7-10 лет); в раннем подростковом возрасте (10-14 лет), в период климакса у представителей обоих полов, а у женщин – в период беременности – с физиологическим дисгормонозом, который приводит к нестабильности и ослаблению иммунной системы; у пожилых людей и людей преклонного возраста – с возрастным ослаблением иммунитета, то как объяснить заболевание населения трудоспособного возраста (с 16 до 60 лет)?

Одной из причин, с нашей точки зрения, может выступать широкомасштабное применение препаратов, подавляющих кислотность желудочного сока – ингибиторов протонной помпы. Уже доказано, что ИПП активно влияют на клеточный иммунитет (блокируют фагоцитарную активность нейтрофилов) [39, 40, 41], способствуют развитию «уличной» (внебольничной) пневмонии [39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]; длительное их применение приводит к нарушению состава и функции микробиоты, а с учётом роли микробиоты в формировании иммунитета это приводит к резкому ослаблению иммунитета [47, 48, 49, 50]. Кроме того, применение ИПП при сниженном иммунитете способствует развитию рака желудка [51, 52].

Учитывая обязательное применение препаратов этой группы в терапии и гастроэнтерологии при лечении патологии ЖКТ, что регламентируется Маастрихтскими консенсусами всех 5-ти созывов [53] и проводится во всём мире, а также в практике врачебных специальностей, где применяются нестероидные противовоспалительные средства (травматология, неврология и др.), возникает ситуация массового подавления иммунитета у населения в мире, что и могло стать одной из весомых причин быстрого

распространения коронавируса и развития пандемии. Подтверждением массового применения этих препаратов являются данные по прибыли от продаж: самым крупным сегментом мирового фармацевтического рынка в 2005 г. стал сегмент противоязвенных средств (26,7 млрд долл. США), а продажа в 2012 году в США только одного представителя группы ИПП - препарата Нексиума (Эзомепразол, АстраЗенека) принесло прибыль на 5 638 773 000 \$ [39, 54], поэтому не удивительно, что США – мировой лидер и по числу инфицированных коронавирусом, и по показателю смертности от этого заболевания (по официальным данным на 14 апреля 2020 года в США инфицировано 582 580 человек, умерло – 23 622). Не удивляет и высокий уровень заражённых коронавирусом в странах Западной Европы, где уже давно применяют ИПП (по официальным данным на 14 апреля 2020 года на втором месте находится Испания: здесь заразились 170 099 человек и погибли 17 756 человек; на третьем месте Италия: здесь коронавирусом заразились 159 516 человек, всего в стране 20 465 летальных случаев; Франция оказалась на четвертом месте: Covid-19 заразились 137 877, умерли 14 986; на пятом месте – Германия: в стране 130 072 зараженных, погибли 3 194 человека) [55].

На Украине ситуация усугубляется тем, что ИПП продаются без рецепта: сотрудники аптек предлагают больным эти препараты, как отличные средства от изжоги и боли в желудке; часто больные занимаются самолечением этими препаратами по совету друзей. Хуже всего то, что эти препараты назначают врачи, руководствуясь протоколами № 600 и № 613, где определение уровня кислотности убрано из обязательных методов обследования пациентов с диспепсией и пептической язвой двенадцатиперстной кишки и желудка [56, 57], что приводит к назначению ИПП всем подряд без учёта состояния кислотно-пептического фактора, и, как следствие, снижению уровня иммунитета у населения Украины и быстрому распространению коронавируса.

Но самым худшим является то, что ИПП используются и в схемах лечения пациентов, поражённых коронавирусом, применяя их как средство для защиты слизистой желудка от негативного воздействия нестероидных противовоспалительных средств и антибиотиков. Врачи забывают, что у ИПП нет «пульта управления», который «включает» их действие только на защиту слизистой, при этом «отключает» их негативное воздействие на клеточный иммунитет и ослабление иммунной системы в целом, как и других систем жизнедеятельности нашего организма, которое возникает при нарушении протеолитического каскада, связанного с понижением уровня кислотности желудочного сока [58]. С нашей точки зрения, около 50% умерших больных от коронавируса могли бы остаться в живых, если бы им не вводили в схемы лечения ИПП, которые могли стать последней каплей, перевесивших чашу весов в сторону смерти. Тем более есть альтернатива - препарат «Альтан», который прекрасно защищает и восстанавливает слизистую желудка при любом уровне кислотности и, что самое главное, не влияет на уровень кислотности, и, следовательно, не нарушает протеолитический каскад пищеварения [59].

Вопрос о влиянии применения ИПП на риск заражения коронавирусом уже подымался и другими исследователями. По их мнению, ингибиторы протонной помпы удваивают риск заражения коронавирусной инфекцией, а повышение pH желудка > 3 в результате использования ИПП позволяет вирусу легче проникать в ЖКТ [60, 61]. Но несмотря на публикации этих исследований, «воз и ныне там»: ИПП продолжают широко использовать во всем мире, что и будет способствовать дальнейшему развитию пандемии COVID-19.

#### **Выводы**

1. Широкомасштабное применение ИПП является одной из причин, приведших к развитию пандемии COVID-19.

2. Неизменная позиция мирового сообщества гастроэнтерологов по применению ИПП будет способствовать дальнейшему развитию пандемии COVID-19.

#### **Література/References:**

1. Бельмер С. В. Пять поколений ингибиторов протонной помпы: проблема выбора // Лечащий врач. – 2009. - № 7. – С.14-17. [Belmer S.V. Five generations of proton pump inhibitors: the problem of choice // Treating physician. - 2009. - No. 7. - P.14-17.]

2. Ткач С.М. Особенности метаболизма, клинические преимущества и безопасность эзомепразола при лечении кислотозависимой патологии // Сучасна гастроентерологія. – 2015. - № 1 (81). – С. 44– 52. [Tkach S.M. Features of metabolism, clinical benefits and safety of esomeprazole in the treatment of acid-dependent pathology // Modern gastroenterology. - 2015. - No. 1 (81). – P. 44–52.]
3. Кардашова С.С., Шульпекова Ю.О., Лещенко В.И. Гастроэзофагеальный рефлюкс: новые перспективы лечения // Медицинский совет. – 2017. - №11. – С. 92-99. [Kardashova S.S., Shulpekova Yu.O., Leshchenko V.I. Gastroesophageal reflux: new prospects for treatment // Medical Council. - 2017. - No. 11. – P. 92-99.]
4. Паюсова Т.Н. Сравнительная оценка эффективности ингибиторов протонной помпы, применяемых при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Материалы VI Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Тверь, 22 ноября 2018. – С. 308-310. [Payusova T.N. Comparative evaluation of the effectiveness of proton pump inhibitors used in gastroesophageal reflux disease // Proceedings of the VI All-Russian Interuniversity Scientific and Practical Conference of Young Scientists with International Participation, Tver, November 22, 2018. - P. 308-310.]
5. Авраменко А.А. Ингибиторы протонной помпы – панацея или проблема современной мировой гастроэнтерологии? // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2020. - № 3 (61). – С.29 – 47. [Avramenko A.A. Proton pump inhibitors - a panacea or a problem of modern world gastroenterology? // Actual problems of transport medicine. - 2020. - No. 3 (61). – P.29 – 47.]
6. Велиев А.М., Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Лобанова Е.Г., Бектемир Л.Г. Эффективность и безопасность квадротерапии без препаратов висмута при лечении пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Терапевтический архив. – 2019. - № 8. – С. 28-33. [Veliev A.M., Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Zaborovsky A.V., Lobanova E.G., Bektemir L.G. Efficacy and safety of quadruple therapy without bismuth preparations in the treatment of patients with *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer of the stomach and duodenum // Therapeutic archive. - 2019. - No. 8. - P. 28-33.]
7. Mares-García E., Palazón-Bru A., Martínez-Martín Á., Folgado-de la Rosa D. M., Pereira-Expósito A., Gil-Guillén, V.F. Non-guideline-recommended prescribing of proton pump inhibitors in the general population // Current Medical Research and Opinion. – 2017. - No.33(10). – P. 1725–1729. doi:10.1080/03007995.2017.1308921
8. Canadian Institute for Health Information. Prescribed drug spending in Canada, 2013: a focus on public drug programs. North York, ON: Canadian Institute for Health Information, 2015 - 55 s. // <https://secure.cih.ca/estore/productFamily.htm?locale=en&pf=PFC2896>
9. Heidelbaugh J.J., Goldberg K.L., Inadomi J.M. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting // Am J Manag Care. – 2010. - No. 16(9). – P. 228-234.
10. <https://countrymeters.info/ru/World#>
11. Ткач С.М. Дифференцированное применение ингибиторов протонной помпы при кислотозависимой патологии. Гастроентерологія (огляд) // Здоров'я України. - Тематичний номер. Березень. - 2016 - С.16-17.[Tkach S.M. Differentiated use of proton pump inhibitors in acid-dependent pathology. Gastroenterology (look) // Health of Ukraine. - Thematic number. Berezan. - 2016 - P.16-17]([www.health-ua.com](http://www.health-ua.com))
12. Бездетко Н.В. Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов протонной помпы в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Ліки України. – 2011. - № 7 (153) . – С. 71-75. [Bezdetko N.V. Pharmacoeconomic aspects of the use of proton pump inhibitors in the therapy of gastroesophageal reflux disease // Medicines of Ukraine. – 2011. - No. 7 (153). - P. 71-75.]
13. Мазова Н.В., Марченко А.Л., Марченко Н.В. Анализ фармацевтического рынка на примере лекарственных препаратов группы ингибиторов протонной помпы // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. - № 2(19). – С.272 – 277.[Mazova N.V., Marchenko A.L., Marchenko N.V. Analysis of the pharmaceutical market on the example of drugs from the group of proton pump inhibitors // Development and registration of medicines. - 2017. -

14. Щербинина М.Б. «Нольпаза» - перспективный ингибитор протонной помпы // Сучасна гастроентерологія. – 2010. - № 6 (56). – С.83-87. [Shcherbinina M.B. "Nolpaza" - a promising proton pump inhibitor // *Modern gastroenterology*. - 2010. - No. 6 (56). - P.83-87.]

15. Glatzel D., Abdel"Qader M., Gatz G., Pfaffenberger B. Pantoprazole 40 mg is as effective as esomeprazole 40 mg to relieve symptoms of gastroesophageal reflux disease after 4 weeks of treatment superior regarding the prevention of symptomatic relapse // *Digestion*.— 2007.— Vol. 75, suppl. 1.— P. 69—78.

16. Castell D.O., Kahrilas P.J., Richter J.E. et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 97.— P. 575—583.

17. Пиманов С.И., Макаренко Е.В., Дикарёва Е.А. Антисекреторная терапия: убедительная польза и потенциальный риск // Медицинский совет. – 2018. - №3. – С. 26 – 31. [Pimanov S.I., Makarenko E.V., Dikareva E.A. *Antisecretory therapy: convincing benefits and potential risks* // *Medical Council*. - 2018. - No. 3. - P. 26 - 31.]

18. Kheloufi F, Frankel D, Kaspi E et al. Chronic use of proton pump inhibitors, adverse events and potential biological mechanisms: A translational analysis // *Therapie*, 2017, Oct 14, pii: S0040-5957(17)30155-5. doi: 10.1016/j.therap.2017.08.003.

19. 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 "РА" ART-V", 2008. - 304 p.]

20. Campins L., Serra-Prat M., Gózaló I., López D., Palomera E., Agustí C., Cabre M. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people // *Family Practice*. - 2016. - No.34(1). – P. 36–42. doi:10.1093/fampra/cmw073.

21. Batuwitige B.T., Kingham J.G., Morgan N.E., Bartlett R.L. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care // *Postgrad Med J*. – 2007. - No.83(975). – P.66-68. doi: 10.1136/pgmj.2006.051151

22. Schepisi R., Fusco S., Sganga F., Falcone B., Vetrano D. L., Abbatecola A., Corica F., Maggio M., Ruggiero C., Fabbietti P., Corsonello A., Onder G., Lattanzio F. Inappropriate use of proton pump inhibitors in elderly patients discharged from acute care hospitals // *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. – 2015. - No. 20(6). – P. 665–670. doi:10.1007/s12603-015-0642-5.

23. Rane, P.P., Guha, S., Chatterjee, S., Aparasu, R.R. Prevalence and predictors of non-evidence based proton pump inhibitor use among elderly nursing home residents in the US // *Research in Social and Administrative Pharmacy*. – 2017. - No. 13(2). P. 358–363. doi:10.1016/j.sapharm.2016.02.012.

24. Naunton M., Peterson G.M., Bleasel M.D. Overuse of proton pump inhibitors // *J. Clin Pharm Ther*. – 2000. - No. 25(5). – P. 333– 340.

25. Pilotto A., Franceschi M., Vitale .D, Zaninelli A., Di Mario F., Seripa D. Rengo F.; FIRI (Fondazione Italiana Ricerca sull'Invecchiamento); SOFIA Project Investigators. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study // *Am J Gastroenterol*. – 2008. - No.103(11). – P. 2816–2823. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02107.x.

26. Lam J.R., Schneider J.L., Zhao W., Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency // *JAMA*. - 2013. - No. 310(22). – P. 2435–2442. doi: 10.1001/jama.2013.280490.

27. Pillans P.I., Kubler P.A., Radford J.M., Overland V. Concordance between use of proton pump inhibitors and prescribing guidelines // *Med J Aust*. – 2000.- No. 172(1). – P. 16–18.

28. FDA drug safety communication: Clostridium difficile–associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2013.

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm290510.htm> Ссылка активна на 09.05.2019.

29. Alhazzani W., Alshamsi F., Belle-Cote E., Heels-Ansdell D., Brignardello-Petersen R., Alquraini M., Perner A., Møller M.H., Krag M., Almenawer S., Rochwerger B., Dionne J.,

- Jaeschke R., Alshahrani M., Deane A., Perri D., Thebane L., Al-Omari A., Finfer S., Cook D., Guyatt G. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials // *Intensive Care Med.* – 2017. – No. 44(1). P. 1-11. doi: 10.1007/s00134-017-5005-8.
30. Kwok C.S., Yeong J.K., Loke Y.K. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication // *Bone.* – 2011. – No. 48(4). – P. 768 – 776. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.015.
31. Fohl A.L., Regal R.E. Proton pump inhibitor-associated pneumonia: not a breath of fresh air after all? // *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* – 2011. – No. 2(3). – P. 17–26. doi: 10.4292/wjgpt.v2.i3.17.
32. Masclee G.M., Sturkenboom M.C., Kuipers E.J. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly // *Drugs Aging.* – 2014. – No. 31(4). – P. 263–282. doi: 10.1007/s40266-014-0166-4.
33. Shiraev T.P., Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review // *Heart, Lung and Circulation.* – 2018. – No. 27(4). – P. 443–450. // <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2017.10.020>.
34. Maggio M., Corsonello A., Ceda G.P., Cattabiani C., Lauretani F., Buttò V., Ferrucci L., Bandinelli S., Abbatecola A.M., Spazzafumo L., Lattanzio F. Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals // *JAMA Intern Med.* – 2013. – No.173(7). – P. 518- 523. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2851.
35. Xie Y., Bowe B., Li T., Xian H., Yan Y., Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans // *BMJ Open.* – 2017. – No. 7(6). – P. 715-735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735.
36. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association // *Gastroenterology.* – 2017. – No.152(4). – P. 706–715.
37. Степанов Ю.М. Рациональная ИПП-терапия: риски и преимущества длительного применения ингибиторов протонной помпы в обновлениях рекомендаций экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации // *Гастроэнтерология.* – 2017. – Том 51, № 2. – С. 127 – 136. [*Stepanov Yu.M. Rational PPI therapy: risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors in the updated recommendations of the experts of the American Gastroenterological Association // Gastroenterology.* – 2017. – Volume 51, No. 2. – P. 127 - 136.]
38. Daniel E. Freedberg Nora C. Toussaint,<sup>2</sup> Sway P. Chen,<sup>3</sup> Adam J. Ratner, Susan Whittier, Timothy C. Wang, Harris H. Wang, Julian A. Abrams Proton Pump Inhibitors Alter Specific Taxa in the Human Gastrointestinal Microbiome: A Crossover Trial // *Gastroenterology.* – 2015 Oct. – No.149(4). – P. 883–885.
39. Каратеев А.Г. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – 51(3). – С. 332-340. [*Karateev A.G. Six knives in the back of proton pump inhibitors // Scientific and Practical Rheumatology.* – 2013. – 51(3). – P. 332-340.]
40. Томаш О.В., Руденко Н.Н., Юренко Е.А. Антисекреторная терапия в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам // *Сучасна гастроентерологія.* – 2011. – №2 (58). – С. 123 – 135. [*Tomash O.V., Rudenko N.N., Yurenko E.A. Antisecretory therapy in real clinical practice: from habitual stereotypes to evidence-based standards // Modern gastroenterology.* – 2011. – No. 2 (58). – P. 123 - 135.]
41. Ткач С.М., Доготарь В.Б., Кутовой В.И. Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы // *Сучасна гастроентерологія.* – 2012. – №1 (63). – С. 79 – 87. [*Tkach S.M., Dogotar V.B., Kutovoy V.I. Modern views on the safety and side effects of proton pump inhibitors // Modern gastroenterology.* – 2012. – No. 1 (63). – P. 79 – 87.]
42. Щербинина М.Б. Длительная кислотосупрессия желудка ингибиторами протонной помпы: возможные риски, выбор оптимального препарата // *Сучасна гастроентерологія.* – 2017. – №2 (93). – С. 59– 68. [*Shcherbinina M.B. Prolonged acid suppression of the stomach with proton pump inhibitors: possible risks, choice of the optimal drug. Modern gastroenterology.* – 2017. – No. 2 (93). – P. 59–68.]
43. Giuliano C, Wilhelm S, Kale-Pradhan P. Are proton pump inhibitors associated with

the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis // *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2012. – No.5. – P. 337– 344.

44. Santucci R, Leveque D, Kemmel V. et al. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors // *Anticancer Res.* – 2010. – No.30. – P.963– 965.

45. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Can J Gastroenterol.* – 2008. – No. 22. – P.761– 766.

46. Laheij R, Sturkenboom M, Hassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs // *JAMA.* – 2004. – No. 292. – P.1955– 1960.

47. Оганезова И.А. Кишечная микробиота и иммунитет: иммуномодулирующие эффекты *Lactobacillus rhamnosus GG* // *Российский медицинский журнал.* – 2018. – №9. – С. 39-44. [*Oganezova I.A. Gut microbiota and immunity: immunomodulatory effects of Lactobacillus rhamnosus GG // Russian medical journal.* - 2018. - No. 9. - P. 39-44.]

48. Тропская Н.С., Шашкова И.Г., Чёрненькая Т.В. и др. Влияние кислотности желудочного сока на микрофлору кишечника // *Биомедицина.* – 2016. – №4. – С. 92-98. [*Tropskaya N.S., Shashkova I.G., Chernenkaya T.V. et al. Influence of acidity of gastric juice on intestinal microflora // Biomedicine.* - 2016. - No. 4. - P. 92-98.]

49. Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Кудрявцева А.В., Ивашкин В.Т. Влияние кислотосупрессии на микробиоту желудочно-кишечного тракта // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2018. – № 28(1). – С. 78-88. [*Rumyantseva D.E., Trukhmanov A.S., Kudryavtseva A.V., Ivashkin V.T. Effect of acid suppression on the microbiota of the gastrointestinal tract // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* - 2018. - No. 28(1). – P. 78-88.]

50. Скрыпник И.Н., Маслова А.С. Роль нарушений микробиоценоза кишечника в патогенезе заболеваний внутренних органов // *Ліки України.* – 2009. – № 6 (132). – С. 65-71. [*Skrypnyk I.N., Maslova A.S. The role of disorders of intestinal microbiocenosis in the pathogenesis of diseases of internal organs // Faces of Ukraine.* - 2009. - No. 6 (132). - P. 65-71.]

51. Avramenko A. A., Smolyakov S. N. Peculiarities of pathogenesis of gastric cancer formed in the treatment of chronic non - atrophic gastritis by proton pump inhibitors // *Journal of Education, Health and Sport (formerly Journal of Health Sciences).* – 2018. – Vol. 8, No. 11. – P. 546-556.

52. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS. et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study // *Gut.* – 2018. – No.67. – P.28-35.

53. Степанов Ю.М., Будзак И.Я. Маастрихтский консенсус – 5: аналитический обзор положений // *Гастроэнтерология.* – 2017. – Т.51, № 1. – С. 36-45. [*Stepanov Yu.M., Budzak I.Ya. Maastricht Consensus - 5: an analytical review of the provisions // Gastroenterology.* - 2017. - T.51, No. 1. - P. 36-45.]

54. Слободянюк Н.Н., Ивченко А.В. Состояние рынка противоязвенных препаратов // *Провизор.* – 2007. – № 16. – С. 8-11. [*Slobodyanyuk N.N., Ivchenko A.V. State of the market of antiulcer drugs // Pharmacist.* - 2007. - No. 16. - P. 8-11.]

55. <https://ukranews.com/news/696339-rasprostranenie-koronavirusa-v-mire-14-aprelya-statistika>.

56. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 600 від 19.02.2012р. «Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги «Диспепсія» [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 600 dated February 19, 2012. "Unified clinical protocol of primary medical care "Dyspepsia""]/<http://www.moz.gov.ua>.

57. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 03.09.2014р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих» [Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 613 dated September 3, 2014. "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care "Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults""]/<http://www.moz.gov.ua>.

58. <https://proizjogu.ru/kislotnost-zheludka/prichiny-i-lechenie-pri-ponizhennoj-kislotnosti->

[zheludka.html](#).

59. <http://bcpp.com.ua/ru/product/altan>.

60. Жангабылов А.К., Тастемирова К.К., Кудабаева В.Ж. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) как факторы повышенного риска заражения коронавирусной инфекции COVID-19 (SARS COV-2) (обзор) // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2021. - №3 (33). – С. 39 – 41. [Zhangabylov A.K., Tastemirova K.K., Kudabayeva V.Zh. Proton pump inhibitors (PPIs) as factors of increased risk of infection with coronavirus infection COVID-19 (SARS COV-2) (review) // Actual problems of theoretical and clinical medicine. - 2021. - No. 3 (33). - P. 39 - 41.]

61. Souza G., Zini N., de Andrade Gandolfi F., Muraro S.P., Luiz Proença-Modena J., Val F.A., Cardoso Melo G., Monteiro W.M., Nogueira M.L., Lacerda MVG, Moraes- Vieira P.M., Nakaya H.I. Acid pH Increases SARS-CoV-2 Infection and the Risk of Death by COVID-19 // Front Med (Lausanne). - 2021 Aug 20. - No.8. – P. 637-885.

Робота надійшла в редакцію 27.07.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.127-005.8-036.11-06:616.89-008.46/47-039.74-053.85

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317898>

С. Френкель

**КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА  
ДЕЯКИМИ БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ  
У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19**

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

ORCID 0000-0002-8536-6735

**Summary.** Frankel S. **CORRELATION BETWEEN COGNITIVE DISORDERS AND SOME BIOCHEMICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH COVID-19.** - *International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv; e-mail: [prof.s.i.v@ukr.net](mailto:prof.s.i.v@ukr.net)*. To date, a sufficiently large number of scientific publications have been accumulated on the epidemiology, diagnostics, clinical manifestations, therapy and prevention of COVID-19, however, the theoretical and practical aspects of complications that arise against the background of COVID-19 remain insufficiently studied and ambiguous. **The goal** is to study the correlation between test scores characterizing cognitive dysfunction and biochemical markers - cortisol and CRP. Research materials and methods. The study was conducted on the basis of the Odesa Regional Clinical Hospital. 120 patients aged 40 to 60 with COVID-19 were examined. Cognitive disorders in working-age patients with COVID-19 were detected using neuropsychological tests: the MMSE mental status assessment scale, the clock drawing test, and the Luria test. The cortisol level was determined by the ST AIA-PACK CORT method, the CRP concentration was studied using the unified ring precipitation method. Evaluation of relationships was carried out on the 8<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of the study. **Research results.** According to the MMSE scale, reliable medium-strength inverse correlations between the index of cognitive dysfunction and the age of the patients were determined. A direct average correlation was established between the indicators of cognitive dysfunction according to the Luria test on the 8<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> days of hospitalization; a reliable weak

direct correlation was determined between the cortisol level on the 8<sup>th</sup> day of hospitalization and the indicator according to the Luria test on the 20<sup>th</sup> a day According to the clock drawing test, a reliable inverse correlation of low and medium strength was determined between the age of the patients and, respectively, the test results on the 8<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of hospital stay. Conclusions. A reliable regression of cognitive disorders was established, using neuropsychological testing, in patients with COVID-19 on the 20<sup>th</sup> day of treatment.

**Key words:** cognitive disorders, C-reactive protein, cortisol, correlational analysis.

**Реферат.** Френкель С. **КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ДЕЯКИМИ БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19.** На сьогодні накопичено достатньо велику кількість наукових публікацій щодо епідеміології, діагностики, клінічних проявів, терапії та профілактики COVID-19 однак недостатньо вивченими та неоднозначними залишаються теоретичні та практичні аспекти ускладнень, які виникають на тлі COVID-19. **Мета** - вивчити кореляційний зв'язок між показниками тестів, що характеризували когнітивну дисфункцію та біохімічними маркерами – кортизолом та СРБ. **Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на базі Одеської обласної клінічної, де обстежено 120 хворих віком від 40 до 60 років з COVID-19. Когнітивні розлади у пацієнтів працездатного віку на COVID-19 виявляли за допомогою нейропсихологічних тестів: шкали оцінки психічного статусу MMSE, тесту малювання годинника та тесту Лурія. Рівень кортизолу визначали за методом ST AIA-PACK CORT, концентрацію СРБ досліджували за допомогою уніфікованого методу кільцепреципітації. Оцінку взаємозв'язків було проведено на 8-у та 20-у добу дослідження. **Результати дослідження.** За шкалою MMSE визначались достовірні середньої сили зворотні кореляційні зв'язки між показником когнітивної дисфункції та віком пацієнтів. Встановлено пряму середню кореляцію між показниками когнітивної дисфункції за тестом Лурія на 8-у та 20-у добу перебування в стаціонарі; достовірна слабка пряма кореляція була визначена між рівнем кортизолу на 8-у добу перебування в стаціонарі та показником за тестом Лурія на 20-у добу. За тестом малювання годинника достовірна зворотна низької та середньої сили кореляція визначалася між віком пацієнтів та відповідно результатами тесту на 8-у та 20-у добу перебування в стаціонарі. **Висновки.** Встановлено достовірний регрес когнітивних розладів, за допомогою нейропсихологічного тестування, у пацієнтів з COVID-19 на 20-у добу лікування.

**Ключові слова:** когнітивні розлади, С-реактивний білок, кортизол, кореляційний аналіз.

**Вступ.** Незважаючи на широкі профілактичні заходи та масову вакцинацію, захворюваність на гостре інфекційне захворювання COVID-19, збудником котрого є вірус SARS-Cov-2, залишається у світі на високому рівні [3, 4]. Небезпека нової коронавірусної інфекції полягає не тільки у високій швидкості поширення, але і в поліорганному ураженні, а також розвитку ускладнень, що визначають несприятливий результат, особливо у пацієнтів, які входять до групи ризику [3, 10, 12]. До факторів, що негативно впливають на перебіг та прогноз COVID-19, крім чоловічої статі та похилого віку, відноситься наявність у пацієнта коморбідних захворювань: артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння, серцево-судинних захворювань, цереброваскулярної хвороби, патології печінки, хронічної обструктивної хвороби легень та онкологічних захворювань [8, 12].

Поява COVID-19 поставила перед фахівцями галузі охорони здоров'я складні завдання, які пов'язані зі швидкою діагностикою та клінічним веденням пацієнтів. На сьогодні накопичено достатньо велику кількість наукових публікацій щодо епідеміології, діагностики, клінічних проявів, терапії та профілактики COVID-19 однак недостатньо вивченими та неоднозначними залишаються теоретичні та практичні аспекти ускладнень, які виникають на тлі COVID-19 [3, 4, 11, 12].

Враховуючи одержані в попередньо проведених дослідженнях результатів, встановлено, що у пацієнтів різних вікових груп на тлі COVID-19 відмічається когнітивна дисфункція, а також зміни біохімічних показників, які є ключовими маркерами стресу.

**Мета роботи:** вивчити кореляційний зв'язок між показниками тестів, що характеризують когнітивну дисфункцію (тест за шкалою MMSE, тест Лурія та тест малювання годинника) на 8-у та 20-у добу перебування в стаціонарі, та біохімічними маркерами – кортизолом та СРБ.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проведено на базі Одеської обласної клінічної лікарні. Для досягнення поставленої мети проведено когортне проспективне, рандомізоване, відкрите, клінічне дослідження. Обстежено 120 хворих віком від 40 до 60 років (середній вік жінок складав  $44,28 \pm 8,91$ ; чоловіків –  $50,92 \pm 7,86$ ) з COVID-19. Всі пацієнти були розподілені на 2 вікові групи: 1 група – 40-50 років ( $n=65$ ), 2 група – пацієнти віком 51-60 років ( $n=55$ ).

Критерії включення: вік пацієнта (40-60 років); підтверджений діагноз інфекції SARS-CoV-2; COVID-19 середнього та важкого ступеня перебігу.

Критерії виключення: вік менш ніж 20 років та старше 60 років; відмова пацієнту від участі в дослідженні; відсутність ознак «тривалого симптоматичного COVID-19»; легке протікання COVID-19; обтяжений неврологічний анамнез; психіатричні захворювання; черепно-мозкова травма; онкологічні патології, тяжкі захворювання печінки; захворювання системи крові; вагітність; медикаментозна, наркотична та алкогольна залежність.

При госпіталізації всім обстеженим, відповідно Протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» призначалася противірусна/імунomodуюча та підтримуюча терапія [4].

Дослідження схвалено комісією з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол № 124 від 02.02.2017) та відповідає принципам Гельсінської декларації WMA. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні, проведення стандартних загальноклінічних досліджень, верифікацію HIR та PD відповідно до нормативних документів України.

Когнітивні розлади у пацієнтів працездатного віку на COVID-19 виявляли за допомогою нейропсихологічних тестів: шкали оцінки психічного статусу MMSE, тесту малювання годинника та тесту Лурія [6, 9].

Шкала MMSE (Mini Mental State Examination) використовується для скринінгу можливих когнітивних порушень, зокрема деменції, а також використовують для оцінки змін, що відбулися під час розвитку хвороби або під впливом терапії. Для проходження тесту зазвичай необхідно близько 10 хв, під час яких відбувається коротка оцінка арифметичних здібностей пацієнта, його пам'яті та орієнтування [9].

Тест «малювання годинника» є швидким та легким тестом для оцінки таких когнітивних функцій, як зорово-конструктивна (конструктивний праксис); гностичних порушень; виконавчих функцій (довільна організація психічної діяльності - сприйняття, пам'ять, увага) та поведінки. Інтерпретацію результатів проводили згідно рекомендаціям [6].

Тест А. Р. Лурія використовується для оцінки стану пам'яті, втомлюваності, активності та уваги. За допомогою тесту можна досліджувати процеси пам'яті, запам'ятовування, збереження і відтворення [6].

Рівень кортизолу (маркера стресу) визначали за методом ST AIA-PACK CORT, який призначений для кількісної оцінки рівня даного біохімічного маркера в сироватці крові людини [2]. Концентрацію СРБ досліджували за допомогою уніфікованого методу кільцепреципітації [1, 5].

Оцінку взаємозв'язків було проведено на 8-у та 20-у добу дослідження між обраними показниками та рівнем когнітивної дисфункції серед усіх пацієнтів, розподілених на відповідні вікові групи.

Порівняння двох груп за якісною ознакою проводилося за допомогою теста  $\chi^2$  Пірсона (Pearson's chi – squared test) у випадку, якщо кількість стережень в кожній з досліджуваних груп була більше 10. Для оцінки кореляційних зв'язків була розрахований R коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (Spearman rank correlation R). У випадку, якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до - 1,0, кореляція вважалася зворотною; якщо коефіцієнт приймав значення від 0 до 1,0, кореляція вважалася прямою. Коефіцієнти кореляції від 0 до  $\pm 0,3$  трактувалися як показники слабого зв'язку; від  $\pm 0,4$  до  $\pm 0,7$  - як

помірної сили; та від  $\pm 0,7$  до  $\pm 1,0$  - як високої сили зв'язку між ознаками [7].

Порогова величина рівня значимості в роботі була прийнята 0,05 ( $p=0,05$ ). Проведення даних розрахунків виконано з використанням: Microsoft Excel 2010, Statsoft Statistica 8.0 для Windows [3].

**Результати та їх обговорення.** На першому етапі дослідження оцінка кореляційних зв'язків була проведена серед всіх пацієнтів по кожному з досліджуваних тестів когнітивної дисфункції на 8-у та 20-удобу дослідження з метою визначення наявності можливих кореляційних зв'язків у загальній вибірці пацієнтів.

Шкала MMSE є одним із найпоширеніших діагностичних тестів та має на меті визначення наявності деменції серед дослідженої групи пацієнтів. В результаті проведеного аналізу достовірних кореляційних зв'язків між рівнями вивчених біохімічних показників та ступенем когнітивної дисфункції за тестом MMSE не встановлено. Поряд із цим визначались достовірні ( $p<0,05$ ) середньої сили зворотні кореляційні зв'язки між показником когнітивної дисфункції та віком пацієнтів на 8-у та 20-у добу лікування:  $r=-0,49$ ; та  $r=-0,35$  відповідно (табл.1).

Таблиця 1

Кореляційні зв'язки між показниками віку, досліджуваних біохімічних маркерів та когнітивної дисфункції за шкалою MMSE в загальній вибірці пацієнтів

Показник	Шкала MMSE 8 доба		Шкала MMSE 20 доба	
	r	p	r	P
MMSE	0,45*	<0,001	0,45*	<0,001
Вік	-0,49*	<0,001	-0,35*	<0,001
Кортизол, 8 доба	0,02	0,87	0,01	0,91
СРБ, 8 доба	0,06	0,57	0,08	0,41
Кортизол, 20 доба	0,03	0,73	<0,001	0,97
СРБ, 20 доба	0,03	0,76	0,08	0,41

Примітка:\* - показник достовірно значимий за  $p<0,05$ .

Оцінка стану певних аспектів когнітивної діяльності (слухової пам'яті, втоми, уваги та запам'ятовування) було визначено за допомогою тесту Лурія. Закономірно було встановлено пряму середню кореляцію між показниками когнітивної дисфункції за тестом Лурія на 8-у та 20-у добу перебування в стаціонарі:  $r=0,64$ ;  $p<0,05$ . Поряд із цим, достовірна зворотна середньої сили кореляція була визначена із показником віку в загальній вибірці пацієнтів як на початку (на 8-у добу), так й в кінці лікування (на 20-у добу):  $r=-0,45$ ;  $p<0,05$  та  $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ . Достовірна слабка пряма кореляція була визначена між рівнем кортизолу на 8-у добу перебування в стаціонарі та показником за тестом Лурія на 20-у добу:  $r=0,23$ ;  $p=0,02$ . (Табл. 2)

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між показниками віку, досліджуваних біохімічних маркерів та когнітивної дисфункції за тестом Лурія в загальній вибірці пацієнтів

Показник	Тест Лурія 8 доба		Тест Лурія 20 доба	
	r	P	r	P
Тест Лурія	0,64*	0,00	0,64*	0,00
Вік	-0,45*	0,00	-0,59*	0,00
Кортизол, 8 доба	0,05	0,63	0,02	0,83
СРБ, 8 доба	-0,02	0,82	0,01	0,91
Кортизол, 20 доба	0,08	0,40	0,23	0,02
СРБ, 20 доба	0,06	0,52	0,04	0,71

Примітка:\* - показник достовірно значимий за  $p<0,05$ .

Оцінка стану пам'яті та наявності ознак деменції була проведена за тестом малювання годинника. В таблиці 3 наведено кореляційний аналіз когнітивної дисфункції та вивчених показників. Так, достовірна ( $p<0,01$ ) зворотна низької та середньої сили кореляція визначається між віком пацієнтів та відповідно результатами тесту на 8-у та 20-у добу

перебування в стаціонарі  $r=-0,41$  та  $r=-0,24$ . Рівень кортизолу на 8-у добу визначив достовірну ( $p=0,04$ ) пряму слабку кореляцію із ступенем когнітивної дисфункції на початок лікування:  $r=0,20$ .

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між показниками віку, досліджуваних біохімічних маркерів та когнітивної дисфункції за тестом малювання годинника в загальній вибірці пацієнтів

Показник	Тест малювання годинника 8 доба		Тест малювання годинника 20 доба	
	r	p	R	P
Тест малювання годинника	0,14	0,14	0,14	0,14
Вік	-0,41*	0,00	-0,24*	0,01
Кортизол, 8 доба	0,20*	0,04	0,03	0,76
СРБ, 8 доба	-0,01	0,89	0,08	0,44
Кортизол, 20 доба	0,06	0,52	0,11	0,25
СРБ, 20 доба	-0,04	0,68	0,03	0,77

Примітка: \* - показник достовірно значимий за  $p<0,05$ .

Наведені дані нашого дослідження дають підставу стверджувати, що при виборі тактики проведеної лікувальної терапії слід враховувати доцільність застосування антигіпоксантів та антиоксидантів, з метою відновлення когнітивних функцій у хворих працездатного віку з COVID-19. Починаючи з 8-ї доби надходження до стаціонару необхідно призначати лікування, що призводить до регресу когнітивних порушень за рахунок високої фармакологічної активності.

**Висновки.** Кореляційний аналіз дозволив визначити наявність зв'язків між когнітивними порушеннями та біохімічними показниками. Нами встановлено достовірний регрес когнітивних розладів, за допомогою нейропсихологічного тестування у пацієнтів з COVID-19 на 20-у добу лікування. Одержані дані підтверджуються та корелюють з біохімічними маркерами - кортизол та С - реактивний білок.

#### Література/References:

1. Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression / O. Kohler-Forsberg, H. N. Buttenschol, K. E. Tansey et al. *Brain, behavior and immunity*. 2017. Vol. 62. P. 344–350.
2. C-reactive protein: a differential biomarker for major depressive disorder and bipolar II disorder / H. H. Chang, T.-Y. Wang, I. H. Lee et al. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2017. Vol. 18, No. 1. P. 63–70.
3. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management / R. Ochani, A. Asad, F. Yasmin et al. *Infez Med*. 2021. Vol. 29 (1). P. 20–36.
4. COVID-19: epidemiology, clinic, diagnostic, treatment and prevention / M. A. Andreychin, N. A. Nychyk, N. G. Zavidnyk et al. *Inflectional disease*. 2020. Vol. 2. P. 41–55.
5. Henley D., Lightman S., Carrell R. Cortisol and CBG – getting cortisol to the right place at the right time. *Pharmacology and Therapeutics*. 2016. Vol. 166. P. 128–135.
6. Ho C. S., Chee C. Y., Ho R. C. Mental Health Strategies to Combat the Psychological Impact of COVID-19 Beyond Paranoia and Panic. *Annals of the Academy of Medicine (Singapore)*. 2020. Vol. 49, No. 3. P. 155–160.
7. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с. [Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statistical methods in medical and biological investigations with using Excel*. - K.: MORION, 2000. 320 p.]
8. Мельник О. COVID-19 та супутні захворювання. *Лабораторна справа*. 2020. № 8. С. 10–20 [Mel'nik O. *COVID-19 and comorbid pathology. Laboratory case*. 2020. Vol. 8. P. 10–20]

9. Mitchell A. J. The Mini-Mental State Examination (MMSE): update on its diagnostic accuracy and clinical utility for cognitive disorders. *Cognitive screening instruments*. 2017. Vol. 3. P. 37–48.
10. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak / S. Liu, L. Yang, C. Zhang C et al. *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. P. 17–18.
11. Рекалова О. М. COVID-19 – нова вірусна інфекція: патогенез, діагностика, лікування. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. № 2. С. 7–20 [Rekalova O. M. COVID-19 – a new virus infection: pathogenesis, diagnostic and treatment. *Tuberculosis, lung disease, AID-infection*. 2020. Vol. 2. P. 7–20]
12. Задорожна В. І. Молекулярно-епідеміологічні аспекти SARS-COV-2. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 1. С. 32–44 [Zadorognya V. I. Molecular-epidemiological aspects of SARS – COV -2. *Inflectional disease*. 2021. Vol 1. P. 32–44].

Робота надійшла в редакцію 18.08.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Г. В. Гук

**ДИССОМНІЧНИЙ СИНДРОМ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З  
НЕПСИХОТИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ (ТИПОЛОГІЯ, МЕХАНІЗМИ  
ПСИХОПАТОГЕНЕЗУ ТА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ)**

Запорізький державний медичний університет

ORCID 0000 – 0003 – 2218 – 3314

**Summary.** Guk G. V. **DYSSOMNIC SYNDROME IN ACTIVE SERVICEMEN WITH NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS (TYPOLOGY, MECHANISMS OF PSYCHOPATHOGENESIS AND PSYCHOTHERAPEUTIC CORRECTION).** – *Zaporizhzhia State Medical University; e-mail: [galinaguc@gmail.com](mailto:galinaguc@gmail.com).* **The aim:** to improve diagnosis and correction of dyssomnia in active servicemen of the Armed Forces of Ukraine by determining clinical features, mechanisms of psychopathogenesis, typology of dyssomnias and developing methods of psychotherapeutic correction. **The relevance.** The negative impact of dyssomnic manifestations on the professional functioning of servicemen of the Armed Forces of Ukraine, as well as the demand of this contingent for obtaining new, more effective methods of treatment of the specified pathology, determine the relevance of this study. The development of a differential diagnostic approach taking into account clinical features, typology in combination with pathogenetic differences will allow the use of psychotherapy in a more targeted manner, choosing the most effective method. **Conclusions.** The clinical features, mechanisms of psychopathogenesis, and typology of dyssomnic disorders identified as the result of the research provide opportunities for personalization and optimization of corrective effects using psychoeducational and psychotherapeutic approaches. The proposed method of psychotherapeutic correction of non-organic sleep disorders demonstrates equal effectiveness in comparison with standard drug treatment.

**Key words:** sleep disorder, serviceman, combatant, mental disorders, non-psychotic disorders.

**Реферат.** Гук Г. В. **ДИССОМНІЧНИЙ СИНДРОМ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З НЕПСИХОТИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ (ТИПОЛОГІЯ, МЕХАНІЗМИ ПСИХОПАТОГЕНЕЗУ ТА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ).** **Мета роботи** – покращити якість діагностики та підвищити ефективність корекції диссомнії у діючих військовослужбовців ЗСУ шляхом визначення клінічних особливостей, механізмів психопатогенезу, типології диссомнічних порушень та розробки методики психотерапевтичної корекції. **Актуальність.** Негативний вплив диссомнічних проявів на професійне функціонування військовослужбовців збройних сил України, а також попит цього контингенту на отримання нових, більш ефективних способів лікування означеної патології, обумовлює актуальність даного дослідження. Розробка диференційно-діагностичного підходу з урахуванням клінічних особливостей, типології в поєднанні з патогенетичними відмінностями дозволить застосовувати засоби психотерапії більш таргетно, вибираючи найбільш ефективний метод. **Висновки.** Виявлені в результаті дослідження клінічні особливості, механізми психопатогенезу, типологія диссомнічних

порушень, дають можливості персоніфікації та оптимізації корекційних впливів з використанням психоосвітніх та психотерапевтичних підходів. Запропонована методика психотерапевтичної корекції неорганічних порушень сну демонструє рівнозначну ефективність у порівнянні зі стандартним медикаментозним лікуванням.

**Ключові слова:** розлади сну, військовослужбовці, учасники бойових дій, психічні розлади, непсихотичні розлади.

**Вступ.** Значущість диссомнічних проявів у військовослужбовців збройних сил України (ЗСУ) обумовлена значною поширеністю та істотним впливом на якість життя (ЯЖ) та можливість якісно виконувати службові обов'язки (підвищена сонливість в денний час, порушення пам'яті, уваги, зниження фізичної працездатності) [1, 3, 4]. Разом з тим, дослідження диссомнічних проявів є одним з актуальних та складних задач сучасної психіатрії, оскільки вони характеризуються значним клінічним різноманіттям пресомнічних, інтрасомнічних та постсомнічних феноменів, взаємним впливом з іншими психопатологічними симптомами, обмеженими можливостями застосування інструментальних та клінічних методів спостереження. Астенізуючий ефект диссомнії є важливою передумовою подальшого розвитку психогенних захворювань (переважно невротичного рівня), які в свою чергу призводять до тимчасової непрацездатності військовослужбовців ЗСУ [4, 5, 6, 7].

Найбільш поширеними в сучасній клінічній практиці підходами до лікування безсоння є фармакологічний та психотерапевтичний. Гіпнотичні агенти, такі як похідні беззодіазепіну, широко доступні, прості у застосуванні та мають швидку та стійку дію. Однак, вони та інші фармакологічні препарати є лише симптоматичним лікуванням, можуть призводити до залежності та зловживання психоактивними речовинами, а також впливають на швидкість реакції, координацію, здатність керувати автомобілем та виконувати службові обов'язки, що є значущими обмежувачами факторами для діючих військовослужбовців. Результати сучасних досліджень свідчать, що психотерапія безсоння, може бути таким же ефективним втручанням, як і фармакологічні методи лікування [9]. Негативний вплив диссомнічних проявів на ЯЖ та професійне функціонування військовослужбовців, а також попит цього контингенту на отримання нових, більш ефективних способів лікування означеної патології, обумовлює актуальність даного дослідження. Розробка диференційно-діагностичного підходу з урахуванням клінічних особливостей, типології в поєднанні з патогенетичними відмінностями дозволить застосовувати засоби психотерапії більш цілеспрямовано, вибираючи найбільш ефективний метод.

**Мета.** Покращити якість діагностики та підвищити ефективність корекції диссомнії у діючих військовослужбовців ЗСУ шляхом визначення клінічних особливостей, механізмів психопатогенезу, типології диссомнічних порушень та розробки методики психотерапевтичної корекції.

**Матеріали і методи.** У проспективне клінічне дослідження на базі Військового госпіталю 3309 (м. Запоріжжя), на підставі інформованої згоди під час стаціонарного лікування було включено 64 діючих військовослужбовців ЗСУ віком від 19,4 до 58,1 років з неорганічними порушеннями сну. Обов'язковим критерієм включення до дослідження була відсутність психотичної симптоматики на момент дослідження і в анамнезі, відсутність тяжкої соматичної та неврологічної патології. Усі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Методи дослідження:** анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний (клінічне інтерв'ю, проведення анкетування за бланковими методиками), клініко - психофеноменологічний. У якості психодіагностичних та психометричних інструментів було застосовано «Опитувальник акцентуації характеру і темпераменту Леонгарда -Шмішека», Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI), шкала сонливості Епворта та Мюнхенський опитувальника хронотипу (MCTQ). Статистична обробка матеріалу здійснювалась за допомогою програмного забезпечення «Excel» (Microsoft, США) та «STATISTICA» 13.0. («Statsoft», США) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих даних. При обробці

первинних даних було використано математичні методи: критерій узгодженості Колмогорова - Смирнова; оцінка дисперсій за кожною шкалою з використанням критерія рівності Левене. Статистичні відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальне розподілення та рівні дисперсії, було розраховано за  $t$  - критерієм Стьюдента. При оцінці якісних ознак було застосовано метод аналізу довільних таблиць з розрахунком непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона  $\chi^2$ , критерій Пірсона  $\chi^2$  з поправкою Йейтса та критерій Стьюдента  $t$ ).

**Результати дослідження.** Згідно проведеного обстеження у 100% досліджуваних осіб виявлено диссомнічні прояви, тривалість яких до моменту початку лікування складала від 1 до 18 місяців, середній показник дорівнював  $6,23 \pm 4,05$  місяців.

Характерні феноменологічні особливості диссомнічного синдрому у обстежених розподілилися наступним чином. Зменшення загальної тривалості сну (менше 6 годин) за рахунок подовження часу, необхідного для засинання, ранніх ранкових пробуджень та періодів нічної бадьорості відзначалось у 45 осіб (70,31%). Порушення нічного сну супроводжувалися потребою у денному сні у 15 випадках (23,44 %). Зниження працездатності, обмеження здатності до концентрації та утримання уваги протягом дня, погіршення загального самопочуття із дефіцитом енергії на тлі незадовільного нічного сну мало місце у 38 випадках (59,38 %). 26 досліджуваних (40,63 %), повідомляли про значний вплив якості сну на емоційний стан, та описували такі емоційні прояви як зниження загального фону настрою, дратівливість, підвищена тривожність, схильність до експлозивних емоційних реакцій, пов'язані із недосипанням чи незадовільною якістю сну. У 4 випадках (9,25%) констатовано суб'єктивне сприйняття незадовільної тривалості та якості сну, охарактеризоване обстеженими як «безсоння» при фактичному збереженні достатньої тривалості нічного сну (за повідомленнями сусідів по палаті та медичного персоналу) – не менше ніж 8 - 9 годин.

Ми виявили наступні групи чинників, асоційованих із підвищеним ризиком невротизації та розвитком диссомнічних проявів неорганічного походження у досліджуваного контингенту: організаційно - професійні (групова ізоляція, вимушена самотність, індивідуальна та колективна відповідальність, складні умови життя та бойової діяльності), виконавче-професійні (довготривале монотонне навантаження, різка зміна темпу та характеру виконуваної діяльності, бойова травма фізична / психічна), ситуативно-орієнтувальні (фактор небезпеки, фактор раптовості, фактор невизначеності, інформаційний надлишок / дефіцит), індивідуального значення (негативні емоційні реакції, перевтома, незадоволення базових фізіологічних та особистісних потреб, супутні сомато - неврологічні захворювання).

В ході проведення анамнестичного дослідження виявлено, що у досліджуваного контингенту була наявна соматична (25 осіб, 39,06 %), неврологічна (25 осіб, 39,06 %), травматологічна патологія (14 осіб, 21,88 %), з приводу якої проводилося лікування у військовому госпіталі. Соматична патологія була представлена в більшості випадків хронічними захворюваннями серцево - судинної (12 осіб, 18,75%) – переважала гіпертонічна хвороба, травної (9 осіб, 14,06 %) – загострення хронічного гастриту, нестійка ремісія виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки та дихальної (7 осіб або 10,9%) – загострення хронічного бронхіту, - систем. Спектр наявної неврологічної патології був представлений різноманітними варіантами ураження периферичної ланки: вертеброгеннаторак- та люмбалгія, люмбішалгія, брахіоплексит, тунельний синдром та неврити. Висока частота неврологічної патології, зокрема вертеброгенного походження, серед ГД є ознакою значного фізичного навантаження, з яким стикаються військовослужбовці підчас виконання своїх обов'язків. Травматологічна патологія у досліджуваного контингенту була представлена переламками кісток кінцівок та ребер (14 осіб, 21,88 %).

Для встановлення патогенетичних зв'язків між наявною соматичною, неврологічною, травматологічною патологією та диссомнією проводився ретельний феноменологічний аналіз. Отримані результати свідчать про відсутність причинно - наслідкових зв'язків та суттєвого нозогенного впливу основного захворювання на виникнення та клінічні особливості диссомнічного синдрому у досліджуваного

контингенту. При проведенні клінічного інтерв'ю 59 осіб (92,19 %) повідомляли про наявність диссомнічних проявів ще до виникнення основного захворювання та не відзначали суттєвого погіршення показників сну після госпіталізації. Крім того, 43 обстежених (67,17 %) вважали соціально - побутові умови перебування у госпіталі більш сприятливими для відпочинку та сну (за рахунок щадного режим лікарняного закладу), аніж умови, в яких вони несли військову службу, зазначаючи, що попри це, покращення характеристик сну не відбувалося. На момент проведення дослідження стан фізичного здоров'я обстеженого контингенту був стабільний, зі значною редукцією симптомів, наявних при госпіталізації (больовий синдром відсутній, або купійований ненаркотичними анальгетиками, відсутність підвищень температури тіла, нормалізація лабораторних показників), а подальший прогноз щодо одужання на повернення до несення військової служби визначався як «сприятливий».

На підґрунті комплексної оцінки отриманих в результаті дослідження даних було сформовано п'ять діагностичних векторів оцінки диссомнічного статусу у військовослужбовців ЗСУ. До першого вектора увійшла характеристика порушень циклу «сон - неспання», до другого — кількісна характеристика сну з оцінюванням його тривалості, легкості засинання та пробудження, в межах третього вектора проведений аналіз якісних показників, серед них — наявність або відсутність частих нічних пробуджень та переривчастого сну. Четвертий вектор мав в своєму складі оцінку суб'єктивного відчуття задоволеності сном, за п'ятим вектором оцінювали тематичне наповнення сну — наявність або відсутність жахливих, повторюваних сновидінь та афективне наповнення сну. Відповідно до видокремлених діагностичних векторів виявлено варіанти компліцій характеристик порушення сну та сформовано їх глосарій, що є універсальним номінативним інструментом для докладної клінічної характеристики диссомнічних проявів. Сформований глосарій є підґрунтям для створення типології зазначених станів контингенту військовослужбовців ЗСУ.

Компліції відповідності за певними діагностичними векторами сформували специфічні варіанти диссомнічного синдрому, серед них можливо виокремити афективний - румінативний (наявний у 5 осіб що складає 7,81 % контингенту), ідеаторно- р умінативний (12 осіб, тобто 18,75 %), обсесивно - румінативний (7 осіб або 10,94 %), агрипнічний (5 осіб тобто 7,81 % контингенту), агрипно - дисфоричний (9 осіб або 14,06 %), агрипно-астенічний (14 осіб або 21,88 %), агрипно - анестетичний (7 осіб або 10,94 %), агрипно-гіперстенічний (6 осіб тобто 9,38 %), анкіозно-інкрустований (6 осіб, тобто 9,38 %), гіперсензитивно - інкрустований (5 осіб, тобто 7,81 % контингенту), соматоформно-інкрустований (10 осіб, тобто 15,63 %), інкубозно-інкрустований (16 осіб, або 25,00 %), альтернуючий (8 осіб, або 12,50 %), інвертований (12 осіб, тобто 18,75%), екзантуючий (2 особи, або 3,13 %), анкіозно-індукований (9 осіб, тобто 14,06 %), соматоформно-індукований (7 осіб, тобто 0,94 %), інкубозно - індукований (10 осіб, тобто 15,63 %), гіперсензитивно - індукований (7 осіб, або 10,94 %), абортивний (4 особи, або 6,25 %), анкіозно - фрагментований (5 осіб, або 7,81 %), гіперсензитивно - фрагментований (8 осіб, або 12,50 %), соматоформно-фрагментований (5 осіб, тобто 7,81 %), інкубозно-фрагментований (9 осіб, або 14,06 %).

Для того, щоб уточнити патогенетичні механізми формування специфічних варіантів диссомнічного синдрому у досліджуваного контингенту проведено вивчення показників особистісного профілю за методикою «Опитувальник акцентуацій характеру і темпераменту Леонгарда - Шмішека» та їх вплив на патопсихологічне наповнення диссомнічних проявів.

Поширеними типами акцентуації у діючих військовослужбовців із диссомнічними проявами є застрягаючий (12 осіб, 18,75 % контингенту), дистимічний (11 осіб, або 17,19%) та гіпертимний (6 осіб, тобто 9,38 %) типи. Найбільш частими комбінованими клінічними типами акцентуацій є «Дистимічна - застрягаюча» (6 осіб, або 9,38 %), «Тривожна - дистимічна» (3 особи, 4,69 %) та «Гіпертимно - демонстративна» (2 особи, 3,13 % контингенту). Кількісні показники особистісного профілю відображено на рис. 1.



Рис. 1. Показники особистісного профілю за шкалами опитувальника акцентуації характеру і темпераменту Леонгарда-Шмішека

Встановлено наявність та закономірності сполучення особистісних характеристик у діючих військовослужбовців з попередньо виявленими клінічними типами диссомнії. Для тантибозно-інкрустованого клінічного типу диссомнії (який наявний як ізольовано так і у комбінації із іншими варіантами у 16 (25,00 %) осіб) характерно поєднання високих показників за шкалами «Тривожний тип» ( $p < 0,05$ ), «Дистимічний тип» ( $p < 0,01$ ) та «Застрягаючий тип» ( $p < 0,01$ ). Для агрипно - астенічного (14 осіб, 21,88 %) – високі показники шкал «Афективно - екзальтований тип» ( $p < 0,01$ ) та «Емотивний тип» ( $p < 0,05$ ). Для ідеаторно - румінативного (12 осіб, 18,75 %) – високі показники шкали «Застрягаючий тип» ( $p < 0,05$ ) із помірними показниками шкал «Тривожний тип» та «Педантичний тип» ( $p < 0,05$ ).

У 12 осіб (18,75 % контингенту) із високими показниками шкал «Циклотимічний тип», «Афективно - екзальтований тип» та «Збудливий тип» ( $p < 0,05$ ) було встановлено інвертований варіант інсомнії. Соматоформно - інкрустований варіант виявлено у 10 (15,63 %) обстежуваних, для яких були високі показники шкал «Тривожний тип» ( $p < 0,05$ ) і «Демонстративний тип» ( $p < 0,05$ ) та низькі показники шкали «Емотивний тип» ( $p < 0,05$ ). Для осіб із тантибозно - індукованим варіантом (10 випадків, 15,63 % контингенту) диссомнії характерними показниками виявилися високі показники шкали «Дистимічний тип» ( $p < 0,01$ ) та помірні показники шкали «Збудливий тип» ( $p < 0,05$ ). Виявлено асоціація агрипно-дисфоричного варіанту (9 досліджуваних, 14,06%) з низькими показниками шкал «Циклотимічний тип» ( $p < 0,05$ ), «Афективно-екзальтований тип» ( $p < 0,05$ ).

З метою корекції диссомнічних порушень була розроблена та апробована методика, яка включала авторську психотерапевтичну техніку тілесно-орієнтованого аутогенного тренування, психоедукацію, корекцію способу життя та дотримання гігієни сну.

Пацієнти були поділені на дві групи. Групу дослідження 1 (ГД - 1) сформували 29 пацієнтів, які обрали психотерапевтичне лікування. Група дослідження 2 (ГД-2) була сформована з 35 пацієнтів, які віддали перевагу стандартному медикаментозному лікуванню (щоденно ввечері приймали таблетовані форми діазепаму в дозі 5-10 мг (18 осіб), гідазепаму в дозах 40-50 мг (11 осіб), хлорпротиксен в дозі 25-50 мг (3 особи), зопіклон в дозі 7,5 мг (3 особи)).

Психотерапевтична техніка мала 5 етапів: перший – підготовчий, у рамках якого учасникам було запропоновано зайняти максимально зручне та розслаблене становище, другий – респіраторний, де учасників навчали спеціальному патерну дихання, вчили контролювати його глибину та темп, фокусуватися на внутрішніх, тілесних відчуттях, що сприяло поглибленню релаксації, третій – міорелаксаційний, неспрямований на виявлення та елімінацію виявлених м'язових спазмів, четвертий – візуалізаційний, де учасникам було запропоновано візуалізувати виявлені м'язові спазми як дуже деталізований візуальний

образ (багно, камінь та ін.), який зникає з кожним циклом дихання, п'ятий етап – засинання, тут виникає засинання з поліпшенням якості сну.

Усі учасники проходили якісну (клінічне інтерв'ю) та кількісну оцінку характеристик сну (Пітсбурзький індекс якості сну – PSQI) тричі – до початку відповідного лікування (I етап), через 8 днів після початку лікування (II етап) та через 3 місяці після виписки (III етап). I та II етапи обстеження проводились під час перебування контингенту в госпіталі, а третє опитування проводилося за допомогою засобів зв'язку дистанційно після виписки зі стаціонару. Про проведенні I (перед початком лікування) та III етапів (катамнестичне дослідження після виписки) спостереження пацієнти отримували інструкції щодо оцінки свого стану за період 1 місяць, а на другому етапі (після 8 днів після початку лікування) вони мали оцінювати свій стан лише за період від початку лікування.

Показники за шкалою PSQI на I етапі дослідження в ГД - 1 та ГД - 2 склали  $10,14 \pm 2,47$  і  $10,86 \pm 2,80$  балів відповідно, без наявної статистично значущої різниці між групами ( $p > 0,05$ ). На II етапі дослідження в обох групах зафіксовано зниження ( $p < 0,01$ ) показників до рівня  $7,03 \pm 2,43$  (ГД - 1) та  $6,26 \pm 2,64$  (ГД - 2) балів. Статистично значущої різниці між групами ( $p > 0,05$ ) у цьому випадку також не було. Динаміка показників на III етапі дослідження (порівняно з показниками II етапу) була протилежною: в ГД-1 відбулося подальше зниження ( $p < 0,05$ ) до  $5,69 \pm 2,44$  балів, а в ГД-2 констатовано підвищення ( $p < 0,05$ ) до  $7,74 \pm 2,83$  балів. Втім, на III етапі в групі показник шкали PSQI в ГД-2 був нижчим, ніж відповідний показник перед початком лікування (I етап). Показник контингенту ГД-1, отриманий при проведенні III етапу дослідження, є меншим ( $p < 0,01$ ) порівняно з ГД-2.

Отримані показники наведено у табл.1.

Таблиця 1

**Динаміка показників вираженості диссомнії за шкалою PSQI при проведенні лікувально - корекційних заходів**

Групи дослідження	Вираженість, бали			Результати порівняння показників групи на етапах дослідження (p)		
	I етап (перед початком лікування)	II етап (через 8 днів лікування)	III етап (через 3 місяці від початку лікування)	I – II етапи	II – III етапи	I – III етапи
ГД-1 (N = 29)	$10,14 \pm 2,47$	$7,03 \pm 2,43$	$5,69 \pm 2,44$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$
ГД-2 (N = 35)	$10,86 \pm 2,80$	$6,26 \pm 2,64$	$7,74 \pm 2,83$	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,01$
Порівняння показників ГД-1 та ГД-2 (p)	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,01$			

**Висновки:**

1. В результаті дослідження отримано данні щодо підвищення якості діагностики та ефективності корекції диссомнії у діючих військовослужбовців ЗСУ шляхом визначення клінічних особливостей, механізмів психопатогенезу, типології диссомнічних порушень та відповідної методики психотерапевтичної корекції.

2. Отримано данні щодо характерних феноменологічних особливостей диссомнічного синдрому та виявлено групи чинників, асоційованих із підвищеним ризиком невротизації та розвитком диссомнічних проявів неорганічного походження у військовослужбовців ЗСУ: організаційно-професійні, виконавче-професійні, ситуативно-орієнтовальні та чинники індивідуального значення.

3. Відповідно до видокремлених діагностичних векторів виявлено варіанти компіляцій характеристик порушення сну та сформовано їх глосарій, що є універсальним

номінативним інструментом для докладної клінічної характеристики диссомнічних проявів. Сформований глосарій клінічних варіантів диссомнії є підґрунтям для створення типології зазначених станів серед контингенту військовослужбовців ЗСУ.

4. Встановлено, що особистісні характеристики є важливою ланкою психопатогенезу та предиспозиційним фактором для виникнення певного спектру типів диссомнічного синдрому. Так, для найбільш поширений тантибноно - інкрустований клінічний тип інсомнії виникає у військовослужбовців з такими рисами, як тривожність ( $p < 0,05$ ), дистимічність ( $p < 0,01$ ), застрягання ( $p < 0,01$ ). Агрипно - астенічний тип інсомнії (21,9 % осіб) асоціюється з ознаками акцентуації афективно-екзальтованого тип ( $p < 0,01$ ) та емотивного ( $p < 0,05$ ) типів. Для ідеаторно-румінативного (18,7% контингенту) характерними рисами особистості є високі показники застрягання ( $p < 0,05$ ) із помірно вираженими ознаками тривожності та педантичності ( $p < 0,05$ ). У осіб (18,7%) із високим рівнем схильності до циклотимічних коливань, афективної - екзальтованості та збудливості ( $p < 0,05$ ) встановлено тенденцію до формування інвертованого варіанту інсомнії.

5. Розроблена та апробована методика корекції диссомнічних проявів у військовослужбовців ЗСУ, яка включає авторську техніку тілесно-орієнтованого аутогенного тренування, психоедукацію та заходи корекції способу життя та дотримання заходів гігієни сну.

6. Виявлені в результаті дослідження характеристики особистісного профілю діючих військовослужбовців із диссомнічними проявами, особливості психопатогенезу, наявні зв'язки та взаємовплив з клінічними типами диссомнії дають можливість персоналізації та оптимізації корекційних впливів з використанням психоосвітніх та психотерапевтичних підходів. Запропонована методика психотерапевтичної корекції неорганічних порушень сну демонструє рівнозначну ефективність у порівнянні зі стандартним медикаментозним лікуванням.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Conflicts on Interest: author has on conflict to interest to declare.

#### **Література/References:**

1. Агаєв Н. А. Досвід роботи в армії США та арміях інших країн щодо недопущення втрат особового складу з причин, не пов'язаних із виконанням завдань за призначенням : метод. посібник / Н. А. Агаєв, О. М. Кокун, М. В. Герасименко, І. О. Пішко, Н. С. Лозінська. Київ : НДЦ ГП ЗСУ, 2018. - 156 с.
2. Тютюнник Л. Л. Бойовий стрес та шляхи подолання його психотравмуючих наслідків. Вісник Національного університету оборони України: Зб - к наук. праць. - К.: НУОУ, 2020. Вип. 2 (55). С. 106-115.
3. Janeese A Brownlow , Elizabeth A Klingaman, Katherine E Miller, Philip R Gehrman J. Affect Disord 2022 Jul 1;308:65-70. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.018. Epub 2022 Apr 9. Trauma type as a risk factor for insomnia in a military population Affiliations expand PMID: 35413357 DOI: 10.1016/j.jad.2022.04.018
4. Danilevska N. V. Classification on stressful factors associated with COVID-19 pandemic and quarantine among Ukrainian military personnel / N. V. Danilevska // Запорізький медичний журнал. - 2022. - Т. 24, № 1(130). - С. 56-60 - <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.1.240366>.
5. Блінов О.А. Бойова психічна травма : монографія. - К.: Талком, 2019. -700 с.
6. Andrew J MacGregor, Rachel R Markwald, Amber L Dougherty, Gilbert Seda J Clin Sleep Med. 2020 Jul 15;16(7):1125-1132. doi: 10.5664/jcsm.8444. The relationship between military occupation and diagnosed insomnia following combat deployment //Affiliations expand PMID: 32248897 PMID: PMC7954075 DOI: 10.5664/jcsm.8444
7. Marquisha R G Lee, Joshua Breitstein, Timothy Hoyt, Jason Stolee, Tristin Baxter, Herbert Kwon, Vincent Mysliwiec Psychol Serv. 2021 Feb;18(1):42-50. doi: 10.1037/ser0000340. Epub 2019 Mar 14. Cognitive behavioral therapy for insomnia among active duty military personnel Affiliations expand PMID: 30869979 DOI:10.1037/ser0000340

8. Рациборинська - Полякова Н. В., Семененко К. М. Особливості проявів дисомній в учасників бойових дій. *Архів психіатрії*. 2018. Т. 24, № 4. С. 178–181.

9. Плевачук О, Рахман Л, Шпильовий Я. Когнітивно-поведінкова терапія як важлива складова комплексного лікування порушень сну при соматоформних розладах. *PMGP [інтернет]*. 29, Травень 2021 [цит. за 06, Серпень 2022];6(2):e0602276. доступний у: <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/276>.

Робота надійшла в редакцію 15.08.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.833-001-08.

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317905>

<sup>1</sup>В. Й. Тешчук, <sup>2</sup>Н. В. Тешчук, <sup>1</sup>О. О. Руських, <sup>3</sup>О. О. Максютюв, <sup>1</sup>Є. І. Москаленко

## УШКОДЖЕННЯ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ

<sup>1</sup>Військово-медичний клінічний центр Південного регіону України, м. Одеса;

<sup>2</sup>Центр медичної реабілітації та санаторного лікування «Одеський», м. Одеса;

<sup>3</sup>КНП «Уманська центральна міська лікарня» УМР, м. Умань,

Teshchuk V. J. - <https://orcid.org/0000-0001-5646-9471>

Ruskykh O. O. - <https://orcid.org/0000-0003-3696-6512>

**Summary.** Teshchuk V. J., Teshchuk N. V., Ruskykh O. O., Maksjutov O. O., Moskalenko Y. I. **PERIPHERAL NERVE DAMAGE IN SERVICEMEN OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE.** - *Military Medical Clinical Center of the Southern Region of Ukraine; e-mail:* 97 patients with traumatic injuries of the limb's peripheral nerves (TIPN) occurred after gunshot, shrapnel, mine-explosive injuries of the limbs have been examined. All the patients underwent inpatient treatment at the Military Medical Clinical Center of the Southern Region (Uman) from March to September, 2022. The characteristic clinical features of TIPN course, the dependence of disability in this group of patients on the localization of wounds were established. Prospects for further research are to study the mechanisms of TIPN development, comparison of pathophysiological features with clinical manifestations and the possibility of preventing residual effects of nerve injuries.

**Key words:** traumatic injury of a peripheral nerve, localization of wound, neuropathic pain, sympathalgia.

**Реферат.** Тешчук В. Й., Тешчук Н. В., Руських О. О., Максютюв О. О., Москаленко Є. І. **УШКОДЖЕННЯ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ.** В роботі представлено аналіз обстеження 97 пацієнтів з травматичними ушкодженнями периферійних нервів (ТУПН) кінцівок, котрі виникли після вогнепальних, осколкових, мінно-вибухових поранень кінцівок. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону (м. Умань) з березня 2022 р. до 01 вересня 2022р. Встановлено характерні клінічні особливості перебігу ТУПН, залежність інвалідизації даного ґурту пацієнтів від локалізації поранень.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні механізмів розвитку ТУПН, у зіставленні патофізіологічних особливостей з клінічними проявами та можливістю попередження залишкових явищ поранень нервів.

**Ключові слова:** травматичне ушкодження периферійного нерва, каузалгія, нейропатичний біль, симпаталгія.

**Вступ.** Підняти спеціалізовану медичну допомогу військовослужбовцям Збройних Сил України на самий високий рівень та прискорити їх оздоровлення, знизити відсоток госпітальної летальності та інвалідизації - ось завдання, котре відкриває широке коло співдружної послідовної діяльності усіх спеціалістів, теоретиків і практиків військової медицини. Військова травма - це об'єкт, на якому медична теорія може показати гостроту свого ідейного змісту, а медична практика - удосконалення своїх теоретичних прийомів, заснованих на цій теорії. Вітчизняна військова медицина значно збагатилася досвідом на протязі 2014-2022 р. р. та отримала бойове хрещення. Тим не менше, ряд проблем як теоретичних, так і практичних, не знайшло свого повного вирішення. До цих проблем, в першу чергу, відноситься питання етіопатогенезу травматичних ушкоджень периферійних нервів (ТУПН), а в послідуючому - патогенетично обумовленої терапії даних ушкоджень. Проблема ТУПН набуває особливого інтересу та великого практичного значення у військовий час, коли внаслідок великої кількості поранень кінцівок синдром ТУПН значно почастишав. За цього перед неврологом, травматологом, нейрохірургом, ангіохірургом постає питання про патогенез, а також завдання надання медичної допомоги пацієнтам з синдромом ТУПН. Запропоновані раніше гіпотези часто не враховують складних та багатогранних процесів, котрі лежать в основі ТУПН, а дотикаються лише окремих патогенетичних механізмів цього феномену, в'яснення якого затрудняється головним чином тим, що дане питання тісно пов'язане з іншими, ще не вивченими питаннями фізіології, нейрофізіології та патології больової чутливості. Це питання ще не вийшло за межі гіпотез, більш чи менш вірогідних здогадок.

**Мета дослідження.** Провести порівняльну оцінку результатів обстеження пацієнтів - військовослужбовців ЗСУ з ТУПН при пораненнях кінцівок.

**Матеріали і методи дослідження.** Проведено аналіз результатів лікування ТУПН у військовослужбовців ЗСУ при вогнепальних, осколкових, мінно-вибухових пораненнях кінцівок, котрі знаходились на стаціонарному лікуванні у ВМКЦ ПР (м. Умань), з лютого по вересень 2022 р. Травми периферійних нервів в більшості випадків стосуються нервових стовбурів кінцівок. В мирний час подібні травматичні ушкодження зустрічаються рідко, та спостерігаються, як правило, при забоях, переломах, вивихах. Число ТУПН зростає та стає значним в умовах бойових дій, за цього різко переважають вогнепальні кульові та осколкові, мінно-вибухові поранення кінцівок. Всього було обстежено 97 пацієнтів (чоловіків) у віці 20 - 60 років, середній вік постраждалих становив  $39,1 \pm 7,3$  р. Всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні понад 21 добу. Пацієнти з супутніми травматичними ушкодженнями та захворюваннями не були включені в дане дослідження. Було проведено необхідне детальне неврологічне, лабораторне та інструментальне обстеження, при необхідності проводили електронейроміографію.

При проведенні дослідження дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, усіма пацієнтами було надано та підписано поінформовану згоду на участь в обстеженні та обробку персональних даних.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 21 (21,65 %) пацієнта були вогнепальні кульові поранення кінцівок; у 76 (78,35%) постраждалих - вогнепальні осколкові поранення кінцівок. У 29 (29,9%) пацієнтів відмічалися вогнепальні переломи кісток кінцівок з ушкодженням судинно - нервових пучків. Всі пацієнти були обстежені фахівцями ВМКЦ ПР, у всіх була відмічена відсутність впливу психотропних або токсичних речовин. Всі пацієнти були доступні вербальному контакту. В основному вони перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічних відділеннях ВМКЦ ПР (м. Умань), та були проконсультовані неврологом. У всіх пацієнтів було самостійне дихання та серцево-

судинна діяльність; у 9 (9,3%) постраждалих відмічено схильність до гіпотензії в середньому 100/ 60 мм рт. ст.; у 19 (19,6%) - нормотензія 120/80 мм рт. ст.; у 69 (71,1%) пацієнтів - незначна гіпертензія до 150/100 мм рт. ст. ЧСС з тенденцією до тахікардії  $90 \pm 8,2$  уд. за хв. спостерігалась у всіх пацієнтів.

За ступенем та видом ураження нервів ми виділяли струс (commotio) у 52 (53,6%) травмованих; забій (contusio) - у 27 (27,8%); здавлення (compression) гематомою – у 13 (13,4%), післятравматичною аневризмою у 1 (1,03%); повний розрив нерва у 1 (1,03%) травмованого та частковий надирив нерва у 3 (3,09%) постраждалих. Струс нерва частіше всього виникає внаслідок розтягнення, здавлення, удару по ньому оточуючими тканинами при проходженні кулі, осколку або уламку переламаної кістки [1]. Морфологічних змін нерва за цього не виникає, а випадіння функцій, порушення провідності нервових волокон, хоча зразу після травми і може бути значним, потім на протязі декількох годин, або днів відновлюється [1 - 4]. За забою uszkodження нерва викликається звичайним ударом самої кулі або осколку, котрі втратили в значній мірі свою пробивну силу, або уламком перебитої при пораненні кістки [1 - 4]. Ушкодження нерва відбувається також при досить близькому до нерва проходженні кулі або осколка. Макроскопічно нерв може опинитися в місці забою сплющеним, або здутим, іноді змінивши забарвлення, на дотик дряблим. В стовбурі нерва нерідко спостерігаються крововиливи; нервові волокна можуть бути за цього розрушеними. Ушкодження нерва частіше буває частковим, але інколи і масивним, на рівні всього поперечника нерва; тоді при збереженні на вид цілісності нерва провідність в ньому буде повністю і надовго перерваною. В залежності від ступеня та розмірів ушкодження нервових волокон знаходиться об'єм та тривалість виниклих розладів [1 - 3, 5]. Наприклад, за наявності в нервових волокнах зворотних змін ( демієлінізація за збережених осьових циліндрів) або здавлення їх внутрішньостовбуровим крововиливом відновлення функцій ушкодженого нерва відбувається порівняно в малі терміни на протязі одного двох тижнів. Відновлення ж функцій після загибелі нервових волокон (аксональний розрив) потребує значно більших термінів (місяці - роки) та може бути забезпечено тільки їхньою регенерацією, котра здійснюється шляхом дуже повільного проростання аксону з центрального кінця в периферичний відділ переродженого нерва [2, 3, 5]. В ряді випадків рубці після розривів та крововиливів можуть бути настільки значними, що заважають регенерації. проростання нервових волокон, котрі в таких випадках ростуть безпорядно, в різних напрямках, загинаючись у вигляді клубочків та утворюючи більш або менш великі неврони [2, 4, 5]. За повного анатомічного розриву нерв перебитий, розірваний. Кінці його в тій чи іншій мірі розходяться (діастаз). При пораненнях великими осколками може бути вирваною ціла ділянка нерва, що складає великий дефект між центральним та периферійним кінцями нерва. Звісно, що за повного розриву нерва виникають найбільш масивні, значні та стійкі розлади, сприяти усуненню котрих можна тільки оперативно (зшивання нерва) [4, 7]. За дотикового поранення нерва частковий розрив може бути у вигляді так званої “зарубки” або “бокової виямки” з утворенням бокової неврони [4, 5, 7]. При кульових пораненнях в рідких випадках можуть спостерігатися наскрізні, “диркові” поранення нервового стовбура [1, 2, 4, 5, 7].

За відсутності повного аксонального розриву ми відмічали больові відчуття в 95 (97,9%) пацієнтів; трофічні розлади у 64 (65,9%); гіпергідроз у 32 (32,9%) обстежених; анізорефлексія між пораненою та здоровою кінцівками відмічена у 97 (100,0%) постраждалих; гіперрефлексія - у 7 (7,2%) травмованих, 4 з яких пацієнти з частковим ураженням нервового стовбура; у 92 (94,8%) постраждалих мала місце гіпореклексія. Також були зафіксовані каузальгії (симпаталгії) у 47 (48, 45%) пацієнтів. Рефлекторні рухові розлади у вигляді контрактури спостерігались у 17 (17,5%) постраждалих; моно парези - в 11 (11,3%) поранених.

По локалізації травматичного ураження нервових стовбурів за клінічними проявами та даними ЕНМГ, виділено наступні гурти: плечове плетиво переважно уражене у 9 (9,3%) постраждалих; серединний нерв - у 11 (11,3%) травмованих; поєднане ураження серединного, ліктьового та променевого нервів відмічено нами у 9 (9,3%) поранених; серединного та ліктьового нервів - у 8 (8,2%) пацієнтів; серединного та променевого нервів - у 7 (7,2%); ліктьового нерва - у 7 (7,2%); променевого нерва - у 2 (2,1%) пацієнтів.

Поперекове - крижове плетиво відмічено у 1 (1,03 %) пораненого; сідничного нерва - у 21 (21,7%) постраждалого; великого та малого гомілкових нервів - у 8 (8,2%) травмованих; великого гомілкового нерва - у 5 (5,15%); малого гомілкового нерва - у 4 (4,1%) пацієнтів; стегнового нерва - у 3 (3,1%); зовнішнього підшкірного нерва стегна - у 2 (2,1%) пацієнтів.

Отже, під нашим спостереженням знаходилось 53 (54,6 %) поранених у верхні кінцівки та 44 (45,4%) поранених в ділянку нижніх кінцівок. У процесі лікування відмічали покращення, в тій чи іншій мірі, всі пацієнти з пораненнями нижніх кінцівок, в той же час тільки 24 (45,3%) пацієнтів з пораненнями верхніх кінцівок відмічали покращення. Звертає на себе увагу той факт, що регрес неврологічної симптоматики при ТУПН в деяких випадках проходить швидше, ніж при компресійне - ішемічних ураженнях периферійних нервів. Каузальгії (виразні симпаталгії) спостерігалися нами у 47 (48,45%) постраждалих, як правило, це були пацієнти з травматичними ураженнями сідничного, серединного, ліктьового, великого гомілкового нервів та плечового плетива. Частоту виникнення каузальгій (симпаталгій) при ТУПН вищевказаних локалізацій, як і інші автори [1 - 5, 7], ми схильні пояснювати багатством їх вісцерорецепторних волокон, про що свідчать дані нашого дослідження та дослідження гідрофільності шкіри при каузальгічному синдромі, а також літературні дані про гістологічну будову нервових стовбурів [1 - 3]. Важливо відмітити, що каузальгічний синдром виникає, як правило, при проксимальних ураженнях нервових стовбурів. Так, за нашими спостереженнями, поранення в плечовий пояс було зафіксовано у 9 (9,3%) пацієнтів; в ділянку верхньої половини плеча - у 7 (7,2%); в ділянку нижньої половини плеча - у 8 (8,2%); в ділянку верхньої половини передпліччя - у 17 (17,5%) та в ділянку нижньої половини передпліччя - у 12 (12,4%) пацієнтів. Поранення в ділянку тазового поясу нами зафіксовано у 8 (8,2%) пацієнтів; у верхню половину стегна - 9 (9,3%); у нижню половину стегна було поранено 12 (12,4%) осіб; у верхню половину гомілки - 13 (13,4%) та у нижню половину гомілки було поранено 2 (2,1%) пацієнта.

Окрім струсу, забою, повного розриву та часткового анатомічного надриву нерва, за котрого максимум розладів виникає в початковому періоді після вогнепального поранення, ТУПН можуть виникати внаслідок організації гематоми, посттравматичної аневризми, рубцевого розростання навколо нерва. Також ТУПН може спостерігатися при розростанні кісткової мозолі, яка іноді здавлює нервовий стовбур, а в деяких випадках навіть вмуровує в себе нерв. У вказаних випадках симптоми порушення провідності нерва, а також болі можуть в подальшому наростати [1 - 3].

Повне порушення провідності ушкодженого нервового стовбура ми спостерігали у 2 (2,1%) пацієнтів, клінічно це призводило до паралічу м'язів, що іннервуються даним нервом; атонії цих м'язів, до зниження, а з часом до втрати сухожилкових відрухів з подальшою атрофією вищевказаних м'язів. За електричного подразнення нерва вище рівня ушкодження скорочення м'язів зникало; провідність периферійного відрізка нерва знижувалася поступово та зникала повністю лише через 2 - 3 тижні. В денервованих м'язах спостерігалася повна реакція переродження. Хронаксія нерва втрачалася, хронаксія уражених м'язів різко подовжувалася.

Повне порушення провідності нерва в перші дні та тижні стаціонарного лікування не означало, що там стався повний анатомічний розрив. За нашими спостереженнями, провідність нерва інколи зникала на певний час не тільки при частковому надриві, але й при забої і навіть за струсу за рахунок тимчасових динамічних розладів (парабіозу). В цих випадках відмічався лише так званий "фізіологічний" або "функціональний" розрив. Тільки клінічне спостереження на протязі тривалого часу, котре встановлює стійкість повного порушення провідності, визначає з найбільшою долею вірогідності повний аксональний розрив нерва. Якщо починалося відновлення провідності, то однією з ранніх його ознак були болі та парестезії при пальпації нерва нижче від місця ушкодження. Біль є ознакою "життя нерва". Далі покращувався стан тонусу уражених м'язів та з'являлися ознаки відновлення чутливості в анестезованій до того ділянці, спочатку лише за грубих подразнень (щипок шкіри). Відновлення рухів відбувалося поступово від проксимальних м'язів до дистальних. Досить довго за нашими спостереженнями утримувалася анізорефлексія. Пізніше всього відновлюються тонкі види чутливості; в зоні іннервації нерва довго зберігаються гіперпатії. Велику цінність для оцінки про хід відновлення нервів

давали нам повторні проведення ЕНМГ, котрі вказували на перехід від повної реакції переродження до часткової; однак перехід останньої до норми відбувається пізно, інколи після повного відновлення рухів. Раннє відновлення провідності нерва вказувало на відсутність його анатомічного розриву. Відсутність будь-яких проявів відновлення на протязі 2 - 3 місяців говорить якщо не про повний анатомічний розрив нерва, то, у всякому випадку, про якусь перешкоду для можливої регенерації аксонів. В цих випадках ставиться питання про ревізію нерва перед нейрохірургом. Дану категорію пацієнтів в обов'язковому порядку оглядали лікарі – нейрохірурги.

Величезну роль в діагностиці ТУПН відіграють електронеурофізіологічні дослідження (ЕНФД), зокрема електронеуроміографія (ЕНМГ) [ 6 – 9 ]. Це дослідження ми проводили нашим пацієнтам в умовах медичних центрів Києва, Одеси, Кропивницького, Черкас, Вінниці. Для повного анатомічного ушкодження нерва характерна відсутність М - відповіді (біоелектричне мовчання м'язу). Амплітуда М - відповіді більше 2 мВ у 100% спостережень відповідає збереженню анатомічної безперервності нервового стовбура [7]. ЕНМГ незамінна при диференціальній діагностиці ушкоджень нервових стовбурів, зокрема при ушкодженні плечового плетива на пре- та постгангліонарному рівнях, від чого залежить і лікувальна тактика і прогноз для постраждалого [6 – 8]. При первинних ЕНМГ - дослідженнях ми відмічали зниження основних показників по враженим нервовим стовбурам та в м'язах, які вони іннервують, зокрема суттєве зниження максимальних амплітуд М - відповіді й Н - рефлексу, співвідношення Н макс / М макс., та швидкості розповсюдження збудження по рухових волокнах досліджуваних нервів у дистальному та проксимальному відділах, підвищення порогів викликаних потенціалів (Н - рефлексу та М - відповіді), водночас зафіксовано зміну параметрів F - хвилі.

Лікування цих пацієнтів здійснювалось комплексно, послідовно, поетапно великим гуртом фахівців - травматологами, нейрохірургами, ангіохірургами, анестезіологами - реаніматологами, неврологами, реабілітологами, фізіотерапевтами. Одним з основних принципів лікування ТУПН була комплексність терапії, спрямованої не тільки на локальні процеси. Для відновлення функцій ушкодженого нерва, для успішної регенерації нервових волокон має велике значення перебіг ранового процесу, загальний стан організму та його реактивність. Перша допомога при вогнепальних пораненнях кінцівок проводилась в умовах, наближених до поля бою, вона передбачала своєчасну та правильну хірургічну обробку рани та іммобілізацію кінцівки у вигідному, функціональному положенні. Дані пацієнти потребують якнайшвидшої евакуації з поля бою до спеціалізованих військово - медичних закладів.

При ТУПН основною причиною випадіння функцій нерва служать парабіотичні явища в нерві. З метою попередження цих проявів з самого початку ми застосовували донори ацетилхоліну (гліатилін, медотилін, гліятон), інгібітори холінестерази (прозерін), дібазол. Враховуючи, що вогнепальні поранення кінцівок ускладнюються раневою інфекцією, котра негативно впливає як на загальний стан пораненого, так і на перебіг локальних процесів запалення та відновлення нерва, призначалась раціональна антибіотикотерапія на всіх етапах медичної евакуації. тривалість її застосування визначалась перебігом ранового процесу. З метою знеболення ми використовували весь спектр наявних наркотичних (за необхідністю) та ненаркотичних анальгетиків, анестетиків, спазмолітиків, нестероїдних протизапальних засобів. З метою усунення локального набряку м'яких тканин, оточуючих нерв використовували в/венні інфузії L-лізину есцинату. З метою усунення невропатичного болю застосовували іміносітільбени (фінлепсин, карбамазепін), лірику, габапентини (габагама). З метою пришвидшення процесів регенерації ушкоджених нервів ми використовували раціональну вітамінотерапію, нейротрансмітери, нейропротектори, нуклео – СМV, келтікан, нейробіон. Величезне значення у відновленні функцій периферійних нервів відіграють фізіотерапевтичні методи лікування, зокрема резонансна магніто-квантова (магніто-лазерна) терапія, УВЧ, діатермія, позовжня гальванізація, йод - іоногальванізація, парафінові аплікації, масаж, лікувальна фізична культура.

Встановлено, що застосування комплексного відновлювального лікування із включенням резонансної магніто - квантової терапії (РМКТ) за локальною та

багаторівневими методиками у пацієнтів з ТУПН, має виразну протибольову дію, сприяє регресу клінічних проявів захворювання, покращує функціональний стан основних ланок нейромоторного апарату, до істотного зменшення тимчасової непрацездатності та істотно поліпшує якість життя. За цього за ефективністю комплекс медикаментозної та РМКТ значно перевершує їх роздільне використання.

Ми переконані, що проблеми з цими пацієнтами є та будуть в подальшому в усіх неврологічних стаціонарах України. Слід зазначити, що велика частина цих хворих потребує особливого, специфічного і менш витратного лікування, що включає догляд хворого та активну нейрореабілітацію. Зараз виникла гостра потреба у появі установ, де буде застосовано тісне спільне використання методів фізіотерапії і нейрореабілітації. Доцільність створення таких установ полягає у наявності специфічного контингенту пацієнтів, котрі мають спільні особливості та потребують особливих методів лікування, реабілітації, догляду. Вочевидь, що порушена проблема носить як медичний, морально-етичний так і правовий характер. Власне, ненадання адекватної медичної допомоги, можна прирівняти до пасивної евтаназії, а відсутність умов гідного утримання таких хворих виглядає по меншій мірі антигуманно та протизаконно.

Враховуючи демографічні процеси в Україні, коли смертність переважає над народжуваністю, низький показник фертильності (1,5), значну трудову міграцію, постаріння нації; збільшення кількості інвалідів - учасників бойових дій та наявність військових дій, ми вважаємо, що створення відділень та установ із адекватною медичною допомогою для пацієнтів даного профілю є вкрай необхідним.

Ці заклади будуть економічно доцільними й високо затребуваними, а надання медичної допомоги в них буде основою для наступних наукових досліджень.

**Висновки.** Надання спеціалізованої неврологічної допомоги хворим з ТУПН має проводитися в спеціалізованих неврологічних відділеннях, а пацієнти мають доставлятися туди як найшвидше. Для оптимізації надання допомоги хворим з ТУПН необхідно створити достатню мережу спеціалізованих нейрореабілітаційних відділень, що працюють в цілодобовому режимі та оснащених необхідним обладнанням, зокрема апаратами ЕНМГ. Реалізація вказаних заходів призведе до зменшення кількості хворих з глибокими неврологічними порушеннями, скорочення термінів перебування хворих в стаціонарі, покращення якості їх життя. Продумана організація комплексного лікування ТУПН в умовах Військо-медичного клінічного центру Південного регіону України, своєчасна діагностика уражень нервів, правильне поетапне, послідовне поєднання оперативного та консервативного лікування, нові хірургічні методи та детально розроблені плани послідовного лікування пізніх ускладнень та залишкових явищ ТУПН забезпечує благоприємний результат лікування та покращення якості життя пацієнтів.

**Конфлікт інтересів:** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

#### **Література:**

1. Зайцев Р.З. Лечение травм нервных стволов конечностей.- Ленинград: Медицина, 1976. – 136 с.
2. Канарейкин К. Ф. Огнестрельные повреждения седалищного нерва.- Л.: Издание ВМОЛКА им. С.М. Кирова.-1963.- 119с.
3. Зограбян С.Г. Патогенез и терапия каузалгического синдрома.-М.: Издательство АМН СССР.-1950.- 128с.
4. Анохин П.К. Пластика нервов при военной травме периферической нервной системы.-М.: Наркомздрав СССР, Государственное издательство медицинской литературы “МЕДГИЗ “.-1944.- 104с.
5. Маджидов Н. М., Абдуллаходжаева М. С., Амасьянц Р. А. Травматические невриты (клинико-экспериментальное исследование).- Ташкент.- Издательство “Медицина” УзССР.- 1974.- 152с.
6. Бадалян Л.О., Скворцов И.А. Клиническая электронейромиография (Руководство для врачей).- М.: Медицина, 1986.- 368с.

7. Военная нейрохирургия. Учебник / Под ред. Гайдара Б.В.- СПб.- 1998.- С. 216-239.
8. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний.- Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997.- 370 с.
9. Колкер И.А., Михайленко В.Е., Шмакова И.П. Детский церебральный паралич: Инструментальная диагностика. Лечение.- Одесса: ПЛАСКЕ ЗАО, 2006.- С.121-127.

#### References

1. Zaitsev R.Z. Treatment of injuries of the nerve trunks of the extremities. - Leningrad: Medicine, 1976. - 136 p.
2. Kanareikin KF Gunshot injuries of the sciatic nerve. SM. Kirov.-1963.- 119p.
3. Zohrabyan S.G. Pathogenesis and therapy of the causalgic syndrome.-M.: Publishing house of the USSR Academy of Medical Sciences.-1950.- 128s.
4. Anokhin P.K. Nerve plasty in military trauma of the peripheral nervous system.-M.: People's Commissariat of Health of the USSR, State Publishing House of Medical Literature "MEDGIZ" .-1944.- 104p.
5. Majidov N. M., Abdullakhodzhaeva M. S., Amasyants R. A. Traumatic neuritis (clinical and experimental study).
6. Badalyan L.O., Skvortsov I.A. Clinical electroneuromyography (Guide for physicians).- M.: Medicine, 1986.- 368s.
7. Military neurosurgery. Textbook / Ed. Gaidara B.V. - St. Petersburg - 1998. - S. 216-239.
8. Gekht B.M., Kasatkina L.F., Samoilov M.I., Sanadze A.G. Electromyography in the diagnosis of neuromuscular diseases. - Taganrog: Publishing house TRTU, 1997. - 370 p.
9. Kolker I.A., Mikhailenko V.E., Shmakova I.P. Cerebral palsy: Instrumental diagnostics. Treatment.- Odessa: PLASKE ЗАО, 2006.- P.121-127.

Робота надійшла в редакцію 27.09.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 6016.915-037-053.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317909><sup>1</sup>Н. В. Мовлянова, <sup>1</sup>Ю. П. Харченко, <sup>1</sup>А. В. Зарецька, <sup>2</sup>С. Г. Гуца**ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОРУ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ**<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна<sup>2</sup>ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України», м. Одеса, УкраїнаNataliya Movlyanova <https://orcid.org/0000-0003-1733-2389>Yuriy Kharchenko <https://orcid.org/0000-0003-1039-5045>Alina Zaretska <https://orcid.org/0000-0001-6834-0771>Sergey Gushcha <https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>

**Summary.** Movlyanova N. V., Kharchenko Yu. P., Zaretska A. V., Gushcha S. G. **PREDICTION OF THE SEVERITY AND FEATURES OF MEASELES CLINICAL COURSE IN THE CHILDREN OF DIFFERENT AGES - Odessa National Medical University; e- mail: [natali21203@gmail.com](mailto:natali21203@gmail.com); SI «Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of Ministry of Health of Ukraine», Odessa . Measles is one of the most common viral diseases that affects people of all ages, but children are more likely to get sick. The disease is accompanied by severe complications, but clear prognostic criteria for the course of measles have not yet been identified. An analysis of 239 case histories of children of different ages was carried out, in which the prognostic significance of various indicators was determined and used to assess the severity of the course of the disease. Children were divided into age groups: up to 1 year old, from 1 to 3 years old, from 4 to 6 years old; 7 to 12 years old, and 13 to 17 years old. The factors influencing the severity of the course of the disease and the incidence of complications are identified. Age up to a year, the presence of concomitant diseases, lack of vaccination are unfavorable prognostic factors for the course of the disease.**

**Key words:** measles, prognosis of the course of the disease, children of different ages.

**Реферат.** Мовлянова Н. В., Харченко Ю. П., Зарецька А. В., Гуца С. Г. **ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОРУ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ.** На сьогоднішній день кір залишається однією з найбільш розповсюджених вірусних захворювань, яка вражає людей різного віку, але найчастіше вражаються діти. Це захворювання супроводжується тяжкими ускладненнями, але прогностичних критеріїв, спираючись на які можливо прогнозувати перебіг кору на сьогодні чітко не визначено. На підставі аналізу історій хвороби 239 дітей, хворих на кір різного віку, визначено прогностичну значущість різних показників стану пацієнтів для оцінки тяжкості перебігу кору у дітей в залежності від віку. Дітей було розділено по групах за віком: до 1 року, від 1 до 3 років, від 4 до 6 років; від 7 до 12 років та від 13 до 17 років. Результати аналізу дозволили відокремити чинники, які впливають на тяжкість перебігу хвороби і частоту виникнення ускладнень. Висновки. Визначено, що такими чинниками є вік хворого (до 1 року життя), наявність супутніх захворювань і відсутність вакцинації.

**Ключові слова:** кір, прогнозування перебігу хвороби, діти.

**Реферат.** Мовлянова Н. В., Харченко Ю. Р., Зарецкая А. В., Гуца С. Г. **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ КОРИ У ДЕТЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА.** Корь - одно из наиболее распространенных вирусных заболеваний, которое поражает людей разного возраста, но чаще заболевают дети. Заболевание сопровождается тяжелыми осложнениями, однако четкие прогностические критерии течения кори не обозначены до сих пор. Проведен анализ 239 историй болезни детей разного возраста, у которых определяли прогностическую значимость различных показателей и использовали их для оценки тяжести течения болезни. Дети были разделены на возрастные группы: до 1 года, от 1 до 3 лет, от 4 до 6 лет; от 7 до 12 лет, и от 13 до 17 лет. Выделены факторы, влияющие на тяжесть течения заболевания и частоту возникновения осложнений. Возраст до года, наличие сопутствующих заболеваний, отсутствие вакцинации являются прогностически неблагоприятными факторами течения заболевания.

**Ключевые слова:** корь, прогнозирование течения заболевания, дети разного возраста.

**Вступ.** Кір є висококонтagioзним захворюванням з повітряно-краплинним шляхом передачі. Цим захворюванням страждають люди обох статей у будь-якому віці [1, 2]. Особливістю епідеміологічного підходу до лікування кору є широке застосування вакцинації. Ряд авторів доводить, що тривалість між епідеміологічного періоду і кількість випадків в епідемії залежить від відсотку людей, охоплених вакцинацією [3, 4, 5, 6]. В теперішній час розповсюдження вакцинації кору недостатньо. В 2016 році в Україні перше щеплення від кору отримали 45 % дітей, а повторну дозу - 30 % [7]. В той же час за 40 тижнів 2018 року в Україні на кір захворіли 32,489 осіб. З них - 40,05 % дорослі, 59,05 % – діти [8].

Тривалий перебіг кору в катаральний період (перші 3 – 5 днів) спостерігаються: інтоксикація, лихоманка до 40°C, кон'юнктивіт, світлобоязнь, риніт, сухий кашель; поява на слизовій поверхні щок патогноманічних плям Філатова-Бельського-Коплика. Другий період – поява макуло-папульозної екзантеми (після 5 доби захворювання), яка поетапно поширюється з голови до кінцівок, і в подальшому пігментує. Особливою небезпечкою при захворювання на кір є наявність одного чи декількох ускладнень. Під час епідемії кору в Європі 2013 – 2014 років частіше всього зустрічались ускладнення у вигляді пневмонії, діареї, гострого енцефаліту, гепатиту, постінфекційного енцефаломієліту, що підвищило рівень госпіталізації летальних виходів [3, 8, 9 - 14]. Особливо слід підкреслити, що ускладнення характерні для хворих на кір старшого віку [8, 15].

Виходячи з того, що спостерігається зниження колективного імунітету до кору, недостатній обсяг щеплення серед дітей, наявність нових спалахів кору, актуальним стає пошук критеріїв прогнозування тяжкості перебігу кору у осіб різних вікових груп.

Виходячи з вищевикладеного, **мета роботи** — визначити прогностичні чинники тяжкості перебігу кору у дітей різного віку на підставі анамнезу особливостей клінічного процесу.

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріалом дослідження слугували дані, отримані при ретроспективному аналізі 239 історій хвороб дітей, які лікувались в Кошарському некомерційному підприємстві (КНП) «Міська клінічна інфекційна лікарня» Одеської міської ради впродовж епідемічного підйому кору у 2017 – 2018 роках. Діти надходили до лікарні на четверту – п'яту добу захворювання. Всіх дітей було розділено за віком. Серед них 68 осіб - першого року життя, від 1 до 3 років життя – 51 дитина, від 4 до 6 років – 46 дітей; від 7 до 12 років – 45 дітей та від 13 до 17 років – 29 дітей.

Діагноз кору встановлювали на підставі клініко-епідеміологічних даних. Особу увагу приділяли виявленню патогноманічних ознак кору: наявність плям Бельського-Філатова-Коплика, етапності висипу та пігментації. Підтвердження хвороби проводили лабораторним, а саме – визначення наявності IgM до вірусу кору в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу та вірусологічним методом. Всім дітям проводились загально клінічні аналізи (крові, сечі; біохімічні дослідження крові). Рентгенографічне

обстеження органів грудної клітини проводилось при підозрі на ураження легень. На проведення досліджень була отримана поінформована згода пацієнтів (батьків дітей або їхніх опікунів)

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2010» з використанням параметричних та непараметричних методів, вказанням середніх величин і стандартної помилки середнього ( $M \pm m$ ). Аналіз достовірності відмінностей проводили із застосуванням t-критерію Стьюдента, відмінність вважалась статистично значимою при значенні  $p < 0.05$ .

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналіз особливості перебігу кору у дітей різного віку визначили особливості, які були притаманні різним віковим групам. Результати цих досліджень наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика дітей з різним ступенем тяжкості перебігу кору**

Характеристика	Легкий	Середньотяжкий	Тяжкий
Вік			
До 12 місяців	2,94 ± 4,68*	67,65 ± 3,59*	29,41 ± 6,09*
1 - 3 роки	5,88 ± 6,53	70,59 ± 3,49	23,53 ± 5,67
4 - 6 роки	4,35 ± 5,65	82,61 ± 2,90	13,04 ± 4,49
7 - 12 років	2,22 ± 4,08	66,67 ± 3,62	31,11 ± 6,19*
13 - 17 роки	17,24 ± 10,48	68,97 ± 3,55	13,79 ± 4,61
Стать:			
Чоловіча	46,15 ± 13,83	55,88 ± 3,81	55,36 ± 6,64
Жіноча	53,85 ± 13,83	44,12 ± 3,81	44,64 ± 6,64
Супутні захворювання	15,38 ± 10,0	11,76 ± 2,47*	35,71 ± 6,40*
Вакцинація:			
Повна	38,46 ± 13,49*	12,35 ± 2,52	8,93 ± 3,81*
Часткова	—	1,76 ± 1,01	—
Відсутня	69,23 ± 12,8	72,35 ± 3,43*	82,14 ± 5,12*
Ускладнення	—	15,88 ± 2,80*	44,64 ± 6,64*

Примітка: \* — статистично значима різниця ( $p < 0,05$ )

Згідно з даними таблиці 1, зі збільшенням віку у хворих збільшується відсоток легкого і середньої тяжкості перебігу хвороби. особливу групу складають діти віком від 7 до 12 років. серед них збільшується відсоток осіб з тяжким перебігом захворювання і суттєво зменшується відсоток осіб з легким перебігом захворювання. Зв'язок тяжкості захворювання з віком хворого полягає в тому, що серед дітей з легкою формою кору переважають дівчата, а серед дітей з середньою і тяжкою формою – хлопчики.

Наявність супутніх захворювань в більшому ступені характерні для осіб з тяжким перебігом захворювання, як і частота ускладнень (табл. 1). Можливо супутні захворювання негативно впливають на стан імунної системи, що і обумовлює більш тяжку форму хвороби. дуже чітко визначається кореляція наявності вакцинації і тяжкості перебігу хвороби. наявність повної вакцинації має місце лише у 7,93 % хворих з тяжкою формою кору, а її відсутність – у 82,14 %. для інших форм перебігу хвороби також характерна більша доля не вакцинованих дітей.

Дані щодо частоти розповсюдження основних клінічних проявів кору у дітей з цією патологією в залежності від віку, наведено у таблиці 2.

Згідно з даними таблиці 2, - інтоксикація, лихоманка, кашель, гіперемія кон'юнктиви, висип, плями Філатова-Бельського-Коплика, одутлість обличчя майже з однаковою частотою зустрічаються в усіх вікових групах. В віковій групі від 1 до 3 років, частота наявності плям Філатова-Бельського-Коплика, інтоксикація, одутлість обличчя дещо відрізняється від інших вікових груп, що мабуть обумовлено особливостями фізіологічних процесів у дітей цієї групи. Але слід зауважити, що ці відмінності не мають

характеру принципів. Що стосується супутніх хвороб і пов'язаних з ними ускладнень, - перш за все вони спостерігались у дітей вікових груп від 1 до 3 років та від 13 до 17 років. Мабуть це пов'язано з віковим рівнем адаптаційних можливостей організму, характерних для цих «клінічних» періодів розвитку дитячого організму.

Таблиця 2

**Частота розповсюдження клінічних проявів кору у дітей різного віку**

Симптоми	Діти з кором, групи					
	Всього дітей	До 12 місяців	1 - 3 роки	4 - 6 років	7 - 12 років	13 -17 років
Інтоксикація	80,75 ± 2,55	95,59 ± 2,49*	54,90 ± 6,97*	76,09 ± 6,29	88,89 ± 4,68	86,21 ± 6,40
Лихоманка	94,56 ± 1,51	91,18 ± 3,44	94,12 ± 3,29	95,65 ± 3,01	97,78 ± 2,19	96,55 ± 3,38
Кашель	96,65 ± 1,16	94,12 ± 2,85	96,08 ± 2,72	97,83 ± 2,16	97,78 ± 2,19	100,00
Нежить	60,25 ± 3,17	89,71 ± 3,68*	58,82 ± 6,89	39,13 ± 7,19*	40,00 ± 7,30	58,62 ± 9,15
Гіперемія кон'юнктиви	49,37 ± 3,23	48,53 ± 6,06	45,10 ± 6,97	39,13 ± 7,19	51,11 ± 7,45	72,41 ± 8,29
Одутлість обличчя	34,31 ± 3,07	27,94 ± 5,44	45,10 ± 6,97	28,26 ± 6,64	26,67 ± 6,59	51,72 ± 9,28
Плями Філатова-Бельського-Коплика	33,47 ± 3,05	29,41 ± 5,53	15,69 ± 5,09	34,78 ± 7,02	46,67 ± 7,44	51,72 ± 9,28
Висип	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Ускладнення	33,89 ± 3,06	48,53 ± 6,06*	33,33 ± 6,60	28,26 ± 6,64	31,11 ± 6,90	13,79 ± 6,40
Супутні хвороби	18,41 ± 2,51	16,18 ± 4,47	13,73 ± 4,82	21,74 ± 6,08	22,22 ± 6,19	13,79 ± 6,40

Примітка: \* — статистично значима різниця ( $p < 0,05$ )

В заключній стадії свого дослідження ми визначили розповсюдженість і характер ускладнень у дітей, що перенесли кор. в різних вікових групах. результати цих досліджень наведено у таблиці 3.

Як бачимо з даних таблиці 3, розповсюдженість ускладнень дуже близька в дослідних вікових групах до 12 років. В групі від 13 до 17 років розповсюдженість ускладнень і їхня частота суттєво знижується. Особливість вікової груп від 4 до 6 років полягає в можливості виникнення уражень головного мозку (енцефаліт).

Підсумовуючи результати досліджень, можна стверджувати, що типові клінічні прояви кору не змінюються зі зміною віку хворого. В той же час тяжкість перебігу хвороби корелює з віком хворого. У дітей до 12 місяців частіша тяжка форма перебігу (29,41±6,09)% та прояви інтоксикації (95,59±2,49) %. Висип во всіх вікових групах (100 %), лихоманка (91,18 ± 3,44) %, сухий кашель (94,12 ± 2,85) %, нежить (89,71 ± 3,68) %. Тяжкість перебігу корелює з розвитком ускладнень (48,53 ± 6,06) %, переважно у вигляді пневмонії (32,40 ± 5,67) %, ( $p < 0.05$ ).

Найбільш різноманітними прояви кору були у дітей віком у групі від 1 до 3 років. Так, у більшості з них визначали лихоманку (94,12 ± 3,29) % і сухий кашель (96,08 ± 2,72) % на тлі типового висипу (100%) та, у кожної третьої дитини, ускладнення (33,33 ± 6,60) %, частіше у вигляді пневмонії (16,28 ± 5,17) % та бронхіту (18,60 ± 5,45) %.

Для дітей вікової групи від 4 до 6 років найбільш характерним був перебіг кору середньої тяжкості (82,61 ± 2,90) % з інтоксикацією (76,09 ± 6,29) %, лихоманкою (95,65 ± 3,01) %, висипом (100 %), сухим кашлем (97,83 ± 2,16) % та ознаками бронхіту (19,57 ± 5,85) %.

## Частота та структура ускладнень у дітей різних вікових груп, що хворі на кір

Ускладнення	Вік				
	До 12 місяців	1 - 3 роки	4 - 6 років	7 - 12 років	13 - 17 років
Пневмонія	32,40 ± 5,67	16,28 ± 5,17	10,87 ± 4,59	17,78 ± 5,69	10,34 ± 5,65
Бронхіт	4,40 ± 2,48	18,60 ± 5,45	19,57 ± 5,85	13,33 ± 5,07	—
Середній отит	7,30 ± 3,15	—	—	2,22 ± 2,19	—
Синусит	—	2,33 ± 2,11	—	—	—
Афтозний стоматит	1,47 ± 1,46	9,30 ± 4,07	—	2,22 ± 2,19	3,45 ± 3,38
Ентероколіт, гемоколіт	—	—	2,17 ± 2,14	—	—
Ларинготрахеїт	—	—	2,17 ± 2,14	—	—
Енцефаліт	—	—	2,17 ± 2,14	—	—

Примітка: \* — статистично значима різниця ( $p < 0,05$ )

Типовий висип (100 %), інтоксикація ( $88,89 \pm 4,68$  %), підвищення температури тіла ( $97,78 \pm 2,19$  %), ознаки кон'юнктивіту у кожної другої дитини ( $51,11 \pm 7,45$  %) та тяжкий перебіг ( $31,11 \pm 6,19$  %) характеризують кір у групі дітей віком від 7 до 12 років, ( $p < 0,05$ ).

В той же час, для дітей вікової групи від 13 до 17 років, типовими є прояви інтоксикації ( $86,21 \pm 6,40$  %), лихоманка ( $96,55 \pm 3,38$  %), висип (100 %), сухий кашель (100,00 %), гіперемія кон'юнктиви ( $72,41 \pm 8,29$  %), нежить ( $58,62 \pm 9,15$  %) та одутлість обличчя ( $51,72 \pm 9,28$  %), ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Основними чинниками ризику розвитку тяжкого перебігу кору та проявів несприятливих наслідків можна віднести вік молодше 12 місяців ( $29,41 \pm 6,09$  %), наявність супутніх захворювань ( $35,71 \pm 6,40$  %) та відсутність вакцинації ( $82,14 \pm 5,12$  %). Низький рівень охоплення вакцинацією призводить не тільки до нових спалахів інфекцій, що дає навантаження на медичну систему, але й до тяжких випадків захворювання з ризиком смерті у дітей.

**Література/References:**

1. Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. The Lancet 2022;399(10325):678-690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02004-3).
2. Green MS, Schwartz N, Peer V. Gender differences in measles incidence rates in a multi-year, pooled analysis, based on national data from seven high income countries. BMC Infect Dis. 2022;22:358. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07340-3>
3. Woudenberg T, van Binnendijk RS, Sanders EA, Wallinga J, de Melker HE, Ruijs WL, Hahné SJ. Large measles epidemic in the Netherlands, May 2013 to March 2014: changing epidemiology. Euro Surveill. 2017 Jan 19;22(3):30443. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.3.30443.
4. Іщук ІС, Стецюк ІО. Вакцинація проти кору як ефективна профілактика виникнення захворювання. Інфекційні Хвороби. 2018;3(93):57-61. DOI: 10.11603/1681-2727.2018.3.9423 [Ishchuk I.S., Stetsyuk I.O. Vaccination against measles as an effective prophylaxis of the onset of the disease. Infectious Diseases. 2018;3(93):57-61. DOI: 10.11603/1681-2727.2018.3.9423]
5. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Ayodele O, Abbasi AF, Prakash S, et al. Measles Outbreak in Unvaccinated and Partially Vaccinated Children and Adults in the United States and Canada (2018-2019): A Narrative Review of Cases. Inquiry. 2019 Jan-Dec;56:46958019894098. DOI: 10.1177/0046958019894098.
6. Vojtek I, Larson H, Plotkin S, Van Damme P. Evolving measles status and immunization policy development in six European countries. 2022;2031776. DOI: 10.1080/21645515.2022.2031776.
7. Ludvigsson JF, Loboda A. Systematic review of health and disease in Ukrainian children

highlights poor child health and challenges for those treating refugees. *Acta Paediatr.* 2022;111:1341–1353. DOI:10.1111/apa.16370.

8. Харченко Ю. П., Зарецька А. В., Питель Г. О., Ільїна—Стогнієнко В. Ю., Целух В. А. Клінічні особливості перебігу кору в дітей віком до 3 років // Український журнал. Перинатологія і Педіатрія. 2021; 4(88):78-22. DOI: 10.15574/PP.2021.88.7810 [Kharchenko YP, Zaretska AV, Pitel HO, Il'inaStohnienko VY, Tselukh VA. *Clinical features of measles in children under 3 years. Ukr J Perinatology and Pediatrics.* 2021.4(88): 7882; DOI: 10.15574/PP.2021.88.7811].

9. Mutoh Y, Kano Y, Oguri T, Kato H, Umemura T, Norizuki C, et al. Severe Measles Encephalitis and Acute Disseminated Encephalomyelitis in an Immunocompetent Japanese Young Male. *Intern Med.* 2021 Jun 15;60(12):1971-1976. DOI: 10.2169/internalmedicine.5362-20.

10. Кириєнко В. Т., Зайцев І. А., Потий В. В., Грушкевич В. В. Профілактика кори // Актуальна інфектологія. 2019; 7(2):49-51. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47284> [ V. T. Kyryenko, I. A. Zaitsev, V. V. Poty, and V. V. Hrushkevich. *Prevention of measeles. Actual infectology.* 2019; 7(2):49-51. <http://www.mif-ua.com/archive/article/47284>]

11. Rafat C, Klouche K, Ricard JD, Messika J, Roch A, Machado S. et al. Severe Measles Infection: The Spectrum of Disease in 36 Critically Ill Adult Patients. *Medicine.* 2013;92(5):257-272. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182a713c2.

12. Misin A, Antonello RM, Di Bella S, Campisciano G, Zanotta N, Giacobbe DR. et al. Measles: An Overview of a Re-Emerging Disease in Children and Immunocompromised Patients. *Microorganisms.* 2020 Feb 18;8(2):276. DOI: 10.3390/microorganisms8020276.

13. Lo Vecchio A, Krzysztofciak A, Montagnani C, Valentini P, Rossi N, Garazzino S, Complications and risk factors for severe outcome in children with measles. *Arch Dis Child.* 2020 Sep;105(9):896-899. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315290.

14. Angelo KM, Gastañaduy PA, Walker AT, Patel M, Reef S, Lee CV, Nemhauser J. Spread of Measles in Europe and Implications for US Travelers. *Pediatrics.* 2019 Jul;144(1):e20190414. DOI: 10.1542/peds.2019-0414.

15. Xiong Y, Wang D, Lin W, Tang H, Chen S, Ni J. Age-related changes in serological susceptibility patterns to measles: results from a seroepidemiological study in Dongguan, China. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(4):1097-03. doi: 10.4161/hv.27734.

Робота надійшла в редакцію 10.07.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*В. С. Страховецький, Ю. В. Страховецька*

**СУБТОТАЛЬНА ГІСТЕРЕКТОМІЯ – ДОЦІЛЬНІСТЬ  
(ПОГЛЯД ОНКОГІНЕКОЛОГА І ТАЗОВОГО ХІРУРГА)**

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна  
Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Strakhovetskyi Vitalii <https://orcid.org/0000-0002-7528-1498>

**Summary.** Strahovetsky V. S., Strahovetska Yu. V. **SUBTOTAL HYSTERECTOMY – FEASIBILITY (VIEW OF ONCOGYNECOLOGIST AND PELVIC SURGEON).** - *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; Kharkiv National Medical University.*- e-mail: [tatyana.torak@gmail.com](mailto:tatyana.torak@gmail.com). Subtotal hysterectomy or supravaginal amputation of the uterus remains one of the most common and popular interventions in operative gynecology and obstetrics for leiomyoma of the uterus, ovarian tumors, purulent process in the small pelvis and endometriosis. Based on their own experience, the authors express an opinion about the questionable expediency of supravaginal amputation of the uterus both from the standpoint of cancer prevention and the progression of genital prolapse. It has been statistically proven that the predominant volume should be panhysterectomy, and the myth about the preservation of the pelvic floor architecture and the effect of the cervix on sexual function was partly created by the gynecological community itself and a large amount of information on the Internet on this topic, which does not have strong scientific and practical confirmation. The practical experience of communication at the preoperative stage shows that adequate arguments and accessible explanations make it possible to find an understanding with patients regarding the future scope of the operation, even if the woman insists on preserving the cervix, explanations of the possible consequences of inadequate scope, usually resolve the issue in favor of extirpation of the uterus.

**Key words:** subtotal hysterectomy, prolapse, uterine ligaments, complications.

**Реферат.** Страховецький В. С., Страховецька Ю. В. **СУБТОТАЛЬНА ГІСТЕРЕКТОМІЯ – ДОЦІЛЬНІСТЬ (ПОГЛЯД ОНКОГІНЕКОЛОГА І ТАЗОВОГО ХІРУРГА).** Субтотальна гістеректомія або надпівхова ампутація матки дотепер залишається одним з найпоширеніших і найпопулярніших втручань в оперативній гінекології та акушерстві при лейоміомі матки, пухлинах яєчників, при гнійному процесі в малому тазі та ендометріозі. Грунтуючись на власному досвіді, автори висловлюють думку про сумнівну доцільність надпівхової ампутації матки як з позицій онкозастереження, так і прогресування геніталій пролапсу. Статистично доведено, що переважним обсягом має бути пангістеректомія, а міф про збереження архітектоніки тазового дна та вплив шийки матки на статеву функцію частково створений самим гінекологічним співтовариством та великою кількістю інформації в інтернеті на цю тему, що не має вагомого наукового та практичного підтвердження. Практичний досвід спілкування на доопераційному етапі свідчить, що адекватні аргументи та доступні пояснення дозволяють знайти з пацієнтками порозуміння щодо майбутнього об'єму операції, навіть якщо жінка наполягає на збереженні шийки матки, пояснення можливих наслідків неадекватного обсягу, зазвичай вирішують питання на користь екстирпації матки.

**Ключові слова:** субтотальна гістеректомія, пролапс, зв'язковий апарат матки, ускладнення.

Субтотальна гістеректомія або надпівхова ампутація матки дотепер залишається одним з найпоширеніших і найпопулярніших втручань в оперативній гінекології та акушерстві при лейоміомі матки, пухлинах яєчників, при гнійному процесі в малому тазі та ендометріозі. Даний обсяг операції виконується як з лапаротомного доступу, так і лапароскопічно [1, 2].

Лапароскопічна методика на даний час настільки уніфікована й відпрацьована, що зазвичай розмір пухлини не впливає ані на швидкість виконання операції, ані на її якість із дотриманням усіх законів абластики. У своєму арсеналі лапароскопічні хірурги мають марцелятори різних генерацій для швидкості вилучення, та ендобеги, що дозволяють працювати комфортно з досить великими пухлинами [3].

Все частіше субтотальна гістеректомія виконується у жінок вікової групи понад 50 років із трактуванням про необхідність збереження архітекτονіки тазового дна та швидкої особистої реабілітації пацієнтки (максимум через 2 тижні після лапароскопічного втручання можна поновляти статеве життя), зокрема про соціальну реабілітацію (через 2 тижні, зазвичай, пацієнтки повертаються до трудової діяльності, за 1 місяць – до занять спортом) [4].

За мету у цій роботі ми не ставили деталізацію питання збереження чи видалення придатків, резекції або екстирпації великого сальника, вважаючи що ці питання досить зрозумілі для гінекологічної спільноти. Ми також не розглядали очевидну необхідність адекватної передопераційної підготовки, зокрема кольпоцитологію та роздільне вишкрібання матки.

Хотілося б зупинитись на зв'язковому апараті матки. До підвішуючого апарату відносяться лише круглі зв'язки матки, які при субтотальній гістеректомії перетинаються (коментарі щодо можливості фіксації шийки матки до пересічених куксів згаданих зв'язок позбавлений прикладного значення, оскільки дана фіксація малоефективна). Коли ми говоримо про кардинальні зв'язки, як про фіксуєчий апарат, слід зауважити, що після відсікання тіла матки й відсутності функції підвішуючого апарату все векторне навантаження шийки матки, що залишилася, припадає саме на кардинальні зв'язки і робить їх функцію неефективною. Що до збереження крижово-маткових зв'язок після надпівхової ампутації матки, нині ставлення до них із погляду фіксації вкрай непевне. Деякими авторами крижово-маткові зв'язки розглядаються як рудиментарні сполучнотканинні тяжи без чітких точок фіксації на крижах.

Таким чином, збереження шийки матки з метою збереження архітекτονіки тазового дна та профілактики генітального пролапсу виглядає сумнівним.

Випадання кукси шийки матки є частою патологією, яка вимагає в подальшому повторних втручань. У сучасній літературі існує безліч посилань на причинно-наслідковий зв'язок субтотальної гістеректомії з виникненням пролапсу геніталій. Статистично доведено, що після трансвагінального видалення кукси шийки матки прогресування пролапсу триває у 10% жінок [5, 6].

Рак шийки матки – патологія, яка діагностується у більш молодих жінок, зокрема які не народжували, також доведено її інфекційну природу. Терапевтична лінія потребує складних хірургічних втручань, перед- та післяопераційної променевої терапії. Такі ускладнення як сечовідно-півхові нориці, міхурово-півхові нориці, прямокишково-півхові нориці, а також порушення функції тазових органів найчастіше є наслідком найскладніших втручань і променевої терапії. Якість життя пацієнтки вкрай страждає, а перспектива відновлення – не однозначна [7].

Частота раку кукси шийки матки статистично вища, а ефективність лікування згаданої патології та 5-річне виживання достовірно нижчі. Тому є цілком зрозумілі пояснення, які ґрунтуються на патогенетичних ланках раку шийки матки, варіантів його росту та поширення, ураження параметрія, парацервіксу та швидкого проростання у суміжні органи за відсутності тіла матки. Радикальність хірургічного лікування при раку кукси шийки матки сумнівна з тих самих причин.

Таким чином, з погляду онкозастереження надпівхова ампутація матки не просто сумнівна, але до певної міри небезпечна.

При ендометріозі, коли виникає необхідність видалення матки при наявному

аденоміозі в поєднанні з міомою матки або при чистому аденоміозі, виконання субтотальної гістеректомії, зазвичай, призводить до залишення вогнищ ендометріозу в культурі шийки матки та ретроцервікальному просторі, а головне - немінучості повторних втручань [8].

Виконання субтотальної гістеректомії при гнійному процесі в малому тазі в будь-якій вікових групах є, на думку багатьох авторів, необґрунтованим, враховуючи той факт, що операція виконується в ургентному порядку, найчастіше без результатів кольпоцитології, без роздільного вишкрібання порожнини матки. Тобто, сам факт залишення кукси шийки в цьому випадку з позицій онкозастереження є небезпечним, а якщо врахувати давно доведений факт висхідної інфекції - і незрозумілим (оскільки в черевній порожнині залишається вогнище інфекції у вигляді кукси шийки матки). Крім того, при гнійному процесі довгострокова перспектива виконаного обсягу хірургічного втручання для якості життя пацієнтки вкрай сумнівна. За необхідності, видалення кукси шийки матки з якоїсь причини, зазвичай, пов'язано з безліччю технічних складностей та високою ймовірністю травмування суміжних органів.

**Матеріал і методи.** Колективом клініки "Ashera" (м. Харків) у складі 6 онкогінекологів, за участю викладачів кафедри акушерства та гінекології № 1 ХНМУ, кафедри акушерства та гінекології №2 ХНМУ, а також кафедри ендоскопії та хірургії ХМАПО більш детально проаналізовані деякі неоднозначні аспекти субтотальної гістеректомії.

Протягом 2010-2015 рр. виконано та відстежені результати близько 2587 екстирпацій матки з приводу доброякісної патології матки та придатків матки лапаротомним та лапароскопічним доступами. Субтотальна гістеректомія у клініці не виконується.

За вказаний проміжок часу у клініці виконано:

- 58 трансвагінальних екстирпацій кукси шийки матки у зв'язку з її випадінням;
- 89 екстирпацій кукси шийки матки у пацієток з фібромою кукси шийки матки або доброякісними пухлинами придатків матки;
- 46 екстирпацій кукси шийки матки через виражений синдром тазового болю, у пацієток раніше оперованих з приводу аденоміозу у поєднанні з міомою матки та зовнішнім ендометріозом різного ступеня, а також при гнійних тубооваріальних пухлинах;
- 62 екстирпації кукси шийки матки 3 типу у зв'язку з раком кукси шийки матки.

Слід зауважити, що, зазвичай, перераховані вище операції виконувались з великими технічними труднощами (за винятком трансвагінальних), були тривалими в часі. Пацієнтки потребували особливої уваги як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді.

Деякі втручання вимагали розширення складу бригади за допомогою суміжних фахівців (хірургів, урологів, судинних хірургів), при цьому тривалість реабілітації пацієток подовжувалася майже 2 рази. Таким чином, виникає дійсне питання щодо доцільності доступу та необхідності об'єктивної оцінки довгострокової перспективи.

При ретроспективній оцінці проведених у клініці за вказаний термін екстирпацій матки з приводу доброякісної патології матки та придатків, ендометріозу та гнійно-запальних тубооваріальних утворень протягом наступних 5 років було зафіксовано такі ускладнення:

- розрив куполи піхви після статевого акту – у 13 (0,5%) пацієток (усі випадки у терміні до 1 року після операції);
- кровотеча з купола піхви – у 26 (1,0%) пацієток (усі випадки у терміні до 1,5 місяців після операції);
- різні варіанти генітального пролапсу, що вимагали хірургічної корекції – у 15 (0,57) пацієток (усі випадки не раніше 4 років після раніше виконаної пангістеректомії);
- казуїстичні випадки порушення статевої функції, які, ймовірно, були у пацієток і раніше - у 12 (0,46%) пацієток (слід зазначити, що у рекомендаціях після проведеної пангістеректомії пацієнткам було заборонено мати статеві акти протягом 2 місяців);
- стресове неутримання сечі – у 7 (до 0,27%) пацієток.

**Висновки.** Таким чином, можна зробити висновок про сумнівну доцільність надпівової ампутації матки як з позицій онкозастереження, так і прогресування геніталій пролапсу. Статистично доведено, що переважним обсягом має бути пангістеректомія.

Розгляд пангістеректомії як калічну операцію в порівнянні з субтотальною гістеректомією є поверховим і не дійсним.

Слід зазначити, що міф про збереження архітектоніки тазового дна та вплив шийки матки на статеву функцію частково створений самим гінекологічним співтовариством та великою кількістю інформації в інтернеті на цю тему, що не має вагомого наукового та практичного підтвердження.

Практичний досвід спілкування на доопераційному етапі свідчить, що адекватні аргументи та доступні пояснення дозволяють знайти з пацієнтками порозуміння щодо майбутнього об'єму операції, навіть якщо жінка наполягає на збереженні шийки матки, пояснення можливих наслідків неадекватного обсягу, зазвичай вирішують питання на користь екстирпації матки.

Хотілося б зазначити, що метою роботи не була дискредитація субтотальної гістеректомії як методики, проте факти змушують більш критично оцінити вищезгаданий обсяг та його негативні наслідки у кожному конкретному випадку.

#### **Література:**

1. Гоженко А. И. Теория болезни. Монография.- Одесса: Феникс, 2018.- 240 с. [*Gozhenko A. I. Theory of disease. Monograph.- Odessa: Phoenix, 2018.- 240 p.*]

2. Zhiqiang L, Bin S, Min F, Yufang L. Leiomyosarcoma of cervical stump following subtotal hysterectomy: a case report and review of literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(1):148-51

3. Deffieux X, de Rochambeau B, Chêne G, Gauthier T, Huet S, Lamblin G, Agostini A, Marcelli M, Golfier F; French College of Obstetrics and Gynecology (CNGOF). Hysterectomy for benign pathology: Guidelines for clinical practice. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015 Dec;44(10):1219-27

4. van der Meij E, Emanuel MH. Hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Womens Health (Lond).* 2016 Jan;12(1):63-9. doi: 10.2217/whe.15.87.

5. Sloth SB, Schroll JB, Settnes A, Gimbel H, Rudnicki M, Topsoe MF, Joergensen A, Nortvig H, Moeller C. Systematic review of the limited evidence for different surgical techniques at benign hysterectomy: A clinical guideline initiated by the Danish Health Authority. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Sep;216:169-177. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.012.

6. Marcelli M, Gauthier T, Chêne G, Lamblin G, Agostini A; French College of Obstetrics and Gynecology (CNGOF). How to avoid the complications associated with hysterectomy: Place of subtotal hysterectomy, prevention of venous thromboembolism risk and preoperative treatment: Guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015 Dec;44(10):1206-18. doi: 10.1016/j.jgyn.2015.09.015

7. Dewulf K, Weyns V, Lelie B, Qasim H, Meersschaert J, Devos B. Ectopic leiomyoma as a late complication of laparoscopic hysterectomy with power morcellation: a case report and review of the literature. *Acta Chir Belg.* 2020 Oct;120(5):344-348. doi: 10.1080/00015458.2019.1586396

8. Darii N, Anton E, Doroftei B, Ciobica A, Maftei R, Anton SC, Mostafa T. Iatrogenic parasitic myoma and iatrogenic adenomyoma after laparoscopic morcellation: A mini-review. *J Adv Res.* 2019 Apr 19;20:1-8. doi: 10.1016/j.jare.2019.04.004

Робота надійшла в редакцію 08.09.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

В. В. Огоренко, Л. М. Юр'єва, А. В. Шорніков, В. О. Кокашинський, Т. П. Карпова

## ЗВ'ЯЗОК КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЇДАННЯ З ТРИВОГОЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ У СТУДЕНТІВ ТЕХНІЧНОГО ЗВО ПІД ЧАС ВІЙНИ

Дніпровський державний медичний університет  
Український державний університет науки та технологій

ОГОРЕНКО Вікторія Вікторівна <https://orcid.org/0000-0003-0549-4292>  
ЮР'ЄВА Людмила Миколаївна <https://orcid.org/0000-0002-1713-1037>  
ШОРНІКОВ Андрій Володимирович <https://orcid.org/0000-0001-8196-9128>  
КОКАШИНСЬКИЙ Віктор Олександрович <https://orcid.org/0000-0002-6191-3757>

**Summary.** Ogorenko V., Yuryeva L., Shornikov A., Kokashynskiy V., Karpova T. **THE RELATIONSHIP OF COMPULSIVE OVEREATING WITH ANXIETY AND DEPRESSION IN TECHNICAL HIGH SCHOOL STUDENTS DURING THE WAR - Dnipro State Medical University; Ukrainian State University of Science and Technology; e-mail: [ogorenkov@gmail.com](mailto:ogorenkov@gmail.com).** Compulsive binge eating (BED) is an eating disorder that is a stable and aberrant type of eating characterized by excessive food consumption over a period of time, accompanied by a sense of loss of control over what is consumed and accompanied by feelings of shame or disgust. The aim of the study was to investigate indicators of KP, anxiety and depression during the military conflict in students of technical institutions of higher education. A one-time cross-sectional epidemiological study was conducted. The questionnaire included questions about complaints, CP criteria according to DSM-5. The presence of KP was also determined by the BES scale, the presence of a depressive disorder was assessed using the PHQ-9 questionnaire. The level of anxiety was determined using the GAD-7 scale. The primary sample included 30 students of technical higher education institutions with regular access to food with an average age of  $21.2 \pm 1.13$  years, most of whom were men - 67%. The prevalence of CP in this group was 16.7% (5/30) when using only CP criteria according to DSM-5 and 13.3% (4/30) when using the BES scale. Descriptive statistics on the BES, PHQ-9, and GAD-7 scales showed that the sample did not overeat ( $M=10.06 \pm 6.82$ ), had a mild level of depression ( $M=7.53 \pm 4.70$ ) on the BES scale and mild level of anxiety ( $M=5.76 \pm 4.13$ ). For all indicators, a statistically significant difference in indicators by gender was established. It was established that a mild level of depression statistically significantly increases the chance of developing CP by 13.0 times (95% CI 3.551–47.598) according to the BES scale and by 10.0 times (95% CI 2.940–34.008) according to DSM-5 criteria. At the same time, a mild level of anxiety statistically significantly increases the chances of developing CP by 8.5 times (95% CI 2.371–30.467) according to the BES scale and by 6.538 times (95% CI 1.967–21.740) according to DSM-5 criteria. The obtained data indicate the prevalence of anxiety and depression symptoms among students and their relationship with CP symptoms during severe stressful events, such as war, which is supported by other similar studies.

**Key words:** students, compulsive overeating, BES scale, DSM-5, anxiety, depression, war in Ukraine.

**Реферат.** Огоренко В. В., Юр'єва Л. М., Шорніков А. В., Кокашинський В. О., Карпова Т. П. **ЗВ'ЯЗОК КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЇДАННЯ З ТРИВОГОЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ У СТУДЕНТІВ ТЕХНІЧНОГО ЗВО ПІД ЧАС ВІЙНИ** Компульсивне переїдання (КП) – це розлад харчової поведінки, який являє собою стабільний та аберантний тип харчування, що характеризується надмірним вживанням їжі протягом

певного періоду, що супроводжується відчуттям втрати контролю над вжитим та супроводжується відчуттям сорому або відрази. Метою дослідження було дослідити показники КП, тривоги та депресії під час військового конфлікту у студентів технічних закладів вищої освіти. Було проведено одномоментне поперечне епідеміологічне дослідження. Анкета включала питання щодо скарг, критеріїв КП за DSM-5. Наявність КП також визначали за шкалою BES, наявність депресивного розладу оцінювали в використанні опитувальника PHQ-9. Рівень тривоги визначали за шкалою GAD-7. Первинна вибірка включила 30 осіб – студентів технічних вищих навчальних закладів зі звичайним доступом до їжі середнім віком  $21,2 \pm 1,13$  роки, більшість яких склали чоловіки – 67%. Поширеність КП в даній групі склала 16,7% (5/30) при використанні лише критеріїв КП за DSM-5 та 13,3% (4/30) при використанні шкали BES. Описові статистичні показники за шкалами BES, PHQ-9 та GAD-7 свідчили, що за шкалою BES вибірка не переїдала ( $M=10,06 \pm 6,82$ ), мала легкий рівень депресії ( $M=7,53 \pm 4,70$ ) та легкий рівень тривоги ( $M=5,76 \pm 4,13$ ). За всіма показниками встановлена статистично достовірна відмінність показників за статтю. Встановлено, що легкий рівень депресії статистично значимо збільшує шанс розвитку КП в 13,0 разів (95% ДІ 3,551–47,598) за шкалою BES та в 10,0 разів (95% ДІ 2,940–34,008) за критеріями DSM-5. В той же час, легкий рівень тривоги статистично значимо підвищує шанси розвитку КП в 8,5 рази (95% ДІ 2,371–30,467) за шкалою BES та в 6,538 рази (95% ДІ 1,967–21,740) за критеріями DSM-5. Отримані данні свідчать про поширеність симптомів тривоги та депресії серед студентів і їх зв'язок з симптоми КП під час сильних стресових подій, таких як війна, що підтверджується іншими схожими дослідженнями.

**Ключові слова:** студенти, компульсивне переїдання, шкала BES, DSM-5, тривога, депресія, війна в Україні.

**Вступ.** Компульсивне переїдання (КП) – це розлад харчової поведінки, який являє собою стабільний та аберрантний тип харчування, що характеризується надмірним вживанням їжі протягом певного періоду, що супроводжується відчуттям втрати контролю над вжитим та супроводжується відчуттям сорому або відрази [1].

Відомий факт, що люди з тривожними рисами особистості, підвищений рівень тривоги, чи тривожно-депресивні симптоми є тригерними факторами щодо розвитку КП.

Війна на території України є потужним стресовим фактором для всього населення, який обумовлений багатьма факторами (загроза життю, відсутність відчуття безпеки тощо). Студентська молодь знаходиться під впливом сильного стресу та виявляє середній рівень тривоги.

Тривога є нормальною адаптивною функцією, що забезпечує підготовку людини до виявлення загроз та їх подолання [3].

Дослідження проведені під час пандемії COVID-19 зафіксували, як даний стресовий фактор вплинув на підвищення рівня тривоги серед населення в Китаї та Великобританії [4]. В той же час, були проведені дослідження і в Йорданії, щодо розповсюдженості депресії та тривоги серед студентів під час пандемії, які продемонстрували більш високу (38% та 21% відповідно) поширеність цих порушень серед студентів, ніж серед населення в цілому (16% та 9%) [5]. Схожа картина спостерігалася серед студентів університетів Греції та Франції [6]. У вітчизняному дослідженні психічного стану в перші тижні війни вираженість тривоги склала (GAD-7) склала 8,0 (4,5; 12,5) балів, поширеність при точці відсічі 10 балів – 37,86 %; вираженість депресії склала (PHQ -9) 8,5 (5,0; 12,5) балів, поширеність при точці відсічі 10 балів – 42,5 % (60/140) опитаних [7].

За даними дослідження М.М. Voggiano, поширеність симптомів КП серед студентів коледжів при відсутності потужних стресових факторів (війна, пандемія) становила 13% помірного та 3% важкого ступеня. Відповідно до дослідження Stice et al., 2013, пік початку захворювання на КП припадає на вік від 18 до 20 років, що зазвичай припадає на студентський вік.

Проведене нами дослідження серед студентів-медиків під час військового конфлікту на території України продемонструвало поширеність КП за шкалою BES в 11,3%, депресії –

66,1% та тривоги – 58%.

В даній статті, ми пропонуємо дослідження поширеності симптомів КП у студентів технічних вищих навчальних закладів під час війни в Україні та його зв'язок з тривожними та депресивними симптомами в даній групі.

**Мета.** Дослідити показники КП, тривоги та депресії під час військового конфлікту у студентів технічних закладів вищої освіти.

**Методи дослідження.** Дизайн дослідження: одномоментне поперечне епідеміологічне дослідження. Критерії включення: студенти технічних вищих навчальних закладів, які надали добровільну згоду на дослідження. Критерії виключення: наявність психічних розладів до початку війни. Дослідження проводили на засадах добровільності та анонімності шляхом заповнення запропонованої анкети на платформі GoogleForms (AlphabetInc.), яка розповсюджувалася у Viber в період з 23 травня по 01 червня 2022 року, тобто через три місяці після початку війни. Анкета включала питання щодо скарг, критеріїв КП за DSM-5 [1]. Наявність КП також визначали за шкалою BES, наявність депресивного розладу оцінювали в використанні опитувальника PHQ-9 [12]. Рівень тривоги визначали за шкалою GAD-7 [13].

Статистичний аналіз проводився з використанням статистичного пакету STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., Серійний № AGAR909E415822FA).

Перевірка на нормальність розподілу кількісних показників дослідження проводилася за допомогою критерію Шапіро - Уїлка, коефіцієнт кореляції розраховувався за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена, статистична значимість відмінностей розраховувалася за допомогою критерію Мана-Уїтні. Розмір ефекту розраховувався за допомогою d Коена Статеві відмінності розраховувалися за допомогою критерію Хі-квадрат.

Бінарна змінна позитивного скринінгу на симптоми КП за BES, 0 - негативна і 1 - позитивна, була залежною змінною.

Незалежними змінними були такі демографічні фактори, як стать, рівні тривоги та депресії. Значущими вважали відмінності при статистичній значущості результату  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження.** Первинна вибірка включила 30 осіб – студентів технічних вищих навчальних закладів зі звичайним доступом до їжі середнім віком  $21,2 \pm 1,13$  роки, більшість яких склали чоловіки – 67%. Поширеність КП в даній групі склала 16,7% (5/30) при використанні лише критеріїв КП за DSM-5 та 13,3% (4/30) при використанні шкали BES. В таблиці 1 подані статево відмінності у показниках КП, розраховані за допомогою критерію Хі-квадрат, де за критеріями DSM-5 спостерігалася статистично значима різниця між чоловіками та жінками, за шкалою BES статистично значимої різниці не спостерігалася.

Таблиця 1.

**Поширеність КП залежно від методу діагностики**

	Наявність КП	Жінки	Чоловіки	p
Критерії DSM-5	Відсутнє	7	18	0,03*
	наявне	4	1	
BES	Відсутнє	9	17	0,45*
	наявне	2	2	

\* - достовірність за критерієм Хі-квадрат

Описові статистичні показники за шкалами BES, PHQ-9 та GAD-7 представлені в таблиці 2. Отримані дані свідчать, що за шкалою BES вибірка не переїдає ( $M=10,06 \pm 6,82$ ), має легкий рівень депресії ( $M=7,53 \pm 4,70$ ) та легкий рівень тривоги ( $M=5,76 \pm 4,13$ ).

Показники щодо статевої відмінності результатів дослідження за шкалами BES, PHQ-9, GAD-7 були розраховані зі допомогою критерію Манна-Уїтні та представлені в таблиці 3. За всіма показниками встановлена статистично достовірною відмінність показників за статтю. Оцінка розміру ефекту статті на досліджувані показники розраховувалася за допомогою d

Коена, встановлено, що стать має сильний ефект на досліджувані показники.

Таблиця 2.

Описові статистики шкал BES, PHQ-9, GAD-7			
	BES	PHQ-9	GAD-7
M	10,06	7,53	5,76
SD	6,82	4,70	4,13
Me	9	6,5	5
Q1-Q3	5-14	4-10	3-8
Критерій Шапіро-Уїлка	W=0,94940, p=0,01249	W=0,92649, p=0,00115	W=0,93592, p=0,00296

Таблиця 3.

Показники шкал BES, PHQ-9, GAD-7 залежно від статі							
Показник	Стать	M	SD	Me	U	p	D Коена
BES	Ч	6,05	7,79	3	157	0,02	0,68
	Ж	11,36	7,92	9			
GAD-7	Ч	4,63	3,37	4	149,5	0,05	0,83
	Ж	8,73	6,13	9			
PHQ-9	Ч	6,37	4,13	7	159	0,02	0,89
	Ж	11,27	6,53	11			

Розподіл за ступенем важкості представлений в таблиці 4. За критеріями DSM-5 КП легкої важкості виявлене у 3 (10%) осіб, помірний у 2 (7%), в той же час за критеріями BES клінічно значимий помірний рівень КП (>17 балів) виявлений у 4 (13%) осіб. За шкалою PHQ-9 легкий рівень депресії був виявлений у 10 (33%) чоловік, помірний у 4 (17%) та важкий у 5 (17%). За шкалою GAD-7 легкий рівень тривоги спостерігався у 11 (37%) чоловік, помірний у 5 (17%), важкий у 1 (3%).

Таблиця 4.

Розподіл ступеня важкості за критеріями DSM-5 та шкалами BES, PHQ-9, GAD-7				
	DSM-5, n(%)	BES, n(%)	PHQ-9, n(%)	GAD-7, n(%)
Відсутність	25 (83%)	26 (87%)	10 (33%)	13 (43%)
Легкий	3 (10%)		10 (33%)	11 (37%)
Помірний	2 (7%)	4 (13%)	5 (17%)	5 (17%)
Важкий	0 (0%)	0 (0%)	5 (17%)	1 (3%)

Розподіл ступеня важкості симптомів за статтю представлено в таблиці 5. За критеріями DSM-5 КП легкої важкості виявлене серед чоловіків у 1 (5%), серед жінок - 3 (27%), помірний серед жінок в 1 (7%). За критеріями BES клінічно значимий помірний рівень КП (>17 балів) виявлений у 2 (11%) чоловіків та 2 (18%) жінок.

Таблиця 5.

	Чоловіки				Жінки			
	DSM-5	BES, n(%)	PHQ-9, n(%)	GAD-7, n(%)	DSM-5	BES, n(%)	PHQ-9, n(%)	GAD-7, n(%)
Відсутність	18 (95%)	17 (89%)	8 (42%)	11 (58%)	7 (64%)	9 (82%)	2 (18%)	2 (18%)
Легка	1 (5%)		9 (47%)	7 (37%)	3 (27%)		1 (9%)	4 (36%)
Помірна	0 (0%)	2 (11%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (9%)	2 (18%)	4 (36%)	4 (36%)
Важка	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (36%)	1 (9%)

За шкалою PHQ-9 легкий рівень депресії був виявлений у 9 (47%) чоловіків та 1 (9%) жінок, помірний у 1 (5%) чоловіків та 4 (36%) жінок та важкий у 1 (5%) та 4 (36%) жінок

відповідно.

За шкалою GAD-7 легкий рівень тривоги спостерігався у 7 (37%) чоловіків та 4 (36%) жінок, помірний у 1 (5%) чоловіків та 4 (36%) жінок та важкий у 1 (9%) серед жінок.

Для оцінки впливу тривожних та депресивних розладів на формування компульсивного переїдання, було проведено розрахунок відношення шансів (табл. 6).

Встановлено, що легкий рівень депресії статистично значимо збільшує шанс розвитку КП в 13,0 разів (95% ДІ 3,551–47,598) за шкалою BES та в 10,0 разів (95% ДІ 2,940–34,008) за критеріями DSM-5.

В той же час, легкий рівень тривоги статистично значимо підвищує шанси розвитку КП в 8,5 рази (95% ДІ 2,371–30,467) за шкалою BES та в 6,538 рази (95% ДІ 1,967–21,740) за критеріями DSM-5.

В результаті розрахунків не встановлено, що стать статистично значимо впливає на шанс розвитку КП.

Таблиця 6.

**Відношення шансів для компульсивного переїдання за BES та DSM-5**

		PHQ $\geq$ 5	GAD $\geq$ 5	Жіноча стать
<b>BES</b>	Відношення шансів	13,000	8,500	1,889
	95% ДІ	3,551–47,598	2,371–30,467	0,227–15,737
<b>DSM-5</b>	Відношення шансів	10,000	6,538	10,286
	95% ДІ	2,940–34,008	1,967–21,740	0,972–108,811

**Обговорення результатів.** Отримані нами результати поширеності депресії і тривоги серед студентів технічних університетів під час війни на території України склали 67% та 57%, що значно перевищує поширеність даних розладів серед студентів Йорданії під час пандемії COVID-19 (38% та 21%) та вказує на значно більшу силу стресового впливу даного чинника на групу студентів.

Результати щодо поширеності КП за шкалою BES в Університеті Алабами, США склали 16% (M=10,29; SD=6,2) [8] та були наближені до отриманих нами результатів 13% (M=10,06; SD=6,82).

За дослідженнями Stice et al., 2013, пік початку захворювання на КП припадає на вік від 18 до 20 років, середній вік нашої групи склав 21,2 $\pm$ 1,13 роки, що пов'язано лише з особливостями вибірки.

Отримані результати є наближеними до результатів нашого попереднього дослідження серед студентів-медиків де були отримані наступні результати поширеності симптомів КП за шкалою BES–11,3%, депресії (PHQ-9) – 66,1% та тривоги (GAD-7) – 58%, при більшій вибірці (64 особи) та іншому статевому розподілі (79% жінки) [10]. Було встановлено, що рівень депресії вищий за 10 балів збільшує шанси КП в 7,3214 рази (95% ДІ 1,2742–42,0683), що в свою чергу є наближеним до показників нинішнього дослідження.

#### **Висновки**

1. Поширеність КП в групі студентів технічних вищих навчальних закладів під час військового конфлікту при використанні критеріїв КП за діагностичними критеріями DSM-5 склала 16,7% (5/30) та 13,3% (4/30) при використанні шкали BES. За критеріями DSM-5 спостерігалася статистично значима різниця показників між чоловіками та жінками.

2. З критеріями DSM-5 легкий рівень важкості КП виявлений у 10 % (3/30), помірний у 7% (2/30). За шкалою BES помірний рівень КП виявлений у 13%(4/30) обстежуваних.

3. Загалом вибірка мала легкий рівень тривоги та депресії, з статистично значимою різницею показників між чоловіками та жінками з сильним ефектом статті на ці показники.

4. Поширеність легкої тривоги за шкалою GAD-7 склало 37% (11/30), помірної 17% (5/30), важкої 3% (1/30).

5. Поширеність легкої депресії за шкалою PHQ-9 склало 33% (10/30), помірної 17% (5/30), важкої 17% (5/30).
6. Серед жінок були більш поширені помірні та важкі симптоми тривоги та депресії.
7. Легкий рівень тривоги та депресії статистично значимо підвищують шанс розвитку КП за критеріями BES в 8,5 та 13,0 разів, за критеріями DSM-5 в 6,538 та 10,0 разів відповідно.

#### **Конфлікт інтересів**

Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

#### **Література:**

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. 947с.
2. Шестопал, І. А., Ткаченко, Д. В., Сайко, Д. С. Дослідження стану тривоги студентської молоді в період російсько-української війни. Наукові записки Національного університету «Острозька академія». Серія «Психологія». 2022. Vol. 1, No. 15. С. 72–77.
3. Bateson, M., Brilot, B., Nettle, D. Anxiety: An Evolutionary Approach. The Canadian Journal of Psychiatry. 2011. Vol. 56, No. 12. С. 707–715.
4. Wang, C., Zhao, H. The Impact of COVID-19 on Anxiety in Chinese University Students. Frontiers in Psychology. 2020. Vol. 11. С. 1168.
5. Naser, A. Y., Dahmash, E. Z., Al-Rousan, R., и др. Mental health status of the general population, healthcare professionals, and university students during 2019 coronavirus disease outbreak in Jordan: A cross-sectional study. Brain and Behavior. 2020. Vol. 10, No. 8.
6. Elmer, T., Mepham, K., Stadtfeld, C. Students under lockdown: Comparisons of students' social networks and mental health before and during the COVID-19 crisis in Switzerland. PLOS ONE. 2020. Vol. 15, No. 7. С. e0236337.
7. Юр'єва, Л., Вишніченко, С., Шорніков, А. Аналіз феноменів тривоги та депресії у перші тижні війни: гендерно-вікові аспекти. Психосоматична медицина та загальна практика. 2022. Vol. 7, No. 1. С. e0701351.
8. Boggiano, M. M., Burgess, E. E., Turan, B., и др. Motives for eating tasty foods associated with binge-eating. Results from a student and a weight-loss seeking population. Appetite. 2014. Vol. 83. С. 160–166.
9. Stice, E., Marti, C. N., Rohde, P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. Journal of Abnormal Psychology. 2013. Vol. 122, No. 2. С. 445–457.
10. Юр'єва, Л. М., Огоренко, В. В., Шорніков, А. В., и др. Зв'язок компульсивного переїдання тривоги та депресії у студентів медиків під час військового конфлікту. Психосоматична медицина та загальна практика. 2022. Vol. 7, No. 2. С. 68–73.
11. Юр'єва, Л. М., Огоренко, В. В., Шорніков, А. В., и др. Валідація української версії шкали компульсивного переїдання. Український вісник психоневрології. 2022. Vol. 30, No. 2 (111). С. 68–73.
12. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. Journal of General Internal Medicine. 2001. Vol. 16, No. 9. С. 606–613.
13. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., и др. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. Archives of Internal Medicine. 2006. Vol. 166, No. 10. С. 1092–1097.

#### **References:**

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. 947с.
2. Shestopal, I.A., Tkachenko, D.V., Saiko, D.S. Study of the state of anxiety of student youth during the Russian-Ukrainian war. Scientific notes of the National University "Ostroh Academy". "Psychology" series. 2022. Vol. 1, No. 15. P. 72–77.

3. Bateson, M., Brilot, B., Nettle, D. Anxiety: An Evolutionary Approach. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2011. Vol. 56, No. 12. C. 707–715.
4. Wang, C., Zhao, H. The Impact of COVID-19 on Anxiety in Chinese University Students. *Frontiers in Psychology*. 2020. Vol. 11. C. 1168.
5. Naser, A. Y., Dahmash, E. Z., Al - Rousan, R., и др. Mental health status of the general population, healthcare professionals, and university students during 2019 coronavirus disease outbreak in Jordan: A cross - sectional study. *Brain and Behavior*. 2020. Vol. 10, No. 8.
6. Elmer, T., Mepham, K., Stadtfeld, C. Students under lockdown: Comparisons of students' social networks and mental health before and during the COVID-19 crisis in Switzerland. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, No. 7. C. e0236337.
7. Yuryeva, L., Vyshnichenko, S., Shornikov, A. Analysis of the phenomena of anxiety and depression in the first weeks of the war: gender-age aspects. *Psychosomatic medicine and general practice*. 2022. Vol. 7, No. 1. C. e0701351.
8. Boggiano, M. M., Burgess, E. E., Turan, B., и др. Motives for eating tasty foods associated with binge-eating. Results from a student and a weight-loss seeking population. *Appetite*. 2014. Vol. 83. C. 160–166.
9. Stice, E., Marti, C. N., Rohde, P. Prevalence, incidence, impairment, and course of the proposed DSM-5 eating disorder diagnoses in an 8-year prospective community study of young women. *Journal of Abnormal Psychology*. 2013. Vol. 122, No. 2. C. 445–457.
10. Yuryeva, L.M., Ogorenko, V.V., Shornikov, A.V., et al. The relationship between compulsive overeating, anxiety and depression in medical students during a military conflict. *Psychosomatic medicine and general practice*. 2022. Vol. 7, No. 2. C. 68–73.
11. Yuryeva, L.M., Ogorenko, V.V., Shornikov, A.V., et al. Validation of the Ukrainian version of the compulsive overeating scale. *Ukrainian Herald of Psychoneurology*. 2022. Vol. 30, No. 2 (111). C. 68–73.
12. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001. Vol. 16, No. 9. C. 606–613.
13. Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., и др. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*. 2006. Vol. 166, No. 10. C. 1092–1097.

Робота надійшла в редакцію 30.08.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Б. І. Дубецький, О. М. Макарчук

## ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ТА МОНІТОРИНГУ ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ПУПОЧНОГО КАНАТИКУ

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Дубецький Б.І. – ORCID: 0000-0002-3291-0784

Макарчук О.М. – ORCID: 0000-0002-5423-4377

**Summary.** Dubetskyi B. I., Makarchuk O. M. **DIAGNOSTIC ALGORITHM AND MONITORING OF PREGNANT WOMEN WITH UMBILICAL CORD PATHOLOGY.** - *Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: [o.makarchuk@ukr.net](mailto:o.makarchuk@ukr.net).* **The purpose:** to evaluate the predictors of umbilical cord pathology and optimize the algorithm of antenatal support of pregnancy and rational delivery. **Research materials and methods.** 120 patients with various types of umbilical cord pathology were examined. 34 pregnant women had a reduced diameter of the umbilical cord (the so-called “thin” umbilical cord), 26 patients had a pathology of vessels of the umbilical cord (a single umbilical artery), and 30 patients had an abnormal umbilical cord insertion (marginal and velamentous insertion). The control group consisted of 30 pregnant women without umbilical cord pathology. The analysis of the research map included the following parameters: social and household characteristics; obstetric and gynecological anamnesis, prospective analysis of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period and characteristics of an infant (weight and height indicators, evaluation of the general condition according to the Apgar scale, features of the course of the early neonatal period). **Research results and their discussion.** Probable risk factors for the development of umbilical cord pathology are the following ones: late reproductive age (>35 years) (OR=3,45; 95% CI:1,53–7,75, p<0,05), infertility (OR=13,79; 95% CI:1,79–106,23, p<0,05), preeclampsia (OR=3,49; 95% CI:1,22–9,95, p<0,05), prematurity (OR=6,75; 95% CI:0,86–53,10, p<0,05), change in amniotic fluid index (low amniotic fluid – (OR=3,66; 95% CI:1,02–13,11, p<0,05), fetal growth retardation syndrome (OR=4,46; 95% CI:0,56–35,86, p<0,05), pregnancy after IVF programs (OR=5,34; 95% CI:0,68–42,48, p<0,05). Perinatal outcomes in patients with umbilical cord pathology are characterized by the birth of a fetus with a low score on the Apgar scale at the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minutes (15–16.7%), asphyxia and posthypoxic encephalopathy (11–12.2%); perinatal losses were noted only in two cases in the group of women with velamentous cord insertion (2.2%). **Conclusions.** The main predictors of the development of umbilical cord pathology are late reproductive age, infertility, preeclampsia, prematurity, change in amniotic fluid index (oligohydroamnion), fetal growth retardation syndrome, pregnancy after IVF programs. The use of the improved algorithm allows not only to standardize the program of monitoring and rational delivery of women of high-risk groups, but also to improve perinatal outcomes.

**Key words:** high-risk pregnancy, umbilical cord pathology, perinatal outcomes, diagnosis and antenatal support.

**Реферат.** Дубецький Б. І., Макарчук О. М. **ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ТА МОНІТОРИНГУ ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ПУПОЧНОГО КАНАТИКУ.** **Мета дослідження:** оцінити предиктори патології пуповинного канатика та оптимізувати алгоритм антенатального супроводу вагітності та раціонального розродження. **Матеріали та методи дослідження.** Нами було обстежено 120 пацієток з різними варіантами

патології пуповинного канатика, де 34 вагітних зі зменшеним діаметром пуповини (так звана «тонка» пуповина), 26 пацієток з із патологією судин пупкового канатика (єдина артерія пуповини) та 30 пацієток з аномалією прикріплення пуповини (краєве та оболонкове прикріплення). Контрольну групу склали 30 вагітних без патології пупкового канатика плода. Аналіз розробленої карти дослідження включав наступні параметри: соціально-побутові характеристики; акушерсько-гінекологічний анамнез, проспективний аналіз перебігу даної вагітності, пологів і післяпологового періоду та характеристика немовляти (масо-зростові показники, оцінювання загального стану за шкалою Апгар, особливості перебігу раннього неонатального періоду). **Результати дослідження та їх обговорення.** Імовірними чинниками ризику патології пуповини є наступні: пізній репродуктивний вік (35 років і старше) (OR=3,45; 95% CI:1,53–7,75, p<0,05), безпліддя (OR=13,79; 95% CI:1,79–106,23, p<0,05), недоношування (OR=6,75; 95% CI:0,86–53,10, p<0,05), прееклампсія (OR=3,49; 95% CI:1,22–9,95, p<0,05), зміна індексу навколоплідних вод (маловоддя - (OR=3,66; 95% CI:1,02–13,11, p<0,05), синдром затримки розвитку плода (OR=4,46; 95% CI:0,56–35,86, p<0,05), вагітність, що наступила у програмах IVF (OR=5,34; 95% CI:0,68–42,48, p<0,05). Перинатальні наслідки у пацієток з патологією пуповинного канатика плода характеризуються народженням плода з низькою оцінкою за шкалою Апгар та 1-й та 5-й хвилині (15 - 16,7 %), асфіксії та постгіпоксичної енцефалопатії (11 - 12,2 %), перинатальні втрати відмітили тільки у двох випадках у групі з оболонковим прикріпленням пуповини - 2,2 %. **Висновки.** Основними предикторами ризику патології пуповини є пізній репродуктивний вік, безпліддя, прееклампсія, недоношування, зміна індексу навколоплідних вод (олігогідроамніон), синдром затримки розвитку плода, вагітність, що наступила у програмах IVF. Використання вдосконаленого алгоритму дозволяє не тільки стандартизувати програму моніторингу та раціонального розродження жінок груп високого ризику, але і поліпшити перинатальні результати.

**Ключові слова:** вагітність високого ризику, патологія пуповинного канатика, перинатальні наслідки, діагностика та антенатальний супровід.

**Актуальність.** Враховуючи важливі зусилля перинатальної медицини, спрямовані на оптимізацію пренатального та антенатального спостереження пацієток високого ступеню ризику, актуальним і закономірним у останнє десятиріччя напрямком став цілий ряд наукових досліджень, присвячених патології пуповини [1, 2, 3, 5, 10, 14]. Поряд із такими провідними чинниками як дистрес плода та пологова травма, важливими стресорними факторами з достатньо високим профілем ризику є порушення плацентарно-плодового кровообігу, асоційовані із патологією пуповинного канатика.

За даними різних авторів, частота розвитку патології пупкового канатика коливається від 15 % до 38 %, у 7,7–21,4 % спостережень вона є причиною виникнення асфіксії новонародженого, до 19 % випадків антенатальної загибелі плода пов'язані з пуповинним фактором, у 1,5–1,6% – постнатальної смертності [3, 5, 7, 9, 10, 18].

Як демонструють автори, у оглядах Кокранівського співтовариства зафіксовано два взаємопротилежні підходи щодо ролі патологічних станів пуповини у генезі несприятливих перинатальних наслідків, серед яких: один із них констатує, що аномалії пуповини посідають провідне місце серед причин несприятливих перинатальних наслідків; інший вказує, що більшість із різноманітних патологічних станів пуповини не призводять до порушень з боку плода [5, 7, 9, 14, 18]. Ці суперечливі ствердження слід пояснити тим, що у практичній роботі, як правило, до патології пуповинного канатика як імовірної причини негативних наслідків пологів звертають погляд тільки у випадках інтранатальних ускладнень, часто переоцінюючи або недооцінюючи її танатогенетичне значення. Досить часто основні негативні події, пов'язані із патологією пуповини, розвиваються у перинатальному періоді, сприяючи зростанню частки гострого дистресу плода у 21-65 % випадків, обумовлюючи значиму до 2,4-6,9 % долю інтранатальної та постнатальної смертності [5, 7, 10, 14, 17].

Слід також підкреслити, що у доступних нам літературних джерелах практично відсутні або є нечисленними дані щодо частоти, структури окремих форм патології

пуповини, та їх ролі у генезі перинатальної смертності та неонатальної захворюваності, що демонструє актуальність планованого наукового пошуку.

**Метою** дослідження стала оцінка предикторів патології пуповинного канатика та оптимізація алгоритму антенатального супроводу вагітності та раціонального розродження.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами було обстежено 120 пацієток з різними варіантами патології пуповинного канатика, де 34 вагітних зі зменшеним діаметром пуповини (так звана «тонка» пуповина), 27 пацієток з із патологією судин пупкового канатика (єдина артерія пуповини) та 29 пацієток з аномалією прикріплення пуповини (краєве та оболонкове прикріплення). Контрольну групу склали 30 вагітних без патології пупкового канатика плода. Аналіз розробленої карти дослідження включав наступні параметри: соціально-побутові характеристики; акушерсько-гінекологічний анамнез, проспективний аналіз перебігу даної вагітності, пологів і післяпологового періоду та характеристика немовляти (масо-зростові показники, оцінювання загального стану за шкалою Апгар, особливості перебігу раннього неонатального періоду).

Дослідження не суперечить загальноприйнятим біоетичним нормам, проведене з урахуванням відповідних принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та відповідних законів України про проведення експериментальних і клінічних досліджень [4]. Аналіз даних виконано з використанням пакету статистичних програм Statistica 7.0 (StatSoftInc., США). Зв'язок незалежних перемінних зі станом, який вивчали, представлено за відношення шансів (OR) та 95 % довірчим інтервалом (CI).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У структурі досліджуваних форм патології пуповини так звана «тонка» пуповина становила 28,3 %, єдина артерія пуповини – 22,5 %, аномалія прикріплення пуповини – 24,2 %. Середній вік жінок досліджуваних груп становив 37,4±3,6 років, першонароджуючі жінки – у більшій половині спостережень (51 – 56,7 %), безпліддя відмітили у третині спостережень (29 – 32,2 %).

Патологія пуповинного канатика асоціюється із наявністю в анамнезі серцево-судинних захворювань (32 – 35,6%), ендокринної патології (21 – 23,3 %), гестаційної анемії (22 – 24,4 %), запальних процесів органів малого тазу (26 – 28,9 %), варикозного розширення вен нижніх кінцівок та малого тазу (29 – 32,2 %), хронічних вогнищ інфекції (хронічний пієлонефрит, безсимптомна бактеріурія тощо) (31 – 34,4 %).

Аналітична оцінка клінічного перебігу вагітності та пологів у пацієток з патологією пуповинного канатика дозволила відмітити вагому частку передчасних пологів (17 - 18,9 %), олігогідроамніону (26 - 28,9 %), прееклампсії (37 - 41,1 %), антенатальної загибелі плода (4 - 4,4 %), високого рівня плацентарної дисфункції (49 - 54,4 %), розвитку дистресу плода (29 - 32,2 %) та зростання частки абдомінального розродження (27 - 30,0 %). Затримка розвитку плода (12 – 13,3 %) та репродуктивні втрати в анамнезі (15 – 16,7 %) супроводжували перебіг попередніх вагітностей у даної категорії жінок, у 14 пацієток (15,6 %) вагітність наступила у програмах IVF.

Перинатальні наслідки у пацієток з патологією пуповинного канатика плода характеризуються народженням плода з низькою оцінкою за шкалою Апгар та 1-й та 5-й хвилині (15 - 16,7 %), асфіксії та постгіпоксичної енцефалопатії (11 - 12,2 %), перинатальні втрати відмітили тільки у двох випадках у групі з оболонковим прикріпленням пуповини – 2,2 %.

Отримані результати, представлені на рисунку 1, дозволили нам оптимізувати діагностичний алгоритм та програму моніторингу вагітності і раціонального розродження жінок з різною патологією пупкового канатика.

Статистичні обрахунки імовірних чинників ризику патології пуповини дозволили представити наступні результати: пізній репродуктивний вік (35 років і старше) (OR=3,45; 95% CI:1,53–7,75, p<0,05), безпліддя (OR=13,79; 95% CI:1,79–106,23, p<0,05), недоношування (OR=6,75; 95% CI:0,86–53,10, p<0,05), прееклампсія (OR=3,49; 95% CI:1,22–9,95, p<0,05), зміна індексу навколоплідних вод (маловоддя - (OR=3,66; 95% CI:1,02–13,11, p<0,05), синдром затримки розвитку плода (OR=4,46; 95% CI:0,56–35,86, p<0,05), вагітність, що наступила у програмах IVF (OR=5,34; 95% CI:0,68–42,48, p<0,05).

Використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє поліпшити перинатальні

результати розродження жінок груп високого ризику.

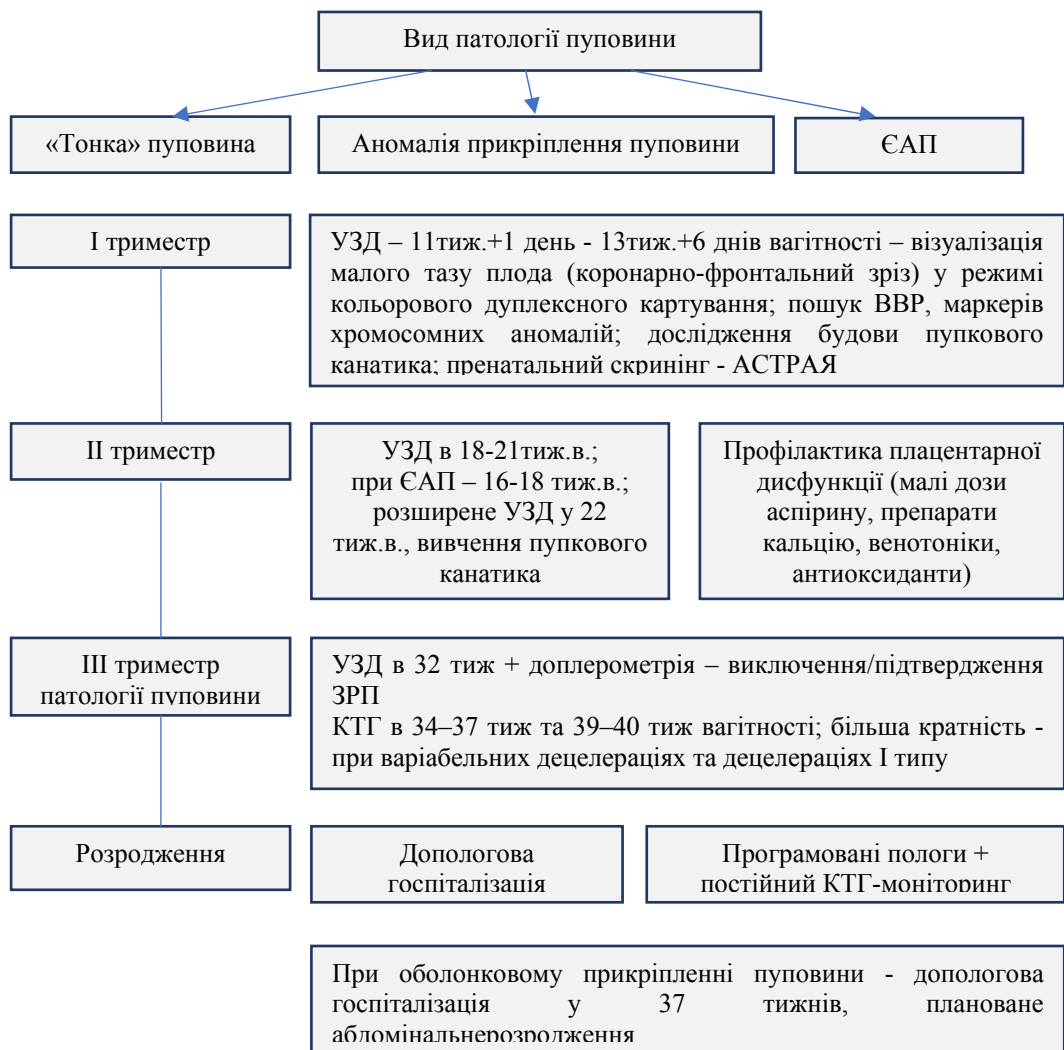


Рис. 1. Діагностичний алгоритм та програма моніторингу вагітності і раціонального розродження жінок з різною патологією пупкового канатика

Дискусія. Обвиття пуповини навколо шиї чи тулуба є досить частим станом, супроводжує до 14-20 % вагітностей, проте не викликає стурбованості і лікарів первинної ланки, хоча непередбачуваність та некерованість даної причини перинатальних ускладнень, як правило, зберігається внаслідок механічного здавлення, оклюзії судин або зменшення діаметру їх просвіту [1, 2, 3, 5, 15].

У наукових джерелах інформації вказано, що діаметр пуповини (у нормі від 13 до 20 мм) залежить від обсягу вартового студня, зменшення якого не тільки погіршує трофіку пупкових судин, але і знижує внутрішньоутробні амортизаційні адаптаційні механізми. Автори відмічають сильний асоціативний зв'язок діаметру пуповини із масою плаценти та вагою новонародженого [5, 6, 8, 9]. Також доведено зв'язок із олігогідроамніоном, дистресом плода, затримкою розвитку плода, а також перинатальною смертністю та захворюваністю [5, 6, 10]. Тоді, як збільшення діаметру пуповини може бути внаслідок набряку, полігідроамніону, цукрового діабету або водянки плода, як специфічної ознаки цих станів [5, 6].

Якщо говорити про варіанти прикріплення пуповини, то найбільше клінічне значення

мають краєве та оболонкове прикріплення, як у наукових джерелах інформації відносять до бластопатій з відстроченим ефектом або результатом порушень імплантації, коли вказані ознаки ранньої плацентраної дисфункції часто супроводжують пізні варіанти її клінічної реалізації [5, 8, 13]. У 7 % випадків рееструють краєве прикріплення пуповини, в 1% випадків — оболонкове [5, 8, 13].

За результатами опублікованих рандомізованих досліджень простежують асоціативний зв'язок оболонкового прикріплення пуповини зі зростанням частки мимовільних викиднів, передчасних пологів, антенатальної загибелі плоду, дистресу плоду, і, частково, вродженої патології [5, 8, 9, 13, 17]. Не слід відкидати той факт, що дані варіанти прикріплення пуповини частот супроводжують затримку розвитку плоду, асфіксію у пологах, де предикторами можуть виступати нікотинова залежність у вагітних, пізній репродуктивний вік, цукровий діабет, багатоплідна вагітність, окремі вроджені вади розвитку плоду (атрезія стравоходу, spina bifida, розщеплення піднебіння, трисомія 21 хромосою), а також вагітність у програмах IVF [8, 9, 10, 12].

У останні роки особливу зацікавленість викликає така характеристичний маркер як звивистість (спіралізація) пуповини, що довгий час не було об'єктом уваги фахівців. Встановлено частіше ліву направленість спіралей пуповини (79 % випадків), рідше – праву (16,4 %) або двоспрямовану (4,6 %), припускаючи, що дана характеристика є результатом рухливої активності плоду [6, 7, 11, 15], тоді як відсутність витків може свідчити про зниження його активності.

Слід підкреслити, що, як гіпозвивистість, так і гіперзвивистість (в умовах пре- або постнатальної верифікації) асоційовані з несприятливими перинатальними наслідками [6, 9, 10, 15, 17], асоціюється з трисомією, передчасними пологами, антенатальною загибеллю плоду, зростанням інтранатальних ускладнень і оперативних розроджень, низькою оцінкою за шкалою Апгар, часто поєднується із оболонковим прикріпленням пуповини та єдиною артерією пуповини [8, 10]. Аномальна звивистість пуповини є також основою тромбозів судин хоріальної пластинки, тромбозів вени пуповини, стенозу пуповини [5, 8], також вірогідність аномальної звивистості підвищують прееклампсія та цукровий діабет.

До переліку судинних аномалій пуповини відносять єдину артерію пуповини або збільшення кількості артерій (6,2 %), артеріовенозний шунт, аневризми вени або артерії [5, 15]. Ще один варіант – спонтанний тромбоз із повною оклюзією однієї із артерій у поєднанні із некрозом судинної стінки є клініко-патолого-анатомічною знахідкою у 38 % випадків при тяжкому ступені затримки розвитку плоду, у 25 % - при антенатальній його загибелі, у 82 % спостережень поєднується із іншими аномаліями пуповини (гіперзвивистість, елонгація, краєве або оболонкове прикріплення), а також тромботично-васкулопатією, андоваскулітом артерій ворсин хоріону тощо [5, 16]. Вказана патологія може лежати в основі порушень серцевого ритму плоду у терміні 33-40 тижнів вагітності.

Отже, наведені дані аналізу наукових джерел інформації демонструють широкий спектр патології пуповинного канатика та його зв'язок із імовірними негативними перинатальними наслідками. Але чіткого діагностичного алгоритму та алгоритму супроводу таких вагітних і їх розродження у практичних настановах немає.

**Висновки.** Основними предикторами ризику патології пуповини є пізній репродуктивний вік, безпліддя, прееклампсія, недоношування, зміна індексу навколоплідних вод (олігогідроамніон), синдром затримки розвитку плоду, вагітність, що наступила у програмах IVF.

Використання вдосконаленого алгоритму дозволяє не тільки стандартизувати програму моніторингу та раціонального розродження жінок груп високого ризику, але і поліпшити перинатальні результати.

#### **Література:**

1. Бойко В. И., Иконописцева Н. А., Никитина И. Н., Яблуновская В. Ю. Тактика ведения беременности и родов при различной патологии пуповины: учеб. Пособие, Сумы: Сумский государственный университет, 2015, 50 с.

2. Бойко В. І., Яблунівська В. Ю. Тактика ведення вагітності та пологів при патології пупкового канатика. *HEALTH OF WOMAN*, 2015; 4(100):75–77; doi 10.15574/HW.2015.100.75
3. Гагаев Ч. Г. Патология пуповины. Под ред. проф. В. Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011, 96 с.
4. Мінцер О. П. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині. Оброблення клінічних та експериментальних даних. К.: Вища шк., 2014; 5: 3–8.
5. Назаренко Л. Г. Актуальне уявлення щодо ролі патології пуповини у перинатальній медицині (Клінічна лекція). *Здоров'я жінки*, 2018; 10 (136):10–14.
6. Damasceno EB, deLima PP. Wharton's jelly absence: a possible cause of still birth. *Autops Case Rep.*,2013; 3(4):43-47. doi: 10.4322/acr.2013.038. PMID: 28584806; PMCID: PMC5453660.
7. Gyllencreutz Erika, Hulthén VarliIngela, Pelle G. Lindqvist, Holzmann Malin. Variable deceleration features and intrapartum fetal academia. – The role of deceleration area. *European J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2021; 267:192–197.
8. Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, et al. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta - analysis. *Syst Rev*; 2017; 6: 242.
9. Hayes DJL, Warland J, Parast MM, Bendon RW, Hasegawa J, Banks J, et al. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15(9): e0239630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239630>
10. Hammad IA, Blue NR, Allshouse AA et al. Umbilical Cord Abnormalities and Still Birth. *NICHD Stillbirth Collaborative Research Network Group. Obstet Gynecol.* 2020; 135 (3): 644–652.
11. Lu J, Jiang J, Zhou Y, Chen Q. Prediction of non – reassuring fetal status and umbilical artery acidosis by the maternal characteristic and ultrasound prior to induction of labor. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):489. doi: 10.1186/s12884-021-03972-6. PMID: 34229662; PMCID: PMC8261974.
12. Massalska D. Maternal complications in molecularly confirmed diandric and digynic triploid pregnancies: single institution experience and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*: 2020; 7.
13. Matsuzaki S., Kimura T. Vasaprevia. *N Engl J Med*, 2019; 380: 274.
14. Ruiters L, Kok N, Limpens J. Et al. Incidence of and risk indicators for vasaprevia: a systematic review. *BJOG*; 2016; 123: 1278–1287
15. Stabile G, Carlucci S, DeBonis L, Sorrentino F, Nappi L, Ricci G. Umbilical Cord Knots: Is the Number Related to Fetal Risk? *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):703. doi: 10.3390/medicina58060703. PMID: 35743964; PMCID: PMC9229958.
16. Vasa Rohitkumar, Dimitrov Roger, Patel Shivani. Nuchal cord at delivery and perinatal outcomes: Single-center retrospective study, with emphasis on fetal acid-base balance. *Pediatrics & Neonatology*. 2018. 59: 439-437.
17. Weiner E., Fainstein N., Bar J., Kovo M. The role of the umbilical cord in the genesis of non-reassuring fetal heart rate leading to emergent cesarean sections. *American J Obstetrics & Gynecology*,2015; 212:134.
18. WHO. (2021). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL:<https://icd.who.int/browse11/l—m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f714000734>.

### References.

1. Boiko VI, Ikonopistseva NA, Nikitina IN, Yablunovskaya VYu. Tactics of management of pregnancy and childbirth with various umbilical cord pathologies: textbook. Sumy State University. 2015;50.
2. Boiko VI, Yablunovska VYu. Tactics of management of pregnancy and childbirth in the case of umbilical cord pathology. *Health of Women*. 2015;4(100):75–77; doi 10.15574/HW.2015.100.75

3. Gagaev Ch G. Umbilical cord pathology. Edited by Prof. V. E. Radzinsky. M.GEOTAR-Media. 2011;96.
4. Mintser OP. Information technologies in healthcare and practical medicine. Processing of clinical and experimental data. K. Higher School. 2014;5:3–8.
5. Nazarenko LH. Current understanding of the role of umbilical cord pathology in perinatal medicine (Clinical lecture). Women's Health. 2018;10 (136):10–14.
6. Damasceno EB, deLima PP. Wharton's jelly absence: a possible cause of still birth. Autops Case Rep. 2013;3(4):43-47. doi: 10.4322/acr.2013.038. PMID: 28584806; PMCID: PMC5453660.
7. Gyllencreutz Erika, Hulthén VarliIngela, Pelle G. Lindqvist, Holzmann Malin. Variable deceleration features and intrapartum fetal acidemia – The role of deceleration area. Europ Jf Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021;267:192–197.
8. Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, et al. Abnormal placental cord in sertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2017;6:242.
9. Hayes DJL, Warland J, Parast MM, Bendon RW, Hasegawa J, Banks J, et al. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2020; 5(9). e0239630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239630>
10. Hammad IA, Blue NR, Allshouse AA et al. Umbilical Cord Abnormalities and Still Birth. NICHD Still birth Collaborative Research Network Group. Obstet Gynecol. 2020;135(3):644–652.
11. Lu J, Jiang J, Zhou Y, Chen Q. Prediction of non-reassuring fetal status and umbilical artery acidosis by the maternal characteristic and ultrasound prior to induction of labor. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):489. doi: 10.1186/s12884-021-03972-6. PMID: 34229662; PMCID: PMC8261974.
12. Massalska D. Maternal complications in molecular lyconfir meddiandric and digynictriploid pregnancies: single institution experience and literature review. Archives Gynecology and Obstetrics. 2020;7.
13. Matsuzaki S and Kimura T. Vasaprevia. N Engl J Med. 2019;380:274.
14. Ruiters L, Kok N, Limpens J, et al. Incidence of and risk indicators for vasapraevia: a systematic review. BJOG. 2016;123:1278–1287.
15. Stabile G, Carlucci S, DeBonis L, Sorrentino F, Nappi L, Ricci G. Umbilical Cord Knots: Is the Number Related to Fetal Risk? Medicina (Kaunas). 2022;58(6):703. doi: 10.3390/medicina58060703. PMID: 35743964; PMCID: PMC9229958.
16. Vasa Rohitkumar, Dimitrov Roger, Patel Shivani. Nuchal cord at delivery and perinatal outcomes: Single-center retrospective study, with emphasis on fetal acid – base balance. Pediatrics & Neonatology. 2018;59:439-437.
17. Weiner E., Fainstein N., Bar J., Kovo M. The role of the umbilical cord in the genesis of non-reassuring fetal heart ratelead in to emergent cesarean sections. American J Obstetrics & Gynecology, 2015; 212:134.
18. WHO. (2021). ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. [URL:https://icd.who.int/browse11/l1—m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f714000734](https://icd.who.int/browse11/l1—m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f714000734).

Робота надійшла в редакцію 22.08.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

О. О. Приймак, Н. І. Генік

## МІСЦЕ БАКТЕРІОФАГОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАЛЬНІЙ ПРОГРАМІ КОРЕКЦІЇ ПАРАМЕТРІВ МІКРОЕКОСИСТЕМИ СЛИЗОВОЇ ПІХВИ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ

Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України

Приймак Ольга Олегівна - ORCID: [0000-0002-0425-3182](https://orcid.org/0000-0002-0425-3182)

Генік Наталія Іванівна - ORCID: [0000-0001-5755-7537](https://orcid.org/0000-0001-5755-7537)

**Summary.** Pryimak O. O., Henyk N. I. **THE ROLE OF BACTERIOPHAGE THERAPY IN TREATMENT PROGRAM FOR THE CORRECTION OF THE PARAMETERS OF THE VAGINAL MICROECOSYSTEM IN RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS.** - *Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; e-mail: [o\\_makarchuk@ukr.net](mailto:o_makarchuk@ukr.net)*. **The aim** - to develop an optimized program for the treatment of recurrent bacterial vaginosis and prevention of relapses in overweight patients; to evaluate effectiveness of the methods offered. **Materials and methods.** A comprehensive study of 60 women of reproductive age with clinical and laboratory manifestations of BV was carried out; 34 women were overweight and obese (group I), 26 patients had BV manifestations and a normal BMI (group II). Bacterioscopic, cytological, bacteriological methods, pH-metry, amine test, "Femoflor-56" method of assessing the biocenosis of urogenital tract in real time, colposcopy were performed. It was offered to supplement standard therapeutic regimens with bacteriophage therapy and hepatoprotectors. To evaluate the effectiveness the main group and the group of comparison were formed. Statistica 6.1 application programs were used for statistical processing. **Results and discussion.** Restoration of normobiocenosis up to 12 months of observation in patients of the comparison group was noted in 11 cases (36.7%) against 23 (76.7%) in the main group ( $p < 0.05$ ), and in obese patients – in 15 cases (88.2 %). Recurrences of BV in the comparison group were observed in 19 women (63.3%) within 6 months; after 12 months – in 28 patients (93.3%), while in the main group the number of recurrences was significantly lower (by 3.7 times, ( $p < 0.05$ ) when combining therapy with phages and hepatoprotectors, accounting for only 7 cases (23.3%) exceptionally in obese women. **Conclusions.** A comparative analysis of two approved therapeutic schemes for the correction of microbiocenosis indicates positive dynamics of clinical symptoms, regardless of the treatment program, however, the normalization of the parameters of the urinary microbiota and a lower percentage of relapses demonstrate a complex use of antibacterial agents and therapeutic phages as sufficiently high in terms of its effectiveness and alternative in approaches. The effectiveness of the complex approach to the therapy of recurrent bacterial vaginosis in women of reproductive age with excess body weight and obesity was 88.2%.

**Key words:** microbiota of the vaginal mucosa, obesity, bacteriophage therapy, correction of microbiocenosis.

**Реферат.** Приймак О. О., Генік Н. І. **МІСЦЕ БАКТЕРІОФАГОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАЛЬНІЙ ПРОГРАМІ КОРЕКЦІЇ ПАРАМЕТРІВ МІКРОЕКОСИСТЕМИ СЛИЗОВОЇ ПІХВИ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗІ, Мета роботи:** розробити оптимізовані програми лікування рецидивуючих бактеріальних вагінозів (БВ) та профілактики рецидивів у пацієток з надмірною масою тіла з оцінкою їх ефективності. **Матеріали та методи.** Нами було проведено комплексне дослідження 60

пацієнок репродуктивного віку із клінічними та лабораторними проявами БВ, із них - 34 особи із надлишковою масою тіла та ожирінням (перша група) та 26 пацієнок з проявами БВ та нормальним індексом маси тіла (ІМТ) (друга група). Використовували бактеріоскопічний, цитологічний, бактеріологічний методи, рН-метрію, аміний тест, метод оцінки біоценозу урогенітального тракту у реальному часі «Фемофлор», кольпоскопію. Запропоновано доповнити стандартні терапевтичні схеми бактеріофаготерапією та гепатопротекторами. Для оцінки ефективності сформовано дві групи – основну та групу порівняння. Статистична обробка проведена з використанням прикладних програм Statistica 6.1. **Результати дослідження та їх обговорення.** Відновлення нормобіоценозу до 12 місяців спостереження у пацієнок групи порівняння встановлено у 11 спостереженнях (36,7 %) проти 23 (76,7 %) у основній групі ( $p < 0,05$ ), а у пацієнок з ожирінням – у 15 випадках (88,2 %). Рецидиви БВ у групі порівняння відмітили до 6 місяців у 19 жінок (63,3 %), через 12 місяців – у 28 (93,3 %), тоді як у основній групі число випадків рецидивування було значимо меншим (у 3,7 рази, ( $p < 0,05$ ) при поєднанні терапії із фагами та гепатопротекторами, складаючи тільки 7 випадків (23,3 %), причому у жінок з ожирінням. **Висновки.** Порівняльний аналіз двох апробованих терапевтичних схем корекції мікробіоценозу вказує на наявність позитивної динаміки клінічної симптоматики, незалежно від лікувальної програми, проте нормалізація параметрів мікробіоти слизової урогенітального тракту та нижчий відсоток рецидивів демонструє комплексне застосування антибактеріальних середників та лікувальних фагів, як достатньо високий з позицій її ефективності та альтернативи у підходах. Ефективність комплексного підходу до терапії рецидивуючого бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням становила 88,2 % випадків.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, мікробіота слизової піхви, ожиріння, бактеріофаготерапія, корекція мікробіоценозу.

**Актуальність.** Необхідність вивчення та лікування бактеріально-вірусних мікстинфекцій нижніх відділів репродуктивного тракту, перш за все рецидивуючого бактеріального вагінозу (БВ), обумовлена їх значимим поширенням, резистентністю до лікування, розвитком побічних реакцій, тривалим та стійким перебігом та хронізацією процесу [3, 8]. БВ у структурі бактеріальних інфекцій слизової піхви – найбільш поширене захворювання у гінекологічній практиці, частка якого коливається від 30 до 80 % [7, 8], за даними окремих літературних джерел – діагноз ставиться кожній третій жінці репродуктивного віку [11]. Клінічний стан характеризується симптомокомплексом, де домінуючим є посилення секреторної функції і зміна характеристик білей. Етіологічним чинником є асоціація різноманітних інфектів, у основному, неспорують анаеробів, представників індигої мікрофлори організму, при цьому БВ виявляють у 80–87 % жінок із патологічними вагінальними виділеннями [16]. Часто поява патологічних виділень буває пов'язаною із поєднання кількох станів – БВ, вульвовагінального кандидозу (ВВК) та аеробного вагініту [1], де крім інфекційних агентів, у патогенезі бере участь гормональний дисбаланс та дисметаболічні зміни. Науковими дослідженнями встановлено залежність зміни вагінальної флори у фолікулярну фазу, перші 14 днів менструального циклу, коли рівень естрогену високий, а у жінок з ановуляторними циклами, з хронічним аномальним рівнем естрогенів і прогестерону ризик БВ зростає у рази [2, 6].

У останні роки зросло число провокуючих чинників, серед яких високий інфекційний індекс захворювань, що передаються статевим шляхом, безконтрольність, доступність та широке безпідставне використання антибіотиків, ряд екзогенних та ендогенних факторів (використання пероральних контрацептивів, цитостатиків, метаболічні чинники, порушення особистої гігієни, відсутність сексуальної культури, тощо), що приводить до порушення мікроекосистеми піхви та сприяє розвитку хронізації і рецидивів захворювання [4, 6, 14].

Незважаючи на публікації результатів численних наукових досліджень, невиясненими залишаються питання патогенезу урогенітального інфікування органів малого тазу, а більшість теорій підтверджують відсутність єдиної думки щодо механізмів зростання частоти їх розвитку [2, 15, 16]. Багато повідомлень торкаються питання впливу

імунних механізмів, характеристики яких залежать від ряду факторів, що забезпечують стабільність нормальної мікрофлори піхви. До вказаного переліку чинників належать стан мікробіоти кишечника та метаболічні порушення (інсулінорезистентність, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпотиреоз, цукровий діабет тощо) [1, 3, 6].

Без сумніву, що надмірна маса тіла та ожиріння негативно впливають на мікробіоценоз піхви. Нерегулярні менструальні цикли, гіперпластичні процеси ендометрію часто є супутниками високого індексу маси тіла (ІМТ), поєднуючись із дисбактеріозом кишечника, що заставляє розглядати дисбіоз як прояв системного дисметаболічного та дисбіотичного процесу, який охоплює не тільки мікробіоту репродуктивного тракту, але і ендогенну мікрофлору у різних системах організму [1, 3, 4].

Однак роботи, присвячені зміні нормоценозу піхви в жінок репродуктивного віку із надмірною масою тіла та ожирінням, нечисленні і суперечливі, а пошуки підходів до формування лікувальних програм зберігають свою актуальність.

**Мета роботи:** розробити оптимізовані програми лікування рецидивуючих бактеріальних вагінозів у пацієнок з надмірною масою тіла та оцінити її ефективність.

**Матеріали та методи.** Нами було проведено комплексне дослідження 60 пацієнок репродуктивного віку із клінічними та лабораторними проявами БВ. Із них - 34 осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням (перша група), де у 20 жінок виявили надлишкову масу тіла, у 14 осіб діагностовано ожиріння різного ступеню вираженості. У другу групу увійшли 26 пацієнок з проявами БВ на нормальному ІМТ. Контрольну групу склали 30 умовно здорових пацієнок з нормальним ІМТ. Вік обстежених жінок першої групи дещо різнився з переважанням старшої вікової категорії ( $37,9 \pm 5,6$  років), у другій групі -  $29,4 \pm 3,2$  роки, групи були репрезентативні за соціальним статусом, структурою гінекологічних захворювань, кількістю пологів, особливостями використання контрацептивних засобів. Критерії включення: репродуктивний вік, наявність інформованої згоди на проведення дослідження, верифіковані лабораторні та клінічні маркери БВ, більше одного епізоду верифікації даного клінічного стану. Критерії виключення були наступні: наявність пухлинних утворів репродуктивних органів, що вимагали оперативного лікування, CIN III, синдром полікістозних яєчників, ендокринопатії – гіпотиреоз та цукровий діабет, злоякісні захворювання будь-якої локалізації, тяжка декомпенсована соматична патологія. Використовували УЗД, бактеріоскопічний, цитологічний, бактеріологічний методи, рН-метрія, амінний тест, метод дослідження стану біоценозу урогенітального тракту у реальному часі «Фемофлор», кольпоскопію. Результати визначення стану біоценозу піхви оцінювали відповідно до існуючих критеріїв: нормоценоз, коли частка нормофлори становить 80-100% щодо загальної бактеріальної маси, кількість *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.* - менше  $10^4$  КУО/мл, а грибів роду *Candida* - менше  $10^3$  КУО/м; дисбіоз помірний (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні частки лактобактерій до 20-80% за рахунок збільшення кількості анаеробів та/або аеробів і дисбіоз виражений (аеробний, анаеробний або змішаний) при зменшенні долі лактобактерій до 20% і менше, і збільшенні долі умовно-патогенних мікроорганізмів до 80-100%.

Нами запропоновано комплексний підхід до лікувальної програми у жінок репродуктивного віку з надмірною масою і ожирінням та рецидивуючим бактеріальним вагінозом.

На першому етапі лікування було застосовано вживання 500 мг метронідазолу двічі на день перорально 7 днів з послідовним прийманням по 2г метронідазолу та 150мг флуконазолу 1 раз на місяць протягом 6 місяців. Місцево застосовували комплексний антисептичний препарат, до складу якого входить гексамідин діізотіонат 100мг, 20% розчин хлоргексидину біглюконату – 100мг, хлоркрезолу 300мг на ніч протягом 10 днів.

Наступний етап передбачав застосування бактеріофаготерапії – (інтестіфаг бактеріофаг полівалентний за схемою: перорально 20,0 мл препарату 2 рази на день і одночасно вагінально у тампонах по 10,0-20,0 мл 2 рази на день (на 60 хвилин), тривалість терапії 10 днів).

Для профілактики рецидиву застосовували місцево супозиторії, що містять суміш молочнокислих бактерій (*Lactobacillus crispatus* -  $4 \cdot 10^9$  КОЕ/г (CFU/g), *Lactobacillus jensenii* -  $2,6 \cdot 10^9$  КОЕ/г (CFU/g), *Lactobacillus gasseri* -  $2,6 \cdot 10^9$  КОЕ/г (CFU/g) - 0,12 г (г) та молочна

кислота – 20 mg (mg) 5 днів щоденно на ніч, після чого двічі на тиждень протягом 5 місяців.

Сучасні наукові дані свідчать про наявність причинно-наслідкових зв'язків між метаболічними розладами, захворюванням шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарних шляхів, ожирінням та дисбалансом локальних факторів захисту імунної системи і порушеннями мікробіоценозу у різних біотопах [14, 17]. Тому нами вважалося доцільним застосування препаратів гепатопротекторної та антиоксидантної дії позитивним впливом на метаболічні та енергетичні процеси, функціональний стан печінки та кишечника, судинного, у тому числі й мікроциркуляторного русла, що обумовило використання аргініну глутамату 250 мг 2 рази на добу курсом 20 днів. На даному етапі дизайн дослідження передбачав формування двох груп: основна група - 30 пацієнок з рецидивуючим БВ, де були застосовані стандартні підходи до корекції мікробіоти сизової піхви, та 30 жінок з рецидивуючим БВ, які отримувала оптимізовану програму лікувально-реабілітаційних заходів. Ефективність терапії оцінювали протягом 12 місяців моніторингу. Статистична обробка проведена з використанням прикладних програм Statistica 6.1.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Етіологічні аспекти вагінальної інфекції характеризуються широким спектром збудників та їх коливаннями як у кількісному, так і у якісному відношенні. На долю умово-патогенної флори приходилося 76,7 % (23) проти 53,3 % (16) у випадку нормального ІМТ. Структура мікробних інфектів у першій групі була наступною: стафілококи - 35,3 %; кишечна паличка – 23,5 %; протей – 14,7 %; клебсієла – 11,8 %, синегнійна паличка – 2,9 %. В першій групі поєднання БВ та ВВК було виявлено у 18 (52,9 %) проти 30,8 % - у другій групі (p<0,05).

Згідно наших результатів у пацієнок з надмірною вагою та ожирінням частота стійких рецидивів БВ (більше двох рецидивів за рік) була у 2,6 рази більшою, особливо у жінок віком 36 років і старше (OR– 2,4; 0,95 %; CI = 0,55-10,381, p<0,05).

Оцінка ефективності попередніх лікувальних програм продемонструвала наступне: у 68,3 % (41) випадків системно та місцево був застосований метронідазол, кліндаміцин – у 43,3 % (26) пацієнок, інтравагінальні суппозиторії комбінованого складу – у 86,7 % (52) жінок, місцеві антисептичні препарати – у 51,7 % (31) пацієнок, пробіотики системного та місцевого впливу використані у 78,3 % (47) спостережень (рисунок 1). Тривалість терапії становила 21±7 днів.

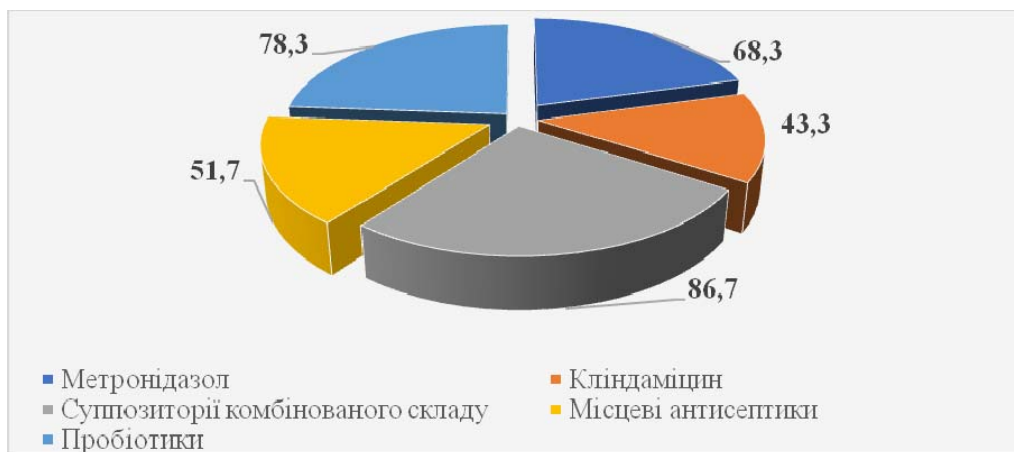


Рис. 1. Лікувальні середники, використані у терапевтичних програмах, у досліджуваних групах, %, n=60.

Аналіз клінічного матеріалу продемонстрував у обох досліджуваних групах зменшення скарг, що відносяться до секреторної функції, негативних суб'єктивних відчуттів та порушення зі сторони шлунково-кишкового тракту та інших систем організму.

Критеріями ефективності фаготерапії стало зниження мікробного обсіменіння вагінального секрету умовно патогенними мікроорганізмами з  $10^{8-10}$  КУО/мл до  $10^{3-4}$  КУО/мл протягом 7 днів моніторингу у 26 пацієнок (86,7 %) основної групи, тоді як у

групі порівняння позитивний ефект було отримано тільки на 12 день моніторингу у 16 осіб (53,3 %), що дозволило припустити вагомий позитивний вплив фаготерапії у порівнянні із стандартними підходами щодо ступеню зниження обсіменіння вагінального секрету.

Нормалізація вмісту мікрофлори полімікробного характеру (у т.ч. факультативні та облигатні анаероби) у пацієток з надмірною масою тіла та ожирінням моніторили через 14 днів після завершення лікування. Отримані результати продемонстрували, що зниження мікробного обсіменіння у даної категорії пацієток відмітили у групі порівняння у 8 із 17 осіб (41,2 %), тоді як у основній групі даний параметр був вищим у 1,9 рази (13 осіб – 76,5 %) ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1.

**Порівняльна оцінка клінічної ефективності запропонованих лікувальних програм у пацієток з ожирінням,  $n=34$ ,%.**

Лікувальні програми	Відновлення мікробіоценозу	Побічні прояви	Частота рецидивів	
			6 місяців	12 місяців
Стандартна терапія, $n=17$	7 – 41,2 %	5 – 29,4 %	9–52,9 %	12–70,6 %
Стандартна терапія + бактеріофаги, $n=17$	13 – 76,5 %*	2 – 11,8 %	2–11,8 %*	7–41,2 %*

*Примітка:* \* різниця достовірна відносно групи порівняння,  $p < 0,05$ .

Порівняльна характеристика ефективності запропонованої терапії проводилася з врахуванням даних клінічного та мікробіологічного обстеження через 6 та 12 місяців моніторингу (або при зверненні пацієтки з подібними скаргами) характеризувалася відновленням нормобіоценозу та низькою долею рецидивів у основній групі. Відновлення нормобіоценозу до 12 місяців спостереження у пацієток групи порівняння встановлено у 11 спостереженнях (36,7 %) проти 23 (76,7 %) у основній групі ( $p < 0,05$ ), а у пацієток з ожирінням – у 15 випадках (88,2 %).

Рецидиви БВ у групі порівняння відмітили до 6 місяців у 19 жінок (63,3 %), через 12 місяців – у 28 (93,3 %), тоді як у основній групі число випадків рецидивування було значимо меншим (у 3,7 рази, ( $p < 0,05$ ) при поєднанні терапії із фагами та гепатопротекторами, складаючи тільки 7 випадків (23,3 %), причому у жінок з ожирінням.

Таким чином, ефективність комплексного підходу до терапії рецидивного бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням становила 88,9 % випадків.

Дискусія. Провокуючими факторами рецидиву БВ можуть бути запальні захворювання сечовидного тракту, надмірна маса тіла, дисбіоз кишечника, захворювань жовчовивідних шляхів, інсулінорезистентність та цукровий діабет, гельмінтози, виразкова хвороба шлунку та кишківника, варикозна хвороба вен малого тазу, хронічна артеріальна гіпертензія, а також шкідливі умови праці, тривале використання внутрішньоматкових контрацептивів та застосування комбінованих оральних контрацептивів, наявність хронічної персистуючої інфекції в організмі [1, 3, 4, 8, 15, 16].

Не слід відкидати той факт, що власне жирова тканина володіє певними регуляторними властивостями багатьох фізіологічних функцій організму, перш за все, як потужний ендокринний орган, який секретує цілий спектр життєво важливих біологічних речовин, котрі здатні індукувати чи підтримувати дисбіотичні порушення [1, 3]. Аналіз літературних повідомлень ще раз дав підтвердження відомому факту, що за наявності ожиріння існує підвищений ризик розвитку інфекційних процесів [3, 13]. Наукові і експериментальні дослідження демонструють не тільки зростання частки бактеріального вагінозу у таких пацієток у 3,5 рази, але і зміну чисельності та видового складу мікроорганізмів у біотопі слизової піхви [7, 8, 12]. Адаптивні або необоротні зміни у різних ланках мікроекологічної системи організму призводять не тільки до дефіциту лактобактерій, але і до маніфестації клінічних проявів дисбактеріозу кишечника (у 50–55% жінок, які страждають на бактеріальний вагіноз) [2–6]. Автори вказують на єдиний механізм дисбіотичних процесів в організмі з домінуючим проявом у генітальній та травній системах [12, 16].

Підходи до лікування патологічних виділень, не зважаючи на значиме число

наукових публікацій, зберігають свою несистематизованість та суперечливість. Експертна рада Європейського керівництва з лікування вагінальних виділень (2018) (IUSTI/BOO3) рекомендує 5–7-добовий курс місцевого або перорального метронідазолу, або 7 - добовий курс інтравагінального кліндаміцину як першу лінію терапії неускладненого БВ [11]. Нерідко антибактеріальна терапія приводить до зниження колонізаційної резистентності вагінального біотопу та чутливості до антибіотиків, а також до пригнічення лактобацил. Деякі наукові публікації рекомендують системне застосування кліндаміцину, проте є вказівки на ускладнення діареєю, а при місцевому – до повної елімінації лактобактерій [16]. Це сприяє ініціації та посиленню загальних процесів дисбактеріозу (рецидиву) і підтримує лужне середовище.

Враховуючи особливості формування та забезпечення захисту слизової від інфекційних патогенів, перед науковцями постає питання застосування середників, що створюють передумови для пригнічення розмноження та елімінації інфекційних агентів, а також позитивного впливу на склад нормальної мікрофлори. Перспективним напрямком у удосконаленні підходів до профілактики та лікування вагінальних інфекцій стало використання бактеріофагів, які можуть впливати на резистентні до антибіотиків штами бактерій [5, 9]. Доцільність їх застосування полягає у підвищенні ефективності в комплексі з етіотропною терапією, нетоксичність, бактеріофаги не викликають дисбактеріозу та побічних реакцій [10, 13]. БВ, як полімікробний вагінальний синдром потребує антимікробної терапії, у той же час антибіотикотерапія не є виключно методом лікування інфекцій статевого тракту. Застосування бактеріофагів можливе і у вигляді монотерапії (місцево або перорально), а також у поєднанні із іншими антибактеріальними середниками та імунопрепаратами [5, 9, 10, 13].

**Висновки.** Як продемонстрував огляд літературних джерел, дисбіотичні порушення слизової репродуктивного тракту залишаються найпоширенішими клінічними станами у структурі гінекологічної патології, і на сьогодні відсутні прийнятні науковою спільнотою єдині патогенетичні погляди щодо взаємозв'язку регуляторних механізмів макроорганізму та інфекційних чинників у жінок репродуктивного віку у випадку метаболічних порушень гомеостазу, що, очевидно, зберігає передумови для резистентності до терапії, також остаточно не визначені підходи до лікування, критерії виживності та превентивні заходи рецидивування [3, 6, 10, 12].

Порівняльний аналіз двох апробованих терапевтичних схем корекції мікробіоценозу у пацієнтки з рецидивуючим БВ вказує на наявність позитивної динаміки клінічної симптоматики, незалежно від лікувальної програми, проте нормалізація параметрів мікробіоти слизової уrogenітального тракту та нижчий відсоток рецидивів демонструє комплексне застосування антибактеріальних середників та лікувальних фагів, що вказує на достатньо високу їх ефективність як альтернативного підходу.

Перспективним залишається використання бактеріофагів у акушерсько-гінекологічній практиці у випадку уrogenітальної інфекції, особливо при виділенні із піхвового секрету полірезистентних штамів мікроорганізмів.

#### Література:

1. Ananieva MM. Etiological and pathogenetic aspects of nonspecific bacterial vaginosis. *Zaporozhye Medical Journal*. 2018; 20.3 (108): 34-37.
2. Гаспарян КА. Бактеріальний вагіноз та вульвовагінальний кандидоз у жінок репродуктивного віку з надлишковою масою тіла та ожирінням (огляд літератури). *Український журнал Перинатології і Педіатрії*. 2021; 3(87):70 -76.
3. Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;3:21-31. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258
4. Кондратюк ВК, Гаспарян КА, Кондратюк КО, Дзись НП, Коблош НД. Комплексний підхід до терапії та профілактики рецидивів бактеріального вагінозу у жінок репродуктивного віку з надмірною масою тіла та ожирінням. *Здоров'я жінки*. 2020;5-6(151-152):89-92.

5. Оріщак І, Макарчук О. Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієток з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та прекоцепційної підготовки. 2022; 27:2(2):47-60. DOI: [10.52705/2788-6190-2022-02-8](https://doi.org/10.52705/2788-6190-2022-02-8)
6. Перепанова ТС, Меринов ДС, Казаченко АВ, Хазан ПЛ, Малова ЮА. Бактериофаготерапія урологічної інфекції. Урологія. 2020;5:106–114 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.5.106-11>
7. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *CellHost Microbe*. 2018;23(2):159–168. doi: [10.1016/j.chom.2018.01.013](https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013).
8. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019;136:103696. doi: [10.1016/j.micpath.2019.103696](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103696).
9. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020 Jan 28;19(1):5. doi: [10.1186/s12941-020-0347-4](https://doi.org/10.1186/s12941-020-0347-4)
10. Maciejewska B, Olszak T, Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Mar;102(6):2563-2581. doi: [10.1007/s00253-018-8811-1](https://doi.org/10.1007/s00253-018-8811-1).
11. Rohde C, Wittmann J, Kutter E. Bacteriophages: A Therapy Concept against Multi-Drug-Resistant Bacteria. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018 Nov/Dec;19(8):737-744. doi: [10.1089/sur.2018.184](https://doi.org/10.1089/sur.2018.184)
12. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018; 29 (13): 1258–1272. doi: [10.1177/0956462418785451](https://doi.org/10.1177/0956462418785451)
13. Tsimaris P, Giannouli A, Tzouma C, Athanasopoulos N, Creatsas G, Deligeoroglou E. Alleviation of vulvovaginitis symptoms: can probiotics lead the treatment plan? *Benef Microbes*. 2019 Dec 9;10(8):867-872. doi: [10.3920/BM2019.0048](https://doi.org/10.3920/BM2019.0048).
14. Xiao B, Wu C, Song W, Niu X, Qin N, Liu Z, Xu Q. Association Analysis on Recurrence of Bacterial Vaginosis Revealed Microbes and Clinical Variables Important for Treatment Outcome. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Jun 11;9:189. doi: [10.3389/fcimb.2019.00189](https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00189).
15. Vazquez F, Fernandez Blazquez A, Garcia B. Vaginosis. *Vaginal microbiota. Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37 (9): 592–601. English, Spanish. doi: [10.1016/j.eimc.2018.11.009](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.11.009). Epub 2018 Dec 26. PMID: 30594321.
16. WHO. Sexually Transmitted and Other Reproductive Tract Infections. 2020. RL: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9241592656/en/>.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted Infections Treatment Guidelines. 2021.

#### References:

1. Ananieva MM. Etiological and pathogenetic aspects of nonspecific bacterial vaginosis. *Zaporozhye Medical Journal*.2018; 20.3 (108): 34-37.
2. Hasparian KA. Bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in overweight and obese women of reproductive age (literature review). *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*; 2021; 3(87): 70-76.
3. Klymniuk SI., Mykhailyshyn HI., Malanchuk LM. Microbiological features of bacterial vaginosis in women of different age categories and ways of their microbiological correction. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2019; 3: 21-31. DOI [10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258)
4. Kondratiuk VK, Hasparian KA, Kondratiuk KO, Dzys NP, Koblosh ND. A comprehensive approach to therapy and prevention of recurrences of bacterial vaginosis in overweight and obese women of reproductive age. *Health of Women*. 2020;5-6 (151-152):89-92.

5. Nosenko OM. A modern view of cervicovaginal dysbiosis caused by the combination of bacterial vaginosis, associated bacteria and yeast-like fungi of the genus *Candida* (literature review and own data). *Health of Women*, 2020; 7(153): 74-83; doi 10.15574/HW.2020.153.74
6. Ogorodnik AA, Davydova YuV. Efficacy of itraconazole in preconception prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Perinatology and Pediatrics*. 2017; 2 (70): 74–78].
7. Pandei SA. Combination of candidal vulvovaginitis and bacterial vaginosis: optimization of diagnosis and treatment in women of reproductive age. *Women's Reproductive Health*. 2020. No. 3. P. 32–35.
8. Perepanova TS, Merinov DS, Kazachenko AV, Khazan PL, Malova YuA. Bacteriophage therapy of urological infection. *Urology*. 2020;5:106–114 Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.5.106-11>
9. Alyautdina OS, Esina EV. Immunological Methods for Treatment of Vulvovaginal Infections in the Preconception Period. *J Med Life*. 2019; 12 (4): 368–373. doi: 10.25122/jml2019-0068. PMID: 32025255; PMCID: PMC6993294
10. Anahtar MN, Gootenberg DB, Mitchell CM, Kwon DS. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *CellHost Microbe*. 2018; 23 (2): 159–168. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.013. PMID: 29447695.
11. Champer M, Wong AM, Champer J, Brito IL, Messer PW, Hou JY, Wright JD. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. *BJOG*. 2018; 125 (3): 309–315. doi: 10.1111/14710528.14631. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28278350
12. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis. A brief synopsis of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2020; 245: 143–148
13. Gianluca Quaranta, Maurizio Sanguinetti, Luca Masucci Fecal Microbiota Transplantation: A Potential Tool for Treatment of Human Female Reproductive Tract Diseases *Front Immunol*. 2019; 10: 2653
14. Giovanini AF, Lobas A, Reisdorfer G. Bacterial Vaginosis and Desquamative Inflammatory Vaginitis. *N. Engl J Med*. 2019; 380: 1088–1089. doi: 10.1056/NEJMc1900134
15. Gupta S, Kakkar V, Bhushan I. Crosstalk between Vaginal Microbiome and Female Health: A review. *Microb Pathog*. 2019; 136: 103696. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103696. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449855
16. Kalia N, Singh J, Kaur M. (2020, Jan 28). Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann ClinMicrobiolAntimicrob*. 19 (1): 5. doi: 10.1186/s1294102003474. PMID: 31992328; PMCID: PMC6986042
17. Maciejewska B., Olszak T., Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102: 2563–2581.

Робота надійшла в редакцію 25.08.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

<sup>1</sup>О. М. Носенко, <sup>2</sup>Ф. О. Ханча

**СТАТУС ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ВІТАМІНУ D У ВАГІТНИХ ПІЗЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет;  
<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет, Кропивницький

Ханча Ф. А. (Khancha F. A/O) ORCID: 0000 – 0001 – 6368 – 7885

**Summary.** O. M. Nosenko, F. O. Khancha. **STATUS OF THE ENDOCRINE SYSTEM OF VITAMIN D IN PREGNANT WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE WITH PREGNANCY INDUCED IN CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES.** - *Odessa National Medical University; Donetsk National Medical University; e-mail: [nosenko.olena@gmail.com](mailto:nosenko.olena@gmail.com).* Most of the world's population has a high prevalence of vitamin D deficiency (VD) at every stage of life, particularly during and after pregnancy. Both the production and metabolism of vitamin D change with age. In women with infertility, there are changes in the VD endocrine system. **Purpose:** to assess the status of the VD endocrine system in pregnant women of advanced reproductive age with pregnancy induced in assisted reproductive technologies (ART) programs. **Material and methods:** 197 women with cured infertility in ART programs were under observation, including 139 people of advanced reproductive age of group I and 58 of active reproductive age of group II. The control group consisted of 57 women of late reproductive age with pregnancy after a natural conception. Peripheral blood levels of total, free, and bioavailable 25(OH)D, VD-binding protein (VDBP), and albumin were measured. **Results:** The overall mean serum 25(OH)D level was decreased in all groups, but did not differ statistically between groups. VDBP levels were lower and free and bioavailable 25(OH)D were higher in pregnant women with induced pregnancy compared to those in pregnant women after natural conception. Older maternal age correlated with lower VDBP ( $r=-0.32$ ,  $p<0.01$ ) and higher concentrations of free and bioavailable 25(OH)D ( $r=0.31$ ,  $p<0.05$  and  $r=0.35$ ,  $p<0.05$ , respectively). Only albumin was a predictor of VDBP level ( $\beta$ -factor = 0.32;  $p<0.01$ ). **Conclusions:** the status of the VD endocrine system in pregnant women of late reproductive age with pregnancy induced in ART programs is characterized by a decrease in VDBP, an increase in free and bioavailable 25(OH)D. Components of the endocrine system of vitamin D provide alternative and new opportunities to improve understanding of the functions of vitamin D during pregnancy and optimize the course and consequences of pregnancy.

**Key words:** infertility, assisted reproductive technologies, advanced reproductive age, pregnancy, vitamin D, vitamin D endocrine system, vitamin D binding protein, free and bioavailable vitamin D, albumin.

**Реферат.** Носенко О. М., Ханча Ф. О. **СТАТУС ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ВІТАМІНУ D У ВАГІТНИХ ПІЗЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ.** У більшості населення світу відзначається висока поширеність дефіциту вітаміну D (VD) на кожному етапі життя, зокрема під час і після вагітності. Як вироблення, так і метаболізм вітаміну D змінюються з віком. У жінок з безпліддям існують зміни в ендокринній системі VD. **Мета дослідження:** оцінка статусу ендокринної системи VD у

вагітних пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). **Матеріал та методи:** Під спостереженням знаходилося 197 жінок з вилікуваним безпліддям у програмах ДРТ, серед яких 139 осіб пізнього репродуктивного віку групи I та 58 активного репродуктивного віку групи II. Контрольною групою були 57 жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природної концепції. Вимірювали рівень в периферичній крові загального, вільного та біодоступного 25(OH)D, протеїну, який зв'язує VD (VDBP), альбуміну. **Результати:** Загальний середній рівень 25(OH)D в сироватці крові був знижений у всіх групах, але статистично не відрізнявся між групами. Рівні VDBP були нижчі, а вільного та біодоступного 25(OH)D вищі у вагітних з індукованою вагітністю порівняно з такими у вагітних після природного зачаття. Більш старший вік матері корелював з нижчим VDBP ( $r=-0,32$ ,  $p<0,01$ ) і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25(OH)D ( $r = 0,31$ ,  $p<0,05$  та  $r = 0,35$ ,  $p<0,05$  відповідно). Тільки альбумін був предиктором рівня VDBP ( $\beta$ -коефіцієнт =  $0,32$ ;  $p<0,01$ ). **Висновки:** статус ендокринної системи VD у вагітних пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах ДРТ, відрізняється зниженням VDBP, підвищенням вільного та біодоступного 25(OH)D. Компоненти ендокринної системи вітаміну D забезпечують альтернативні та нові можливості для покращення розуміння функцій вітаміну D під час вагітності та потенційної оптимізації перебігу та наслідків вагітності.

**Ключові слова:** безпліддя, допоміжні репродуктивні технології, пізній репродуктивний вік, вагітність, вітамін D, ендокринна система вітаміну D, протеїн, який зв'язує вітамін D, вільний та біодоступний вітамін D, альбумін.

**Реферат.** Носенко Е. Н., Ханча Ф. А. **СТАТУС ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ВИТАМИНА D У БЕРЕМЕННЫХ ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С БЕРЕМЕННОСТЬЮ, ИНДУЦИРОВАННОЙ В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.** У большинства населения мира отмечается высокая распространенность дефицита витамина D (VD) на каждом этапе жизни, в частности, во время и после беременности. Как выработка, так и метаболизм витамина D изменяются с возрастом. У женщин с бесплодием существуют изменения в эндокринной системе VD. **Цель исследования:** оценка статуса эндокринной системы VD у беременных позднего репродуктивного возраста с беременностью, индуцированной в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). **Материал и методы:** под наблюдением находились 197 женщин с вылеченным бесплодием в программах ВРТ, среди которых 139 человек позднего репродуктивного возраста группы I и 58 активного репродуктивного возраста группы II. Контрольной группой было 57 женщин позднего репродуктивного возраста с беременностью после естественной концепции. Измеряли уровень в периферической крови общего, свободного и биодоступного 25(OH)D, протеина, связывающего VD (VDBP), альбумина. **Результаты:** Общий средний уровень 25(OH)D в сыворотке крови был понижен во всех группах, но статистически не отличался между группами. Уровни VDBP были ниже, а свободного и биодоступного 25(OH)D выше у беременных с индуцированной беременностью по сравнению с таковыми у беременных после естественного зачатия. Более старший возраст матери коррелировал с более низким уровнем VDBP ( $r=-0,32$ ,  $p<0,01$ ) и более высокими концентрациями свободного и биодоступного 25(OH)D ( $r = 0,31$ ,  $p<0,05$  и  $r = 0,35$ ,  $p<0,05$  соответственно). Только альбумин был предиктором уровня VDBP ( $\beta$ -коэффициент =  $0,32$ ;  $p<0,01$ ). **Выводы:** статус эндокринной системы VD у беременных позднего репродуктивного возраста с беременностью, индуцированной в программах ВРТ, отличается снижением VDBP, повышением свободного и биодоступного 25(OH)D. Компоненты эндокринной системы витамина D обеспечивают альтернативные и новые возможности для улучшения понимания функций витамина D во время беременности и оптимизации течения и последствий беременности.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, поздний репродуктивный возраст, беременность, витамин D, эндокринная система витамина D, протеин, связывающий витамин D, свободный и биодоступный витамин D, альбумин.

Вагітність створює природну фізіологічну проблему для матері, оскільки багато систем і функцій людського організму потребують адаптації до цього унікального, але зрештою тимчасового середовища. Однією з таких систем є ендокринна система вітаміну D (VD) з множинними діями у різних областях тіла [3, 39].

VD є жиророзчинним стероїдним гормоном, який необхідний для виробництва статевих гормонів, естрадіолу та прогестерону. VD з'єднується зі своїм рецептором, а потім активує молекулярні шляхи у клітинах чи тканинах. Рецептор VD є в яєчниках, матці, ендометрії та плаценті людини. Експерименти показали, що VD може підтримувати децидуалізацію ендометрія та регуляторні фактори для експресії деяких генів, таких як, наприклад, гени гомеобоксу-10 (HOXA10), і що він важливий для розвитку матки та ендометрія, імплантації ембріона [4, 37].

Метаболізм матері зазнає суттєвих змін під час вагітності, щоб забезпечити оптимальне внутрішньоутробне середовище для плода [22, 35]. Ці адаптації включають також унікальні зміни в гомеостазі VD, призначені для задоволення підвищених потреб у накопиченні мінералів кістками плода та підвищення системної та місцевої толерантності матері до алоантигенів батька та плода [16]. VD регулює клітинне диференціювання та апоптоз і може захищати розвиток скелета плода, забезпечуючи при цьому антимікробний захист та імунотолерантність на межі материнсько-плодової оболонки, тобто в децидуальній оболонці матки [12, 17]. Сама матка експресує рецептор VD (VDR), а імунна система матки має вирішальне значення для успішної імплантації та продовження вагітності [17]. Материнський 25-гідроксिवітамін D (25(OH)D) являє собою основне джерело VD для плода, при цьому концентрація 25(OH)D у пуповинній крові в середньому на 25% нижче, ніж у матері [2, 3]. Дефіцит VD пов'язаний з різними репродуктивними проблемами, такими як преєклампсія, резистентність до інсуліну та гестаційний діабет, передчасні пологи. Крім того, дефіцит VD у вагітних, ймовірно, збільшує ризик кесаревого розтину через зниження сили м'язів тазу і може спровокувати більш тривалі та складніші пологи [37].

Дефіцит VD у матері може призвести до матково-плацентарної дисфункції з негативними наслідками для плода, включаючи низьку масу тіла плода при народженні, в подальшому дитячу астму та порушення психомоторного та когнітивного розвитку [3, 4, 39], порушення розвитку нервової системи та рак у пізнішому віці [11, 38].

У більшості населення світу відзначається висока поширеність дефіциту VD на кожному етапі життя, зокрема у світі поширеність гіповітамінозу VD висока під час і після вагітності, що є особливо актуальною проблемою охорони здоров'я [37].

У метааналізі J.K.Y. Ko et al. (2022) повідомляється про високу поширеність дефіциту VD серед жінок, які проходять лікування методом допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ); з цих жінок у 33,7% було зареєстровано дефіцит VD, у 38,5% – як недостатність і лише у 27,8% – достатній рівень [1]. Поперечне дослідження A. Paffoni et al. (2012) показало, що недостатність VD негативно впливає на показники успішної клінічної вагітності у жінок, які перенесли ДРТ [31].

У метааналіз J. Chu (2018) [28] було включено 11 досліджень жінок з безпліддям (n = 2455), яким була проведена ІКСІ/ЕКЗ з вимірюванням кальцифедіолу (25(OH)D) у плазмі та фолікулярній рідині. Ті жінки, у яких 25(OH)D >30 нг/мл, мали вищу клінічну частоту настання вагітності [ВШ 1,46 (95% ДІ 1,05–2,02)] та більше шансів на вагітність з живонародженими [ВШ 1,33 (95% ДІ 1,08–1,65)]. Відмінностей у кількості абортів між цими групами не виявлено. Автори припускають, що такі результати можна пояснити дією VD на ендометрій, що сприяє імплантації [28].

В інших попередніх метааналізах, які включали меншу кількість досліджень, не спостерігалось відмінностей у частоті клінічної вагітності після процедури ДРТ у жінок з безпліддям, які мають дефіцит 25(OH)D, порівняно з жінками з достатнім рівнем VD [24, 27].

Загальний 25(OH)D сироватковий є найбільш широко використовуваним біохімічним маркером для визначення статусу VD. Тим не менш, ведуться серйозні суперечки щодо того, чи це найбільш підходяща міра для відображення біологічних функцій VD і чи може вільний або біодоступний 25(OH)D бути більш точним показником статусу VD [5, 33].

Вільний, або незв'язаний, 25(OH)D складає менш, ніж 1% загального 25(OH)D у сироватці, у той час як біодоступний 25(OH)D, який включає комбінацію вільного і пов'язаного з альбуміном 25(OH)D, становить приблизно 10-15% від загальної кількості 25(OH)D [10]. Гіпотеза вільного гормону має на увазі, що тільки незв'язаний VD фізіологічно активний і здатний надавати біологічну дію і, отже, може бути точнішим показником функціонального статусу вітаміну D [47, 49]. Справді, загальна концентрація 25(OH)D часто корелює з вільним 25(OH)D, крім таких станів, як вагітність, коли концентрація білків-носіїв сама зазнає значних змін [5, 33].

**Метою** проведеного дослідження стала оцінка статусу ендокринної системи вітаміну D у вагітних пізнього репродуктивного віку з вагітністю, індукованою у програмах допоміжних репродуктивних технологій.

#### **Матеріал та методи**

Проведене дослідження схвалено біоетичним комітетом Одеського національного медичного університету та виконувалось протягом 2020-2022 років, на базі ТОВ «Надія-Одеса» м. Одеси та КНП «Пологовий дім № 7» Одеської міської ради. Під спостереженням знаходилося 197 жінок з вилікуванням безпліддя у програмах ДРТ, серед яких 139 пізнього репродуктивного віку групи I та 58 активного репродуктивного віку групи II.

Усіх жінок було обстежено відповідно до існуючих стандартів та нормативів МОЗ України під час ведення вагітності.

Безплідні пацієнтки в цьому дослідженні проходили лікування в одному центрі репродукції, піддавалися програмі ДРТ з антагоністами ГнРГ та проведенню інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїду в ооцит. Оскільки пацієнти намагалися зачати дитину, з метою прекоцепційної підготовки отримували вітамінно-мінеральні комплекси протягом 3 місяців з 15 мкг VD (600 МО). Жодна пацієнтка не приймала додаткових добавок вітаміну D.

Контрольною фертильною групою були 57 жінок пізнього репродуктивного віку з вагітністю після природної концепції. Контрольна група мала підтвердження нормальної функції щитовидної залози, печінки та нирок, що визначалося анамнезом, фізичним оглядом та тестами функції щитовидної залози, повною метаболічною панеллю та повним метаболічною панеллю.

У обстежених жінок визначали рівень 25(OH)D у венозній крові методом імуноферментного аналізу за допомогою тест систем та аналізатора EUROIMMUN (Німеччина), протеїну, який зв'язує VD (VDBP) - за допомогою тест систем ALPCO (США) згідно з інструкціями фірм-виробників. Оцінювали результати визначення 25-(OH)D за рекомендаціями Міжнародного товариства ендокринологів [15]: нормальний вміст VD – 30-100 нг/мл (76-250 нмоль/мл) 25(OH)D, недостатність VD – вміст 25(OH)D 21-29 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефіцит VD – вміст 25(OH)D менше від 20 нг/мл (менше від 50 нмоль/л). Вільний та біодоступний 25(OH)D розраховували з використанням рівнянь, описаних A. Vermeulen et al. [26].

Нормальним референсним діапазоном рівнів VDBP, вважали 300-600 мкг/мл відповідно опублікованим дослідженням [32]. Рівень альбуміну периферичної крові визначали колориметричним методом за допомогою аналізатора і тест-систем Cobas 6000; Roche Diagnostics (Швейцарія).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою програми Microsoft Excel 2020. Кількісні змінні описані за допомогою середнього значення (M), похибки стандартного відхилення (SE), а їх порівняння з використанням t-критерію Стьюдента. Використовували східчасту регресію та кореляційний аналіз для визначення взаємозв'язків між досліджуваними показниками. Значення  $p < 0,05$  вважалися статистично значущими.

#### **Результати та їх обговорення**

Середній вік вагітних групи I склав  $38,01 \pm 0,21$  років ( $p_{II} < 0,01$ ,  $p_{K} > 0,05$ ), групи II –  $30,14 \pm 0,39$  років ( $p_{K} < 0,01$ ), групи K –  $38,39 \pm 0,36$  років.

Розподіл жінок у групах за індексом маси тіла вірогідно не відрізнявся. У групі I індекс маси тіла дорівнював  $24,60 \pm 0,41$  кг/м<sup>2</sup>, у групі II –  $24,45 \pm 0,72$  кг/м<sup>2</sup>, у групі K  $24,69 \pm 0,61$  кг/м<sup>2</sup>.

Тривалість безпліддя у групі I склала у групі I  $8,22 \pm 0,42$  років, у групі II –  $5,02 \pm 0,25$

( $p < 0,01$ ). Безпліддя було первинним у групі I у 55,40 % (77) випадках, у групі II – у 62,07 % (36) ( $p > 0,05$ ), вторинним – відповідно у 44,60 % (62) і у 37,93 % (22) ( $p > 0,05$ ). У групі К 57,89 % (33) жінок раніше не планували вагітність, 42,11 % (24) мали вагітності.

Усі досліджувані групи були гомогенними за середньою кількістю вагітностей в анамнезі (група I –  $0,75 \pm 0,10$ , група II –  $0,62 \pm 0,13$ , група К –  $0,68 \pm 0,13$ ). Групи I і II не мали вірогідних відмінностей за середньою кількістю пологів в анамнезі ( $0,14 \pm 0,04$  і  $0,07 \pm 0,05$ ), проте відрізнялися від групи К, де середня кількість пологів склала  $0,44 \pm 0,08$  ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_{II} < 0,01$ ). Усі групи були однорідними за кількістю штучних абортів (I –  $0,15 \pm 0,04$ , II –  $0,10 \pm 0,05$ , К –  $0,25 \pm 0,07$ ). Групи I і II відрізняла більша кількість викиднів в анамнезі –  $0,35 \pm 0,06$  ( $p_K < 0,01$ ) і  $0,38 \pm 0,09$  ( $p_K < 0,01$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ) проти  $0,04 \pm 0,02$  в контролі.

Аналіз розподілу концентрації 25ОНD показав, що у вагітних групи I вона була в нормі у 33,81 % (47) жінок, групи II – у 36,21 % (21) проти 47,37 % (27). Рівень 20-30 нг/мл відповідно спостерігався у 43,17 % (60) випадках у групі I, у 53,45 % (31) у групі II проти 36,84 % (21) у контрольній групі. Концентрація 25ОНD нижче за 20 нг/мл відмічалася серед жінок з індукованою вагітністю у групі пізнього репродуктивного віку у 23,02 % (32) випадках і у групі активного репродуктивного віку – у 10,34 % (6) проти 15,79% (9) у контролі (табл. 1).

Таблиця 1 – Розподіл концентрації 25(ОН)D у досліджуваних групах, n (%)

Концентрація 25(ОН)D	Група I (n=139)	Група II (n=58)	Група К (n=57)
< 20 нг/мл	32 (23,02) <sup>II</sup>	6 (10,34)	9 (15,79)
20-30 нг/мл	60 (43,17) <sup>I</sup>	31 (53,45)	21 (36,84)
>30 нг/мл	47 (33,81)	21 (36,21)	27 (47,37)
Примітка. <sup>I, II</sup> – статистично значима різниця з групами I, II ( $p < 0,05$ ).			

Загальний рівень 25(ОН)D в сироватці крові статистично не відрізнявся між групами з середнім рівнем  $27,76 \pm 0,82$  нг/мл у групі I,  $29,95 \pm 1,19$  нг/мл у групі II,  $28,14 \pm 0,57$  нг/мл у контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники ендокринної системи вітаміну D у жінок досліджуваних груп у першому триместрі вагітності

Показник	Група I (n=139)	Група II (n=58)	Група К (n=57)
25(ОН)D (нг/мл)	$27,76 \pm 0,82^k$	$29,95 \pm 1,19$	$28,14 \pm 0,97$
Альбумін (г/л)	$55,09 \pm 0,25^{k, II}$	$47,81 \pm 0,40^{k, I}$	$46,06 \pm 0,40$
VDBP (мкг/мл)	$410,54 \pm 5,56^k$	$423,01 \pm 9,42^k$	$504,09 \pm 9,14$
Вільний 25(ОН)D (пг/мл)	$6,35 \pm 0,17^{k, II}$	$5,88 \pm 0,16^{k, I}$	$4,71 \pm 0,14$
Біодоступний 25(ОН)D (нг/мл)	$3,02 \pm 0,08^{k, II}$	$2,47 \pm 0,11^{k, I}$	$1,97 \pm 0,06$
Примітка. <sup>k, I, II</sup> – статистично значима різниця з групами К, I, II ( $p < 0,05$ ).			

Однак, рівень VDBP склав відповідно  $410,54 \pm 5,56$  мкг/мл,  $423,01 \pm 9,42$  мкг/мл і  $504,09 \pm 9,14$  мкг/мл ( $p_{I-K} < 0,01$ ,  $p_{II-K} < 0,01$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ), альбуміну —  $55,09 \pm 0,25$  г/л,  $47,81 \pm 0,40$  г/л і  $46,06 \pm 0,40$  г/л ( $p_{I-K} < 0,01$ ,  $p_{II-K} < 0,01$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ), розрахунковий вміст вільного 25(ОН)D —  $6,35 \pm 0,17$  пг/мл,  $5,88 \pm 0,16$  пг/мл і  $4,71 \pm 0,14$  пг/мл ( $p_{I-K} < 0,01$ ,  $p_{II-K} < 0,01$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ), біодоступного 25(ОН)D —  $3,02 \pm 0,08$  нг/мл,  $2,47 \pm 0,11$  нг/мл і  $1,97 \pm 0,06$  нг/мл ( $p_{I-K} < 0,01$ ,  $p_{II-K} < 0,01$ ,  $p_{I-II} < 0,01$ ) відповідно.

Ступінчаста регресія з використанням віку, індексу маси тіла, 25(ОН)D, альбуміну в моделі показала, що тільки альбумін був предиктором рівня VDBP ( $\beta$ -коефіцієнт = 0,32;  $p < 0,01$ ). Рівні загального 25(ОН)D ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ) та VDBP ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ) назад корелювали з індексом маси тіла. Більш старший вік матері корелював з нижчим VDBP ( $r = -0,32$ ,  $p < 0,01$ ) і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25(ОН)D ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,05$  та  $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$  відповідно). Ці дані показують, що існують значні відмінності в

метаболізмі 25(OH)D між когортами безплідних пацієнтів та фертильною контрольною групою, між вагітними з індукованою вагітністю різних вікових груп. Незважаючи на схожі загальні рівні 25(OH)D, альбумін, VDBP, вільний 25OHD та біодоступний 25(OH)D відрізнялися між групами. Це дає додаткове уявлення про відмінності у стані здоров'я та захворювання при індукованій вагітності, коли йдеться про безплідну популяцію.

Відомо, що на метаболізм 25OHD впливає ряд факторів: вік, індекс маси тіла, етнічна приналежність та ін. [6, 8, 32, 25]. Той факт, що VDBP може мати різну афінність зв'язування додає додатковий рівень складності [6].

Як вироблення, так і метаболізм вітаміну D змінюються з віком. Причини включають зменшення часу перебування на сонці та зниження здатності шкіри виробляти вітамін D. Ізольована старіюча шкіра виробляє приблизно на 40% менше вітаміну D, ніж молодша шкіра [32]. Вікове зниження вироблення вітаміну D складає 13% за десятиліття [36]. Додаткові фактори ризику дефіциту вітаміну D пов'язані з відносною віковою резистентністю вітаміну D до стимуляції всмоктування кальцію у шлунково-кишковому тракті та віковим зниженням функції нирок. Нирка з віком менш здатна виробляти 1,25-дигідроксивітамін D з 25-гідроксивітаміну D (25[OH]D) [9].

Більшість попередньої літератури, присвяченої вивченню вітаміну D при вагітності, було обмежено одним виміром вітаміну D, тобто загальним 25-гідроксивітаміном D (25(OH)D). Однак спроби зрозуміти складність метаболічної системи вітаміну D та її вплив на вагітність призвели до вивчення інших метаболітів у системі вітаміну D, таких як VDBP, основний білок-носії вітаміну D. Це пов'язано з більш глибоким розумінням потенційної ролі VDBP у фізіології, що лежить в основі дефіциту вітаміну D, та метаболічних змін під час вагітності [29]. Було показано, що концентрації VDBP різко збільшуються під час вагітності і, таким чином, впливають на біологічно та функціонально активну частину вітаміну D, вільний вітамін D, який, як постулюється, більш репрезентативний для статусу вітаміну D у стані вагітності, ніж загальний 25(OH)D [39].

Метаболіти вітаміну D циркулюють у зв'язаному вигляді з VDBP і меншою мірою з альбуміном. 25(OH)D зв'язується з VDBP з високою афінністю і, таким чином, знаходиться під сильним впливом VDBP. Для деяких клітин незв'язаний або «вільний» 25(OH)D може бути найбільш біодоступною формою 25(OH)D. VDBP може відігравати ключову роль в інтракринному синтезі 1,25(OH)<sub>2</sub>D імунними клітинами. Вільний або біодоступний 25(OH)D залежить від концентрації VDBP та афінності зв'язування [29].

Передбачається, що сам VDBP впливає на фертильність через його відому імунологічну роль у підтримці середовища толерантності до фетальних та батьківських тканин та їх алоантігенів. Проведене дослідження збігається з результатами пілотного дослідження випадок-контроль J.M.Franasiak et al. (2017), яке показало, що концентрації VDBP фактично нижчі у безплідних жінок у порівнянні з фертильними жінками [30].

VDBP сам по собі на сьогодні вважається потенційним біомаркером наслідків вагітності, оскільки він пов'язаний з такими захворюваннями вагітності, як гестаційний діабет, преєклампсія та передчасні пологи, хоча в даний час література з вивчення цього білка залишається дуже обмеженою [18, 20, 34]. Важливо відзначити, що VDBP пов'язаний з різними біологічними процесами, які часто загострюються або посилюються під час вагітності, включаючи імунорегуляцію, метаболізм глюкози та регуляцію артеріального тиску [20]. VDBP також бере участь у підтримці середовища толерантності до тканини батька та плода та посилення прозапальних станів [10].

#### **Висновки:**

Загальний рівень 25(OH)D може вводити в оману при оцінці статусу VD при безплідді та вагітності. Отримані дані показують, що, хоча рівень 25(OH)D у сироватці периферичної крові не різниться між безплідними та фертильними жінками, рівні VDBP нижчі, а вільного 25(OH)D та біодоступного 25(OH)D вищі у вагітних з індукованою вагітністю порівняно з такими у вагітних після природного зачаття. Більш старший вік матері корелює з більш низьким VDBP і вищими концентраціями вільного та біодоступного 25(OH)D. Ці значною мірою мало вивчені компоненти метаболічної системи VD забезпечують альтернативні та нові можливості для покращення нашого розуміння функцій VD під час вагітності та потенційної оптимізації перебігу та наслідків вагітності.

### **Література/References:**

1. 100 Years of Vitamin D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis / Ko J.K.Y., Shi J., Li R.H.W., et al. // *Endocr. Connect.* – 2022. – Vol. 11(2). – e210444.
2. An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms / Karras S.N., Shah I., Petroczi A., et al. // *Nutr. J.* – 2013. – Vol. 12. – P. 77.
3. Arnanz A. Calcifediol (25OHD) Deficiency and Its Treatment in Women's Health and Fertility / Arnanz A., Garcia-Velasco J.A., Neyro J.L. // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14(9). – P.1820.
4. Assessment of the effect of serum and follicular fluid vitamin D and glucose on assisted reproductive technique outcome: A cross-sectional study / HosseiniSadat R., Saeed L., Ghasemirad A., et al. // *Int. J. Reprod. Biomed.* – 2022. – Vol. 20(3). – P. 221-230.
5. Bouillon R. Transport of vitamin D: Significance of free and total concentrations of the vitamin D metabolites / Bouillon R., Van Baelen H. // *Calcif. Tissue Int.* – 1981. – Vol. 33. – P. 451-453.
6. Chattranukulchai Shantavasinkul P. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? / Chattranukulchai Shantavasinkul P., Nimitphong H. // *Nutrients.* – 2022. – Vol.14 (15). – P. 3075.
7. Clinical Utility of Measurement of Vitamin D-Binding Protein and Calculation of Bioavailable Vitamin D in Assessment of Vitamin D Status / Kim H.J., Ji M., Song J., et al. // *Ann. Lab. Med.* – 2017. – Vol.37(1). – P. 34-38.
8. Consensus statement from 2<sup>nd</sup> International Conference on Controversies in Vitamin D / Giustina A., Adler R.A., Binkley N., et al. // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2020. – Vol. 21(1). – P. 89-116.
9. de Jongh R.T. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults / de Jongh R.T., van Schoor N.M., Lips P. // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2017. – Vol. 453. – P. 144-150.
10. Deconvoluting the Biological Roles of Vitamin D-Binding Protein During Pregnancy: A Both Clinical and Theoretical Challenge / Karras S.N., Koufakis T., Fakhoury H., Kotsa K. // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 259.
11. Hollis B.W. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration / Hollis B.W., Wagner CL. // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2017. – Vol. 453. – P. 113-130.
12. Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface / Tamblyn J.A., Hewison M., Wagner C.L., et al. // *J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 224(3). – P. 107-21.
13. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D / Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
14. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline / Rosen C.J., Abrams S.A., Aloia J.F., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97(4). – P.1146-52.
15. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian Chapter of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Position Statement: Clinical Management of Vitamin D Deficiency in Adults / Cesareo R., Attanasio R., Caputo M., et al. // *Nutrients.* – 2018. – Vol.10 (5). – P. 546.
16. Karras S.N. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes / Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. // *Metabolism.* – 2018. – Vol. 86. – P. 112-123.
17. Liu N.Q. Vitamin D, the placenta and pregnancy / Liu N.Q., Hewison M. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2012. – Vol. 523(1). – P. 37-47.

18. New biomarkers for the prediction of spontaneous preterm labour in symptomatic pregnant women: a comparison with fetal fibronectin / Liong S., Di Quinzio M.K., Fleming G., et al. // *B.J.O.G.* – 2015. – Vol.122(3). – P. 370-9.
19. Norman A.W. Principles of Bone Biology. Elsevier BV; Amsterdam, The Netherlands: 2008.  $1\alpha,25(\text{OH})_2$  Vitamin D<sub>3</sub>, vitamin D nuclear receptor (VDR) and plasma vitamin D-binding protein (dbp) structures and ligand shape preferences for genomic and rapid biological responses; pp. 749–778.
20. Proteomic analysis of human cervicovaginal fluid collected before preterm premature rupture of the fetal membranes / Liong S., Di Quinzio M.K., Heng Y.J., et al. // *Reproduction.* – 2013. – Vol.145(2). – P. 137-47.
21. Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein - A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism / Makris K., Bhattoa H.P., Cavalier E., et al. // *Clin. Chim. Acta.* – 2021. – Vol. 517. – P. 171-197.
22. Relationships between Total, Free and Bioavailable Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Early Pregnancy with Neonatal Outcomes: A Retrospective Cohort Study / Fernando M., Coster T.G., Ellery S.J., et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12(9). – P. 2495.
23. Serum concentrations of vitamin D metabolites in maternal and umbilical cord blood of Libyan and Norwegian women / Markestad T., Elzouki A., Legnain M., et al. // *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* – 1984. – Vol. 38(1). – P. 55-62.
24. Serum vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis / Lv S.S., Wang J.Y., Wang X.Q., et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 293(6). – P.1339-45.
25. Taylor CL, et al. “Vitamin D: moving toward evidence-based decision making in primary care” the Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health; 2015. <https://ods.od.nih.gov/attachments/VitaminDConfSummary.pdf>.
26. Vermeulen A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84(10). – P. 3666-72.
27. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts / Vanni V.S., Viganò P., Somigliana E., et al. // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 47.
28. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis / Chu J., Gallos I., Tobias A., et al. // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33(1). – P. 65-80.
29. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited / Chun R.F., Peercy B.E., Orwoll E.S., et al. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol.144, Pt A. – P. 132-7.
30. Vitamin D binding protein is lower in infertile patients compared to fertile controls: a case control study / Franasiak J., Shapses S., Sun W., et al. // *Fertil. Res. Pract.* – 2017. – Vol. 3. – P.14.
31. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles / Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99(11). – P. 2372-6.
32. Vitamin D in the older population: a consensus statement / Giustina A., Bouillon R., Dawson-Hughes B., et al. // *Endocrine.* – 2022. – P. 1–14.
33. Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total  $25(\text{OH})\text{D}$  to assess vitamin D status? / Bikle D., Bouillon R., Thadhani R., Schoenmakers I. // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 173. – P. 105-116.
34. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort / Xia J., Song Y., Rawal S., et al. // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21(8). – P. 1895-1905.
35. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / De-Regil L.M., Palacios C., Ansary A., et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 1: CD008873.
36. Vitamin D Synthesis Following a Single Bout of Sun Exposure in Older and Younger Men and Women / Chalcraft J.R., Cardinal L.M., Wechsler P.J., et al. // *Nutrients.* – 2020. – Vol.12(8). – P. 2237.

37. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children / Mansur J.L., Oliveri B., Giacoia E., et al. // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14(9). – P. 1900.
38. Vitamin D3 and brain development / Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., et al. // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 118(3). – P. 641-53.
39. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health / Fernando M., Ellery S.J., Marquina C., et al. // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(5). – P.1489.

Робота надійшла в редакцію 24.08.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.65-002-092.-084

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317931>

О. А. Каштелян, І. В. Савицький

**РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗІ**

Міжнародна академія екології та медицини, Київ, Україна

Каштелян О. А. ORCID: 0000-0001-9922-4554

**Summary.** Kashtelyan O. A., Savytskyi I. V. **THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF THE PROSTATIC GLAND'S INFLAMMATORY PROCESS.** - *International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine; e-mail: [prof.s.i.v@ukr.net](mailto:prof.s.i.v@ukr.net)*. The role of the cytokine profile in the development of chronic prostatitis has been investigated. It was established that the level of pro-inflammatory cytokines increased sharply, and the level of anti-inflammatory cytokines decreased under the conditions of inflammation. In addition, a sharp increase in TGF- $\beta$  was noted, which may indicate progressive fibrotic growth in the gland. At the organ level, there is a pronounced imbalance of plasma and prostatic cytokines (IL-8 and IL-10), which proves the important role of cytokine imbalance in the activation and persistence of chronic aseptic inflammation in the prostate gland.

**Key words:** chronic prostatitis, cytokines, pathogenesis, inflammation.

**Резюме.** Каштелян О. А., Савицький І. В. **РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗІ.** В статті представлені результати щодо вивчення ролі цитокінового профілю в розвитку хронічного простатиту. Одержані результати дозволили свідчити про вірогідні однонаправлені і в цілому гомогенні результати динаміки про- та протизапальних цитокінів в системному кровотоці та в гомогенаті передміхурової залози при експериментальному хронічному простатиті у щурів. В цілому дані дають можливість із високою долею вірогідності постулювати положення про те, що хронічний простатит у щурів, незважаючи на досить ізольований запальний локальний процес, протікає як системне захворювання із переважним ураженням передміхурової залози. До значущих патогенетичних механізмів хронічного простатиту відносять патологічний оксидативний стрес, для якого характерним є порушення цитокінового балансу як на системному, так і на органному рівні, які знаходяться в тісному взаємозв'язку та великою мірою визначають клінічне протікання захворювання, зокрема ключового клінічного симптому – хронічного болю.

**Ключові слова:** хронічний простатит, цитокіни, патогенез, запалення.

**Вступ.** Хронічний простатит (ХП) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) – це найпоширеніші захворювання у чоловіків середнього та літнього віку у всьому світі. ХП сьогодні є надзвичайно актуальною медичною проблемою, що зумовлено їх значною поширеністю і вираженим негативним впливом на якість життя чоловіків.

У світі ХП відмічають у 30–45 % чоловіків репродуктивного віку [2, 5]. В Україні за останні роки захворюваність на ХП відмічають у 67–97 % пацієнтів. Ці проблеми ще більше ускладнилися в умовах пандемії COVID-19, адже пацієнти відкладають до останнього візит до лікаря та звертаються за медичною допомогою вже тоді, коли хвороба встигла значно прогресувати [8].

Значна поширеність ХП, розвиток різних ускладнень та недостатня ефективність загальноприйнятих методів корекції потребують напрацювання радикально нових і удосконалених знань щодо патогенезу даного захворювання.

Тому метою нашої роботи було розширити та поглибити сучасні уявлення щодо ролі про- та протизапальних цитокінів в патогенезі ХП.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводили на 30 білих статевозрілих щурах-самцях, які були розподілені на 2 групи:

1 група (n=6) –інтактні тварини (щури, які перебували на стандартному водному раціоні та харчуванні);

2 група (n=24) – щури із експериментальним ХП.

Для дослідження ХП у щурів використовували інформативну та просту у виконанні модель, яка базується на одноразовому ректальному введенні суміші димексиду та скипидару. Тварині вводили ректально 1 мл (0,75–1,25 мл) суміші 0,5 % скипидару та 5 % димексиду в об'ємному співвідношенні 1:4. В подальшому відтворювали гіпокінетичний стрес протягом 10 діб шляхом розміщення самців поодиноці у спеціальні клітини-пенали [1].

Щурів виводили з експерименту на 1-у добу після закінчення моделювання ХП (на 12-у добу дослідження), на 7-у добу (на 18-у добу від початку всього дослідження), на 14-у (на 25-у добу від початку дослідження) та 21-у добу розвитку експериментального ХП (на 32-у добу від початку моделювання) [1].

Дослідження цитокінового профілю проводили за співвідношенням про- та протизапальних цитокінів. Їх рівень вивчали як в сироватці крові, так і локально – в гомогенаті ПЗ.

Фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ), ТРФ-1 $\beta$  (ТФР-1 $\beta$ ), рівні інтерлейкіну-2, -4, -6, -8, -10 характеризували за наборами для кількісного визначення цитокінів в біологічних рідинах і культуральних середовищах, принцип яких базується на твердофазному «сендвіч» - варіанті імуноферментного аналізу із застосуванням моно- та поліклональних антитіл. Вивчення рівнів цитокінів проводили згідно інструкціям до наборів реагентів [7].

При роботі з тваринами дотримувалися Міжнародного кодексу медичної етики (Венеція, 1983), «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [4]

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стьюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при  $p < 0,05$  [3].

**Результати та їх обговорення.** Згідно одержаним результатам рівень ІЛ-6 в периферичній крові щурів із змодельованим ХП вірогідно підвищувався порівняно із інтактними тваринами: в першу добу – в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ); на 7-у добу – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ); на 14-у добу – в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ); на 21-у добу – в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

У гомогенаті тканин ПЗ відмічалася аналогічна тенденція до підвищення даного цитокіну. Зокрема, в першу добу рівень ІЛ-6 підвищувався в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ); на 7-у добу – в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ); на 14-у добу – в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ); на 21-у добу – в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із показниками групи інтактної патології.

Відомо, що основними продуцентами ІЛ-6 є моноцити та макрофаги під час гострого запалення, а також Т-клітини – при хронізації процесу. Підвищення даного цитокіну зазвичай відмічається на системному рівні, однак в разі дії пошкоджуючого фактору (у випадку моделювання ХП у щурів) – після секреції ІЛ-6 активованими моноцитами або макрофагами він може діяти локально, в тому числі аутокринно (або системно) на інші клітини організму [6, 8].

Дослідження цитокинового статусу периферичної крові та гомогенату передміхурової залози щурів із змодельованим хронічним простатитом в динаміці ( $X \pm Sx$ ,  $n=6$ )

Показник	Інтактні тварини	Контрольна патологія			
		1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба
<i>Периферична кров, пг/мл</i>					
IL-6	6,85±0,37	8,9±0,6	14,2±1,1*	16,8±1,4**/**	19,3±1,3**/**
IL-8	15,3±1,2	24,3±1,6*	36,5±6,0*	41,2±5,6**/**	46,2±6,2**/**
TNF- $\alpha$	5,4±0,48	16,4±0,55*	17,5±0,61*	18,0±0,63*	19,4±0,67*
<i>Гомогенат передміхурової залози, пг/мл тканини</i>					
IL-6	6,34±0,48	8,1±0,5	12,7±0,8*	14,2±1,2*	17,3±1,5*
IL-8	11,8±1,4	16,5±1,6*	25,3±2,4*	31,9±3,8**/**	36,7±5,6**/**
TNF- $\alpha$	5,1±0,35	15,2±0,48*	16,1±0,53	17,9±0,72	18,4±0,75*

Примітки:

\* -  $p < 0,05$  порівняно із групою інтактних тварин;

\*\* -  $p < 0,05$  відносно показників, отриманих на 1-у добу експерименту;

n – кількість тварин у групі.

У тварин із модельованим ХП рівень прозапального цитокіну IL-8 в периферичній крові вірогідно підвищувався в першу добу експерименту в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із групою інтактних тварин; на 7-у добу – в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ); на 14-у добу – в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ); на 21-у добу – 3,1 раза ( $p < 0,05$ ). Крім цього рівень IL-8 був вірогідно вищим на 7-у та 21-у добу дослідження порівняно із рівнем на 1-у добу. На нашу думку, це відображало гіперергічний характер системного хронічного асептичного цитокинового запалення. У гомогенаті ПЗ встановлено аналогічну тенденцію до підвищення рівня IL-8: зокрема, в першу добу експерименту його рівень вірогідно підвищувався в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ); на 7-у добу – в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ); на 14-у добу – в 2,7 раза ( $p < 0,05$ ); на 21-у добу – в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із тваринами інтактної групи.

Одержані дані свідчать про дисфункціональний (патологічний) характер хронічного системного запалення та характеризуються активацією прозапальних цитокінів. Одночасно із вираженим системним порушенням цитокинового обміну у щурів з експериментальним ХП виявлялися ознаки більш тяжких порушень органного цитокинового балансу: середній рівень IL-8 в гомогенаті ПЗ тварин на 21-у добу зріс майже на 300 % порівняно із інтактними щурами. Це свідчить про розвиток в тканині ПЗ вираженої локальної запальної реакції з дефіцитом протизапальних цитокінів, що може бути однією із причин тривалої персистенції запального процесу в органі.

Дослідження TNF- $\alpha$  вказувало на активацію макрофагальних факторів у щурів з експериментальним ХП, що характеризувалося підвищенням рівня даного цитокіну в периферичній крові в першу добу в 3,0 раза ( $p < 0,05$ ), а на 21-у добу – в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із інтактними щурами. У гомогенаті ПЗ рівень TNF- $\alpha$  також вірогідно підвищувався: в першу добу – в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ); на 7-у добу – в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ); на 14-у добу – в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ); на 21-у добу – в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із показниками інтактної групи тварин.

Значне підвищення рівня TNF- $\alpha$  з вказувало на наявність хронічного запального процесу ПЗ та корелювало із прогресуванням патологічного процесу в ПЗ, що пов'язано, насамперед із зниженням резервних можливостей імунної системи та ступенем її пригнічення. Крім цього не виключена роль TNF- $\alpha$  в розладах мікроциркуляції ПЗ та підвищення індексу резистентності артерій ПЗ [6, 10].

ТФР-1 $\beta$  є одним із найсильніших цитокінів-імуносупресорів, який бере участь в регуляції різних клітинних функцій, таких як ріст, адгезія, міграція, апоптоз, проліферація та диференціація. Крім цього, він регулює утворення рубцевої тканини на місці хронічного запального процесу та може виступати предиктором фіброзування в ПЗ [6, 9].

Нами встановлено, вірогідне підвищення рівня ТФР-1 $\beta$  у групі тварин із експериментальним ХП починаючи з першої доби відтворення патології порівняно із рівнем даного цитокіну в інтактній групі щурів. В периферичній крові в першу добу дослідження

рівень ТФР-1 $\beta$  підвищувався в 1,8 раза ( $p<0,05$ ); на 7-у добу – в 2,1 раза ( $p<0,05$ ); на 14-у добу – в 2,5 раза ( $p<0,05$ ); на 21-у добу – в 2,9 раза ( $p<0,05$ ) порівняно із тваринами інтактною групи. При цьому рівень даного цитокіну на 21-у добу був вірогідно вищим в 1,6 раза аніж в першу добу ( $p<0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень протизапальних цитокінів периферичної крові та гомогенату передміхурової залози щурів із змодельованим хронічним простатитом в динаміці ( $X\pm Sx$ ,  $n=6$ )

Показник	Інтактні тварини	Контрольна патологія			
		1-а доба	7-а доба	14-а доба	21-а доба
<i>Периферична кров, пг/мл</i>					
ТФР-1 $\beta$	26,9 $\pm$ 3,2	47,2 $\pm$ 4,8*	56,3 $\pm$ 5,1*	66,2 $\pm$ 5,4**/	77,4 $\pm$ 7,5**/
IL-4	0,8 $\pm$ 0,05	1,6 $\pm$ 0,28*	1,9 $\pm$ 0,31*	3,2 $\pm$ 0,37**/	4,2 $\pm$ 0,40**/
IL-10	1,6 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,7	1,5 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,4	1,3 $\pm$ 0,2
<i>Гомогенат передміхурової залози, пг/мл тканини</i>					
ТФР-1 $\beta$	33,7 $\pm$ 2,48	98,1 $\pm$ 4,5*	112,9 $\pm$ 6,8**/	134,7 $\pm$ 7,7**/	154,3 $\pm$ 8,2**/
IL-4	0,9 $\pm$ 0,06	2,0 $\pm$ 0,25*	2,1 $\pm$ 0,28*	3,6 $\pm$ 0,35**/	4,4 $\pm$ 0,41**/
IL-10	1,8 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,4*	1,1 $\pm$ 0,2*

Примітки:

\* -  $p<0,05$  порівняно із групою інтактних тварин;

\*\* -  $p<0,05$  відносно показників, отриманих на 1-у добу експерименту;

n – кількість тварин у групі.

У гомогенаті ПЗ рівень ТФР-1 $\beta$  був значно вищим, аніж в периферичній крові та мав аналогічну тенденцію до підвищення відносно групи інтактних тварин: в першу добу дослідження – в 2,9 раза ( $p<0,05$ ); на 7-у добу – в 3,4 раза ( $p<0,05$ ); на 14-у добу – в 4,0 раза ( $p<0,05$ ); на 21-у добу – в 4,6 раза ( $p<0,05$ ) відповідно.

Основна функція IL-4 полягає в регуляції проліферації та диференціації В-лімфоцитів. Крім цього він стимулює активність IL-10. При дослідженні рівня IL-4 ми спостерігали однонаправлене його підвищення як в периферичній крові, так і в гомогенаті тканини ПЗ протягом терміну моделювання ХП. В периферичній крові в першу добу експерименту рівень IL-4 підвищувався в 2,0 раза ( $p<0,05$ ); на 7-у добу – в 2,4 раза ( $p<0,05$ ); на 14-у добу – в 4,0 раза ( $p<0,05$ ); на 21-у добу – в 5,3 разів ( $p<0,05$ ) порівняно із тваринами інтактною групи. В гомогенаті ПЗ тканин в першу добу рівень IL-4 зріс в 2,2 раза ( $p<0,05$ ); на 7-у добу – в 2,3 раза ( $p<0,05$ ); на 14-у добу – в 4,0 раза ( $p<0,05$ ); на 21-у добу – в 4,9 раза ( $p<0,05$ ) порівняно із інтактними щурами.

IL-10 вважається основним протизапальним цитокіном, для якого характерним є пригнічення процесів апоптозу в ПЗ [9]. При вивченні даного цитокіну встановлено його недостовірне зниження на 21-у добу експерименту в групі тварин із ХП як в периферичній крові, так і в гомогенаті тканини ПЗ. Рівень IL-10 в периферичній крові на 21-у добу складав 1,3 $\pm$ 0,2 пг/мл, а в групі інтактних щурів – 1,6 $\pm$ 0,8 пг/мл. В гомогенаті ПЗ концентрація даного цитокіну вірогідно знижувалася та складала 1,1 $\pm$ 0,2 пг/мл тканини порівняно із аналогічним показником в групі інтактних тварин (1,8 $\pm$ 0,3 пг/мл тканини).

Характер розподілу вмісту про- та протизапальних цитокінів в гомогенаті тканини ПЗ практично співпадав із даними, отриманими при їх визначенні в циркулюючій крові. Однак середні значення цитокінів в гомогенаті ПЗ були вищими, аніж в периферичній крові. Високий рівень IL-4 у тварин із експериментальним ХП може вказувати на формування фіброзних змін в ПЗ. Найбільш виражені зміни в периферичній крові та гомогенаті ПЗ виявлені при визначенні вмісту ТФР-1 $\beta$ . Особливо ці цифри були високими на 21-у добу експерименту, що свідчить про початкові фіброзні зміни в тканині ПЗ.

При ХП рівень прозапальних цитокінів був максимальним, а протизапальних – навпаки, мінімальним. При активному протіканні запалення прозапальні цитокіни обмежують продукцію IL-4 та ТФР- $\beta$ , оскільки в «цитокіновій мережі» зміни рівня будь-якого цитокіну викликають зміну продукції, секреції та вмісту іншого [6, 9, 10].

Тобто, можна стверджувати, що при ХП у щурів відмічаються системні

(периферична кров) та місцеві (гомогенат ПЗ) зміни балансу про- та протизапальних цитокінів, що вказує на важливу роль даних біомаркерів в патогенезі хронічного патологічного процесу ПЗ.

#### **Висновки:**

1. При вивченні про- та протизапальних цитокінів встановлено, що рівні TNF- $\alpha$ , IL-8 та IL-6 (прозапальні цитокіни) різко підвищувався, а рівень протизапальних (IL-4, IL-10), навпаки, знижувався. Крім цього, відзначалося різке підвищення TФР- $\beta$ , що може вказувати на прогресуюче фіброзне розростання в ПЗ.

2. Одержані дані щодо динаміки плазмових та простатичних рівнів цитокінів IL-8 та IL-10 дозволяють зробити висновок, що незважаючи на зміни рівня зазначених цитокінів, найбільш виражений їх дисбаланс спостерігається на органному рівні (в гомогенаті ПЗ) та характеризується надмірною секрецією прозапального IL-8 на тлі відносного дефіциту протизапального IL-10, що підтверджує думку про важливу роль цитокінового дисбалансу в активації та персистенції хронічного асептичного запалення у ПЗ.

#### **Література:**

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України, акад. О. В. Стефанова. К. : Авіценна, 2001. 528 с.

2. Литвинець С. А., Соломчак Д. Б., Федорів А. І. Клініко-імунологічні особливості хронічного абактеріального простатиту, зумовленого герпесвірусною інфекцією. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2019. № 1. С. 98–100.

3. Методы статистической обработки медицинских данных: метод. рек. / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, И. В. Жиров и др. М.: РКНПК, 2012. 42 с.

4. Резніков О. Г., Соловйов А. І., Стефанов О. В. Біотична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації. *Вісник фармакології і фармації*. 2006. № 7. С. 47–61.

5. Простатит – актуальна проблема сучасної урології (огляд літератури) / М. В. Новіков, Ф. І. Костев, В. С. Гойдик, В. В. Шухтін. *Актуальні проблеми медицини транспорту*. 2016. № 1 (43). С. 7–12.

6. Тріщ В. І. Особливості цитокінового статусу у хворих на хронічний абактеріальний простатит. *Український науково-практичний журнал урології, андрології та нефрології*. 2018. № 3 (22). С. 147–148.

7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под. ред. Н. У. Тица / перевод под. ред. В. В. Меньшикова. М.: «Лабинформ», 1997. С. 160–161.

8. Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer / T. Cai, R. Santi, I. Tamanini et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20 (15). P. 3833.

9. Murphy S. F., Schaeffer A. J., Thumbikat P. Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome. – [Nat Rev Urol](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.63). 2014 May; 11(5): 259–269. Published online 2014 Apr 1. doi: [10.1038/nrurol.2014.63](https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.63)

10. Tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia is associated with a higher incidence of asymptomatic inflammatory prostatitis NIH category IV and prostatic calcification / P. F. Engelhardt, S. Seklehner, H. Brustmann et al. *Scandinavian Journal of Urology*. 2015. Vol. 49 (6). P. 472–478.

#### **References:**

1. Preclinical research of medicines: method. rec. / edited by member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001. 528 p.

2. Lytvynets S. A., Solomchak D. B., Fedoriv A. I. Clinical and immunological features of chronic bacterial prostatitis caused by herpes virus infection. *Experimental and clinical physiology and biochemistry*. 2019. No. 1. P. 98–100.

3. Methods of statistical processing of medical data: method. rec. / A. G. Kochetov, O. V. Liang, I. V. Zhirov and others, Moscow: RKNPK, 2012. 42 p.

4. Reznikov O. G., Solovyov A. I., Stefanov O. V. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006. No. 7. P. 47–61.

5. Prostatitis – an actual problem of modern urology (literature review) / M. V. Novikov, F. I. Kostev, V. S. Hoydyk, V. V. Shukhtin. Actual problems of transport medicine. 2016. No. 1 (43). P. 7–12.
6. Trishch V. I. Peculiarities of cytokine status in patients with chronic abacterial prostatitis. Ukrainian scientific and practical journal of urology, andrology and nephrology. 2018. No. 3 (22). P. 147–148.
7. Encyclopedia of clinical laboratory tests / sub. ed. N. U. Tytsa / translated by sub. ed. V. V. Menshikova. M.: "Labinform", 1997. P. 160–161.
8. Current knowledge of the potential links between inflammation and prostate cancer / T. Cai, R. Santi, I. Tamanini et al. *International journal of molecular sciences*. 2019. Vol. 20 (15). P. 3833.
9. Murphy S. F., Schaeffer A. J., Thumbikat P. Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome. – [Nat Rev Urol. 2014 May; 11\(5\): 259–269](#). Published online 2014 Apr 1. doi: [10.1038/nrurol.2014.63](#)
10. Tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia is associated with a higher incidence of asymptomatic inflammatory prostatitis NIH category IV and prostatic calcification / P. F. Engelhardt, S. Seklehner, H. Brustmann et al. *Scandinavian Journal of Urology*. 2015. Vol. 49 (6). P. 472–478.

Робота надійшла в редакцію 09.09.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК. 616-002-036.12-084-085.37-092.9(043.3)  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317933>

*О. М. Шевченко, В. О. Бібіченко*

## **ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРАГІНАНОВОГО ХРОНІЧНОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ**

Харківський національний медичний університет

**Summary.** A N Shevchenko, V A Bibichenko. **EFFECT OF GLUCOSAMINYLMURAMYLDIPEPTIDE ON THE FEATURES OF THE COURSE OF CARAGEENAN CHRONIC ASEPTIC INFLAMMATION.** - *Kharkiv National Medical University*. The use of glucosaminylmuramyl dipeptide for the prevention of chronic inflammation was pathogenetically substantiated using a model of secondary chronic carageenan inflammation. The regularities of changes in the reactions of the blood system were revealed: cell-tissue dynamics of the inflammation center, cellular composition of the inflammation center, bone marrow hemorrhage, leukocyte reaction, content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood, in the dynamics of secondary chronic inflammation, which is on the background of the introduction of glucosaminylmuramyl dipeptide. The use of glucosaminylmuramyl dipeptide in chronic inflammation will improve the prevention and pathogenetic therapy of chronic inflammation.

**Key words:** secondary chronic inflammation, inflammation center, bone marrow, peripheral blood, glucosaminylmuramyl dipeptide.

**Реферат.** Шевченко О. М., Бібіченко В. О. **ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНІЛМУРАМІЛДИПЕПТИДУ НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРАГІНАНОВОГО ХРОНІЧНОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ.** На моделі вторинно хронічного карагінанового запалення наведено патогенетичне обґрунтування використання глюкозамінілмураміддипептиду для профілактики хронічного запалення. Виявлено закономірності змін реакцій системи крові: клітинно-тканинну динаміку вогнища запалення, клітинний склад вогнища запалення, кістково-мозкове кровотворення, лейкоцитарну реакцію, вміст прозапальних та протизапальних цитокінів у периферичній крові, у динаміці вторинно хронічного запалення, що перебуває на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду. Застосування глюкозамінілмураміддипептиду при запаленні, яке хронізується, буде сприяти удосконаленню профілактики та патогенетичної терапії хронічного запалення.

**Ключові слова:** вторинно хронічне запалення, вогнище запалення, кістковий мозок, периферична кров, глюкозамінілмураміддипептид.

**Актуальність теми.** Запалення є центральною проблемою медицини. Зростає кількість первинно хронічних запальних захворювань [1 - 5].

Хронічне запалення (ХЗ) є ключовою патогенетичною основою великої кількості захворювань, таких як атеросклероз, ожиріння, рак, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, нейродегенеративні захворювання, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит та інших [4; 6 - 9; 26; 28; 29; 30].

Старіння також асоційоване із системним ХЗ низької активності. Був навіть створений термін «inflammagin», що відображає провідну роль запалення у процесі старіння [5; 10; 11].

Водночас механізми ХЗ вивчені недостатньо. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених хронічним запальним захворюванням, загальна патологія і профілактика ХЗ досліджуються не в повному обсязі.

На ефektorному рівні хронізація запалення пов'язана насамперед з недостатністю системи крові – вихідними змінами в системі крові або з тим, що звичайні реакції системи крові виявляються недостатніми через персистенцію флогогену. Показано принципову можливість профілактики та лікування ХЗ за допомогою гемостимуляторів, зокрема гранулоцитарний колоностимулюючий фактор [1].

Головною ланкою патогенезу запалення є медіаторна регуляція. Серед медіаторів запалення особливе місце посідають цитокіни, оскільки вони визначають події у вогнищі запалення та запускають системні прояви процесу за рахунок залучення імунної та інших систем [4; 12; 13; 26].

Порушення в процесі медіаторної регуляції запалення може мати місце внаслідок генетично-обумовлених причин. Так, дефіцит TNF- $\alpha$ -induced protein-2 (TIPE2), що за нормальної експресії пригнічує диференціацію лімфоцитів, призводить до гіперінфільтрації різних тканин організму активними лімфоцитами й макрофагами, результатом чого є генералізація запалення [2; 14].

Тому актуальним залишається обґрунтування можливості використання інших гемомодуляторів для профілактики ХЗ, які стимулюють синтез цитокінів, впливають на вміст їх в периферичній крові. Зокрема, ми зупинили свій вибір на глюкозамінілмураміддипептиді (ГМДП) (N-ацетилглюкозамініл-1-4-N-ацетилмураміл-L-аланіл-D-ізоглутаміні), який стимулює функціональну активність макрофагів та синтез цитокінів.

**Мета роботи:** з'ясувати особливості перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення глюкозамінілмураміддипептиду.

**Матеріали і методи дослідження.** Експериментальне дослідження проведено на 132 щурах-самцях лінії WAG масою тіла 180–200 г.

Моделлю запалення було карагінанове хронічне асептичне запалення, спричинене внутрішньом'язовим введенням в ділянку стегна 10 мг  $\lambda$ -карагінану (Sigma, США) в 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [15; 16].

Тварин забивали на 6-ту годину, 1-шу, 2-гу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 10-ту, 14-ту, 21-шу і 28-му добу запалення.

У динаміці запалення, починаючи з 6-ї години до 28-ї доби, досліджували реакції системи крові: клітинно-тканинну динаміку вогнища запалення, клітинний склад вогнища запалення, кістково-мозкове кровотворення, лейкоцитарну реакцію і концентрацію цитокінів у сироватці крові.

Клітинний склад вогнища запалення визначали шляхом підрахунку кількості нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, лімфоцитів, моноцитів, макрофагів, тканинних базофілів, фібробластів, плазматичних клітин у гістологічних препаратах при забарвленні гематоксиліном-еозином [17].

Кров забирали з хвостової вени перед декапітацією. Лейкоцитарну реакцію крові вивчали на підставі визначення загальної кількості лейкоцитів у крові та лейкоцитарної формули стандартними методами [18].

Рівень цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-10) в сироватці крові вивчали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем фірми «ТОВ Протеїновий контур» (Санкт-Петербург, Росія).

ГМДП вводили під шкіру спини щурам в дозі 0,1 мг 0,5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту. Дозу для щурів визначали за константою біологічної активності за формулою Риболовлева [19; 20].

Статистичне опрацювання результатів проводили за критерієм Стьюдента.

### **Результати дослідження та їх обговорення**

При вивченні клітинного складу центру вогнища запалення спостерігається значний протизапальний ефект ГМДП за карагінанового запалення. Цей ефект відзначається з боку різних складників клітинно-тканинної реакції вогнища запалення: лейкоцитарної інфільтрації, проліферації сполучнотканинних елементів. При цьому зберігається інфільтрація запальної тканини гранулоцитами. Інфільтрація іншими лейкоцитами підвищується у різні терміни запалення і знижується в більш пізні. Виражена інфільтрація в ранні терміни призводить до посилення ефективності елімінації флогогену, у зв'язку з цим зменшується подальший перебіг запалення, що супроводжується зниженням подальшої інфільтрації. Застосування ГМДП також стимулює накопичення макрофагів, тканинних базофілів, фібробластів у початкові терміни запалення, що сприяє більш вираженій репарації у гострий період запалення і зниженню розвитку сполучної тканини у період вираженої хронізації процесу.

На периферії вогнища запалення порівняно з центром менше виражена інфільтрація нейтрофілами й еозинофілами, але значно більше – моноцитами й лімфоцитами. Плазматизація лімфоцитів виражена більше на периферії вогнища запалення. Реакція клітин сполучної тканини також більш виражена на периферії вогнища запалення у зв'язку з тим, що репаративні явища починаються з периферії вогнища і йдуть у напрямку до центра за рахунок сполучно-тканинних елементів.

Вивчаючи динаміку змін клітинного складу периферії вогнища запалення за карагінанового запалення на тлі застосування ГМДП спостерігається виражена нейтрофільна інфільтрація протягом перших 10-ти діб з максимумом на 1-шу і 3-ю добу.

Порівняно з природним перебігом запалення кількість еозинофілів має тенденцію до зниження з 6-ї години до 2-ї доби, а також з 5-ї до 28-ї доби, що відповідає зниженню хронізації запалення. Вміст моноцитів має тенденцію до підвищення з 2-ї доби до 28-ї доби.

Вміст лімфоцитів підвищено в усі терміни дослідження, особливо з 2-ї доби до 28-ї доби з піком на 7-му добу. Порівняно з природним перебігом запалення кількість лімфоцитів характеризується тенденцією до збільшення на 6-ту год., 2-гу добу, 5-ту добу – 28-му добу, а тенденцією до зниження на 1-шу добу й 3-ю добу.

Кількість плазмоцитів підвищена в усі терміни дослідження. При цьому спостерігається дві фази збільшення їх змісту з піком на 5-ту і 10-ту добу.

Порівняно з природним перебігом запалення щодо вмісту плазмоцитів проявляється тенденція до зниження на 6-ту годину і 1-шу добу і тенденція до підвищення, починаючи з 2-ї доби до закінчення експерименту. Число макрофагів має тенденцію до зниження на 6-ту годину і 1-шу добу й тенденцію до підвищення з 2-ї доби до закінчення експерименту.

Вміст тканинних базофілів підвищено практично у всі терміни дослідження з максимумом на 14-ту добу.

Порівняно з природним перебігом запалення кількість тканинних базофілів має тенденцію до зниження на 6-ту год., 1-шу добу, 14-ту, 21-шу і 28-му добу, а тенденцію до підвищення, починаючи з 2-ї доби до 10-ї доби.

Фібробласти в контролі, а також на 6-ту год, 1-шу добу запалення не виявляються. На 2-гу добу вони з'являються в невеликій кількості ( $0,29 \pm 0,41$  екз. на прийнятій одиниці площі тканини). На 5-ту добу їх вміст суттєво збільшується порівняно з попередніми термінами. Надалі він постійно зростає до 28-ї доби, коли є максимальним ( $14,13 \pm 1,75$  екз.).

Відповідно, фібробласти з'являються на 2-гу добу, і їх кількість прогресивно збільшується в усі терміни дослідження.

Порівняно з природним перебігом запалення кількість фібробластів має тенденцію до збільшення в усі терміни дослідження.

Таким чином, використання ГМДП впливає на вміст різних клітинних елементів, характерних для запальної реакції, а зміни клітинного складу вогнища карагінанового запалення на його периферії ідентичні з такими в центрі, однак менше виражені.

Вивчаючи особливості кістково-мозкового кровотворення за вторинно ХЗ, викликаного застосуванням ГМДП, порівняно з природним перебігом процесу загальна кількість каріоцитів достовірно вища на 6-ту год в 2,1 раз, і достовірно нижча на 5-ту і 21-шу добу.

За результатами наших досліджень, при запаленні, спричиненому застосуванням ГМДП, загальна кількість каріоцитів в ранні терміни дещо вища, а в більш пізні терміни – достовірно нижча, ніж за природнього перебігу процесу.

При запаленні на тлі застосування ГМДП, порівняно з природним перебігом запалення загальна кількість бластних клітин має тенденцію до перевищення на 6-ту годину й достовірно більша на 14-ту добу в 1,9 раз, і достовірно нижча на 21-шу добу в 1,88 раз, і спостерігається тенденція до зниження кількості бластних клітин до 28-ї доби. У цілому, кількість бластних клітин у ранні терміни запалення, викликаного введенням ГМДП, вища, а в більш пізні – нижча, ніж за природнього перебігу запалення.

Спостерігається достовірне збільшення кількості незрілих нейтрофілів на 6-ту годину і 14-ту добу. А також спостерігається достовірне зниження кількості незрілих нейтрофілів на 1-шу, 5-ту добу. Відставання в кількості клітин на 1-у та 5-у добу свідчить про більш інтенсивний їх вихід із кісткового мозку в кров, а решта – з 21-ї по 28-му добу про менш інтенсивний гемопоез в період хронізації запалення в зв'язку зі зменшенням хронізації. Відбувається зсув піка з 21-ї доби на 14-ту добу, що так само, як і для бластних клітин, відображає більш ранню активацію гемопоезу.

Кількість зрілих нейтрофілів достовірно вища на 6-ту годину в 2,46 раз, а також достовірно нижча на 1-шу та 5-ту добу. Перевищення кількості зрілих нейтрофілів на 6-ту годину можна пояснити більш інтенсивним гемопоезом, відставання на 1-шу – 5-ту добу – більш інтенсивним виходом клітин із кісткового мозку в кров, відставання на 21-шу та 28-му добу – менш інтенсивним гемопоезом в період хронізації запалення у зв'язку зі зменшенням хронізації.

Вміст моноцитів достовірно більший на 14-ту добу і менший на 5-ту добу. Таким чином, при запаленні на тлі застосування ГМДП порівняно з природним перебігом, активація моноцитопоезу в ранні терміни виражена більше, а в більш пізні терміни – менше. Це пов'язано зі зменшенням хронізації запалення.

Вміст лімфоцитів достовірно вищий на 6-ту год., 2-гу і 14-ту добу і нижчий на 5-ту, 21-шу добу.

Вміст лімфоцитів більший протягом перших 14-ти діб запалення і менший в більш пізні терміни, які відповідають періоду хронізації запалення. Результати свідчать, що активація лімфопоезу в цьому випадку більша, ніж за природнього перебігу запалення, а в період хронізації процесу – менша, що свідчить про зменшення хронізації.

Таким чином, при запаленні на тлі застосування ГМДП порівняно з природним перебігом процесу у ранні терміни запалення у вогнище емігрує більша кількість

лейкоцитів, порівняно з більш віддаленими термінами, оскільки їх виходить менша кількість. Показано також, що відбувається в ранні терміни більше вимивання клітин з кісткового мозку у кров, більш істотно стимулює гемопоез, а в більш пізні терміни, відповідні до періоду хронізації запалення – менша активація гемопоезу.

Аналізуючи лейкоцитарну реакцію, ми відмічаємо, що до 1-ї доби запалення поступово розвивається лейкоцитоз, а в подальшому загальна кількість лейкоцитів змінюється хвилеподібно. До 2-ї доби спостерігається виражений лейкоцитоз, що відповідає піку лейкоцитів. На 5-ту, 7-му, 14-ту добу також спостерігається достовірне підвищення загальної кількості лейкоцитів, яке змінюється відновленням до початкового стану на 21-шу, 28-му добу.

Лейкоцитоз на 1-шу, 2-гу добу пов'язаний з активацією гемопоезу. Достовірне підвищення на 5-ту, 7-му добу збігається з періодом повторного посилення гемопоезу у зв'язку з розвитком гіперплазії кісткового мозку [21; 22].

Лейкоцитоз на 14-ту добу пов'язаний також з повторним посиленням гемопоезу.

Порівняно з природним перебігом запалення загальна кількість лейкоцитів у крові при запаленні на тлі застосування ГМДП достовірно менша на 5-ту добу в 1,87 раза, і на 14-ту добу у 1,26 раза, достовірно більша на 28-му добу в 1,54 раза, а в інші терміни статистично не відрізняється при досить подібній динаміці.

При запаленні на тлі застосування ГМДП на відміну від природного перебігу запалення зменшення загальної кількості лейкоцитів спостерігається на 5-ту і 14-ту добу, що пов'язано з посиленням виходом лейкоцитів у вогнище запалення. Спочатку запальна реакція більш виражена, ніж за природнього перебігу запалення, на 28-му добу – менша. Посилене залучення лейкоцитів до 14-ї доби, очевидно, спричиняє більшу елімінацію флогогену в цей період і зниження потреби в лейкоцитах пізніше в період хронізації запалення, що свідчить про зменшення хронізації, тобто про зниження ГМДП хронізації запалення.

При запаленні на тлі застосування ГМДП достовірно зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів на 1-шу, 5-ту і 14-ту добу свідчить про посилення їх виходу із периферичної крові у вогнище, очевидно, у зв'язку з посиленням надходження їх із кісткового мозку в кров і з гіперплазією кісткового мозку. Достовірно підвищення їх кількості на 28-му добу, очевидно, свідчить про менш виражену еміграцію у вогнище, менш виражений гемопоез в цей період, у зв'язку зі зниженням ХЗ.

Вміст паличкоядерних нейтрофілів на тлі застосування ГМДП на 2-гу добу в крові достовірно перевищує такий контроль у цій групі у 2,33 раза. В інші строки дослідження він істотно не відрізнявся від контролю і від попередніх термінів дослідження. Динаміка кількості паличкоядерних нейтрофілів у крові збігається з динамікою вмісту сегментоядерних нейтрофілів та загальної кількості лейкоцитів.

Порівняно з природним перебігом запалення кількість паличкоядерних нейтрофілів достовірно менша на 2-гу і 5-ту добу, відповідно в 2,7 раза та в 2,0 рази. Це збігається з тенденціями у відмінностях сегментоядерних нейтрофілів і також свідчить про те, що достовірно зменшення вмісту паличкоядерних нейтрофілів порівняно з природним перебігом запалення може бути пов'язано зі зниженням їх еміграції у вогнище і відповідно менш вираженим гемопоезом у зв'язку зі зниженням хронізації запалення.

За природнього перебігу запалення з боку кількості моноцитів крові спостерігається достовірно збільшення порівняно з контролем на 1-шу, 2-гу, 5-ту, 7-му, 10-ту добу. Спостерігається тенденція до збільшення їх кількості на 6-ту год, 3-ю, 14-ту і 21-шу добу і тенденція до зниження кількості моноцитів на 28-шу добу порівняно з результатом. Збільшення вмісту моноцитів на 1-шу – 2-гу добу пов'язують з посиленням лейкопоезу, а також піком моноцитарної інфільтрації вогнища в гострому періоді запалення; на 5-ту – 10-ту добу у зв'язку з гіперплазією кісткового мозку. Наступна зміна кількості моноцитів у крові відображає хронізацію запалення – повторну еміграцію моноцитів й активацію лейкопоезу [23; 24].

Порівняно з природним перебігом запалення спостерігається достовірно зниження кількості моноцитів на 1-шу та 5-ту добу, що відповідає динаміці загальної кількості лейкоцитів і вмісту гранулоцитів, і свідчить про те, що застосування ГМДП зменшує

хронізацію запалення.

За природнього перебігу запалення з боку кількості лімфоцитів у крові виявляється її достовірне зниження порівняно з контролем на 6-ту годину і також достовірне підвищення на 2-гу, 5-ту і 14-ту добу.

Як відомо, зміна числа лімфоцитів у периферичній крові в початкові терміни запалення пов'язана з їх хомінгом – міграцією в кістковий мозок і лімфоїдні органи для ініціації посиленого гемопоезу та імунних реакцій, коливання числа лімфоцитів у більш пізні терміни свідчать про повторне посилення еміграції у вогнище й активацію лімфопоезу у зв'язку з хронізацією запалення.

Порівняно з природнім перебігом запалення воно достовірно менше на 5-ту добу в 1,81 раза. В інші строки дослідження статистично не відрізняється від природнього перебігу запалення. Ці дані за перебігом і спрямованістю запалення аналогічні таким для моноцитів і свідчить про те, що застосування ГМДП знижує інтенсивність хронізації запалення.

Виходячи з показників лейкоцитарної реакції периферичної крові в динаміці карагінанового вторинно ХЗ, застосування ГМДП призводить до зниження хронізації процесу, що свідчить про можливість використання препарату для профілактики ХЗ.

При вторинно хронічному запаленні на тлі введення ГМДП концентрація ФНП-а в крові до 6-ї години істотно не відрізняється від контролю. У подальші терміни спостерігається хвилеподібна зміна концентрації ФНП-а в крові.

Порівняно з природнім перебігом запалення концентрація ФНП-а в крові при запаленні на тлі застосування ГМДП достовірно більша з 6-ї години по 3-ю добу відповідно в 1,064 раза, в 1,31 раза, 2,00 раза, 1,44 раза.

На 5-ту – 7-му добу відзначається зниження концентрації ФНП-а на тлі застосування ГМДП порівняно з природнім перебігом запалення відповідно в 1,82 раза та 1,61 раза. З 10-ї до 28-ї доби спостерігаємо достовірне зниження концентрації ФНП-а на тлі застосування ГМДП, відповідно в 1,42 раза, 1,55 раза, 1,68 раза та 1,89 раза.

За вторинно ХЗ на тлі введення ГМДП концентрація ІЛ-2 також змінюється хвилеподібно. До 6-ї години спостерігаємо достовірне підвищення концентрації ІЛ-2 в порівнянні з контролем в 1,33 раза.

Порівняно з природнім перебігом запалення концентрація ІЛ-2 в крові при запаленні на тлі застосування ГМДП була на 6-й годині достовірно знижена в 1,11 раза. З 1-ї до 3-ї доби концентрація ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП була достовірно вищою відповідно в 1,38 раза, 1,17 разата 1,09 раза порівняно зі звичайним перебігом запалення. З 5-ї до 7-ї доби спостерігаємо зниження концентрації ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП відповідно в 1,19 раза та 1,26 раза. На 10-ту і 14-ту добу концентрація ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП не відрізняється від природнього перебігу запалення. На 21-шу і 28-му добу відзначаємо достовірне зниження концентрації ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП відповідно в 2,91 раза і 1,59 раза порівняно з природнім перебігом запалення.

Порівняно з природнім перебігом запалення концентрація ІЛ-10 в периферичній крові при запаленні на тлі застосування ГМДП на 6-ту годину і 1-шу добу були достовірно вищою відповідно в 1,42 раза і 1,35 раза. З 3-ї доби до 21-ї доби спостерігаємо підвищення концентрації ІЛ-10 у периферичній крові при запаленні на тлі застосування ГМДП порівняно з природнім перебігом запалення відповідно в 1,43 раза, 2,28 раза, 1,83 раза, 1,54 раза, 1,66 раза та 1,62 раза. На 28-му добу при запаленні на тлі введення ГМДП концентрація ІЛ-10 знижується порівняно з природнім перебігом запалення в 1,04 раза, що свідчить про зниження хронізації запалення [1].

На тлі введення ГМДП до 28-ї доби знижується концентрація прозапальних цитокінів ФНП-а і ІЛ-2, і істотно збільшується концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10. Як основний протизапальний цитокін ІЛ-10 пригнічує секрецію запальних цитокінів і послаблює їх негативні ефекти, блокує вихід різних хемокінів нейтрофільними гранулоцитами, а також активацію циклооксигенази-2 і синтез простагландину Е-2 [25]. Таким чином, як видно зі змісту цитокінів ФНП-а, ІЛ-2, ІЛ-10 у периферичній крові в динаміці карагінанового вторинно ХЗ, застосування ГМДП призводить до зниження хронізації процесу, що сприятливо впливає на перебіг цього процесу і свідчить про можливість використання цього препарату для профілактики ХЗ.

## ВИСНОВКИ

1. При вивченні клітинного складу центру вогнища запалення спостерігається значний протизапальний ефект ГМДП з боку різних складників клітинно-тканинної реакції вогнища запалення: лейкоцитарної інфільтрації, проліферації сполучно-тканинних елементів. Виражена інфільтрація в ранні терміни призводить до посилення ефективності елімінації флогогену, у зв'язку з цим зменшується подальший перебіг запалення, що супроводжується зниженням подальшої інфільтрації. Застосування ГМДП також стимулює накопичення макрофагів, тканинних базофілів, фібробластів у початкові терміни запалення, що сприяє більш вираженій репарації у гострий період запалення і зниженню розвитку сполучної тканини у період вираженої хронізації процесу.

2. Під час запалення, викликаного застосуванням ГМДП, порівняно з природним перебігом процесу, загальна кількість каріоцитів достовірно вища на 6-ту год. у 2,1 раза, і достовірно нижча на 5-ту і 21-шу добу відповідно в 2,4 раза, і в 1,41 раза. Вміст моноцитів достовірно більший на 14-ту добу і менший на 5-ту добу. Вміст лімфоцитів достовірно вищий на 6-ту год., 2-гу і 14-ту добу і нижчий на 5-ту і 21-шу добу. Вміст лімфоцитів більший протягом перших 14-ти діб запалення і менший в більш пізні терміни, які відповідають періоду хронізації запалення. Активація лімфопоезу в даному випадку більша, ніж за природнього перебігу запалення, а в період хронізації процесу – менша, що свідчить про зменшення хронізації. Застосування ГМДП призводить до зниження хронізації запалення за рахунок більшої активації гемопоезу.

3. Під час запалення на тлі застосування ГМДП на відміну від природнього перебігу запалення зменшення загальної кількості лейкоцитів спостерігається на 5-ту і 14-ту добу, що пов'язано з посиленням виходом лейкоцитів у вогнище запалення. Порівняно з природнім перебігом запалення спостерігається достовірне зниження кількості моноцитів на 1-шу та 5-ту добу, що відповідає динаміці загальної кількості лейкоцитів і вмісту гранулоцитів, і свідчить про те, що застосування ГМДП зменшує хронізацію запалення. За природнього перебігу запалення з боку кількості лімфоцитів у крові виявляється її достовірне зниження порівняно з контролем на 6-ту годину, і також достовірне підвищення на 2-гу, 5-ту і 14-ту добу. Порівняно з природнім перебігом запалення воно достовірно менше на 5-ту добу в 1,81 раза.

4. Концентрація ФНП- $\alpha$  в крові під час запалення на тлі застосування ГМДП достовірно більша з 6-ї години по 3-ю добу відповідно в 1,064 раза, в 1,31 раза, в 2,00 раза та 1,44 раза. На 5-ту – 7-му добу відзначається зниження концентрації ФНП- $\alpha$  на тлі застосування ГМДП порівняно з природнім перебігом запалення відповідно в 1,82 раза і 1,61 раза. З 10-ї до 28-ї доби спостерігаємо достовірне зниження концентрації ФНП- $\alpha$  на тлі застосування ГМДП, відповідно в 1,42 раза, 1,55 раза, 1,68 раза, та 1,89 раза, що свідчить про зменшення хронічного процесу.

5. Концентрація ІЛ-2 в крові при запаленні на тлі застосування ГМДП на 6-ту годину достовірно знижена в 1,11 раза. З 1-ї до 3-ї доби концентрація ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП була достовірно вищою відповідно в 1,38 раза, 1,17 раза та в 1,09 раза порівняно зі звичайним перебігом запалення. З 5-ї до 7-ї доби спостерігаємо зниження концентрації ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП відповідно в 1,19 раза та 1,26 раза. На 10-ту і 14-ту добу концентрація ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП не відрізняється від природнього перебігу запалення. На 21-шу і 28-му добу відзначаємо достовірне зниження концентрації ІЛ-2 в крові на тлі застосування ГМДП відповідно в 2,91 раза і 1,59 раза порівняно з природнім перебігом запалення, що зменшує запальний процес.

6. Порівняно з природнім перебігом запалення концентрація ІЛ-10 в периферичній крові при запаленні на тлі застосування ГМДП на 6-ту годину і 1-шу добу були достовірно вище відповідно в 1,42 раза і 1,35 раза. З 3-ї доби до 21-ї доби спостерігаємо підвищення концентрації ІЛ-10 в периферичній крові при запаленні на тлі ГМДП порівняно з природнім перебігом запалення відповідно в 1,43 раза, 2,28 раза, 1,83 раза, 1,54 раза, 1,66 раза та 1,62 раза. На 28-му добу під час запалення на тлі введення ГМДП концентрація ІЛ-10 знижується порівняно з природнім перебігом запалення в 1,04 раза, що свідчить про зниження хронізації запалення.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Клименко НА, Шевченко АН. Гематологические механизмы хронизации воспаления. –Харьков: ХНМУ; 2010. 88 с.
2. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
3. Черешнев ВА, Черешнева МВ. Иммунологические механизмы локального воспаления. *Мед. иммунология*. 2011;(6):557-68.
4. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation--therapeutic opportunities and pharmacological challenges. *Pharmacol Rev*. 2013 Jan 8;65(1):47-89. doi: 10.1124/pr.111.005074. Print 2013 Jan.
5. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
6. Клименко МО, Атаман ЮО. Атеросклероз як хронічне запалення. *Експерим. і клініч. медицина*. 2007;(4):4-12.
7. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
8. Fuentes E, Fuentes F, Palomo I. Mechanism of the anti-platelet effect of natural bioactive compounds: role of peroxisome proliferator-activated receptors activation. *Platelets*. 2014;25(7):471-9. doi: 10.3109/09537104.2013.849334.
9. Buckley CD, Barone F, Nayar S, Bénézech C, Caamaño J. Stromal cells in chronic inflammation and tertiary lymphoid organ formation. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:715-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120252.
10. Нарібабу В. Back to the future of targeting leukotriene B4 mediated inflammation. *Semin Immunol*. 2017 Oct;33:1-2. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.010.
11. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
12. Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. Киев: Полиграфія Плюс; 2010. 604 с.
13. Вастьянов РС, Стрельнікова ЮС. Патогенетична роль системи цитокінів при хронічному судомному синдромі. *Експерим. і клініч. медицина*. 2016;(2):36-40.
14. Goldsmith JR, Chen YH. Regulation of inflammation and tumorigenesis by the TIPE family of phospholipid transfer proteins. *Cell Mol Immunol*. 2017 Jun;14(6):482-487. doi: 10.1038/cmi.2017.4.
15. Клименко НА. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1993;(9):249-53.
16. Клименко НА, Татарко СВ, Шевченко АН, Губина-Вакулик ГИ. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. *Експерим. і клініч. медицина*. 2007;(2):24-8.
17. Меркулов ГА. Курс патологистологической техники. 4-е изд. Л.: Медгиз. Ленингр. отд-ние; 1961. 340 с.
18. Меньшиков ВВ, редактор. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник. М.: Медицина; 1987. 364 с.
19. Машковский МД. Лекарственные средства: пособ. для врачей 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна; 2010. 1216 с.
20. Рыболовлев ЮР, Рыболовлев РС. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности. *Журн. Акад. мед. наук СССР*. 1979;(6):1513-6.
21. Дыгай АМ, Клименко НА. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 275 с.
22. Дыгай АМ. Теория регуляции кроветворения. *Бюл. сиб. медицины*. 2004;(4):5-17.
23. Ingersoll MA, Platt AM, Potteaux S, Randolph GJ. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation. *Trends Immunol*. 2011 Oct;32(10):470-7. doi: 10.1016/j.it.2011.05.001.
24. Roy S, Bagchi D, Raychaudhuri SP, editors. *Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic interventions*. Boca Raton: CRC Press; 2012. 472 p.
25. Кетлинский СА, Симбирцев АС. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 549 с.

26. (13) [Oliver Soehnlein](#), [Sabine Steffens](#), [Andres Hidalgo](#), [Christian Weber](#). 2017. Circadian Control of Inflammatory Processes in Atherosclerosis and Its Complications Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017; 37: 1022-1028.
27. (14) [J.D. Walston](#). 2017. The fire of chronic inflammation in older adults: etiologies, consequences, and treatments. Innovation in Aging, Volume 1, Issue suppl\_1, 1 July 2017, Page 961, <https://doi.org/10.1093/geroni/igx004.3462>.
28. (15) [Bertrand Fougère](#), [Eric Boulanger](#), [Fati Nourhashémi](#), [Sophie Guyonnet](#), [Matteo Cesari](#). 2016. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. The Journals of Gerontology: Series A, Volume 72, Issue 9, September 2017, Pages 1218-1225, <https://doi.org/10.1093/gerona/glw240>.
29. (32) Leitner [D.R.](#), [Frühbeck](#) G, [Yumuk](#) V, et al. 2017. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies. EASO Can Lead the Way. Obes Facts. 10(5):483-492. [doi.org:10.1159/000480525](https://doi.org/10.1159/000480525)
30. (33) Boloker, Gabrielle et al. Updated statistics of lung and bronchus cancer in United States. 2018. Journals of thoracic disease vol. 10,3 (2018): 1158-1161. Doi:10.21073/jtd.2018.03.15.
31. (34) Sitarz [Robert](#). Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer management and research vol. 10 239-248. 7. doi: 10.2147/CMAR.S149619.

### References:

1. Klimenko NA, Shevchenko AN. Hematological mechanisms of chronic inflammation. - Kharkov: KhNMU; 2010. 88 p.
2. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
3. Chereshnev VA, Chereshneva MV. Immunological mechanisms of local inflammation. Honey. immunology. 2011;(6):557-68.
4. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation--therapeutic opportunities and pharmacological challenges. Pharmacol Rev. 2013 Jan 8;65(1):47-89. doi: 10.1124/pr.111.005074. Print 2013 Jan.
5. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Jun;69 Suppl 1:S4-9. doi: 10.1093/gerona/glu057.
6. Klimenko MO, Ataman YuO. Atherosclerosis is a chronic inflammation. Experiment and clinical the medicine. 2007;(4):4-12.
7. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell. 2010 Mar 19;140(6):871-82. doi: 10.1016/j.cell.2010.02.029.
8. Fuentes E, Fuentes F, Palomo I. Mechanism of the anti-platelet effect of natural bioactive compounds: role of peroxisome proliferator-activated receptors activation. Platelets. 2014;25(7):471-9. doi: 10.3109/09537104.2013.849334.
9. Buckley CD, Barone F, Nayar S, Bénézech C, Caamaño J. Stromal cells in chronic inflammation and tertiary lymphoid organ formation. Annu Rev Immunol. 2015;33:715-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120252.
10. Haribabu B. Back to the future of targeting leukotriene B4 mediated inflammation. Semin Immunol. 2017 Oct;33:1-2. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.010.
11. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. Nat Rev Cardiol. 2018 Sep;15(9):505-522. doi: 10.1038/s41569-018-0064-2.
12. Drannik GN. Clinical immunology and allergology. Kyiv: Polygraphy Plus; 2010. 604 p.
13. Vastyanov RS, Strelnikova YuS. Pathogenetic role of the cytokine system in chronic convulsive syndrome. Experiment and wedge medicine. 2016;(2):36-40.
14. Goldsmith JR, Chen YH. Regulation of inflammation and tumorigenesis by the TIPE family of phospholipid transfer proteins. Cell Mol Immunol. 2017 Jun;14(6):482-487. doi: 10.1038/cmi.2017.4.
15. Klimenko NA. The role of leukocytes in the reaction of mast cells in inflammation.

Bull. experimental biology and medicine. 1993;(9):249-53.

16. Klimenko NA, Tatarko SV, Shevchenko AN, Gubina-Vakulik GI. Substantiation of the model of chronic (secondarily chronic) inflammation. Experiment. i clinic. the medicine. 2007;(2):24-8.

17. Merkulov GA. Pathology and histology course. 4th ed. L.: Medgiz. Leningrad. department,; 1961. 340 p.

18. Menshikov VV, editor. Laboratory research methods in the clinic: a reference book. M.: Medicine; 1987. 364 p.

19. Mashkovsky MD. Medicines: allowance. for doctors 16th ed., revised, corrected. and additional M.: New wave; 2010. 1216 p.

20. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity. Journal. Acad. honey. sciences of the USSR. 1979;(6):1513-6.

21. Dygai AM, Klimenko NA. inflammation and hematopoiesis. Tomsk: Publishing House Vol. un-ta, 1992. 275 p.

22. Dygai AM. Theory of regulation of hematopoiesis. Bull. sib. medicine. 2004;(4):5-

23. Ingersoll MA, Platt AM, Potteaux S, Randolph GJ. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation. Trends Immunol. 2011 Oct;32(10):470-7. doi: 10.1016/j.it.2011.05.001.

24. Roy S, Bagchi D, Raychaudhuri SP, editors. Chronic inflammation: molecular pathophysiology, nutritional and therapeutic Interventions. Boca Raton: CRC Press; 2012. 472 p.

25. Ketlinsky SA, Simbirtsev AS. Cytokines. St. Petersburg: Tome; 2008. 549 p.

26. Oliver Soehnlein, Sabine Steffens, Andres Hidalgo, Christian Weber. 2017. Circadian Control of Inflammatory Processes in Atherosclerosis and Its Complications Arteriosclerosis. Thrombosis, and Vascular Biology. 2017; 37: 1022-1028.

27. J.D. Walston. 2017. The fire of chronic inflammation in older adults: etiologies, consequences, and treatments. Innovation in Aging, Volume 1, Issue suppl\_1, 1 July 2017, Page 961, <https://doi.org/10.1093/geroni/igx004.3462>.

28. Bertrand Fougère, Eric Boulanger, Fati Nourhashémi, Sophie Guyonnet, Matteo Cesari. 2016. Chronic Inflammation: Accelerator of Biological Aging. The Journals of Gerontology: Series A, Volume 72, Issue 9, September 2017, Pages 1218-1225, <https://doi.org/10.1093/gerona/glw240>.

29. Leitner D.R , Frühbeck G, Yumuk V, et al. 2017. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies. EASO Can Lead the Way. Obes Facts. 10(5):483-492. doi.org:10.1159/000480525

30. Boloker, Gabrielle et al. Updated statistics of lung and bronchus cancer in United States. 2018. Journals of thoracic disease vol. 10,3 (2018): 1158-1161. Doi:10.21073/jtd.2018.03.15.

31. Sitarz Robert Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. Cancer management and research vol. 10 239-248. 7. doi: 10.2147/CMAR.S149619.

Робота надійшла в редакцію 10.08.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

*О. С. Бучинський, Ю. В. Копочинська*

**ПЛЕЧО-ЛОПАТКОВИЙ ПЕРІАРТРИТ: ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ**

*«КПІ ім. Ігоря Сікорського», Київ, Україна*

**Summary.** Buchynskiy O.S., Kopychynska Yu.V. **SHOULDER-SCAPULAR PERIARTHRITIS: PHYSICAL THERAPY IN OUTPATIENT CONDITIONS.** – "KPI named after Igor Sikorsky", Kyiv, Ukraine. **Introduction.** Shoulder-scapular periartthritis is a fairly common pathology. In the post-Soviet countries, it is 6.43%, in the USA - 7%, in Sweden - 5.8% of the population. With age, the frequency of these pathological changes increases. **The purpose** of the study: to develop a physical therapy program for patients diagnosed with shoulder-scapular periartthritis. **Research results.** The research was conducted in three stages: 1) analysis of scientific and methodical literature; 2) analysis of protocols of medical conclusions on medical examination; 3) creation of a physical therapy program for patients with shoulder-scapular periartthritis. Patients are divided into two groups: main and control. The number of patients in each group was 10 people. The control group performed the standard program of the health center, the main group performed the author's program, which lasted 45 days. In the main group, the average indicators of active bending on the 45th day were 25° higher than the indicators of the control group; passive bending - by 9°; lead - by 9°. That is, the use of the proposed author's program leads to an increase in the amplitude of movement in the damaged joint (passive and active flexion and extension, abduction increase). The effectiveness of the author's program exceeds the standard one by 5-10%.

**Key words:** shoulder - scapular periartthritis, physical therapy program, outpatient conditions.

**Реферат.** Бучинський О. С., Копочинська Ю. В. **ПЛЕЧО-ЛОПАТКОВИЙ ПЕРІАРТРИТ: ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ.** **Вступ.** Плече-лопатковий періартрит є досить поширеною патологією. У пострадянських країнах вона становить 6,43%, у США – 7%, Швеції – 5,8% населення. З віком частота цих патологічних змін збільшується. **Мета дослідження:** розробити програму з фізичної терапії для пацієнтів з діагнозом плече-лопаткового періартриту. **Результати дослідження.** Дослідження проведено у три етапи: 1) аналіз науково-методичної літератури; 2) аналіз протоколів лікарських висновків про медичне обстеження; 3) створення програми фізичної терапії для пацієнтів, хворих на плече-лопатковий періартрит. Пацієнтів розділено на дві групи – основну та контрольну. Кількість пацієнтів в кожній групі складала 10 осіб. В контрольній групі виконували стандартну програму оздоровчого центру, основна група виконувала авторську програму, яка тривала 45 днів. В основній групі середні показники активного згинання на 45-й день були вище на 25° показників контрольної групи; пасивного згинання - на 9°; відведення – на 9°. Тобто, застосування запропонованої авторської програми призводить до збільшення амплітуди руху в ушкодженому суглобі (збільшуються пасивне та активне згинання і розгинання, відведення). Ефективність авторської програми перевищує стандартну на 5-10%.

**Ключові слова:** плечо - лопатковий періартрит, програма фізичної терапії, амбулаторні умови.

**Вступ.** Плечовий суглоб є найбільш рухливим суглобом людського організму. Це найбільше кісткове зчленування поясу верхніх кінцівок. Понад 50 % випадків патології плечового суглоба виникає у пацієнтів після сорока років. Ця патологія насамперед пов'язана з значними болісними відчуттями та обмеженнями руху у плечі. Основним симптомом патології плечового суглоба є біль різної інтенсивності, періодичності та локалізації. Відомо два основних терміни, що визначають больове обмеження руху у плечі – «заморожене плече» та «плече-лопатковий періартрит». Відповідна патологія є досить поширеною. У пострадянських країнах вона становить 6,43%, в США – 7%, а в Швеції – у 5,8% населення. З віком, частота проявів патологічних змін плечового зчленування збільшується [1 - 3].

Плече людини - комплексна анатомічна структура, яка дозволяє виконувати рухи верхньою кінцівкою у різних площинах. Завдяки плечовим суглобам наші руки мають максимальну свободу руху. Плечовий суглоб здатний здійснювати рухи: паралельно тілу - згинання та розгинання; перпендикулярно тулубу - приведення і відведення; вертикально - поворот кінцівки назовні і всередину; кругове обертання. До функцій плеча відносяться згинання та відведення (елевація), розгинання та приведення («депресія»), утримання верхньої кінцівки у тулуба при перенесенні тяжких предметів та горизонтального переміщення (ротація при рухах тулуба, наприклад, переміщення у ліжку) тощо. До однієї з найважливіших функцій плеча (враховуючи прямоходіння людини) відносять елевацію, однак, для самообслуговування також необхідний великий об'єм ротаційних рухів. Тому дефіцит елевації та ротації відчувається пацієнтом у першу чергу. Встановлено, що пацієнт суб'єктивно відчуває різницю більше ніж 50% об'єму рухів на відміну від здорового плеча. Саме тому, практикуючому фізичному терапевту необхідно працювати з довготривалими істотно вираженими контрактурами [1, 2].

Не дивлячись на великий об'єм наукових праць, розроблених та викладених практичних рекомендацій щодо застосування засобів фізичної не дослідженим залишається питання розробки програми з фізичної терапії для пацієнтів з діагнозом плече-лопаткового періартриту.

**Мета дослідження:** розробити програму з фізичної терапії для пацієнтів з діагнозом плече-лопаткового періартриту.

**Матеріали і методи.** На першому етапі дослідження проводився аналіз науково-методичної літератури вітчизняних та зарубіжних авторів з наукометричних баз Physiopedia, PEDro, MEDLINE, PubMed, Scopus та Web of Science, що дозволило сформулювати основну проблему, мету та завдання дослідження.

На другому етапі дослідження проводили аналіз протоколів лікарських висновків про медичне обстеження; вивчено динаміку зміни об'єму рухів у плечовому суглобі при активному та пасивному згинанні, розгинанні та відведенні у пацієнтів; проаналізовано та відтворено методи фізичної терапії при плече-лопатковому періартриті.

Третій етап передбачав створення програми фізичної терапії для пацієнтів, хворих на плече-лопатковий періартрит [4 - 7].

Перед початком дослідження пацієнтів було розподілено на дві групи: основну та контрольну. Кількість пацієнтів в кожній групі складала 10 осіб. Загалом в дослідження було залучено 20 осіб, які звернулися до реабілітаційного центру. Варто зауважити, що вихідні показники досліджуваних параметрів в обох досліджуваних групах статистично суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

В контрольній групі виконували стандартну програму оздоровчого центру [5], а основна група виконувала програму, розроблену безпосередньо автором. Експеримент тривав протягом 45 днів. Стан пацієнтів контролювався в кінці кожного етапу, тобто кожні 15 днів, з урахуванням таких показників як: рухова амплітуда плечового суглобу, самопочуття, наявність чи відсутність больових відчуттів тощо [4].

### Результати дослідження та їх обговорення

Динаміка змін об'єму рухів в плечовому суглобі представлено в табл. 1- 3. В результаті проведеного дослідження встановлено, що в основній групі середні показники активного згинання на початку склали  $65 \pm 4,7^\circ$  і були на  $5^\circ$  вищими у порівнянні з отриманими показниками у контрольній групі -  $60 \pm 2,3$ . Наприкінці дослідження, тобто на 45-й день, по цим показникам нами було виявлено певні відмінності у показниках щодо основної ( $104 \pm 7,9$ ), вище на  $25^\circ$  показники контрольної групи ( $79 \pm 7,1$ ). Щодо показників основної групи, виявлено, що середні показники активного розгинання на початку становили  $25 \pm 2,3$ , вони були на  $8^\circ$  вищими, в порівнянні з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка зміни об'єму рухів в плечовому суглобі при активному згинанні та розгинанні

Групи	Статистичні показники	Активне згинання та розгинання, градуси			
		Тривалість дослідження, дні			
		1	15	30	45
Основна група (n=10)	$\bar{x}$	65/25	73/31	80/37	104/43
	S	4,7/ 2,3	5,2/1,9	4,6/2,0	7,9/3,2
	M	1,3/0,6	1,4/0,5	1,3/0,6	2,2/0,9
Контрольна група (n=10)	$\bar{x}$	60/17	64/18	70/22	79/27
	S	3,2/1,3	4,4 /1,4	5,2/1,6	7,1/2,0
	M	0,8/0,3	1,1/0,4	1,3/0,4	1,8/ 0,5

Із табл. 2 видно, що в основній групі середні показники пасивного згинання на початку реабілітації склали  $123 \pm 9,5$ , були на  $3^\circ$  вищими у порівнянні з контрольною групою -  $120 \pm 8,8$ . На 45-й день цей показник в основній групі становив  $151 \pm 9,4^\circ$ , що було на  $9^\circ$  більше за показник в контрольній групі -  $142 \pm 11,8^\circ$ .

Таблиця 2

Динаміка зміни об'єму рухів в плечовому суглобі при пасивному згинанні та розгинанні

Групи	Статистичні показники	Пасивне згинання та розгинання, градуси			
		Тривалість дослідження, дні			
		1	15	30	45
Основна група (n=10)	$\bar{x}$	123/44	131/47	140/50	151/55
	S	9,5/3,9	8,4/4,7	9,2/2,6	9,4 / 4,6
	M	2,6/1,1	2,3/1,3	2,6/0,7	2,6/1,3
Контрольна група (n=10)	$\bar{x}$	120/5	129/47	137/49	142/51
	S	8,8/3,7	10,9/3,8	7,9/3,9	11,8/3,8
	M	2,3/1,0	2,8/1,0	2,0 / 1,0	3,0/1,0

В основній групі середні показники відведення на початку були на  $5^\circ$  нижче, ніж в контрольній групі (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка зміни об'єму рухів в плечовому суглобі при відведенні

Групи	Статистичні показники	Відведення, градуси			
		Тривалість дослідження, дні			
		1	15	30	45
Основна група (n=10)	$\bar{x}$	120	129	137	150
	S	6,4	8,4	8,5	11,4
	M	1,8	2,3	2,4	3,2
Контрольна група (n=10)	$\bar{x}$	125	129	135	141
	S	12,9	7,4	12,6	7,8
	M	3,3	1,9	3,3	2,0

Наприкінці дослідження, тобто на 45-й день, відведення в основній групі становило  $150 \pm 11,4^\circ$ , що було на  $9^\circ$  вище в порівнянні з контрольною групою –  $141 \pm 7,8^\circ$ . Це вказує на збільшення ефективності експериментальної програми на 5-10% від стандартної. Збільшення амплітуди руху в суглобі зменшує шанс отримання повторного травмування або ускладнень наявних захворювань.

### **Висновок**

Запропонована авторська програма з фізичної терапії для пацієнтів з діагнозом плече-лопаткового періартриту. Застосування цієї програми протягом 45 днів призводить до збільшення амплітуди руху в ушкодженому суглобі (збільшуються пасивне та активне згинання і розгинання, відведення). Ефективність запропонованої авторської програми фізичної терапії для пацієнтів з плече-лопатковим періартритом перевищує стандартну на 5-10%.

### **Література/References:**

1. Страфун С., Сергиенко Р. Адгезивный капсулит плечевого сустава. К.: Реферат. 2010. 120 с. [Strafun S., Sergienko R. Adhesive capsulitis of the shoulder joint. K.: Abstract. 2010. 120 p.]
2. Котенко К.В., Епифанов В.А., Епифанов А.В., Корчажкіна Н.Б. Заболевания и повреждения плечевого сустава. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2017. 384 с [Kotenko K.V., Epifanov V.A., Epifanov A.V., Korchazhkina N.B. Diseases and injuries of the shoulder joint. Moscow: GEOTAR-Media. 2017. 384 p.]
3. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. W. Dong. et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94(10). e510.
4. Королев А.В., Ильин Д.О. Клиническое обследование плечевого сустава: учебно-методическое пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018. 96 с. [Korolev A.V., Ilyin D.O. Clinical examination of the shoulder joint: teaching aid. Moscow: GEOTAR-Media. 2018. 96 p.]
5. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура и спортивная медицина: учебное пособие. М.: Медицина, 1999. 304с. [Epifanov V.A. *Therapeutic physical culture and sports medicine: a textbook*. M.: *Medicine*, 1999. 304 p.]
6. Farrell C.M, Sperling J.W, Cofield R.H. Manipulation for frozen shoulder: Long-term results. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2005. 14(5). 480
7. Subacromial impingement syndrome – effectiveness of physiotherapy and manual therapy. L. Gebremariam et al. *Br. J. Sports Med.* 2014. 48(16). P. 1202-1208.

Робота надійшла в редакцію 02.09.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Р. А. Лутковський

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДКРИТИХ ОПЕРАЦІЙ ГРИЖ ЖИВОТА ПРИ ВИКОРИСТАННІ НАНОМОДИФІКОВАНОЇ СІТКИ З АНТИСЕПТИКОМ

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова

ORCID 000-0002-6005-5965

**Summary.** Lutkovskiy R. A. **EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OPEN ABDOMINAL HERNIA SURGERY USING NANOMODIFIED MESHES.** - *National Pirogov Memorial Medical University, Department of General Surgery, Vinnytsya; e-mail: lutkovskiruslan@gmail.com.* In surgical treatment of incisional abdominal hernia (AH) of great sizes, using polypropylene mesh, both this is accompanied by a fairly high frequency of postoperative complications from the postoperative wound. In our view, the use of a polypropylene mesh modified by carbon nanotubes and an antiseptic of polyhexamethyleneguanidme chloride the results of surgical treatment of AH. **Aim** – to improve the results of surgical treatment of incisional abdominal hernias of great proportions by using in combination with nanomodified polypropylene mesh. **Materials and methods.** The analysis of surgical treatment of 440 patients with AH of great sizes has been performed. Depending on the type of mesh used during surgical treatment, patients were divided into 2 groups. In 200 (50%) of Group I patients, the component aloplasty with the use of a nanomodified polypropylene mesh. In the 2nd group, 200 (50%) patients used the aloplasty with the use of a classic polypropylene mesh. **Results and discussion.** Statistically significant results were obtained in patients of Group I compared to Group II: seroma was in 60 (30.5±1.2%) in Group II compared to 14 (7.3±0.5%) in Group I ( $p<0.05$ ), respectively, the suppuration of the postoperative wound – 19 (9.8±0.5%) to 2 (1.2±0.2%) ( $p<0.05$ ). The terms of stay of patients of group II on inpatient treatment – 12±2,2 days group II – 7±1 days. Long-term results: ligature fistulas of the anterior abdominal wall were detected in 12 (6.5±0.5%) patients of group II, in patients of group I 1 (0.5±0.1) of the ligature fistulas ( $p<0.05$ ), meshoma – in 7 (3.9±0.3%) of patients in group II, in group I 1 (0.5±0.1) ( $p>0.05$ ). Chronic pain in the abdominal wall in 6 – 8 months after surgery was observed in 14 (8±0.6%) patients in group II and in 2 (1.3±0.2%) group I ( $p>0.05$ ), recurrences of hernia were found in 17 (9.3±0.6%) patients of group II, in group I – in 2 (1.3±0.2%) ( $p<0.05$ ). **Conclusion.** Surgical treatment of AH of great size using the component surgical aloplasty with the use of a nanomodified polypropylene mesh is more effective compared with the use of the classical polypropylene mesh, namely, reducing the frequency of seroma from 30.5±1.2% in the II group of patients to 7.3±0.5% in group I, respectively, suppurations of postoperative wounds – from 9.8±0.5% to 1.2±0.2%, inflammatory infiltrates – from 12.2±0.6% to 1.2±0.2%, ligaturial fistulas of the anterior abdominal wall – from 6.5±0.5% to 0.5±0.1%, meshoma – from 3.9±0.3% to 0.5±0.1%, chronic postoperative pain – from 8±0.6% to 1.3±0.2%, recurrence of hernia – from 9.3±0.6% to 1.3±0.2%.

**Key words:** abdominal hernia, nanomodified polypropylene mesh, postoperative wound complications.

**Реферат.** Лутковський Р. А. **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДКРИТИХ ОПЕРАЦІЙ ГРИЖ ЖИВОТА ПРИ ВИКОРИСТАННІ НАНОМОДИФІКОВАНОЇ СІТКИ З АНТИСЕПТИКОМ.** **Мета роботи** – покращити результати хірургічного лікування гриж живота (ГЖ) при використанні наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком. **Матеріали і методи.** Проведено аналіз хірургічного лікування 400 хворих з ГЖ. Залежно від виду використаного під час виконання хірургічного лікування сітчастого імплантату хворих розділили на дві групи. У 200 (50%) хворих групи I проведено операцію з використанням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком, в групі II у 200 (50%) хворих застосовано операцію з використанням класичної поліпропіленової сітки. **Результати та обговорення.** Статистично значущо кращі результати отримано у хворих групи I порівнянно з групою II. Завдяки тому, що в хворих групи I використовувався наномодифікований поліпропіленовий сітчастий імплантат з антисептиком вдалося досягнути зменшення частоти сероми у 4,2 раза, нагноєння післяопераційної рани в 8 раз, запального інфільтрату в 10 раз, виникнення лігатурних нориць передньої черевної стінки у 12,5 разів, мешоми у 7,5 раз. Віддалені результати хірургічного лікування ГЖ також підтверджують переваги операцій при грижах живота із використанням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком порівняно з використанням класичної поліпропіленової сітки, що пов'язано зі зменшенням частоти ранових інфекційних ускладнень, міграції та зморщування сітки і попереджає рецидив ГЖ. Тривалість стаціонарного лікування в групі I становила (7,0±1,0) доби, в групі II – (12,0±2,2) доби. **Висновки.** Хірургічне лікування гриж живота із застосуванням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком, є ефективнішим порівняно з використанням класичної поліпропіленової сітки, про що свідчило зменшення частоти сероми з (30,5±1,2) до (7,3±0,5)%, нагноєння післяопераційної рани – з (9,8±0,5) до (1,2±0,2)%, запального інфільтрату – з (12,2±0,6) до (1,2±0,2)%, лігатурних нориць передньої черевної стінки – з (6,5±0,5) до (0,5±0,1)%, мешоми – з (3,9±0,3) до (0,5±0,1)%, хронічного післяопераційного болю – з (8,0±0,6) до (1,3±0,2)%, рецидиву грижі – з (9,3±0,6) до (1,3±0,2)%.

**Ключові слова:** грижа живота, наномодифікована поліпропіленова сітка, післяопераційні ранові ускладнення.

Хірургічне лікування відкритих операцій гриж живота гриж (ГЖ) з використанням класичних методикалогерніопластики (sublay, onlay) часто супроводжується підвищенням внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) та зменшенням об'єму черевної порожнини, що у післяопераційний період призводить до абдомінального компартмент - синдрому (АКС) У 2,4 – 3,6% випадків та летальності в 1,2 – 3,4% спостереженнях [1, 2]. Це потребує спеціальної методики закриття великого дефекту черевної стінки, яка б не підвищувала ВЧТ. Використання удосконалених методик сприяє створенню оптимального об'єму черевної порожнини та покращує результати лікування, зокрема зменшується частота АКС [3,4,5]. Але слід відмітити, що використання поєднаних операцій з класичною поліпропіленовою сіткою призводить до високої частоти ускладнень з боку післяопераційної рани, таких як серома (30,8 – 60,4%), нагноєння післяопераційної рани (4,8 – 6,4%), лігатурні нориці (1,2 – 3,0%), мешома (0,06 – 1,60%) [6,7]. Однією з причин ускладнень з боку післяопераційної рани є розвиток асептичного запалення тканин черевної стінки як результат їх контакту з класичною поліпропіленовою сіткою. Тривале асептичне запалення підшкірної основи, м'язів, апоневрозу та фасцій гальмує процес проростання поліпропіленової сітки сполучною тканиною, що призводить до її зморщування, а у разі приєднання інфекції – до міграції сітки і рецидиву грижі. На нашу думку, використання наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком полігексаметиленгуанідину хлоридом у поєднанні з удосконаленими методиками операцій дасть змогу поліпшити результати хірургічного лікування ГЖ.

**Мета роботи** – покращити результати хірургічного лікування гриж живота з використанням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз хірургічного лікування за період з 2014 до 2019 рр. 250 пацієнтів з післяопераційними грижами живота великого розміру віком від 30

до 70 років з використанням методики “sublay” та з післяопераційними грижами живота гігантського розміру при виконанні операції розділення анатомічних компонентів черевної стінки, 150 пацієнтів з пупковими грижами живота великих та малих розмірів, в хворих в яких була діагностована пупкова грижа великих розмірів виконували операцію за методикою “sublay”, та в хворих в яких була діагностована пупкова грижа малих розмірів виконували преперитонеальну алопластику. В цілому було проведено аналіз хірургічного лікування 400 хворих з грижами живота. Супутні захворювання з переважанням хронічної серцево-судинної патології виявлено у 124 (31,1%) пацієнта, ожиріння II-III ступеня – у 210 (52,4%), хронічний бронхіт – в 15(3,7%), цукровий діабет – у 32 (7,9%), хронічну венозну недостатність нижніх кінцівок – у 19 (4,9%).

Усім хворим амбулаторно в середньому впродовж (10,0±3,4) доби проводили спеціальну доопераційну підготовку, яка включала в себе: 1) адаптацію серцево-судинної та дихальної систем та підвищення ВЧТ, 2) підвищення резервів з боку серцево-легеневої діяльності, 3) корегувальну терапію супутніх захворювань, 4) профілактику тромбоемболічних ускладнень, 5) профілактику інфекційних ускладнень з боку післяопераційної рани, 6) максимальне очищення кишечника. Для очищення кишечника і зменшення його об’єму пацієнтам рекомендували безшлакову дієту з виключенням хліба, борошняних і картопляних страв та призначали проносні препарати («Регулакс», «Дюфалак») та очисні клізми. Таким чином вдається досягти максимального очищення і зменшення об’єму кишечника та грижового випинання, а також зменшення маси тіла хворого. Обвід живота зменшується у середньому на 14 – 16 см, а у деяких хворих невірні грижі стають вправимими. Напередодні оперативного втручання, за 12 годин до операції, призначали «Фортранс» за схемою. Адаптацію дихальної та серцево-судинної систем до підвищеного ВЧТ проводили за допомогою дозованої бандажної компресії живота та спеціального комплексу дихальної гімнастики. Бандажем дозовано стискали живіт з орієнтиром на самопочуття пацієнта. Бандажну компресію проводили лише у пацієнтів з вправимими післяопераційними грижами, оскільки при невірних грижах вона може призвести до защемлення.

Контролювали ефективність доопераційної підготовки шляхом моніторингу функції серцево-судинної системи та функції зовнішнього дихання. Антибактеріальну профілактику проводили з використанням цефалоспоринів III покоління (цефосульбін) за 2 год. до операції. З метою профілактики тромбоемболічних ускладнень використовували «Клексан» у дозі 40 мг підшкірно за 12 год. до операції та один раз на добу після операції впродовж 7 – 9 днів, а також компресійну білизну для нижніх кінцівок під час операції та впродовж 1 місяця в післяопераційному періоді.

В залежності від використання виду сітчастого імплантату при виконанні хірургічного лікування гриж живота хворих розподілили на дві групи, які були порівнянні за віком, співвідношенням статей та розмірами ГЖ.

У 200 (50%) хворих групи I виконували операцію при грижах живота з використанням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком [8, 9].

У групі II 200 (50%) хворих виконували операцію при грижах живота з використанням класичної поліпропіленової сітки.

У ранній післяопераційний період лікувальні заходи включали корекцію порушень з боку серцево-судинної та дихальної систем, стимуляцію функцій кишечника. Всім хворим впродовж 7 днів після операції призначали «Диклоберл» у дозі 3 мл внутрішньом’язово для зменшення запальної реакції черевної стінки на імплантацію сітки. З метою профілактики стресових виразок шлунково-кишкового тракту призначали «Квамател» за схемою. Антибактеріальну терапію з використанням цефосульбіну 1 г двічі на добу продовжували в усіх хворих, оскільки всі вони мали підвищений ризик виникнення інфекційних ускладнень з боку рани. Профілактику тромбоемболічних ускладнень здійснювали «Клексаном» у дозі 40 мг упродовж 7 – 9 днів.

При проведенні статистичних розрахунків було використано інтегральну систему STATISTICA® 5.5 (STAT+SOFT® Snc, USA), з використанням ліцензійної програми (AXX 910A374605FA).

**Результати та обговорення.** Результати хірургічного лікування ГЖ у хворих I та II груп оцінювали шляхом вивчення та порівняння безпосередніх і віддалених післяопераційних ускладнень (таблиця).

*Безпосередні результати лікування.* Спостерігали підвищення ВЧТ до (11,5±2,2) мм.рт.ст у групі I в 2 (1%) хворого, а в групі II – у 5(2,5%), що супроводжувалось виникненням АКС I ступеня, який було ліквідовано консервативними заходами.

Статистично значущо кращі результати отримали у хворих групи I: серому, нагноєння післяопераційної рани та запальний інфільтрат виявляли значно рідше, ніж у групі II ( $p<0,05$ ). Слід відмітити, що серома виникала в 2 рази рідше у хворих з пупковими грижами малих розмірів в порівнянні з пупковими грижами великих розмірів. Тривалість стаціонарного лікування у групі I становила (7,0±1,0) доби, у групі II – (12,0±2,2) доби.

*Віддалені результати* вивчено методом повторних оглядів та анкетування у 160 пацієнтів групи I та у 160 – групи II у терміни від 1 до 5 років. Хронічний біль на ділянці черевної стінки впродовж 6 – 8 місяців після операції спостерігався у 13 (8,0%) хворих групи II та в 2 (1,3%) – групи I ( $p>0,05$ ), який був ліквідований методом призначення фізіотерапевтичних процедур та нестероїдних протизапальних препаратів.

Таблиця

**Безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих з грижами живота**

Ускладнення	Група I	Група II
<b>Безпосередні результати</b>	<b>n=200</b>	<b>n=200</b>
АКС	2	5
Серома	14	60*
Нагноєння післяопераційної рани	2	19*
Запальний інфільтрат	2	23*
<b>Віддалені результати</b>	<b>n=160</b>	<b>n=160</b>
Лігатурні нориці передньої черевної стінки	1	12*
Мешома	1	7
Хронічний біль	2	14
Рецидиви грижі	2	17*

АКС – абдомінальний компартмент-синдром

\*Різниця щодо групи I статистично значуща ( $p<0,05$ ).

Таким чином, значно кращі як безпосередні, так і віддалені результати отримали у хворих групи I. Відносно загального ускладнення, зокрема АКС, яке виникло в результаті інтраабдомінальної гіпертензії I ступеня і було порівнянним у хворих двох груп та ліквідовано після відновлення перистальтики кишечника.

Завдяки тому, що в хворих групи I використовувався наномодифікований поліпропіленовий сітчастий імплантат з антисептиком вдалося досягнути зменшення частоти сероми у 4,2 раза, нагноєння післяопераційної рани в 8 раз, запального інфільтрату в 10 раз, виникнення лігатурних нориць передньої черевної стінки у 12,5 разів, мешоми у 7,5 раз. Таке значне зменшення частоти ускладнень з боку післяопераційної рани зумовлене

властивостями поліпропіленової сітки, яка модифікована вуглецевими нанотрубками та антисептиком полігексаметиленгуанідину хлоридом, а саме володіє високою сорбційною, гігроскопічною та антисептичною дією, завдяки чому дозволяє зменшувати інтенсивність асептичного запалення тканин черевної стінки, ексудацію серозної рідини та ризик інфікування, тоді як класична поліпропіленова сітка не має таких властивостей.

Віддалені результати хірургічного лікування ГЖ також підтверджують переваги операцій при грижах живота із використанням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком порівняно з використанням класичної поліпропіленової сітки, що пов'язано зі зменшенням частоти ранових інфекційних ускладнень, міграції та зморщування сітки і попереджає рецидив ГЖ.

### **Висновки**

Хірургічне лікування гриж живота із застосуванням наномодифікованої поліпропіленової сітки з антисептиком, є ефективнішим порівняно з використанням класичної поліпропіленової сітки, про що свідчило зменшення частоти сероми з  $(30,5 \pm 1,2)$  до  $(7,3 \pm 0,5)\%$ , нагноєння післяопераційної рани – з  $(9,8 \pm 0,5)$  до  $(1,2 \pm 0,2)\%$ , запального інфільтрату – з  $(12,2 \pm 0,6)$  до  $(1,2 \pm 0,2)\%$ , лігатурних нориць передньої черевної стінки – з  $(6,5 \pm 0,5)$  до  $(0,5 \pm 0,1)\%$ , мешоми – з  $(3,9 \pm 0,3)$  до  $(0,5 \pm 0,1)\%$ , хронічного післяопераційного болю – з  $(8,0 \pm 0,6)$  до  $(1,3 \pm 0,2)\%$ , рецидиву грижі – з  $(9,3 \pm 0,6)$  до  $(1,3 \pm 0,2)\%$ .

**Перспективи подальших досліджень.** На основі проведених подальших досліджень будуть розроблені нові підходи до хірургічного лікування гриж живота з використанням нових видів нанокompозитних сітчастих імплантатів з антимікробними властивостями вітчизняного виробництва, що дозволить зменшити кількість післяопераційних ускладнень та рецидивів гриж і покращить якість життя хворих в післяопераційному періоді і дасть значний економічний ефект.

### **Література/References:**

1. Фелештинський ЯП Післяопераційні грижі живота. Київ: ТОВ «Бізнес-Логіка»; 2012. 200с. [ *Feleshtynskiy YaP Postoperative abdominal hernias. Kyiv: Business-Logica LLC; 2012.200 p., in Ukrainian*]
2. Мішалов ВГ, Бурка АО, Теслюк ІІ. Хірургічне лікування хворих з післяопераційними грижами попереково-бокових ділянок живота. Хірургія України. 2015 Бер1(25):99 – 105. [ *Mishalov VG, Burka AO, Teslyuk II. Surgical treatment of patients with postoperative hernias of the lumbar and lateral areas of the abdomen. Surgery of Ukraine. 2015 Ber1(25):99 – 105. [in Ukrainian; in Ukrainian]*]
3. Cheatham M.L., White M.W., Sagraves S.G. et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension // *J.Trauma.* – 2000. – Vol. 49, N 4. – P. 621 – 626.
4. Krpata D.M., Blatnik J.A., Novitsky Y.W., Rosen M.J. Posterior end open anterior components separations: a comparative analysis // *Am. J. Surg.* – 2012. – Vol. 203. – P. 318 – 322. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2011.10.009>.
5. Sanders D.L., Kingsnorth A.N. From ancient to contemporary times: a concise history of incisional hernia repair // *Hernia.* – 2011. – Vol. 16. – P. 1 – 7
6. Мирзабекян ЮР, Добровольський СР. Прогноз и профилактика раневых осложнений после пластики передней брюшной стенки по поводу послеоперационной вентральной грыже. Хирургия. 2008 Янв 1:66 – 71 [ *Mirzabekyan JUR, Dobrovolsky SR. Prognosis and prevention of wound complications after plastic surgery of the anterior abdominal wall for postoperative ventral hernia. Surgery. 2008 Jan 1:66 – 71; in Russian*]
7. Millbourn D., Cengiz Y., Israelsson L.A. Risk factors for wound complications in midline abdominal incisions related to the size of stitches // *Hernia.* – 2011. – Vol. 15. – P. 261 – 266.
8. Лутковський РА. Реакція тканин на поліпропіленові сітчасті імплантати. Вісник морфології. 2017 Май 23(2):295 – 299 [ *Lutkovsky RA. Tissue reaction to polypropylene mesh implants. Herald of morphology. 2017 May 23(2):295 – 299; in Ukrainian*]

9. Лутковський РА Морфологічний та морфометричний аналіз змін в тканинах при імплантації сітчастих імплантатів з поліпропілену модифікованого вуглецевими нанотрубками та антисептиком. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018 Май 22(1):19 – 23. [Lutkovsky RA Morphological and morphometric analysis of tissue changes during implantation of mesh implants made of polypropylene modified with carbon nanotubes and an antiseptic. Bulletin of the Vinnytsia National Medical University. 2018 May 22(1):19 – 23; in Ukrainian]

Робота надійшла в редакцію 18.08.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616-005.1-06:616.151.5]-07  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317945>

С. В. Руснак<sup>1</sup>, І. В. Савицький<sup>1</sup>, К. О. Талалаєв<sup>2</sup>, М. О. Казарновський<sup>3</sup>

### ОБ'ЄКТИВНІСТЬ ВЕРИФІКАЦІЇ РОЗМІРУ КРОВОВТРАТИ ЧЕРЕЗ ВСТАНОВЛЕННЯ КІЛЬКОСТІ ФАКТОРА ВІЛЕНБРАНДА НА ФОНІ ФОРМУЛЬНИХ МЕТОДІВ

<sup>1</sup>Український науково-дослідний інститут медицини транспорту

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет

<sup>3</sup>Одеський обласний онкологічний диспансер

**Summary.** Rusnak S. V., Savytskyi I. V., Talalaev K. O., Kazarnovskyi M. O. **OBJECTIVITY OF VERIFICATION OF THE SIZE OF BLOOD LOSS THROUGH DETERMINATION OF THE QUANTITY OF THE WILLENBRAND FACTOR ON THE BACKGROUND OF FORMULA METHODS.** – State Enterprise “ Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport”, Odessa; Odessa National Medical University; Odessa Regional Oncological Dispensary; e-mail: badiuk\_ns@ukr.net. The relevance of the problem is marked by the increase in the prevalence of bleeding in the incidence structure of nosological units in various specialties and the rapid globalization of the problem. Examinations were conducted in experimental and clinical conditions. In the study, traumatic amputation of the lower limb was simulated according to the classic (n=43) and original model (n=35). In clinical conditions, patients with gastrointestinal bleeding (n=34) and women who gave birth by emergency cesarean section (n=33) were studied. The scientific novelty of the study is that the hemodynamic and hematological components of the pathogenetic process during acute bleeding were studied for the first time in an experimental classical model. All features of the functioning of compensatory and pathological processes in the body due to the mentioned indicators of homeostasis are shown. It was clearly observed that with a blood deficiency of 15% of the BCC, pathological reactions begin to predominate over compensatory ones. In the course of experimental studies, an original model of traumatic amputation of the lower limbs was proposed. The model meets modern requirements for conducting experimental research, and also maximally reflects the pathogenesis of all stages of hemorrhagic shock and blood loss. Another factor is the ability to immediately monitor the combination of hemorrhagic and traumatic shock. This is what brings the experiment closer to real clinical conditions. In the future, the model may be used to introduce new methods of diagnosis and treatment in patients with traumatic injuries amputation of the lower limb and with pathological conditions, complications based on hemorrhagic and traumatic shock.

---

© Руснак С. В., Савицький І. В., Талалаєв К. О., Казарновський М. О.

In clinical conditions, for the first time, detailed hematological and hemodynamic changes were described at all stages of treatment of patients with gastrointestinal bleeding who were treated with a conservative method of hemostasis. Subsequently, all indicators of the main formula methods that are included in the diagnostic program and treatment of such patients were described in detail. As in the first case, the situation regarding operative delivery at all stages was analyzed. Also, for the first time, pathogenetic changes in the main homeostasis indicators at all stages of surgical intervention are described. The paper proposes a method of diagnosing the amount of blood loss in acute hemorrhages. The method has a Spearman correlation index in relation to the amount of actual blood loss of 0.69. An original experimental model of traumatic amputation of the lower limb is proposed. For the first time, the method of determining the amount of blood loss was substantiated, tested and implemented.

**Key words:** blood loss, hemorrhagic shock, traumatic amputation of the lower limb, Willebrand factor.

**Реферат.** Руснак С. В., Савицький І. В., Талалаєв К. О., Казарновський М. О. **ОБ'ЄКТИВНІСТЬ ВЕРИФІКАЦІЇ РОЗМІРУ КРОВОВТРАТИ ЧЕРЕЗ ВСТАНОВЛЕННЯ КІЛЬКОСТІ ФАКТОРА ВІЛЕНБРАНДА НА ФОНІ ФОРМУЛЬНИХ МЕТОДІВ.** Актуальність проблеми відзначається зростанням поширеності кровотеч в структурі захворюваності нозологічних одиниць в різних спеціальностях та швидка глобалізація проблеми. Обстеження проводили в експериментальних та клінічних умовах. В досліді було змодельовано травматичну ампутацію нижньої кінцівки за класичною (n=43) та оригінальною моделлю (n=35). В клінічних умовах досліджували пацієнтів з шлунково-кишковою кровотечею (n=34) та породіллі які родорозроджені шляхом ургентного кесаревого розтину (n=33). Наукова новизна дослідження полягає в тому, що вперше було вивчено гемодинамічні та гематологічні складові патогенетичного процесу під час гострої кровотечі в експериментальній класичній моделі. Показані всі особливості функціонування компенсаторних та патологічних процесів в організмі через згадані показники гомеостазу. Чітко було прослідковано факт, що при дефіциті крові у розмірі 15 % від ОЦК різко починають переважати патологічні реакції над компенсаторними. В ході експериментальних досліджень було запропоновано оригінальну модель травматичної ампутації нижніх кінцівок. Модель відповідає сучасним вимогам проведення експериментальних досліджень, а також максимально відображає патогенез всіх стадій геморагічного шоку та крововтрати. Ще одним фактором є можливість одразу прослідковувати поєднання геморагічного та травматичного шоку. Саме це наближує дослід до реальних клінічних умов. В подальшому модель можливо буде використовувати для впровадження нових методів діагностики та лікування у хворих з травматичною ампутацією нижньої кінцівки та з патологічними станами, ускладненнями, в основі яких є геморагічний та травматичний шок. В клінічних умовах вперше були описані детальні гематологічні та гемодинамічні зміни на всіх етапах лікування хворих зі шлунково-кишковою кровотечею яким застосовувався консервативний метод гемостазу. В подальшому були детально описані всі показники основних формульних методів які сьогодні входять в діагностичну програму та лікування таких хворих. Так само як і в першому випадку було проаналізовано ситуацію стосовно оперативного родорозродження на всіх етапах. Також вперше описані патогенетичні зміни основних гомеостазіологічних показників на всіх етапах оперативного втручання. В роботі запропонований метод діагностики розміру крововтрати при гострих кровотечах. Метод має кореляційний індекс по Спірмену у відношенні до розміру фактичної крововтрати 0,69. Запропонована оригінальна експериментальна модель травматичної ампутації нижньої кінцівки. Вперше обґрунтовано, апробовано і впроваджено метод визначення розміру крововтрати.

**Ключові слова:** крововтрата, геморагічний шок, травматична ампутація нижньої кінцівки, фактор Віллебранда.

**Актуальність:** На сьогоднішній день проблема кровотеч є надзвичайно актуальною

не лише в Україні, але й в усьому світі [1]. Крововиливи різного генезу та клінічних форм є основною причиною летальності пацієнтів у хірургічних та у більшості терапевтичних відділень [2].

Незважаючи на високі показники летальності, кровотеча, за сучасними уявленнями, є синдромальним діагнозом. Також виступає в якості ймовірного ускладнення основного клінічного діагнозу. Тому більшість науковців не часто розглядають її окремо, а лише сумісно з основною нозологічною одиницею, що не дозволяє більш глибоко розкривати сутність генералізованих, зазвичай, поліорганних патологічних процесів [3, 4].

Сьогоднішня складна ситуація в Україні демонструє актуальність обраної теми дослідження. Протягом антитерористичної операції (АТО) на сході України до вересня 2014 р. кровотеча різного генезу стала причиною летальності у 85 % загиблих (доповідь секретаря РНБО України). Показник летальності працівників МВС України за період з 30.11.2013 р. по 28.02.2014 р. досяг 75 % (Заруцький Я.Л., 28.02.2014 р.). Особливо високу летальність в умовах бойових дій, локальних воєн, антитерористичних операцій «надає» травматична ампутація нижньої кінцівки (ТАНК), яка ізольовано зустрічається у 6-8 % випадків [5].

Тенденція щодо частоти первинної захворюваності при цьому зумовлюється модернізацією протипіхотних засобів й сягає значень в 11-54 %. ТАНК у Афганській військовій кампанії 1979-1989 р.р. складала 58,5 % від усіх видів бойових травм, а в II Чеченській війні 1999-2009 р. – 58,1 % від загального числа (Заруцький Я.Л., 28.02.2014 р.). В АТО цей показник досяг рівня - 63,9 % (Заруцький Я.Л., 27.02.2015 р.).

У цивільних умовах (особливо при ДТП), значна частота кровотеч, в середньому за добу на автодорогах України в ДТП гинуть 12 людей та травмуються більше 100 учасників дорожнього руху, практично у всіх ситуаціях певною мірою мала місце кровотеча.

За даними S. R. Heckbert та авторів на фоні травми летальність пацієнтів на рівні 54 %. При чому близько 55,55 % пацієнтів помирають в перші дві години після госпіталізації [6].

На глобальному рівні цей показник дорівнює 1,9 млн випадків, з них приблизно 1,5 млн випадків є заключенням фізичних травм. Дивлячись на вікову структуру травм, то слід відокремити факт, що страждає більше працездатне населення [7].

**Мета роботи** полягає в прослідкуванні об'єктивності верифікації розміру крововтрати через встановлення кількості фактора Віленбранда на фоні формульних методів.

**Матеріали та методи:** В дослідженні було проведено кілька дослідів в експериментальних та клінічних умовах.

В експерименті було проведено дві лінії досліджень. В першому випадку чистопородним щурам лінії Wistar (n=43) було змодельовано класичну модель ампутації нижньої кінцівки. В подальшому були проведені заміри основних гематологічних та гемодинамічних показників, які потрібні для розрахунку розміру крововтрати. На наступному етапі було проведено порівняння отриманих даних до фактичної крововтрати.

Друга фаза дослідження (n=35), була направлена на моделюванні оригінальної моделі травми нижньої кінцівки яка присвячена на мінімізування активності периферичної нервової системи на больові подразники. На наступних етапах також буде проводитися верифікація основних гемодинамічних та гематологічних показників. В кінці дослідження буде проведено аналіз між фактичною крововтратою та встановленою за допомогою формульних методів. Також в цій групі методом імуноферментного аналізу буде визначено кількість фактора Віленбранда в плазмі крові на етапах: до моделювання, після пересікання a. et. v. femorisprofunda.

В цій же групі ми визначали кількість фактора Віленбранда в плазмі крові на різних етапах кровотечі. Далі, за допомогою статистичної обробки, будемо встановлювати взаємозв'язок між кількістю фактора в крові та розміром крововтратою в експериментальних умовах.

В ході дисертаційної роботи було проведено ще дві лінії досліджень в клінічних умовах.

В першому дослідженні вивчалися зміни гемодинамічних та гематологічних

показників, які вказані вище, задля аналізу формульних даних. Критерієм відбору пацієнтів слугує наявність діагнозу: “Виразкова хвороба шлунку та 12-ти палой кишки. Шлунково-кишкова кровотеча”. Заміри проведено під час поступлення хворого, після 12 годин інтенсивної інфузійної терапії та після виписування пацієнта. Загальна кількість пацієнтів 34 (n=34). Основні показники які входять в формульні методи: визначення пульсу, систоличного артеріального тиску, гематокрит та рівень гемоглобіну в периферичній крові. На основі отриманих даних розрахована крововтрата на трьох етапах дослідження. Фактичну крововтрату встановлено: на першому етапі – анамнестично, далі з назогастрального зонду. На підставі показників проаналізовано патофізіологічні гемодинамічні та гематологічні показники.

В дисертаційній роботі представлено розділ з вивчення фактичної та формульної крововтрати на 33 (n=33) породіллях які розроджені шляхом кесаревого розтину в ургентному порядку. Породіллі відбрані шляхом установа абсолютних показань до кесаревого розтину в акушерсько-гінекологічному стаціонарі другого рівня. Планується досліджувати ті показники гемодинаміки та гематології які входять в розрахунок формульної крововтрати.

Показники оцінюються на початку оперативного втручання, після лапаротомії та після раннього операційного періоду. Також будемо оцінювати фактичну кроввтрату та формульну на всіх заявлених етапах оперативного розродження. Фактичну крововтрату ми отримали з лотків та ємностей які використовували під час оперативного втручання. Формульну кровотечу ми оцінили по згаданим загально прийнятим методикам.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням параметричних та непараметричних критеріїв (Герасимов А. Н., 2007). Застосовані програма Statgraph, одноваріантний критерій ANOVA, який у разі відповідності критерію достовірності супроводжувався тестом Neuman-Keuls. В разі нерівномірного розподілу ознак вірогідність застосовували непараметричний тест Мана-Уїтні. Мінімальну вірогідність визначали при  $P < 0.05$ .

**Результати та обговорення:** На етапі моделювання травматичної ампутації нижньої кінцівки кровотрата була відсутня в контрольній та досліджуваній групі. Проте шоківий індекс Альговера був на рівні 4,4, що відповідає летальній стадії. За формулою Лібова кровотрата була на рівні також 0. За методом Мооге кровотрата була на рівні 0,2 мл.

Такі дані були отримані за рахунок стабільних гемодинамічних та гематологічних показників. Хоча і математичний фактор також зіграв свою роль.

Лише формула Лібова на даному етапі відповідала фактичній крововтраті.

На піку кровотечі компенсаторні та патологічні реакції тварин були на рівні. При чому, інтенсивність цих показників зростала з обох протилежних сторін.

Шоківий індекс Альговера знову фіксував летальну стадію кровотечі. Формула Лібова та метод Мооге теж не відповідали фактичній крововтраті. Так, в дослідженні фактична кровотрата була на рівні 2,17 мл. А ці методи візуалізували на рівні 0,16 та 0,19 %. Їх похибки склали 92,6% та 91,2 %.

Відмічався незначний приріст САТ в розмірі 9,8 мм.рт.ст., ЧСС – 557 уд/хв, ХОК – 141,1 мл. Гематологічні показники були практично сталими: гемоглобін – 156,3 г/л, кількість еритроцитів  $42 \times 10^{12}/л$ , гематокритне число – 35.

Тобто, за незначні зміни в гемодинаміці та сталі показники гематології розмір крововтрати не можливо вирахувати.

На етапі самостійного гемостазу компенсаторні можливості організму зуміли зупинити кровотечу. Патологічні реакції спостерігалися, але вони носили фізіологічний характер.

Фактична кровотрата на даному етапі становила 3,16 мл. Шоківий індекс Альговера був зафіксований на рівні 4,2, хоча і це є також смертельною стадією. Формула по Лібову зафіксувала кровотрату 0,24 мл, а метод Мооге – 0,05 мл.

На даному етапі збільшився ХОК до 155,1 мл та ЧСС – 612 уд/хв. АД та гематологічні показники почали знижуватися в межах 5%.

Тобто, формульні методи визначення розміру крововтрати, які сьогодні використовуються, в експериментальних умовах не визначають фактичну кровотечу.

Особливістю даного дослідження є факт достовірного визначення фактичної крововтрати. За період дослідження вона склала 3,16 мл. Шоковий індекс Альговера кожного разу фіксував летальну стадію крововтрати. Причиною цього є більше відношення ЧСС на САТ в щурів. Інші методи не могли визначити її за рахунок невеликих коливань гемодинамічних показників та більш сталих гематологічних показників крові.

На етапі поступлення на стаціонарне лікування кровотрата була відсутня в контрольній групі. В досліджуваній групі показник крововтрати на догоспітальному етапі невідомий. Така причина пояснюється тим, що пацієнти не можуть об'єктивно назвати рівень крововтрати. На етапі першої медичної допомоги не розроблено методів для визначення даної крововтрати.

Проте шоковий індекс Альговера був на рівні 0,63 в контрольній та 0,62 в досліджуваній групі. Показник інтерпретується як «крововтрата не зафіксована» в контрольній та досліджуваних групах. Або «крововтрата на рівні дефіциту ОЦК в 10 %».

За формулою Лібова крововтрата була на рівні 0 в контрольній групі. В досліджуваній групі не було можливості забезпечити на догоспітальному етапі всі необхідні умови для визначення даного методу. Тому прийнято рішення, що формульний метод на даний момент є не інформативним в досліджуваній групі.

За методом Мооге крововтрата була на рівні 245,3 мл, в контрольній групі та 243,6 мл в досліджуваній групі.

Такі дані були отримані за рахунок стабільних гемодинамічних та гематологічних показників. Хоча і математичний фактор також зіграв свою роль.

Більшість методів не показали крововтрати на даному етапі дослідження. А шоковий індекс Альговера на даному етапі дослідження, в одній із версій інтерпритації, наявність крововтрати в контрольній групі. Хоча фактичної крововтрати на даному етапі не було.

Шоковий індекс Альговера на етапі після 12 годин інтенсивної інфузійно-трансфузійної терапії показник контрольної групи 0,63, та досліджуваної групи 0,79. Знову ситуація стосовно інтерпритації в обох групах та тому самому рівні, що і на 1-му етапі дослідження.

Формула Лібова та метод Мооге також не відповідали фактичній крововтраті. Так, в дослідженні фактична крововтрата була на рівні 746,3 мл. А ці методи візуалізували на рівні 111,9 мл та 221,7 мл. Їх похибки склали 85,0 % та 70,3 %. Хоча метод Мооге зафіксував крововтрату в 243,6 мл в контрольній групі. Хоча фактична крововтрата була відсутня.

Тобто, за незначні зміни в гемодинаміці та сталі показники гематології розмір крововтрати не можливо вирахувати.

В даному етапі дослідження на загальний стан хворого вплинули і загострення супутньої патології. Летальність хворих на 2-му етапі дослідження становила 7,7%. Інфузійно-трансфузійна терапія була направлена на зменшення дефіциту ОЦК. Хоча в дослідженні вона була на значно високому рівні в порівнянні з фактичною крововтратою.

Фактична крововтрата після стаціонарного лікування становила 823,7 мл. Шоковий індекс Альговера був зафіксований на рівні 0,63 в контрольній та 0,7 в досліджуваній групах. Тобто, в обох групах або була відсутня крововтрата або сягала дефіциту ОЦК на рівні 10%.

Формула по Лібову зафіксувала крововтрату 123,6 мл, а метод Мооге –198,1 мл. Їх недооцінка за час дослідження складає 84,99% та 75,9% відповідно.

Тобто, формульні методи визначення розміру крововтрати, які сьогодні використовуються, жодного разу на всіх етапах дослідження не відповідали фактичній крововтраті, а недооцінка сягала від 75 – 93 %.

Така ситуація пояснюється незначними змінами гемодинамічних та гематологічних показників крові у пацієнтів на всіх етапах лікування. Саме на цих показниках і базуються всі формульні методи. Хоча можливо, при активному джерелі кровотечі, міг би спостерігатися їх обвал, проте застосовується масивна інфузійно-трансфузійна терапія. А без неї відсоток летальності складав би більше 7,7 %.

Дослідження в породіль які були розроджені шляхом кесаревого розтину були тежверифіковані фактичні крововтрати на трьох етапах дослідження. В подальшому на цих етапах було визначено гемодинамічні та гематологічні показники крові, з яких в

подальшому розраховували розміри крововтрат.

На першому етапі дослідження було продемонстровано, що в контрольній та досліджуваній групі показники фактичної крововтрати були на різних рівнях. Так, контрольна група фактичну крововтрату мала на рівні 0 мл. Це за умови клінічного дослідження. В досліджуваній групі фактична крововтрата не визначена. Ця проблема пояснюється відсутністю достовірних методів визначення розміру крововтрати на догоспітальному рівні.

Розрахункові крововтрати були верифіковані лише за методом Лібова в контрольній групі. Тому, що фактична крововтрата була на рівні 0 мл. Шоковий індекс Альговера, при інтерпритації, був на рівні 10 % дефіциту ОЦК або взагалі не було. Метод за Мооге зафіксував крововтрату на рівні 217,7 мл в контрольній групі, а в досліджуваній 215,5 мл.

На другому етапі дослідження, а саме після виконання лапаротомії фактичну крововтрату було прийнято вважати на рівні 20,0 мл в контрольній та досліджуваній групі. Так інтраопераційна крововтрата була у вигляді хірургічних тампонів. Шоковий індекс Альговера мав таку же інтерпритацію. Метод по Лібову був на рівні зважуваних серветок. Метод за Мооге в контрольній групі був тих же показниках в 217,7 мл та 215,5 мл відповідно.

Фактична крововтрата на 3-му етапі дослідження була практичною на всьому протязі дослідження. Визначити її фактичні розміри не можливо. Але з інтраопераційної документації ці показники були наступні: контрольна група – 600,0 мл, досліджувана група – 800,0 мл. За методами які застосовувалися для розрахунку були такі самі показники як на перших 2-ох етапах дослідження.

Отже, методи для визначення розміру крововтрати у породіль які розроджені шляхом кесаревого розтину не верифікують фактичну крововтрату. Це пояснюється тим, що ці методи базуються на гемодинамічних та гематологічних показниках крові. Дані показники крові мають малу зміну під час оперативного розродження, тому не можуть показати повну картину зі сторони крові. Також важливим фактором є медикаментозна корекція даних показників під час оперативного родорозродження.



Рис. 1. Активність фактора Віллебранда щодо фактичної крововтрати:

- 1 — між середніми значеннями;
- 2 — між мінімальними значеннями;
- 3 — між максимальними значеннями;

\* —  $p < 0,05$ ,

\*\* —  $p < 0,01$  — вірогідні розбіжності досліджуваного показника щодо його початкового значення.

На основі отриманих результатів можна прийти до висновку про наявність прямої залежності зміни фактичної крововтрати та дефіциту крові в організмі від зміни активності фактора Віллебранда при моделюванні гострої кровотечі.

Установлено достовірну залежність судинно-тромбоцитарної ланки системи згортання крові від фактора Віллебранда. Беручи до уваги фізіологічні функції вищевказаного фактора, припускаємо, що коагуляційна ланка системи згортання крові буде змінюватися за такою ж закономірністю.

За даними літератури, у фактора Віллебранда велика кількість ізомерів (близько 200), тому нормальне значення має певні розбіжності (до 40 %).

При моделюванні гострої кровотечі шляхом травматичної ампутації нижньої кінцівки у щурів установлено, що фактична крововтрата досягала 6,15 мл, що становить 27,3 % від загальної кількості крові. За даними літератури, з урахуванням віку, анатомо-фізіологічних особливостей і статі загальний об'єм крові становить 22,5 мл, що дорівнює 7,8 % від середньої маси щурів. Завдяки системній централізації кровотоку та локальній вазоконстрикції 72,7 % крові залишилися в організмі (16,4 мл).

Встановлено, що активність фактора Віллебранда становила  $(170,9 \pm 16,9)$  % при достовірності результатів 99 % ( $p < 0,01$ ), тоді як фізіологічна норма даного показника коливається в межах 80–120%, що в середньому дорівнює 100 %.

Індекс кореляції по Спірмену – 0,68.

**Висновки:** 1. В експериментальних дослідженнях показано, що гемодинамічні та гематологічні зміни в тварин не несуть великої варіативності. Всі формульні методи не встановили фактичну крововтрату. Фактична крововтрата на даному етапі становила 3,16 мл. Шоковий індекс Альговера був зафіксований на рівні 4,2, хоча і це є також летальною стадією. Формула по Лібову зафіксувала крововтрату на рівні 0,24 мл, а метод Moore – 0,05 мл.

2. Гемодинамічні та гематологічні показники крові у хворих з шлунково-кишковою кровотечею, протягом всього дослідження відмічалися стабільністю, лише у 7,7 % пацієнтів відмічалось провалля в гемодинамічних змінах. Шоковий індекс Альговера був зафіксований на рівні 0,63 в контрольній та 0,7 в досліджуваній групах. Формула по Лібову зафіксувала крововтрату 123,6 мл, а метод Moore – 198,1 мл. Їх недооцінка за час дослідження складає 84,99 % та 75,9 % відповідно. Тобто, формульні методи визначення розміру крововтрати, які сьогодні використовуються, жодного разу на всіх етапах дослідження не відповідали фактичній крововтраті, а недооцінка сягала від 75 – 93 %.

3. При оперативному родорозродженні спостерігається контрольована гіпотонія в обох досліджуваних групах. Розрахункові крововтрати були верифіковані лише за методом Лібова в контрольній групі. Тому, що фактична крововтрата була на рівні 0 мл. Шоковий індекс Альговера, при інтерпритації, був на рівні 10 % дефіциту ОЦК або взагалі не було. Метод за Moore зафіксував крововтрату на рівні 217,7 мл в контрольній групі, а в досліджуваній 215,5 мл.

4. При моделюванні гострої кровотечі шляхом травматичної ампутації нижньої кінцівки у щурів установлено, що фактична крововтрата досягала 6,15 мл, що становить 27,3 % від загальної кількості крові. За даними літератури, з урахуванням віку, анатомо-фізіологічних особливостей і статі загальний об'єм крові становить 22,5 мл, що дорівнює 7,8 % від середньої маси щурів. Завдяки системній централізації кровотоку та локальній вазоконстрикції 72,7 % крові залишилися в організмі (16,4 мл). Встановлено, що активність фактора Віллебранда становила  $(170,9 \pm 16,9)$  % при достовірності результатів 99 % ( $p < 0,01$ ), тоді як фізіологічна норма даного показника коливається в межах 80–120 %, що в середньому дорівнює 100 %. Індекс кореляції по Спірмену – 0,68.

5. За рахунок того, що гемодинамічні та гематологічні показники є порівняно стабільними протягом всього клініко-експериментального дослідження стає не можливим розраховувати розмір крововтрати. Також важливим фактором є контролювання даних показників у хворих, що в подальшому не верифікує розмір крововтрати та не може відповідати за загальний стан хворого. Метод який нами запропонований може вирішувати поставлені завдання в експериментальних та клінічних умовах.

6. З точки зору патогенезу надзвичайну важливість, в діагностиці та лікуванні гострих кровотеч, приносить визначення розміру крововтрати. Формульні методи не дають повноти визначення даного параметру. Так як вони базуються на гемодинамічних та

гематологічних показниках. Ці показники є більш сталими та мають малу варіацію під час протікання або лікування гострих крововтрат. На даний момент найбільш точним можуть бути методи які базуються на кількісних змінах факторів згортальної системи крові. Для рутинної практики це може бути визначення рівня фактора Віллебранда в плазмі крові.

#### Література/References:

1. Современный взгляд на проблему желудочно-кишечных кровотечений (патофизиологические аспекты): монография / Гоженко А. И., Савицкий И. В., Дзыгал А. Ф., Руснак С. В. Одесса : Фенікс, 2020. 262 с. [*Modern view on the problem of gastrointestinal bleeding (pathophysiological aspects): monograph / Gozhenko A. I., Savitsky I. V., Dzygal A. F., Rusnak S. V. Odessa: Feniks, 2020. 262 p.*]
2. Pathogenetic changes on hemodynamic indicators at the emergency cesarian section on the main stages on surgery / Rusnak S. V., Znamerovskyi S. G., Savytskyi, I. V., Tsypoviaz S. V., Zashchuk R. G., Lenik R. G., Merza Y. M., Badiuk N. S. *PhOL Pharmacology On Line*. 2021. № 2. P. 781–787.
3. Бубняк М. Р., Рачкевич С. Л., Король Я. А. Рентгенендоваскулярні методики в лікуванні шлунково - кишкових кровотеч неварикозної етіології // Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л. Я. Ковальчука. 2015. № 2 (70). С. 65–67. [*Bubnyak M.R., Rachkevich S.L., Korol Y.A. X-ray endovascular techniques in the treatment of gastrointestinal bleeding of non-varicose etiology // Hospital Surgery. Journal named after L. Ya. Kovalchuk. 2015. No. 2 (70). P. 65–67*]
4. Бутырский А. Г. Неязвенные пищеводно – желудочные кровотечения в неотложной хирургии / А. Г. Бутырский, В. Н. Старосек, А. Е. Гринческу [и др.] // Український Журнал Хірургії. 2012. №1 (16). С.44–47. [*Butyrsky A. G. Non-ulcer esophageal-gastric bleeding in emergency surgery / A. G. Butyrsky, V. N. Starosek, A. E. Grinchesku [et al.] // Ukrainian Journal of Surgery. 2012. No. 1 (16). pp.44–47*]
5. Военно-польова хірургія: підручник / Я. Л. Заруцький, В. М. Запорожан, В. Я. Білий, В. М. Денисенко [та ін.]; за ред. Я. Л. Заруцького, В. М. Запорожана. – Одеса : ОНМедУ, 2016. – 416 с. [*Military field surgery: a textbook / Ya. L. Zarutskyi, V. M. Zaporozhan, V. Ya. Bilyi, V. M. Denysenko [and others]; under the editorship Y. L. Zarutskyi, V. M. Zaporozhana. – Odesa: ONMedU, 2016. – 416 p.*]
6. Carrafiello G. Combined Endovascular Repair of a Celiac Trunk Aneurysm Using Celiac – Splenic Stent Graft and Hepatic Artery Embolization / G. Carrafiello, N. Rivolta, F. Fontana [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010. Vol. 33. P. 352–354.
7. Combined Endovascular Repair of a Celiac Trunk Aneurysm Using Celiac– Splenic Stent Graft and Hepatic Artery Embolization / G. Carrafiello, N. Rivolta, F. Fontana [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010. Vol. 33. P. 352–354.

Робота надійшла в редакцію 02.09.2022 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 546.28 : 613.31

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317947>

В. В. Бабієнко, А. В. Мокієнко, О. В. Горошков, Є. В. Коболєв, А. Д. Х. Шейх, Суворова Г. С.

**БІОХІМІЯ МАГНІЮ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ НАСЛІДКІВ ЙОГО ДЕФІЦИТУ***Одеський національний медичний університет*

**Summary.** Babienko V. V., Mokiienko A. V., Goroshkov O. V., Koboliev E. V., Seikh A. D. H., Suvorova G. S. **BIOCHEMISTRY OF MAGNESIUM AS A KEY TO UNDERSTANDING CONSEQUENCES OF ITS DEFICIT.** - *Odessa National Medical University; e-mail: [mokienkoav56@gmail.com](mailto:mokienkoav56@gmail.com).* **Introduction.** Magnesium plays a significant role in many physiological functions. Generally, low magnesium intake and general deficiency of this micronutrient cause changes in biochemical processes that can increase the risk of diseases and, in particular, chronic degenerative diseases. Analysis of the latest data on magnesium from a biochemical point of view indicates the need to summarize the literature data on the biochemistry of magnesium as an essential micronutrient. **The goal of the work.** Characterization of the biochemical aspects of the effect of magnesium on the body in normal and pathological conditions. **Materials and methods.** Bibliometric, analytical. **Research results.** Based on the analysis of data from the literature, the participation of magnesium in many cellular processes is shown. In general,  $Mg^{2+}$  acts as a cofactor in all reactions related to the use and transfer of ATP, including cellular responses to growth factors and cell proliferation, thus participating in virtually all processes in cells.  $Mg^{2+}$  is a cofactor for more than 600 and an activator for 200 enzymes; necessary for the formation of the correct structure and activity of DNA and RNA polymerases; induces the proliferation of osteoblasts; participates in the control of the activity of some ion channels in many tissues; plays an important role in DNA and tRNA repair mechanisms; participates in the regulation of several enzymes associated with cancer. The relationship between the biochemistry of magnesium deficiency and certain pathological conditions is substantiated. The opinion that early correction of magnesium deficiency is an important step in ensuring a healthy state of life and prevention of dangerous widespread diseases of the modern age has been confirmed.

**Key words:** magnesium; biochemical process, enzyme, DNA, RNA.

**Реферат.** Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Горошков О. В., Коболєв Є. В., Шейх А. Д. Х., Суворова Г. С. **БІОХІМІЯ МАГНІЮ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ НАСЛІДКІВ ЙОГО ДЕФІЦИТУ.** Вступ. Магній грає значну роль у багатьох фізіологічних функціях. Зазвичай низьке споживання магнію і загалом дефіцит цього мікронутрієнту викликають зміни у біохімічних процесах, які можуть збільшити ризик хвороб та, зокрема, хронічних дегенеративних захворювань. Аналіз останніх даних про магній з біохімічної точки зору свідчить про необхідність узагальнення даних літератури щодо біохімії магнію як есенціального мікронутрієнта. **Мета роботи.** Характеристика біохімічних аспектів впливу магнію на організм у нормі та патології. **Матеріали і методи.** Бібліометричні, аналітичні. **Результати дослідження.** На основі аналізу даних літератури показана участь магнію у багатьох клітинних процесах. В цілому,  $Mg^{2+}$  діє як кофактор у всіх реакціях, пов'язаних з використанням та переносом АТФ, включаючи клітинні відповіді на фактори росту та проліферацію клітин, таким чином, беручи участь практично у всіх процесах у клітинах.  $Mg^{2+}$  є кофактором для більш ніж 600 та активатором для 200

ферментів; необхідний для формування правильної структури та активності ДНК- та РНК-полімераз; індукує проліферацію остеобластів; бере участь у контролі активності деяких іонних каналів у багатьох тканинах; відіграє важливу роль у механізмах репарації ДНК та tРНК; приймає участь в регуляції кількох ферментів, пов'язаних з раком. Обґрунтовано взаємозв'язок біохімії магнієвого дефіциту з певними патологічними станами. Підтверджено думку, що завчасна корекція дефіциту магнію є вагомим кроком у забезпеченні здорового стану життєдіяльності та профілактиці небезпечних розповсюджених хвороб сучасності.

**Ключові слова:** магній; біохімічні процеси, ферменти, ДНК, РНК.

## **Вступ**

Магній (атомний номер 12, атомна маса 24,30) є лужноземельним металом другої групи періодичної таблиці елементів. Подібно до кальцію його ступінь окислення дорівнює 2+. Завдяки високій реакційній здатності магній часто зустрічається у вигляді вільного катіону  $Mg^{2+}$  у водному розчині або у вигляді різноманітних сполук, включаючи хлориди, карбонати та гідроксиди.

Магній грає значну роль у багатьох фізіологічних функціях. Зазвичай низьке споживання магнію і загалом дефіцит цього мікронутрієнту викликають зміни у біохімічних процесах, які можуть збільшити ризик хвороб та, зокрема, хронічних дегенеративних захворювань. Аналіз останніх даних про магній з біохімічної точки зору свідчить про недостатнє засвоєння (зокрема, внаслідок низького вмісту в сучасній західній дієті), запропонувати стратегії для досягнення еталонних значень рекомендованої дієти зосередити увагу на важливості виявлення фізіологічних або патологічних рівнів магнію в організмі для мінімізації наслідків захворювань, пов'язаних із дефіцитом магнію.

Зважаючи на це, є доцільним узагальнити дані літератури щодо біохімії магнію як есенціального мікронутрієнта.

**Мета роботи.** Характеристика біохімічних аспектів впливу магнію на організм у нормі та патології.

**Матеріали і методи.** Бібліометричні, аналітичні.

**Результати дослідження.** Магній всмоктується здебільшого у тонкому і певною мірою товстому кишковокишковому тракту. Існують дві відомі транспортні системи для  $Mg^{2+}$ : пасивний парацелюлярний механізм та трансцелюлярний транспорт за допомогою спеціальних каналів та транспортерів  $Mg^{2+}$ . Зокрема, були описані транспортери C41 (SLC41A1), T1 (MagT1), меластатини 6 та 7 (TRPM6 та TRPM7). Роль цих транспортерів у гомеостазі  $Mg^{2+}$  та молекулярний механізм їх дії докладно розглянуто у недавніх роботах [1-10].

Гомеостаз  $Mg^{2+}$  підтримується кишечником, кістками та нирками під гормональним контролем. Загалом, сироватковий  $Mg^{2+}$  фільтрується нирковими клубочками і потім реабсорбується вздовж нефрону, де шляхи реабсорбції розрізняються в кожному сегменті. Транспорт магнію через клітинні мембрани характеризується мінливістю в тканинах серця, печінки, нирок, скелетних м'язів, головного мозку. Таким чином, гомеостаз магнію та метаболічна активність клітини повністю корелюють [3, 11-15].

Рівень ниркової екскреції  $Mg^{2+}$  переважно залежить від його концентрації у сироватці крові. Концентрації магнію в крові регулюються в нормальному діапазоні, навіть якщо споживання магнію з їжею низьке або спостерігається надмірне виділення магнію. Однак, у той час як концентрації магнію в сироватці/плазмі залишаються в межах норми, внутрішньоклітинні концентрації магнію як у кістках, так і в м'яких тканинах можуть бути знижені [16]. На відміну від інших іонів, для яких клітини підтримують трансмембранні градієнти, клітинні та позаклітинні концентрації вільного  $Mg^{2+}$  подібні. Типові внутрішньоклітинні концентрації  $Mg^{2+}$  коливаються від 10 до 30 мМ. Оскільки більшість  $Mg^{2+}$  автоматично зв'язується з рибосомами, полінуклеотидами, АТФ і білками при попаданні в клітини, його вільно доступна концентрація коливається в діапазоні 0,5 - 1,2 мМ [17].

Приблизно половина магнію, що міститься в організмі, міститься в кістках. 30% цього магнію є обмінним і функціонує як пул для стабілізації концентрації  $Mg^{2+}$  у

сироватці [18].  $Mg^{2+}$  вивільняється у процесі резорбції кісток. Інша половина магнію локалізована в м'яких тканинах. Тільки дуже незначна кількість магнію (<1%) присутня в крові. Це саме той магній, який приймає участь у транспорті енергії, метаболізмі глюкози, ліпідів та білків, стабільності ДНК та РНК, проліферації клітин.

Існуючі сьогодні бази даних ферментів свідчать, що  $Mg^{2+}$  є кофактором для більше ніж 600 і активатором для 200 ферментів [19, 20]. Магній переважно взаємодіє безпосередньо з субстратом, а не діє як справжній кофактор.

Участь магнію у багатьох клітинних процесах ілюструється рис. 1, який певною мірою пояснює, чому зазвичай низьке споживання магнію викликає зміни у біохімічних шляхах та, як результат, підвищений ризик захворювань.

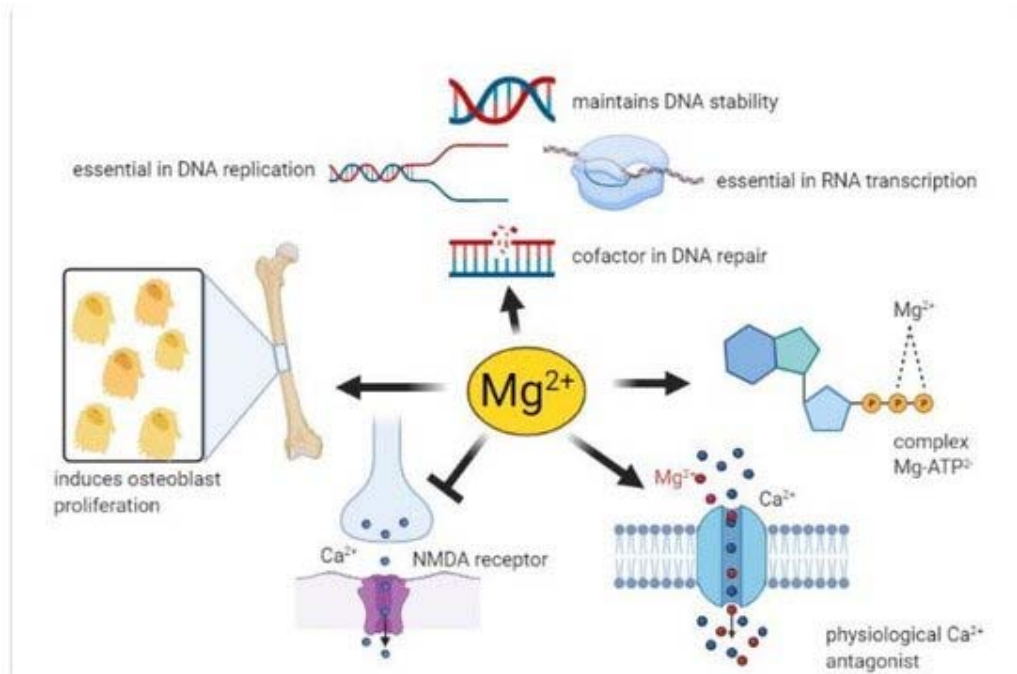


Рис. 1. Біохімічна участь магнію у клітинних процесах (цит. за BioRender.com)

Коментар до цього зображення виглядає наступним чином.

Комплекс  $MgATP^{2-}$  необхідний для забезпечення активності багатьох ферментів. В цілому,  $Mg^{2+}$  діє як кофактор у всіх реакціях, пов'язаних з використанням та переносом АТФ, включаючи клітинні відповіді на фактори росту та проліферацію клітин, таким чином, беручи участь практично у всіх процесах у клітинах. Доступність  $Mg^{2+}$  є критичною проблемою для вуглеводного обміну, що може пояснити його роль при цукровому діабеті 2 типу [21].

$Mg^{2+}$  необхідний для формування правильної структури та активності ДНК- та РНК-полімераз [22, 23]. Крім того, топоізомерази, хелікази, екзонуклеази та великі групи АТФаз потребують  $Mg^{2+}$  для своєї активності. Тому,  $Mg^{2+}$  необхідний для реплікації ДНК, транскрипції РНК та утворення білків, тобто тих процесів, які контролюють клітинну проліферацію. Більш того,  $Mg^{2+}$  має вирішальне значення для підтримки геномної та генетичної стабільності, стабілізації природної конформації ДНК.  $Mg^{2+}$  діє як кофактор майже для кожного ферменту, що бере участь в репарації нуклеотидів та структури ДНК в цілому. Зважаючи на ці ефекти, низька доступність  $Mg^{2+}$  може бути пов'язана з розвитком раку [1].

Концентрації  $Mg^{2+}$  у сироватці тісно пов'язані з кістковим метаболізмом у зв'язку із постійним обміном між цими носіями-субстратами [24, 25]. Крім того,  $Mg^{2+}$  індукуює проліферацію остеобластів [26], отже, наслідками дефіциту  $Mg^{2+}$  є прискорена втрата

кісткової маси та зниження кістко-утворення [27].

$Mg^{2+}$  бере участь у контролі активності деяких іонних каналів у багатьох тканинах. Крім того,  $Mg^{2+}$  діє як фізіологічний антагоніст  $Ca^{2+}$  усередині клітин, оскільки він може конкурувати з  $Ca^{2+}$  за зв'язування у білках та транспортерах  $Ca^{2+}$  [28]. Це обумовлює вплив магнію на серцево-судинну систему, м'язи і мозок.

Концентрації магнію в нейронах знижують збудливість рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA), який необхідний для збуджуючої синаптичної передачі та пластичності нейронів у процесі навчання та запам'ятовування [29]. Магній блокує кальцієвий канал у рецепторі NMDA і має бути видалений для глутаматергічної збудливої передачі сигналів. Низькі рівні  $Mg^{2+}$  у сироватці підвищують активність рецепторів NMDA, тим самим посилюючи приплив  $Ca^{2+}$  та  $Na^{+}$  та збудливість нейронів. З цих причин дефіцит  $Mg^{2+}$  є причиною багатьох неврологічних розладів, таких як мігрень, хронічний біль, епілепсія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, інсульт, тривога, депресія [30].

**Магній як ферментативний кофактор.** Як зазначено вище, магній є кофактором для більш ніж 600 та активатором для 200 ферментів [31]. Враховуючи здатність  $Mg^{2+}$  зв'язувати неорганічний фосфат, АТФ, фосфокреатин та інші фосфометаболіти утворюють комплекси з магнієм, що має важливі наслідки для багатьох метаболічних реакцій, особливо пов'язаних із вуглеводним обміном та клітинною біоенергетикою. Зв'язування АТФ та  $Mg^{2+}$  призводить до адекватної конформації, яка дозволяє послабити термінальний зв'язок О-Р АТФ, тим самим полегшуючи перенесення фосфату [32, 33].

Першорядне значення магнію в гліколітичному шляху [34] та мітохондріальному синтезі АТФ [35] відоме давно. Багато гліколітичних ферментів чутливі до магнію, основною функцією якого є полегшення перенесення високоенергетичних фосфатів. Таким чином працюють гексокіназа, фосфогліцераткіназа та піруваткіназа, у той час як альдолаза та енолаза використовують  $Mg^{2+}$  для своєї стабільності та активності [34].

У мітохондріях активність трьох важливих дегідрогеназ залежить від  $Mg^{2+}$ . Ізоцитратдегідрогеназа безпосередньо стимулюється комплексом  $Mg^{2+}$ -ізоцитрат [36]; комплекс  $\alpha$ -кетоглутаратдегідрогенази - вільним  $Mg^{2+}$  [37]; піруватдегідрогеназа опосередковано стимулюється за допомогою стимулюючої дії  $Mg^{2+}$  на піруватдегідрогеназну фосфатазу [38]. Крім того, було показано, що  $Mg^{2+}$  є активатором синтезу АТФ мітохондріальною  $F_0/F_1$ -АТФазою [39]. Крім того, було встановлено низьку концентрацію  $Mg^{2+}$  в мозку пацієнтів, уражених мітохондріальними цитопатіями. Додавання коензиму  $Q_{10}$  покращило окисне фосфорилування та цитозольний рівень магнію [40].

Фермент креатинкіназа, що каталізує оборотну реакцію між креатинфосфатом та АДФ з утворенням креатину та АТФ, сильно залежить від концентрації вільного  $Mg^{2+}$ . Цей фермент може синтезувати АТФ при великому навантаженні на м'яз або серце і може бути локалізований як у цитозолі, так і в мітохондріях [34].

У печінці  $Mg^{2+}$  є важливим регулятором ферментів глюконеогенезу, включаючи глюкозо-6-фосфатазу та фосфоенолпіруваткарбоксікіназу [21].

Фундаментальна роль  $Mg^{2+}$  у гліколізі/глюконеогенезі, пентозофосфатному шляху та циклі Кребса також була продемонстрована у метаболічному аналізі печінки щурів, які отримували дієту з дефіцитом магнію. Результати цього дослідження показують значне зниження вмісту у печінці глюкозо-6-фосфату, лимонної, фумарової та яблучної кислот у тварин, які отримували дієту з дефіцитом магнію, а також фруктозо-6-фосфату та янтарної кислоти. Навпаки, рівні мРНК споріднених ферментів, таких як глюкокіназа, глюкозо-6-фосфатаза, глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа і фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, істотно не відрізнялися між контрольними та дослідними тваринами. Ці дані показали, що в печінці вміст метаболітів змінено при дефіциті магнію [41], тому збалансований статус магнію є важливою умовою адекватного вуглеводного обміну [42].

У зв'язку з цим дефіцит магнію корелює з цукровим діабетом 2 типу, метаболічним синдромом та резистентністю до інсуліну [43]. Як і всі інші протеїнкінази, активність тирозинкінази  $\beta$ -субодиниці рецептора інсуліну залежить від концентрації магнію, тому

дефіцит магнію може призвести до порушення чутливості до інсуліну. Іншими словами, що нижчий базальний рівень магнію, то більша кількість інсуліну потрібна для метаболізму того ж навантаження глюкозою, що вказує на зниження чутливості до інсуліну [43, 44]. Недавнє дослідження демонструє, що магній покращує споживання глюкози та толерантність до глюкози за рахунок двох основних механізмів: стимуляції експресії гена GLUT4 та транслокації цього транспортера глюкози до плазматичної мембрани, а також пригнічення ефекту глюкагону та глюконеогенезу у печінці та м'язах [45]. У табл. 1 наведено основні ферменти вуглеводного обміну, для правильної дії яких потрібен магній.

Таблиця 1

Основні магній-залежні ферменти вуглеводного обміну

Локалізація	Фермент	Посилання
Цитозоль: гліколітичний шлях	Гексокіназа	[34]
	Фосфофруктокіназа	
	Фосфогліцераткіназа	
	Піруваткіназа	
	Альдолаза	
	Енолаза	
Мітохондрії	Піруватдегідрогеназна фосфатаза	[46]
	Ізоцитратдегідрогеназа	[36]
	$\alpha$ -кетоглютаратдегідрогеназа	[37]
	F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> -АТФаза	[39]
Цитозоль м'язів, мітохондрії клітин серця	Креатинкіназа	[34]
Печінка, цитозоль	Фосфоенолпіруваткарбоксикіназа	[21]
	Глюкозо-6-фосфатаза	
$\beta$ -субодиниці рецептора інсуліну	Активність рецептора тірозинкінази	[43, 44]

#### *Магній та нуклеїнові кислоти*

Широко відомо, що двовалентні катіони впливають на структуру дуплексної ДНК. Можливість взаємодії водневих зв'язків між катіонами та ДНК більша для двовалентних іонів через їх гідратаційні властивості. Іон Mg<sup>2+</sup> притягує негативно заряджені фосфатні групи ДНК та зі своїми шестикоординованими молекулами води утворює водневі зв'язки, локально знижуючи щільність негативного заряду ДНК та стабілізуючи її структуру та природну конформацію [47]. Цей ефект магнію можна назвати "захисним ефектом". Однак, коли магній «ковалентно» зв'язується з ДНК, він утворює зв'язаний координаційний комплекс, викликаючи локальне спотворення подвійної спіралі, що може призвести до руйнування клітини. Цей ефект проявляється при більш високих концентраціях магнію, тому підтримання клітинної концентрації Mg<sup>2+</sup> у фізіологічних межах необхідне для стабільності ДНК [47].

Як зазначено вище, Mg<sup>2+</sup> також відіграє важливу роль у механізмах репарації ДНК. Декілька ферментів цих систем залежать від магнію, деякі з них є загальними для різних систем репарації, таких як ДНК-полімерази, ДНК-лігази та ДНК-ендонуклеази, тоді як інші специфічні для одного механізму репарації [48].

Всі ДНК-полімерази каталізують одну і ту ж реакцію перенесення нуклеотидів, утворюючи і розриваючи фосфодієфірні зв'язки, і всі ДНК-полімерази містять в каталітичному центрі два-три карбоксилати. Іони Mg<sup>2+</sup> нейтралізують заряд каталітичних карбоксилатів та трифосфатів dNTP, сприяючи таким чином вирівнюванню субстратів для хімічної реакції [49]. Крім того, активність інших важливих ядерних ферментів (топоізомерази, хелікази та екзонуклеази), які беруть участь у реплікації ДНК, також залежить від магнію. Таким чином, можна зробити висновок, що магній необхідний для структури, реплікації та репарації ДНК, а також для підтримки геномної та генетичної стабільності. Отже, дефіцит магнію може сприяти мутаціям ДНК, які ведуть до ініціації

канцерогенезу [48].

У 1966 р. повідомлялося про роль  $Mg^{2+}$  у відновленні денатурованих молекул tРНК [50]. Пізніше важливість зв'язування  $Mg^{2+}$  для третинної структури tРНК обговорювалася протягом багатьох років, ставлячи під сумнів переважну дію неспецифічного дифузного зв'язування  $Mg^{2+}$  (або інших двовалентних катіонів) або специфічної взаємодії  $Mg^{2+}$  [1, 51, 52]. У нещодавній статті показано, що іони магнію необхідні tРНК<sup>Phe</sup> для правильного розпізнавання кодонів UUC/UUU під час рибосомних взаємодій з tРНК [53].

Нещодавно було показано, що біологічне середовище та біомолекули можуть стимулювати функції РНК [54]. У зв'язку з цим, для амінокислот та нуклеотидів, як клітинних метаболітів, показано, що клітинні концентрації  $Mg^{2+}$ , хелатованого амінокислотами, стимулюють формування та каталіз РНК [55]. Автори припустили, що амінокислота із зв'язаним іоном  $Mg^{2+}$  може взаємодіяти з РНК, "ділячись" з нею цим іоном, тим самим зменшуючи вільну енергію згортання, стабілізуючи структуру та сприяючи високій каталітичній активності РНК [55]. Крім того, самі автори продемонстрували, що  $Mg^{2+}$ , хелатований дифосфатом нуклеотидів, також сприяє каталізу РНК так само, як  $Mg^{2+}$ , пов'язаний з амінокислотами [56]. Автори помітили, що стимулююча дія метаболітів, які містять дифосфат  $Mg^{2+}$ , є загальною для ферментів РНК та ДНК [56].

Більш того, при синтезі РНК для каталізу потрібні два іони  $Mg^{2+}$  [49], тому магній також бере участь у транскрипції РНК. РНК-полімерази, як амінокислоти, хелатують перший з двох незамінних іонів магнію, необхідних для каталізу, другий іон переноситься в активний центр, пов'язаний з нуклеотидним субстратом, що надходить [57].

Трансдукція також залежить від внутрішньоклітинної концентрації магнію. Було висловлено припущення, що при зв'язуванні факторів росту з їх рецепторами  $Mg^{2+}$  проникає у клітину, а підвищений рівень цитозольного  $Mg^{2+}$  сприяє рибосомальній активності та синтезу білка. При цьому, не слід забувати, що активність рецепторних та нереперторних тирозинкіназ має обов'язкову потребу в  $Mg^{2+}$ . Таким чином, магній залучається до сигнальних шляхів факторів росту, таких як VEGF, EGF, PDGF тощо. Тобто,  $Mg^{2+}$  є важливим фактором контролю клітинної проліферації [58].

Зважаючи на ці міркування, розумно припустити участь магнію в регуляції кількох ферментів, пов'язаних з раком, особливо тих, які беруть участь у гліколізі (кращий шлях, який використовується пухлинними клітинами для виробництва енергії) і репарації ДНК. З іншого боку, низьке споживання  $Mg^{2+}$  з їжею є ризиком розвитку кількох типів раку, що докладно розглянуто S. Castiglioni і J. A. Maier [59].

#### **Висновок:**

Аналіз останніх даних літератури щодо біохімії магнію безперечно свідчить про ключову роль цього есенціального мікронутрієнту в основних фізіологічних реакціях організму. Це є підґрунтям взаємозв'язку магнієвого дефіциту з певними патологічними станами. Із впевненістю можна судити, що завчасну корекцію дефіциту магнію слід розглядати як вагомий крок у забезпеченні здорового стану життєдіяльності та профілактиці небезпечних розповсюджених хвороб сучасності.

#### **Література/References:**

1. De Baaij J.H.F.; Hoenderop, J.G.J.; Bindels, R.J.M. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015, *95*, 1–46.
2. Schäffers, O.J.M.; Hoenderop, J.G.J.; Bindels, R.J.M.; De Baaij, J.H.F. The rise and fall of novel renal magnesium transporters. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2018, *314*, F1027–F1033.
3. Auwerx, J.; Rybarczyk, P.; Kischel, P.; Dhennin-Duthille, I.; Chatelain, D.; Sevestre, H.; Van Seuning, I.; Ouadid-Ahidouch, H.; Jonckheere, N.; Gautier, M.  $Mg^{2+}$  transporters in digestive cancers. *Nutrients* 2021, *13*, 210.
4. Zou, Z.-G.; Rios, F.J.; Montezano, A.C.; Touyz, R.M. TRPM7, Magnesium, and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, *20*, 1877.
5. Gile, J.; Ruan, G.; Abeykoon, J.; McMahon, M.M.; Witzig, T. Magnesium: The overlooked electrolyte in blood cancers? *Blood Rev.* 2020, *44*, 100676.

6. Huang, Y.; Jin, F.; Funato, Y.; Xu, Z.; Zhu, W.; Wang, J.; Sun, M.; Zhao, Y.; Yu, Y.; Miki, H.; et al. Structural basis for the Mg<sup>2+</sup> recognition and regulation of the CorC Mg<sup>2+</sup> transporter. *Sci. Adv.* 2021, 7, eabe6140.
7. Giménez-Mascarell, P.; Schirrmacher, C.E.; Martínez-Cruz, L.A.; Müller, D. Novel aspects of renal magnesium homeostasis. *Front. Pediatr.* 2018, 6, 77.
8. Blaine, J.; Chonchol, M.; Levi, M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014, 10, 1257–1272.
9. Wang, J.; Um, P.; Dickerman, B.A.; Liu, J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients* 2018, 10, 584.
10. Dolati, S.; Rikhtegar, R.; Mehdizadeh, A.; Yousefi, M. The Role of Magnesium in Pathophysiology and Migraine Treatment. *Biol. Trace Element Res.* 2019, 196, 375–383.
11. Martin, K.J.; González, E.A.; Slatopolsky, E. Clinical Consequences and Management of Hypomagnesemia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008, 20, 2291–2295.
12. Gröber, U. Magnesium and Drugs. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 2094.
13. Quamme, G.A. Recent developments in intestinal magnesium absorption. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008, 24, 230–235.
14. Piano, F.L.; Corsonello, A.; Corica, F. Magnesium and elderly patient: The explored paths and the ones to be explored: A review. *Magnes. Res.* 2019, 32, 1–15.
15. Sun, Y.; Sukumaran, P.; Singh, B.B. Magnesium-Induced Cell Survival Is Dependent on TRPM7 Expression and Function. *Mol. Neurobiol.* 2020, 57, 528–538.
16. Elin, R.J. Assessment of magnesium status for diagnosis and therapy. *Magnes. Res.* 2010, 23, 194–198.
17. Ebel, H.; Günther, T.; Günther, H.E.T. Magnesium Metabolism: A Review. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1980, 18, 257–270.
18. Seo, J.W.; Park, T.J. Magnesium Metabolism. *Electrolytes Blood Press.* 2008, 6, 86–95.
19. Bairoch, A. The ENZYME database in 2000. *Nucleic Acids Res.* 2000, 28, 304–305.
20. Caspi, R.; Altman, T.; Dreher, K.; Fulcher, C.A.; Subhraveti, P.; Keseler, I.M.; Kothari, A.; Krummenacker, M.; Latendresse, M.; Mueller, L.A.; et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.* 2012, 40, D742–D753.
21. Feng, J.; Wang, H.; Jing, Z.; Wang, Y.; Cheng, Y.; Wang, W.; Sun, W. Role of Magnesium in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biol. Trace Element Res.* 2020, 196, 74–85.
22. Brautigam, C.A.; Steitz, T.A. Structural and functional insights provided by crystal structures of DNA polymerases and their substrate complexes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1998, 8, 54–63.
23. Chul Suh, W.; Leirimo, S.; Thomas Record, M. Roles of Mg<sup>2+</sup> in the Mechanism of Formation and Dissociation of Open Complexes between Escherichia coli RNA Polymerase and the λPR Promoter: Kinetic Evidence for a Second Open Complex Requiring Mg<sup>2+</sup>. *Biochemistry* 1992, 31, 7815–7825.
24. Alfrey, A.C.; Miller, N.L.; Trow, R. Effect of Age and Magnesium Depletion on Bone Magnesium Pools in Rats. *J. Clin. Investig.* 1974, 54, 1074–1081.
25. Mammoli, F.; Castiglioni, S.; Parenti, S.; Cappadone, C.; Farruggia, G.; Iotti, S.; Davalli, P.; Maier, J.A.; Grande, A.; Frassinetti, C. Magnesium Is a Key Regulator of the Balance between Osteoclast and Osteoblast Differentiation in the Presence of Vitamin D3. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 385.
26. Lu, W.-C.; Pringa, E.; Chou, L. Effect of magnesium on the osteogenesis of normal human osteoblasts. *Magnes. Res.* 2017, 30, 42–52.
27. Zofkova, I.; Davis, M.; Blahos, J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiol. Res.* 2017, 66, 391–402.
28. Iseri, L.T.; French, J.H. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.* 1984, 108, 188–193.

29. Paoletti, P.; Bellone, C.; Zhou, Q. NMDA receptor subunit diversity: Impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013, *14*, 383–400.
30. Kirkland, A.E.; Sarlo, G.L.; Holton, K.F. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients* 2018, *10*, 730.
31. Caspi, R.; Billington, R.; Keseler, I.M.; Kothari, A.; Krummenacker, M.; Midford, P.E.; Ong, W.K.; Paley, S.; Subhraveti, P.; Karp, P.D. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes—A 2019 update. *Nucleic Acids Res.* 2020, *48*, D445–D453.
32. Rude, R.K.; Gruber, H.E. Magnesium deficiency and osteoporosis: Animal and human observations. *J. Nutr. Biochem.* 2004, *15*, 710–716.
33. Sanders, G.T.; Huijgen, H.J.; Sanders, R. Magnesium in Disease: A Review with Special Emphasis on the Serum Ionized Magnesium. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999, *37*, 1011–1033.
34. Garfinkel, L.; Garfinkel, D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. *Magnesium* 1985, *4*, 60–72.
35. Gomez Puyou, A.; Ayala, G.; Muller, U.; Tuena de Gomez Puyou, M. Regulation of the synthesis and hydrolysis of ATP by mitochondrial ATPase. Role of Mg<sup>2+</sup>. *J. Biol. Chem.* 1983, *258*, 13680–13684.
36. Willson, V.J.C.; Tipton, K.F. The Activation of Ox-Brain NAD<sup>+</sup>-Dependent Isocitrate Dehydrogenase by Magnesium Ions. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* 1981, *113*, 477–483.
37. Panov, A.; Scarpa, A. Independent Modulation of the Activity of  $\alpha$ -Ketoglutarate Dehydrogenase Complex by Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup>. *Biochemistry* 1996, *35*, 427–432.
38. Thomas, A.P.; Diggle, T.A.; Denton, R.M. Sensitivity of pyruvate dehydrogenase phosphate phosphatase to magnesium ions. Similar effects of spermine and insulin. *Biochem. J.* 1986, *238*, 83–91.
39. Galkin, M.A.; Syroeshkin, A.V. Kinetic mechanism of ATP synthesis catalyzed by mitochondrial Fo x F1-ATPase. *Biochemistry* 1999, *64*, 1176–1185.
40. Barbiroli, B.; Iotti, S.; Cortelli, P.; Martinelli, P.; Lodi, R.; Carelli, V.; Montagna, P. Low Brain Intracellular Free Magnesium in Mitochondrial Cytopathies. *Br. J. Pharmacol.* 1999, *19*, 528–532.
41. Shigematsu, M.; Nakagawa, R.; Tomonaga, S.; Funaba, M.; Matsui, T. Fluctuations in metabolite content in the liver of magnesium-deficient rats. *Br. J. Nutr.* 2016, *116*, 1694–1699.
42. Mooren, F.C. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism. *Diabetes Obes. Metab.* 2015, *17*, 813–823.
43. Barbagallo, M.; Dominguez, L.J. Magnesium metabolism in type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome and insulin resistance. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, *458*, 40–47.
44. Kostov, K. Effects of Magnesium Deficiency on Mechanisms of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: Focusing on the Processes of Insulin Secretion and Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, *20*, 1351.
45. Ismail, A.A.A.; Ismail, Y.; Ismail, A.A. Chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM* 2018, *111*, 759–763.
46. Bohn, T.; Davidsson, L.; Walczyk, T.; Hurrell, R.F. Fractional magnesium absorption is significantly lower in human subjects from a meal served with an oxalate-rich vegetable, spinach, as compared with a meal served with kale, a vegetable with a low oxalate content. *Br. J. Nutr.* 2004, *91*, 601–606.
47. Anastassopoulou, J.; Theophanides, T. Magnesium-DNA interactions and the possible relation of magnesium to carcinogenesis. Irradiation and free radicals. *Crit. Rev. Oncol.* 2002, *42*, 79–91.
48. Wolf, F.; Maier, J.; Nasulewicz, A.; Feillet-Coudray, C.; Simonacci, M.; Mazur, A.; Cittadini, A. Magnesium and neoplasia: From carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, *458*, 24–32.
49. Yang, W. An overview of Y-family DNA polymerases and a case study of human DNA polymerase  $\pi$ . *Biochemistry* 2014, *53*, 2793–2803.
50. Lindahl, T.; Adams, A.; Fresco, J.R. Renaturation of transfer ribonucleic acids through site binding of magnesium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1966, *55*, 941–948.

51. Misra, V.K.; Draper, D.E. The linkage between magnesium binding and RNA folding 1 Edited by B. Honig. *J. Mol. Biol.* 2002, *317*, 507–521.
52. Tan, Z.J.; Chen, S.J. Importance of diffuse metal ion binding to RNA. *Met. Ions Life Sci.* 2011, *9*, 101–124.
53. Fandilolu, P.M.; Kamble, A.S.; Dound, A.S.; Sonawane, K.D. Role of Wybutosine and Mg<sup>2+</sup> Ions in Modulating the Structure and Function of tRNAPhe: A Molecular Dynamics Study. *ACS Omega* 2019, *4*, 21327–21339.
54. Strulson, C.A.; Boyer, J.A.; Whitman, E.E.; Bevilacqua, P.C. Molecular crowders and cosolutes promote folding cooperativity of RNA under physiological ionic conditions. *RNA* 2014, *20*, 331–347.
55. Yamagami, R.; Bingaman, J.L.; Frankel, E.A.; Bevilacqua, P.C. Cellular conditions of weakly chelated magnesium ions strongly promote RNA stability and catalysis. *Nat. Commun.* 2018, *9*, 2149.
56. Yamagami, R.; Huang, R.; Bevilacqua, P.C. Cellular Concentrations of Nucleotide Diphosphate-Chelated Magnesium Ions Accelerate Catalysis by RNA and DNA Enzymes. *Biochemtry* 2019, *58*, 3971–3979.
57. Forrest, D. Unusual relatives of the multisubunit RNA polymerase. *Biochem. Soc. Trans.* 2019, *47*, 219–228.
58. Rubin, H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnes. Res.* 2005, *18*, 268–274.
59. Castiglioni, S.; Maier, J.A. Magnesium and cancer: A dangerous liason. *Magnes. Res.* 2011, *24*, 92–100.

Робота надійшла в редакцію 12.09.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 617.735-007.281-07+577.11  
DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7317953>

*Г. В. Левицька*

### РЕГМАТОГЕННЕ ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ: ВІД ІСТОРИЧНИХ НАРИСІВ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», м. Київ

ORCID 0000 – 0003 – 2974 - 0267

**Summary.** Levytska G. V. **RHEMATOGENIC RETINAL DETACHMENT: FROM HISTORICAL ESSAYS TO PATHOGENETIC MECHANISMS.** - PZVO "International Academy of Ecology and Medicine", Kyiv; e - mail: [retinalevytska@gmail.com](mailto:retinalevytska@gmail.com). Despite the rapid development and achievements of modern ophthalmic surgery, the problem of treating rhegmatogenous retinal detachments (RRD) was, is and will be one of the main causes of blindness and disability of the population for a long time to come. The relevance and social significance of this problem is determined by the severity of the pathological process and the high probability of disease recurrence. RRD develops in people of working age and often leads to temporary or permanent disability. According to epidemiological data over the past 40 years,

the geographical variability of this pathological process has been noted - from 6.3 to 17.9 per 100,000 population. Retinal detachment is the final result of retinal dystrophievarious forms. Among the many causes of RRD, the leading place belongs to peripheral vitreo - chorioretinal dystrophies against the background of myopia and sclerotic dystrophy, vitreous body pathology, eye injuries. The etiology and pathogenesis of dystrophies are complex and have not been definitively elucidated. The leading role in their development is attributed to microcirculation disorders in choriocapillaries, atherosclerosis of choroidal and retinal vessels. The article presents modern views on RRD and the role of the vitreous body in retinal detachment, and also analyzes the role of hereditary, hemodynamic, mechanical, and metabolic factors in the mechanisms of development of this pathological process. Today, more and more researchers adhere to the degenerative and retraction theory of the development of retinal detachment: the leading role in the occurrence of RRD belongs to the vitreous body, which tears the retina, changed by the pathological process.

**Key words:** rhegmatogenous retinal detachment, dystrophic change, vitreo - chorioretinal dystrophy.

**Реферат.** Левицька Г. В. РЕГМАТОГЕННЕ ВІДШАРУВАННЯ СІТКІВКИ: ВІД ІСТОРИЧНИХ НАРИСІВ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ МЕХАНІЗМІВ. Незважаючи на стрімкий розвиток і досягнення сучасної офтальмохірургії, проблема лікування регматогенних відшарувань сітківки (РВС) була, є і ще довго буде однією з основних причин сліпоти та інвалідизації населення. Актуальність і соціальна значущість даної проблеми обумовлена тяжкістю патологічного процесу і високою ймовірністю рецидиву захворювання. РВС розвивається у осіб працездатного віку і нерідко призводить до тимчасової або стійкої втрати працездатності. Згідно епідеміологічним даним за останні 40 років відзначається географічна варіабельність даного патологічного процесу – від 6,3 до 17,9 на 100 000 населення. РВС є фіналом різних форм ретинальних дистрофій. Серед багатьох причин виникнення РВС провідне місце належить периферичним вітрео - хоріоретинальним дистрофіям на тлі міопії і склеротичній дистрофії, патології скловидного тіла, травми ока. Етіологія і патогенез дистрофій складні і остаточно не з'ясовані. Провідна роль в їх розвитку відводиться порушенням мікроциркуляції в хоріокапілярах, атеросклерозу хоріоїдальних і ретинальних судин. Проаналізовані сучасні погляди на патогенез РВС та роль скловидного тіла в розриві сітківки, а також роль спадкових, гемодинамічних, механічних та метаболічних факторів в механізмах розвитку даного патологічного процесу. На сьогодні все більше дослідників дотримуються дегенеративної та ретракційної теорії розвитку РВС: провідна роль у виникненні відшарування сітківки належить скловидному тілу, яке розриває сітківку, змінену патологічним процесом.

**Ключові слова:** регматогенне відшарування сітківки, патогенез, скловидне тіло, дистрофічні зміни.

Регматогенне відшарування сітківки (РВС) продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної офтальмології. Актуальність і соціальна значущість даної проблеми обумовлена тяжкістю патологічного процесу і високою ймовірністю рецидиву захворювання. Як правило, РВС розвивається у осіб працездатного віку і нерідко призводить до тимчасової або стійкої втрати працездатності.

*Первинне регматогенне відшарування сітківки* (від грец. *rhegma* – розрив) – захворювання, що характеризується наявністю розриву сітківки і скупченням субретинальної рідини, що потрапляє з вітреальної порожнини через розрив в субретинальний простір, між нейросенсорним шаром і пігментним епітелієм. Без хірургічного втручання та проведення терапії відшарування сітківки (ВС) призводить до повної незворотної сліпоти [1].

**Епідеміологія регматогенного відшарування сітківки.** За даними систематичного огляду епідеміологічних досліджень в Medline, за останні 40 років відзначається географічна варіабельність РВС – від 6,3 до 17,9 на 100 000 населення [3, 20].

Згідно літературним даним в США середня частота виникнення РВС у осіб

працездатного віку складає 1 випадок на 10 тис. населення. Поширеність РВС в Україні – 3 випадки на 10 тис. населення [3, 6, 20].

Зазначена патологія спостерігається в основному у пацієнтів з міопією високого ступеня (0,7 – 2%), афакією (2,2%), артіфакією (1-2%) і дистрофією сітківки (0,3-0,5%). Незважаючи на те що РВС може розвиватися у пацієнта в будь-якому віці, найчастіше вона реєструється у віковій категорії 40-60 років, переважно у чоловіків (60%), а пік РВС спостерігається у пацієнтів віком 65-69 років (28,55 осіб на 100000 населення) і 20-29 років (8,5 на 100000) [3, 10, 21].

Відзначено, що частота РВС вище у представників азіатської та єврейської популяції. Приблизно однакова частота РВС у жителів європейських країн і США [11].

#### ***Історичні аспекти вивчення регматогенного відшарування сітківки***

Історія вивчення РВС бере свій початок в 1583 році, коли вперше швейцарський вчений, професор Фелікс Платтер описав, що сітківка є фоторецептором. Однак, як захворювання відшарування сітківки (ВС) вперше було описано в 1707 р. Maitre-Jan, який, проводивши обстеження при аутопсії очей після контузії, виявив відшарування та набряк сітківки. В 1741 р. De Saint Yves вперше описав клінічний симптом ВС «...як поява тіні в поле зору хворого в тій області, де сітківка «відійшла» від судинної оболонки». Перше ж клінічне визначення даного стану з'явилося значно пізніше – в 1817 р., коли Beer діагностував ВС без офтальмоскопа [15].

До 1850 року вивчення захворювань сітківки носило фрагментарний характер, так як не існувало можливості її діагностики. Нова ера у вивченні патології очного дна наступила в 1851 р., коли Г. Л. Ф. Гельмгольц описав принцип офтальмоскопії. В своїй праці вчений на основі законів фізіологічної оптики точно описав теорію знічного рефлексу і отримання зображення на сітківці, який заклав основу подальшого розвитку в цій галузі [16, 21]. У період з 1851 по 1919 р. р. в основі патогенезу ВС була теорія дифузії рідини з судинної оболонки під сітківку: важлива роль відводилася патологічно зміненому скловидному тілу (СТ) (наявність тяжів посилювало ВС). У пацієнтів з міопією причиною зазначеного порушення вважалося розтягнення очного яблука [16].

Першими лікарями, які виявили, що ВС поєднується з її розривом, були Ernst Adolf Cossius (1853 р.) та Albrecht von Graefe (1854 р.) але лише Т. Leber в 1882 р., проаналізувавши власні спостереження випадків розриву сітківки, зробив правильний висновок про роль віт реальних тракцій в формуванні розривів сітківки. В 1919 р. Jules Gonin зміг довести ключову роль розриву у виникненні ВС [18].

#### ***Етіопатогенетичні механізми регматогенного відшарування сітківки***

ВС – не самостійна хвороба, а одне із проявів патологічного процесу на певній стадії. При РВС обов'язково є порушення цілісності сітківки. Ретельне клінічне обстеження хворого та анамнез у більшості випадків дозволяють встановити етіологію ВС, що важливо для вибору методу хірургічного втручання та в подальшому – адекватної терапії. Патогенез ВС буває різним і не завжди правильно визначається [12].

ВС є фіналом різних форм ретинальних дистрофій. Серед багатьох причин виникнення РВС провідне місце належить периферичним вітрео-хоріоретинальним дистрофіям на тлі міопії і склеротичній дистрофії, патології СТ, травми ока. Часто захворювання виникає на «парному оці» внаслідок попереднього порушення гемодинаміки в сітківці і розвитку гратчастої дистрофії [8, 12].

Етіологія і патогенез дистрофій складні і остаточно не з'ясовані. Провідна роль в їх розвитку відводиться порушенням мікроциркуляції в хоріокапілярах, атеросклерозу хоріоїдальних і ретинальних судин. Наслідком цього є патологія функціонального стану пігментного епітелію сітківки через дефіцит кровопостачання хоріокапілярного шару судинної оболонки ока, порушення реологічних властивостей крові. В міру підвищення міопічної рефракції збільшується кількість ВС. Міопія від 8 ОД і вище спостерігається у 66% всіх хворих з ВС [7].

Однак за останні 20 років вітчизняними і зарубіжними вченими доведено факт провокування ВС змінами СТ у вигляді проліферативної вітреоретинопатії, яка є основною причиною неприлягання сітківки. Фіброзні зміни в СТ сприяють натягу сітківки, утворенню розриву в результаті тракції.

Сітківка пов'язана з оточуючими тканинами тільки в області диска зорового нерву і зубчастій лінії. На інших ділянках вона тільки прилягає до судинної оболонки. Стабільність цього прилягання забезпечується наступними факторами: тиском СТ, струмом рідини зі СТ в судинну оболонку, що діє як осмотичний насос, і зв'язком зовнішніх сегментів фоторецепторів із ворсинками пігментного епітелію. Серед цих факторів тонус СТ відіграє особливо важливу роль. При рухах очі із нормальною внутрішньою структурою СТ (мембранели) пригнічують надлишкові власні коливання. Деструкція і розрідження СТ, утворення тяжів руйнують його нормальну структуру і стабілізуючу функцію. При цьому створюються умови для виникнення локальних тракцій. Натяг сітківки, порушення її трофіки можуть стати причиною розривів і її відшарування [3].

З 70-х років термін «ідіопатичне» ВС витіснений назвою «регіматогенне». Цим відзначається провідна роль розриву або відриву сітківки в патогенезі ВС.

Все більше дослідників схильні вважати, що провідна роль у виникненні ВС належить СТ, яке розриває сітківку, змінену патологічним процесом. На сьогодні найбільш аргументованими і поширеними теоріями патогенезу ВС є дегенеративна і ретракційна [5].

Вітреальна порожнина має кулясту форму, ущільнену в сагітальному напрямку. Об'єм СТ дорослої людини складає близько 4 мл, що становить близько 65% вмісту порожнини ока, вага дорівнює 4 г. СТ пов'язане з оболонками очей в області плоскої частини циліарного тіла – в зоні основи СТ, по краю диска зорового нерву і в області жовтої плями. Високий ступінь гідрофільності СТ в порожнині очей забезпечує форму і щільну еластичну консистенцію очам, яка утримує сітківку в фізіологічному положенні. Маючи гелеподібну консистенцію, СТ точно повторює форму, заповнюючи порожнини очей. Для СТ характерна смугаста структура, що складається з світлих і темних смуг [12].

До теперішнього часу більшість вчених вважають СТ низько диференційованою сполучною тканиною. Електронно-мікроскопічним методом виявлені фібрили, що утворюють галоїдну мембрану СТ. За задньою капсулою кристалика знаходиться передня гіалоїдна мембрана СТ, яка в нормі не виявляється біомікроскопічно. Задня гіалоїдна мембрана починається позаду зубчастої лінії і щільно прилягає до сітківки, не прикріплюючись до неї. Мембрана СТ входить до складу гематофтальмічного бар'єру [5].

СТ складається на 99% з води і 1% щільного залишку. Останній включає білковий комплекс (в основному колаген), гіалуронову кислоту, сліди сироваткових білків, аскорбінову кислоту і транзиторні клітини: фіброласти, макрофаги, моноцити, гістіоцити та ін. [4].

Показник заломлення СТ 1,336 (дорівнює показнику заломлення води передньої камери), рН 7,7-7,9, відносна в'язкість – 1,145. СТ бере участь в регуляції офтальмотонуса, здійснює трофічну функцію, пов'язану з обміном речовин внутрішньо очних рідин [2].

Руйнування структури гіалуронової кислоти сприяє старінню, розвитку запалення, крововиливів в СТ, підвищенню активності протеолітичних і гліколітичних ферментів водянистої води, які проникають через «систему трактів СТ». Остання забезпечує нормальну циркуляцію внутрішньо очної рідини і оновлення рідкого середовища усередині його. Є відомості про рух рідини від переднього відділу ока до сітківки. Це доводить той факт, що при блокаді розриву сітківки залишкова субретинальна рідина без пункції всмоктується за дві доби.

Вивчення в останні роки біохімічних, фізико-хімічних змін в СТ при патологічних станах вирішило багато проблем, пов'язаних із заміщенням СТ.

А.І. Горбань (1979) проводив ретельні експериментальні та клінічні дослідження вітрео - ретинальної біомеханіки при ВС. Клінічний розділ роботи узагальнив спостереження за 265 очима дорослих і дітей з багаторазовими рисунками офтальмоскопічних і біомікроскопічних картин. Він висловив думку про роль СТ в патогенезі ВС [13].

За теорією А.І. Горбаня при РВС задній гіалоїд зміщується вперед разом з системою трактів СТ. Наростання преретинального фіброзу в зоні ураження сітківки породжує тракції з боку СТ, різні і по силі, і по напрямку. Звичайно, передній компонент тракцій буде направлений до зубчастої лінії. Тому, з точки зору автора, настільки часто розриви набувають форму клапанних, а сам клапан заввичай орієнтується назад, як би показуючи,

звідки почався розрив. Виявляється зморщення ретинальної тканини, позбавленої з трьох сторін зв'язку з рештою сітківкою. Саме цим автор пояснює той факт, що прилягання сітківки ніколи не супроводжується повним «вписуванням» клапана в контур розриву при екстрасклеральному пломбуванні. Останнім поштовхом є інерційний ривок більш щільного СТ. Це може відбуватися при миганні, здавленні ока при його витиранні, стрибкоподібних переміщеннях очей при стрибках, при струсі тіла під час ходьби і занять спортом тощо. Тремтіння розрідженого СТ може також викликати розрив і відшарування сітківки [14].

Деякі вчені вважають, що потенційно небезпечною для розвитку тракційних надривів і розривів сітківки з наступним її відшаруванням є ішемічна атрофія внутрішніх шарів сітківки, яка призводить до виникнення дефектів внутрішньої пограничної мембрани. Через цей дефект проліферують клітини глії в оточуючий шар СТ, утворюючи міцні вітреоретинальні спайки. Ця точка зору відрізняється від пропонованої Водовозовим А. М. (1998) схеми початкового розвитку вітреоретинальної спайкової патології при інволюційному вітреоретинальному синдромі [7]. Гістологічні дослідження показують, що розростання гліальних волокон відбувається в місці контакту стінки судини з кірковим шаром СТ. Утворюється гліальна бляшка, що об'єднує внутрішній шар сітківки зі СТ. При німіційній спайці тракції при рухові очей можуть призвести до розриву сітківки [9, 24].

Відшарування СТ має значення пускового механізму в розвитку деяких захворювань ока. Причиною відшарування СТ на думку деяких авторів є розрідження СТ, поділ його на гель і рідку частину. При локальній деструкції межуючої мембрани СТ його рідка частина просочується і відшаровує її від сітківки. Утворюються отвори, розриви в пограничній мембрані СТ, що сприяють виникненню РВС. Повне відшарування СТ чинить менший тракційний вплив на центральні відділи сітківки [10].

Таким чином, для клініки важлива своєчасна і правильна діагностика вітреальних змін. У хворих на міопічну хворобу, сенильні, колоїдні і інші дистрофії сітківки перші ознаки неблагополуччя в оці як індикатор можуть відображати зміни СТ [12, 15].

Для клінічної характеристики запропонована класифікація М.М. Краснова (1966), що виділяє 4 стадії тяжкості ВС, де в якості основного критерію лежить проліферативний компонент на межі коркового шару СТ і внутрішньої пограничної мембрани сітківки [18, 25].

Підтверджено гіпотезу про відтік води передньої камери в інтраретинальний простір через розрив в сітківці. Одна крідина може проникнути в інтраретинальний простір тільки при ослабленні міцної спайки пігментного епітелію з фоторецепторним шаром сітківки. Відомо, що водяниста вода містить гліколітичні і протеолітичні ензими, які здатні розщепляти гіалуронові кислоти і мукополісахариди, призводити до розмивання цієї спайки, проникнення вітреальної води через дефекти сітківки в інтраретинальний простір, що і є вирішальним фактором розвитку ВС [21].

Клініцистам відомі випадки рецидиву відшарування сітківки навіть при повній obturacii розриву, що може пояснюватися проникненням водянистої води через патологічні стоншення ділянки сітківки з руйнуванням спайки [12].

Дегенеративні зміни на периферії сітківки і в СТ є сприятливими факторами ВС. Остання нерідко виникає при віковій макулодистрофії, при якій уражаються переважно хоріокапіляри, мембрана Бруха, пігментний епітелій, фоторецептори сітківки [15].

На сьогодні, одним із перспективних напрямків дослідження РВС є вивчення патогенетичних механізмів змін сітківки та СТ на молекулярному та клітинному рівні.

Останнім часом з'явилися численні наукові публікації, присвячені вивченню ролі запальних процесів в патогенезі відшарування сітківки, зокрема цитокінів – біологічно активних речовин (низькомолекулярних білків), які є посередниками міжклітинних взаємодій при запаленні [11]. В цілому прозапальні цитокіни, які виділяють при РВС, в низьких концентраціях призводять до формування вогнища запалення: забезпечують хемотаксис лейкоцитів (фактора некрозу пухлин  $\alpha$ ), активують експресію інших цитокінів (в тому числі хемокіна IL - 8, фактора росту), активують макрофаги, фібробласти, беруть участь в процесах ангіогенезу та ремоделювання. Високі концентрації цитокінів при РВС визначаються при наявності характерного ускладнення у вигляді проліферативної вітреоретинопатії, що є наслідком тривалої запальної реакції [17, 19, 22, 23].

Отже, узагальнюючі проаналізовані літературні дані можна зробити висновок, що в механізм розвитку РВС є багатоскладний етапним процесом, в якому ключова роль належить спадковим, гемодинамічним, механічним та метаболічним факторам.

#### **Література/References:**

1. Anatomic, visual, and financial outcomes for traditional and nontraditional primary pneumatic retinopathy for retinal detachment / J. J. Jung, J. Cheng, J. Y. Pan et al. *Am. J. Ophthalmol.* 2018. Vol. 200. P. 187–200.
2. Anshuman K., Ratra D. Commentary: Fibrin glue in rhegmatogenous retinal detachment repair – Are we the yet? *Indian J Ophthalmol.* 2019. Vol. 67 (5). P. 683–684.
3. Bechrakis N. E., Dimmer A. Rhegmatogene retinal detachment: Epidemiology and risk factors. *Ophthalmologie.* 2018. Vol. 115 (2). P. 163–178.
4. Binding of Resveratrol to Vascular Endothelial Growth Factor Suppresses Angiogenesis by Inhibiting the Receptor Signaling / W. H. Hu, R. Duan, Y. T. Xia Yet al. *J Agric Food Chem.* 2019. Vol. 67(4). P. 1127–1137.
5. Biomarkers for PVR in rhegmatogenous retinal detachment / S. Zandi, I. B. Pfister, P. G. Traine et al. *PLoS ONE.* 2019. № 14 (4): e0214674.
6. Clinical Presentation of Rhegmatogenous Retinal Detachment during the COVID-19 Pandemic: A Historical Cohort Study / L. G. Patel, T. Peck, M. R. Starr et al. *Ophthalmology.* 2021. Vol. 128 (5). P. 686–692.
7. Comparison between Vascular Endothelial Growth Factor and Platelet-Derived Growth Factor Levels in Rhegmatogenous Retinal Detachment / A. M. 'Ichsan, D. A. Windy, H. S. Muhiddin et al. *J Ophthalmol.* 2021. Vol.6. P. 2688837.
8. Correlation between morphological changes and functional outcomes of recent-onset macula-off rhegmatogenous retinal detachment: prognostic factors in rhegmatogenous retinal detachment / M Karacorlu, I. SaymanMuslubas, M. Hocaoglu et al. *Int Ophthalmol.* 2018. Vol. 38 (3). P. 1275–1283.
9. Kronauz M. Yu., Nasinnik I. O., Pasechnikova N. V. The treatment of rhegmatogenous retinal detachment: from past to future. *Ophthalmological journal.* 2020. Vol. 1 (492). P. 40–48.
10. Kwok J. M., Yu C. W., Christakis P. G. Retinal detachment. *CMAJ.* 2020 Vol. 192 (12):E312. doi: 10.1503/cmaj.191337.
11. Muni R. H., Juncal V. R., Hillier R. J. Questions on Rhegmatogenous Retinal Detachment and the Day of the Week of Repair or Diagnosis. *Ophthalmol.* 2020. Vol. 1 (138). P. 802–803.
12. Pathogenesis of rhegmatogenous retinal detachment: Predisposing Anatomy and Cell Biology / D. Mitry, B. W. Fleck et al. *Retina.* 2010. Vol. 30 (10). P. 1561–1572.
13. Primary rhegmatogenous retinal detachment: risk factors for macular involvement / J. Potic, C. Bergin, C. Giacuzzo et al. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Vol. 256 (3). P. 489–494.
14. Rhegmatogenous retinal detachment in young adults: clinical characteristics and surgical outcomes / Y. Lakehal-Ayat, K. Angiol, J. P. Berrod et al. *J Fr Ophthalmol.* 2020. Vol. 43 (5). P. 404–410.
15. Rhegmatogenous retinal detachment: a review of current practice in diagnosis and management / Z. N. Sultan, E. I. Agorogiannis, D. Lannetta et al. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020. Vol. 9 (5). e000474.
16. Rhegmatogenous retinal detachment: modern approaches to treatment/ A. V. Doga, D. O. Shkvorchenko, L. A. Kryl' et al. *Clinical ophthalmology.* 2020. Vol. 2 (20). P. 72–78.
17. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the effects of oxidative stress on human retinal pigment epithelial cells / J. A. Ko, Y. Sotani, D. G. Idrhim et al. *Cell BiochemFunct.* 2017. Vol. 35 (7). P 426–432.
18. Schick T., Heimann H., Schaub F. Retinal detachment – Part 1 – Epidemiology, Risk Factors, Clinical Characteristics, Diagnostic Approach. *KlinMonblAugenheilkd.* 2020. Vol. 237 (12). P. 1479–1491.
19. Sindal M. D., Gondhale H. P., Srivastav K. Clinical profile and outcomes of rhegmatogenous retinal detachment related to trauma in pediatric population. *Can J Ophthalmol.* 2020. Vol. 24 (20). PMID: 33358673.

20. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations / D. Mitry, D. G. Charteris, B. W. Fleck et al. *The British Journal of Ophthalmology*. 2010. Vol. 94 (6). P. 678–684.
21. The incidence of rhegmatogenous retinal detachment in increasing / B. R. Nielsen, M. Alberti, S. S. Bjerrum et al. *Acta Ophthalmol*. 2020. Vol. 98 (6). P. 603–606.
22. Thrombin Generation in Vitreous and Subretinal Fluid of Patients with Retinal Detachment / V. C. Mulder, J. Bastiaans, J. van Leuven et al. *Ophthalmologica*. 2018. Vol. 240 (1). P. 23–28.
23. Vitreous antioxidants, degeneration, and vitreo-rethinopathy: exploring the links / E. Ankamah, J. Sebag, E. Ng, J. M. Nolan. *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9 (1). doi: 10.3390/antiox9010007.
24. Zhao Q., Ji M., Wang X. IL – 10 inhibits retinal pigment epithelium cell proliferation and migration through regulation of VEGF in rhegmatogenous retinal detachment. *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17 (5). P. 7301–7306.
25. Zhiping L. Surgical Complications of Primary Rhegmatogenous Retinal Detachment. A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015. Vol. 10 (3). P. 1–13.

Робота надійшла в редакцію 15.09.2022 року.  
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

EDITORIAL ANNOUNCEMENT

Dear Readers,

After nearly 10 years of my activity as the International Maritime Health (IMH) Editor-in-Chief I am stepping down.

The work for the Journal was a great experience, honour and pleasure.

Working for the International Maritime Health brought me the opportunity to meet a lot of people engaged in the maritime medicine, new colleagues and friends. I am very thankful for our cooperation and friendly, personal meetings.

Editor-in-Chief position is a cooperation with Writers, Reviewers and Publisher to prepare the issue one by one. In my case it was approximately 40 volumes and 400 articles.

Let me remind you that the International Maritime Health is being issued since 1949. It is the scientific Journal and official scientific forum of the International Maritime Health Foundation (IMHF).

International Maritime Health is an important knowledge exchange platform for many Societies of maritime medicine in Europe and all over the world.

International Maritime Health mainly focuses on: maritime medicine but also on tropical medicine, hyperbaric and diving medicine, travel medicine, navy medicine, maritime psychology, maritime toxicology, hygienic problems on ships, harbour sanitary problems, fisherman health problems, mental health and health promotion at sea. The Journal accepts original articles, review papers, case studies, reports, pilot studies, letters to the Editor, comments, announcements and others.

The Journal is being issued quarterly, is highly indexed and has open electronical editing system and open — free access.

At the same time, I am pleased to announce that newly designated International Maritime Health Editor-in-Chief is Doctor Marta Grubman-Nowak from the Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia.

I wish her success and satisfaction. It is possible only in cooperation with readers, writers and reviewers. I am truly interested in the International Maritime Health further growth. The Journal is very close to my heart.

I would like to thank the entire Editorial Board of International Maritime Health and the Publisher, Via Medica. The cooperation with IMH Team was a great pleasure.

I hope that my editorial activity contributed to the development of International Maritime Health.

I wish the same to my successor and I promised to stay in the IMH Team.

Kindest regards  
*Maria Jeżewska*  
*Honorary IMH Editor-in-Chief*

**MULTI-PURPOSE TRANSPORT MONITORING OF PASSENGER-CARGO TRAFFIC IN UKRAINE.** Mykola Kucherenko, Halyna Mostbauer, Oksana Strus, Victoria Glushchenko, Lina Kovalchuk, Elena Bobro, Tatyana Shelest. International Humanitarian University, Odessa, Ukraine; Bogomolets National Medical University, Ukraine; South Ukrainian National Pedagogical University, Odessa. **ABSTRACT Background:** The epidemiological and environmental security of states is the most important component for the functioning of the International Transport Corridors (ITC). The growing capacity of passenger and cargo flows increases the risk of the spread of dangerous infectious diseases in the territories of the countries on the route of the ITC. Preventing the introduction of dangerous infections by various vehicles and the activation of local natural foci are the priority in the anti-epidemic provision of the population of Ukraine. **Materials and methods:** The study of the features of the functioning of border checkpoints (BCPs) for various types of transport in different regions of Ukraine made it possible to create their classification, taking into account the nature of the goods and the intensity of passenger traffic. **Results:** The functioning of 204 checkpoints in 20 different localities, employing more than 29,000 specialists, was studied. When conducting a retrospective epidemiological analysis of documentation for maritime, aviation, road and rail transport for 2000–2013, non-compliance with sanitary-hygienic and anti-epidemic requirements to prevent the introduction and spread of dangerous infections and their carriers were revealed. The authors scientifically substantiated recommendations on sanitary-hygienic and anti-epidemic support of the BCP. Based on the results of a survey of 112 BCPs ( $54.9 \pm 1.2\%$ ), taking into account the degree of epidemiological danger in the areas of their operation, indicators of the presence of rodents, blood-sucking insects and the nature of the goods transported, five epidemic zones were identified. **Conclusions:** Inadequate operation of the BCP was expressed in non-compliance with sanitary and anti-epidemic requirements. Control of the personal property of passengers and luggage was less than 30%. The analysis of the functioning of the BCPs made it possible to unify their work and identify priority areas for improvement. (*Int Marit Health* 2022; 73, 3: 105–111).

**Key words:** biological safety, border checkpoints, epidemiological safety, international transport

**OCCUPATIONAL ASTHMA, RHINITIS AND CONTACT URTICARIA IN A SALMON-PROCESSING WORKER.** David Lucas<sup>1</sup>, Greta Gourier, Richard Pougnet, Jean-Dominique Dewitte, Brice Loddé. ORPHY Laboratory, University Brest, France; Occupational and Environmental Diseases Centre, Teaching Hospital, Brest, France. **ABSTRACT.** We report a case of occupational allergy to salmon combining allergic asthma, allergic rhinitis and allergic contact urticaria in a 59-year-old salmon-processing worker. Parvalbumin is the most common allergen, but indeed sensitisation to tropomyosin, preservatives and spices could occur. (*Int Marit Health* 2022; 73, 3: 112–114).

**Key words:** occupational diseases, occupational asthma, contact urticaria, case report, salmon

**CHARACTERISTICS OF FATAL MARINE ACCIDENTS.** Emma P. DeLoughery Oregon Health and Science University, Portland, OR, United States. **ABSTRACT Background:** Venturing onto the water for business or pleasure is not a risk-free activity. Despite the dangers facing crew and passengers there is little data on the characteristics of fatal accidents involving vessels in the water. **The goal** of this study was to review accident reports from the National Transportation Safety Board (NTSB) to determine characteristics of fatal marine accidents. **Materials and methods:** Data was obtained from the Marine Accident Reports issued by the NTSB. Information regarding the number of people involved, fatalities and the accident itself was collected. Results: Fifty-two accidents involving 5045 people from 1972 to 2019 were included in the study, with 468 fatalities reported. Of the fatalities, 155 (33.1%) were definitely on the vessel when they died, 49 (10.5%) were probably on the vessel, 65 (13.9%) were definitely or likely in the water, and the location of 199 (42.5%) was unknown. The most common cause of death was

drowning (88, 18.8%), the most common accident cause was sinking (63.5%), and accidents most often started during nighttime hours (7pm–7am, 30, 57.7%). **Conclusions:** This study found that sinking was the most common accident cause for fatal marine accidents, drowning the most common cause of death, and where fatality location was known most were on the vessel when they died. This suggests that, particularly when a ship is in the process of sinking, it is of paramount importance to ensure passengers and crew are familiar with exit routes, are able to exit the vessel, and are instructed to do so in a timely manner. (*Int Marit Health 2022; 73, 3: 115–116*)

**Key words:** water, drowning, immersion

**SELF-MEDICATION PRACTICES AMONG SEAFARERS: A BIBLIOMETRIC REVIEW.** Yusuff Adebayo Adebisi<sup>1</sup>, Nafisat Dasola Jimoh, Isaac Olushola Ogunkola, Temitope Folashade Aroyewun, Maureen Oseghale, Esther Bosede Ilesanmi, Precious Fadele, Alaka Hassan Olayemi, Don Eliseo Lucero-Prisno III. Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, Nigeria; Department of Chemistry, Federal University of Technology, Minna, Nigeria. **ABSTRACT.** Self-medication could be a public health concern if done inappropriately, and additional research is required to better comprehend the population-wide nature of the problem. Seafarers are more inclined to self-medicate due to the nature of their work. We performed a rapid bibliometric analysis to determine the volume of research on self-medication habits among seafarers. Our analysis revealed a major knowledge gap regarding self-medication practices among seafarers. There is an urgent need to address this paucity of data and formulate appropriate interventions. (*Int Marit Health 2022; 73, 3: 117–118*)

**Key words:** seafarers, self-medication, public health

**MEDICAL TREATMENT OF SEAFARERS IN THE SOUTHERN INDIAN OCEAN — INTERACTION BETWEEN THE FRENCH TELEMEDICAL MARITIME ASSISTANCE SERVICE (TMAS) AND THE MEDICAL BASES OF THE FRENCH SOUTHERN AND ANTARCTIC LANDS (TAAF).** Jennifer Hunt, David Lucas, Paul Laforet, Mathieu Coulangue, Jean-Pierre Auffray, Emilie Dehours. Centre de Consultations Médicales Maritimes, French TMAS, CHU Toulouse, France; French Society for Maritime Medicine, Brest, France; Service Médical TAAF/IPEV (French Polar Institute) (Medical Service), Paris, France. **ABSTRACT Background:** The waters surrounding the French Southern Lands are a fishing zone, accessible only by sailing for several days in a region where weather conditions are often difficult. The scientific bases of the region have medical staff whose services can be called upon if seafarers require assessment and rapid medical treatment. We conducted an epidemiological study of the maritime teleconsultations carried out by the French Telemedical Maritime Assistance Service (TMAS), where patients navigating in the Southern Indian Ocean zone were advised to disembark on the medical bases in the French Southern Lands, between 2015 and 2020, to receive medical treatment. Materials and methods: We extracted data from all of the maritime records from 1 January 2015 to 31 December 2020 relating to patients who attended a maritime teleconsultation with a French TMAS doctor in the Southern Indian Ocean zone and who had been redirected to the medical bases in the French Southern Lands. Data were collected on the patients' age, gender, nationality, rank, type of vessel, teleconsultation diagnosis, patient management on board and in the French Southern Lands medical bases, as well as the medical outcome. We carried out a descriptive data analysis. Results: French TMAS doctors managed 11,908 cases including 76 in the Southern Indian Ocean zone (0.6%). Nineteen (25%) patients were redirected to the French Southern Lands over the study period. Eighteen patients were men with an average age of  $45 \pm 10$  years. Eighteen patients were on board a trawler and 11 of them were sailors. Nine patients were treated for a trauma-related condition, 8 for a medical condition and 2 for a surgical disease. Eleven (58%) patients were evacuated to Reunion Island and 8 (42%) patients received medical treatment and were able to re-embark aboard their vessel. Conclusions: Relatively few patients are redirected to the French Southern Lands for medical assistance, but referrals occur on a regular basis. The presence of these medical bases is unusual in a maritime setting, but they can be a valuable asset when maritime medical assistance is required in this region. The type This article is available in open access under Creative Common Attribution-Non-Commercial-No Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) license, allowing to download articles and share them with

others as long as they credit the authors and the publisher, but without permission to change them in any way or use them commercially. (*Int Marit Health* 2022; 73, 3: 119–124)

**Key words:** French Telemedical Maritime Assistance Service (TMAS), telecom

**DENTAL CARIES, ORAL HYGIENE STATUS AND TREATMENT NEEDS OF FISHERMEN AND NON-FISHERMEN POPULATION IN SOUTH GOA, INDIA.** Varkey N.S., Rhea Vas, Humsika Uppala, Nazleen Valerie Vas, Sagar Jalihal, Anil V. Ankola, Ram Surath Kumar K. Department of Public Health Dentistry, KAHER's KLE Vishwanath Katti Institute of Dental Sciences, Karnataka, India. **ABSTRACT Background:** Occupation plays a major role in the well-being of an individual and has an influence on oral health. Fishing is one such occupation that entails a lot of physical labour and encourages habits that lead to poor oral health. Therefore, it is critical to shed light on the oral health of this isolated population to improve their quality of life by various means. The aim of the study was to assess and compare the prevalence of dental caries, oral hygiene status and treatment needs of fisherman and non-fisherman population in South Goa, India. **Materials and methods:** Study design was cross-sectional in nature. After a pilot study, multi-stage random sampling technique was employed and 400 study participants were recruited. World Health Organization Oral Health Assessment Form (1997) and Oral Hygiene Index-Simplified (OHI-S) were used to record the study variables. Inter-examiner reliability assessed using Kappa statistics were found to be 90% and 88%, respectively. The data was analysed using descriptive analysis, Chi-square test, Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, and linear and logistic regression analysis. **Results:** Fishermen had significantly higher caries prevalence (82%) and poor oral hygiene (46%) than non-fishermen. Extraction (42.2%) and pulp care (23.6%) were the highest treatment need among fishermen. They were 2.08 times more prone to dental caries than non-fishermen. Fishermen who used a toothbrush were 4.5 times less susceptible to caries. The dependence of caries prevalence and OHI-S score on occupation, oral hygiene aid and age were 14% and 25.8%, respectively. **Conclusions:** Fishermen in South Goa had high caries prevalence, poor oral hygiene status and they required extensive dental treatment when compared to non-fishermen. (*Int Marit Health* 2022; 73, 3: 125–132)

**Key words:** dental caries, fishermen, occupational health, oral health, oral hygiene

**IMPACT OF COVID-19 ANXIETY ON WORK STRESS IN SEAFARERS: THE MEDIATING ROLE OF COVID-19 BURNOUT AND INTENTION TO QUIT.** Ahmet Tuncay Erdem, Hasan Tutar. **ABSTRACT Background:** The frequent encounters of seafarers with people from different countries compared to other occupations increase their risk of contracting different variants of coronavirus disease 2019 (COVID-19). This risk may cause additional anxiety for them. **The main purpose** of this research is to determine the mediating role of COVID-19 burnout and intention to quit in the impact of seafarers' anxiety about contracting COVID-19 on work stress. **Materials and methods:** The research is a quantitative correlational research design cross-sectional study. We determined the research data according to the random sampling technique. Participants consist of 390 maritime business employees operating in Istanbul and Izmir. We determined the participants based on voluntary participation. We collected the data with the help of the Coronavirus Anxiety Scale, COVID-19 Burnout Scale, Intention to Quit Scale, and Work Stress Perception Scale. **Results:** The study found that seafarers' anxiety about contracting the novel coronavirus positively influences their perception of job stress and that COVID-19 burnout and intention to quit strongly mediate this interaction. We also determined that seafarers had a high level of COVID-19 anxiety, leading to a higher perception of COVID-19 burnout. **Conclusions:** These findings mean that although personal factors are important, negative psychological perceptions feed off each other and cause another psychological perception. The research results need to be strengthened by psychological factors such as job satisfaction, organizational trust and organizational support, and their psychological resilience should be increased so that seafarers do not show COVID-19 anxiety due to job stress and intention to quit. (*Int Marit Health* 2022; 73,3, 133-142)

**QUALITY OF LIFE AMONG SEAFARERS ABOARD THE GOVERNMENT PASSENGER SHIPS AT KOCHI PORT.** Ann John Mampilli, Mackwin Kenwood, D'mello K S Hegde Medical Academy, Deralakatte Nithyanandanagar, Mangaluru, India **ABSTRACT Background:** Quality of shipboard life plays a significant role, as for a seafarer the ship is both his workplace and home for extended periods. Physical, psychological, social and environmental factors have a substantial impact on the seafarers' quality of life and work. The aim of the study was to analyse the domains determining the factors associated with the seafarers' quality of life at Kochi Port, India. **Materials and methods:** This was a cross-sectional study in which 302 Indian seafarers took part in the research and was conducted in January–February, 2020. WHOQOL-BREF scale was used to explore the four domains of quality of life, and the participants had to rate their perceived satisfaction in each of the domains. The trained researcher conducted a face-to-face interview session using a structured questionnaire. Bivariate and multivariate analysis was used to determine associations and predictors for quality of life, respectively. **Results:** The majority (80%) of the seafarers were married and were from a rural area (74%). The mean score (standard deviation) was highest for the psychological domain 70.9 (10.5), followed by environmental domain 69.9 (13.2), social relations domain 68.5 (16.9) and physical domain 61.2 (12.8), respectively. A significant association was found between age and the psychological domain ( $p < 0.05$ ). At the same time, the area of residence had a significant association with physical and psychological domains whereas marital status with physical, psychological and environmental domains ( $p < 0.05$ ). Daily working hours had a significant association with psychological domains and work experience with the physical and psychological domains ( $p < 0.05$ ). **Conclusions:** The findings of this study are an indication for the health policy makers to focus on interventions for improving the quality of life among the seafarers and would also help in enhancing healthy work environments for them. (*Int Marit Health* 2022; 73, 3: 143–149)

**Key words:** seafarer, quality of life, ship, mariner

**IMPACT OF WORK EXPOSURE ON COGNITIVE PERFORMANCE IN FAROESE DEEP-SEA FISHERS: A FIELD STUDY.** Annbjørg Selma Abrahamsen, Pál Weihei, Wessel M.A. van Leeuwen, Fróði Debes. Department of Occupational Medicine and Public Health, The Faroese Hospital System, Tórshavn, Faroe Islands; Faculty of Health Sciences, The Faroese University, Torshavn, Faroe Islands 3Department of Psychology, Stress Research Institute, Stockholm University, Stockholm, Sweden **ABSTRACT Background:** This study examines the impact of work-related exposure on the cognitive performance of Faroese deep-sea fishers. Faroese fishing crews work long hours in demanding and noisy environments amidst highly uncertain and challenging weather conditions. These factors, together with compromised patterns of rest and sleep, are known to increase fatigue. **Our aim** was to study if changes could be measured in fishers' cognitive performance at the end of the trip when compared with the baseline measure at the beginning. **Materials and methods:** Data was collected over 15 months (May 2017 to July 2018) from 157 fishers on 18 fishing trips which involved 202 investigative days on board. Questionnaires and six computerised cognitive tests: Simple Reaction Time, Numeric Working Memory, Corsi Blocks, Rapid Visual Information Processing, Digit Vigilance, and Card Sorting Test were used for data collection at the beginning and end of the trip. Differences between the outcomes on the two test points were analysed with one-way ANOVA comparing the performances at the beginning and end of the voyage, and two-way ANOVA to examine the interactive effect of chronotype and test occasions on the outcomes. Mixed models were used to test for the effects of predictor variables. **Results:** Significant declines in cognitive performance were observed from the beginning to the end of the trip, with decreases in visuospatial memory and reaction times, and increases in cognitive lapses. Furthermore, slowing in response times was observed in the second half of the Digit Vigilance test when comparing the halves. **Conclusions:** Declines in performance were observed from the start to the end of the trip. Furthermore, fishers performed significantly worse in the second half of some parted tests, and evening types seem less influenced by irregular work hours. These findings call for improving the safety of the vessels and their crew. (*Int Marit Health* 2022; 73, 3: 150–161)

**Key words:** fishers, fatigue, cognitive decline, Digit Vigilance, Simple Reaction Time, Visuospatia



20 вересня пішов з життя видатний вчений, визнаний фахівець в області епідеміології, мікробіології, вірусології, доктор медичних наук, лікар-епідеміолог, паразитолог, а в останні 11 років життя доцент кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету, **ВОЛОДИМИР ПЕТРОВИЧ СИДЕНКО**.

Народився Володимир Петрович 20 червня 1927 року в м. Одесі. У 1945 році вступив до Одеського медичного інституту ім. М.І. Пирогова, який у 1950 році успішно закінчив.

Володимир Петрович пройшов великий, славний шлях, який присвятив санітарно-епідеміологічній роботі. Член-кореспондент інженерної Академії України, винахідник, почесний доктор інституту морської та тропічної медицини Польщі – регіонального Центру ВОЗ.

Життя Володимира Петровича може служити взірцем вірності і відданості обраній професії. Працював військовим лікарем на території Далекосхідного військового округу, де проводив епідеміологічну розвідку у тайзі. Лабораторні дослідження патогенності вірусів та їх ідентифікації.

Вперше висунув наукову гіпотезу та установив роль комарів в циркуляції вірусних геморагічних лихоманок (вірус Західного Нілу на території українського Причорномор'я), а також занесення арбовірусів підгрупи японського енцефаліту на морські судна портах Південно-Східної Азії з розробкою заходів епідеміологічної безпеки.

Багато років працював в Одеському науково-дослідному інституті мікробіології і епідеміології ім. І.І. Мечникова (інститут вірусології та епідеміології). Впродовж майже 12 останніх років життя передавав свою майстерність, знання, досвід колегам Лабораторного центру на водному транспорті МОЗ України, де був завідувачем відділу паразитології.

Був керівником та виконавцем багатьох наукових програм, брав участь у міжнародних експедиціях до портових країн Південно-Східної Азії. Працював у Монголії, Польщі, на о-ві Куба та в Китаї.

Фундатор теоретичних розробок із проблеми епідемічних ризиків. Автор понад 500 наукових праць, у тому числі 11 монографій, 15 винаходів та патентів. Керівник та консультант низки кандидатських та докторських дисертацій.

Працював доцентом кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки Одеського національного медичного університету з дня відновлення її роботи, з серпня 2011 року. Захоплено і цікаво читав студентам лекції, вчив молодих асистентів приймати правильні рішення в різних епідемічних ситуаціях, розуміти закономірності епідемічного процесу. Написав безліч статей, постійно допомагав у виконанні дисертаційних робіт співробітникам

кафедри. Був талановитим вченим і хорошим керівником, доброю, порядною, уважною, інтелігентною людиною. Завжди користувався заслуженим авторитетом серед колег, володів дивовижною добротою і простотою, вражав своєю доступністю і чуйністю.

Світла пам'ять про Володимира Петровича назавжди залишиться в наших серцях.

*Колектив кафедри загальної і клінічної епідеміології та біобезпеки ОНМедУ.*

**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 примірнику, 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 не вирішених 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-пошту.

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 кожну 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
<b>ОРГАНІЗАЦІЯ МЕДИКО-ПРОФІЛАКТИЧНОЇ СЛУЖБИ</b>	<b>ORGANIZATION OF MEDICAL AND PROPHYLACTIC SERVICE</b>
Огоренко В. В., Тимофєєв Р. М. Шорніков А. В. <b>ОПТИМІЗАЦІЯ НАДАННЯ ПСИХІАТРИЧНОЇ ДОПОМОГИ В СУЧАСНИХ УМОВАХ</b> ..... 3	Ogorenko V. V., Timofeev R. M. Shornikov A. V. <b>PSYCHIATRIC AID OPTIMIZATION WITH LIMITED FINANCIAL RESOURCES</b> .....3
<b>COVID-19</b>	<b>COVID-19</b>
Хубетова І. В. <b>ПОСТКОВІДНИЙ АМІОСТАТИЧНИЙ СИНДРОМ</b> .....9	Khubetova I. V. <b>POSTCOVID AMIOSTATIC SYNDROME</b> .....9
Авраменко А. А. <b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПМПЫ И ПАНДЕМИЯ COVID-19 – ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?</b> .....12	Avramenko A. A. <b>PROTON PUMP INHIBITORS AND THE COVID-19 PANDEMIC - IS THERE A LINK?</b> .....12
Френкель С. <b>КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КОГНІТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ДЕЯКИМИ БІОХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ З COVID-19</b> .....24	Frankel S. <b>CORRELATION BETWEEN COGNITIVE DISORDERS AND SOME BIOCHEMICAL INDICATORS IN PATIENTS WITH COVID-19</b> .....24
<b>МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ</b>	<b>EMERGENCY MEDICINE</b>
Гук Г. В. <b>ДИССОМНІЧНИЙ СИНДРОМ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З НЕПСИХОТИЧНИМИ ПСИХІЧНИМИ РОЗЛАДАМИ (ТИПОЛОГІЯ, МЕХАНІЗМИ ПСИХОПАТОГЕНЕЗУ ТА ПСИХОТЕРАПЕВТИЧНА КОРЕКЦІЯ)</b> . ..... 30	Guk G. V. <b>DYSSOMNIC SYNDROME IN ACTIVE SERVICEMEN WITH NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS (TYPOLOGY, MECHANISMS OF PSYCHOPATHOGENESIS AND PSYCHOTHERAPEUTIC CORRECTION)</b> . ..... 30
Тешчук В. Й., Тешчук Н. В. Руських О. О., Максюттов О. О. Москаленко Є. І. <b>УШКОДЖЕННЯ ПЕРИФЕРІЙНИХ НЕРВІВ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ</b> ..... 37	Teshchuk V. J., Teshchuk N. V. Ruskykh O. O., Maksjutov O. O. Moskalenko Y. I. <b>PERIPHERAL NERVE DAMAGE IN SERVICEMEN OF THE ARMED FORCES OF UKRAINE</b> ..... 37

Мовлянова Н. В., Харченко Ю. П. Зарецька А. В., Гуща С. Г. <b>ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ КОРУ У ДІТЕЙ РІЗНОГО ВІКУ</b> .....44	Movlyanova N. V., Kharchenko Yu. P. Zaretska A. V., Gushcha S. G. <b>PREDICTION OF THE SEVERITY AND FEATURES OF MEASELES CLINICAL COURSE IN THE CHILDREN OF DIFFERENT AGES</b> .. 44
Страховецький В. С., Страховецька Ю. В. <b>СУБТОТАЛЬНА ГІСТЕРЕКТОМІЯ – ДОЦІЛЬНІСТЬ (ПОГЛЯД ОНКОГІНЕКОЛОГА І ТАЗОВОГО ХІРУРГА).</b> .....50	Strahovetsky V. S., Strahovetska Yu. V. <b>SUBTOTAL HYSTERECTOMY – FEASIBILITY (VIEW OF ONCOGYNECOLOGIST AND PELVIC SURGEON).</b> ..... 50
Огоренко В. В., Юр'єва Л. М. Шорніков А. В., Кокашинський В. О. Карпова Т. П. <b>ЗВ'ЯЗОК КОМПУЛЬСИВНОГО ПЕРЕЇДАННЯ З ТРИВОГОЮ ТА ДЕПРЕСІЄЮ У СТУДЕНТІВ ТЕХНІЧНОГО ЗВО ПІД ЧАС ВІЙНИ</b> ..... 54	Ogorenko V., Yuryeva L. Shornikov A., Kokashynskyi V. Karpova T. <b>THE RELATIONSHIP OF COMPULSIVE OVEREATING WITH ANXIETY AND DEPRESSION IN TECHNICAL HIGH SCHOOL STUDENTS DURING THE WAR.</b> .....54
Дубецький Б. І., Макарчук О. М. <b>ДІАГНОСТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ТА МОНІТОРИНГУ ВАГІТНИХ З ПАТОЛОГІЄЮ ПУПОЧНОГО КАНАТИКУ</b> ..... 61	Dubetskyi B. I., Makarchuk O. M. <b>DIAGNOSTIC ALGORITHM AND MONITORING OF PREGNANT WOMEN WITH UMBILICAL CORD PATHOLOGY</b> ..... 61
Приймак О. О., Генік Н. І. <b>МІСЦЕ БАКТЕРІОФАГОТЕРАПІЇ У ЛІКУВАЛЬНІЙ ПРОГРАМІ КОРЕКЦІЇ ПАРАМЕТРІВ МІКРОЕКОСИСТЕМИ СЛИЗОВОЇ ПІХВИ ПРИ РЕЦИДИВУЮЧОМУ БАКТЕРІАЛЬНОМУ ВАГІНОЗИ</b> .....68	Pryimak O. O., Henyk N. I. <b>THE ROLE OF BACTERIOPHAGE THERAPY IN TREATMENT PROGRAM FOR THE CORRECTION OF THE PARAMETERS OF THE VAGINAL MICROECOSYSTEM IN RECURRENT BACTERIAL VAGINOSIS</b> .....68
Носенко О. М., Ханча Ф. О. <b>СТАТУС ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ВІТАМІНУ D У ВАГІТНИХ ПІЗЬНОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З ВАГІТНІСТЮ, ІНДУКОВАНОЮ У ЦИКЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ</b> .....76	O. M. Nosenko, F. O. Khancha <b>STATUS OF THE ENDOCRINE SYSTEM OF VITAMIN D IN PREGNANT WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE WITH PREGNANCY INDUCED IN CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES</b> .....76

<b>ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНІ ПИТАННЯ БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ</b>	<b>EXPERIMENTAL AND TEORETICAL ASPECTS OF BIOLOGY AND MEDICINE</b>
<p>Каштелян О. А., Савицький І. В.  <b>РОЛЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ В РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗІ</b>  .....85</p>	<p>Kashtelyan O. A., Savytskyi I. V.  <b>THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE DEVELOPMENT OF THE PROSTATIC GLAND'S INFLAMMATORY PROCESS</b>.....85</p>
<p>Шевченко О. М., Бібіченко В. О.  <b>ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНІЛ-МУРАМІЛДИПЕПТИДУ НА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КАРАГІНАНОВОГО ХРОНІЧНОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ</b> .....90</p>	<p>A N Shevchenko, V A Bibichenko.  <b>EFFECT OF GLUCOSAMINYLMURAMYLDIPEPTIDE ON THE FEATURES OF THE COURSE OF CARAGEENAN CHRONIC ASEPTIC INFLAMMATION</b> ..... 90</p>
<b>НОВІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ</b>	<b>NEW MEDICAL TECHNOLOGIES</b>
<p>Бучинський О. С., Копочинська Ю. В.  <b>ПЛЕЧО-ЛОПАТКОВИЙ ПЕРІАРТРИТ: ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ</b>  .....100</p>	<p>Buchynskiy O.S., Kopochynska Yu.V.  <b>SHOULDER-SCAPULAR PERIARTHRITIS: PHYSICAL THERAPY IN OUTPATIENT CONDITIONS</b> .....100</p>
<p>Лутковський Р. А.  <b>ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДКРИТИХ ОПЕРАЦІЙ ГРИЖ ЖИВОТА ПРИ ВИКОРИСТАННІ НАНОМОДИФІКОВАНОЇ СІТКИ З АНТИСЕПТИКОМ</b> .....104</p>	<p>Lutkovskiy R. A.  <b>EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF OPEN ABDOMINAL HERNIA SURGERY USING NANOMODIFIED MESHES</b>  .....104</p>
<p>Руснак С. В., Савицький І. В., Талалаєв К. О., Казарновський М. О.  <b>ОБ'ЄКТИВНІСТЬ ВЕРИФІКАЦІЇ РОЗМІРУ КРОВОВТРАТИ ЧЕРЕЗ ВСТАНОВЛЕННЯ КІЛЬКОСТІ ФАКТОРА ВІЛЕНБРАНДА НА ФОНІ ФОРМУЛЬНИХ МЕТОДІВ</b>  .....109</p>	<p>Rusnak S. V., Savytskyi I. V., Talalaev K. O., Kazarnovskiy M. O.  <b>OBJECTIVITY OF VERIFICATION OF THE SIZE OF BLOOD LOSS THROUGH DETERMINATION OF THE QUANTITY OF THE WILLENBRAND FACTOR ON THE BACKGROUND OF FORMULA METHODS</b> .....109</p>
<b>ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ</b>	<b>REVIEWS</b>
<p>Бабієнко В. В., Мокієнко А. В., Горошков О. В., Коболєв Є. В., Шейх А. Д. Х., Суворова Г. С.  <b>БІОХІМІЯ МАГНІЮ ЯК КЛЮЧ ДО РОЗУМІННЯ НАСЛІДКІВ ЙОГО ДЕФІЦИТУ</b> .....117</p>	<p>Babienko V. V., Mokiyeenko A. V., Goroshkov O. V., Koboliev E. V., Seikh A. D. H., Suvorova G. S.  <b>BIOCHEMISTRY OF MAGNESIUM AS A KEY TO UNDERSTANDING- CONSEQUENCES OF ITS DEFICIT</b> ...117</p>

Левицька Г. В.  
**РЕГМАТОГЕННЕ ВІДШАРУВАННЯ  
СІТКІВКИ: ВІД ІСТОРИЧНИХ  
НАРИСІВ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНИХ  
МЕХАНІЗМІВ** .....125

Levytska G. V.  
**RHEMATOGENIC RETINAL  
DETACHMENT: FROM HISTORICAL  
ESSAYS TO PATHOGENETIC  
MECHANISMS** .....125

**СКОРОЧЕННИЙ ЗМІСТ СТАТЕЙ, ЩО  
НАДРУКОВАНІ В ЖУРНАЛІ  
«INTERNATIONAL MARITIME  
HEALTH»**

**ABSTRACTS FROM  
«INTERNATIONAL  
MARITIME HEALTH» JORNAL**

.....132

.....132

**ІНФОРМАЦІЯ**

**INFORMATION**

.....137

.....137