



МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
INTERNATIONAL MEDICAL JOURNAL

ЩОКВАРТАЛЬНИЙ
НАУКОВИЙ
ЖУРНАЛ

Том 28, № 1(109)'2022

Заснований 14.03.1995 р.
під назвою «Харківський
медичний журнал»,
перейменованій 09.07.1997 р.

ЗАСНОВНИКИ

Харківська медична академія
післядипломної освіти

Інститут проблем кріобіології
і кріомедицини
Національної академії наук
України

Харківське медичне
товариство

ВИДАВЕЦЬ

Харківська медична академія
післядипломної освіти

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор професор **Є. В. КРИШТАЛЬ**

І. Г. БЕРЕЗНЯКОВ, професор

В. В. БОЙКО, чл.-кор. НАМН України

Л. Ф. БУРЛАЧУК, академік НАПН України

М. М. ВЕЛИГОЦЬКИЙ, професор

Н. ДЖ. ҐАДЖИЄВ, професор (Азербайджанська Республіка)

А. М. ГОЛЬЦЕВ, академік НАН України

Б. М. ДАЦЕНКО, професор

Ю. А. ДЬОМІН, професор

А. ЖЕХОНЕК, MD, PhD, associate professor (Польща)

П. ЙОУСЛАТІ, MD, PhD, professor (Фінляндія)

М. І. КОЗУБ, професор

М. О. КОРЖ, професор

О. М. КОРЖ, професор

М. М. КОЧУЄВА, професор

І. Ю. КУЗЬМІНА, професор

Й. ЛАУРІЛА, MD, PhD, professor (Фінляндія)

В. М. ЛІСОВИЙ, чл.-кор. НАМН України

А. В. ЛУПИР, доктор медичних наук

Н. І. МАКЕЄВА, професор

В. П. МАЛИЙ, професор

Б. В. МИХАЙЛОВ, професор

О. К. ПОПСУЙШАПКА, професор

О. М. ХВИСЮК, професор

Д. В. ЩУКІН, професор

Відповідальний секретар канд. мед. наук **А. В. РОГОЖИН**

Журнал

представлений на порталі Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського (з індексуванням), зареєстрований у міжнародних каталогах наукових видань та наукометричних базах даних: CrossRef, Scholar Google (з індексуванням), Index Copernicus.

Зав. редакцією

Т. А. Коптева

Адреса редакції:

Вул. Маршала Бажанова, 20, Харків, 61002, Україна

Тел./факс **+38 (057) 705-02-92**

Web site: www.imj.kh.ua

E-mail: ed@imj.kh.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації серії КВ № 7355 від 29.05.2003 р.

Згідно з додатком 5 до наказу Міністерства освіти і науки України 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України з медичних спеціальностей: 222 «Медицина», 228 «Педіатрія», 224 «Технології медичної діагностики та лікування».

Рекомендовано до друку вченою радою Харківської медичної академії післядипломної освіти 28.12.2021 р. (протокол № 10).

Підписано до друку 05.01.2022 р. Формат 60×84/8. Умовн. друк. арк. 10,23
Замовлення № 10-01. Тираж 1000.

При роздрукуванні матеріалів посилання на «Міжнародний медичний журнал» обов'язкове.

Відповідальність за достовірність фактів, дат, назв, імен, прізвищ, цифрових даних, що наводяться у публікаціях, несуть автори статей.

Відповідальність за інформацію в рекламі несуть рекламодавці.

Ціна договірна. Частина тиражу розповсюджується безкоштовно.

МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Щоквартальний науковий журнал

Том 28, № 1(109), 2022

Заснований 14.03.1995 р.

під назвою «Харківський медичний журнал», перейменованій 09.07.1997 р.

Засновники

Харківська медична академія післядипломної освіти
вул. Амосова, 58, Харків, 61176, Україна

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини
Національної академії наук України
вул. Переяславська, 23, Харків, 61016, Україна

Харківське медичне товариство
вул. Максиміліанівська, 11, Харків, 61024, Україна

Видавець

Харківська медична академія післядипломної освіти
вул. Амосова, 58, Харків, 61176, Україна

Надруковано в друкарні ПП Цуварева Н. М.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи АЄ № 147899
просп. Науки, 26, Харків, 61166, Україна

ЗМІСТ

КАРДІОЛОГІЯ

Котельюх М. Ю., Кравчун П. Г., Кожин М. І.
Показники енергетичного та адипокінового обміну у пацієнтів із інфарктом міокарда та коморбідною патологією після первинного стентування коронарних артерій 5

Панкова О. А.
Релаксин-2 – перспективний біомаркер кардіометаболічних захворювань..... 11

ТЕРАПІЯ

Корж О. М., Краснокутський С. В., Филенко Я. М.
Клінічна ефективність застосування «Ессель» при неалкогольній жировій хворобі печінки 17

ХІРУРГІЯ

Усенко О. Ю., Сидюк А. В., Сидюк О. Є., Клімас А. С., Савенко Г. Ю., Тесля О. Т.
Торакоскопічна хірургія великих та інвазивних пухлин середостіння 21

Клімова О. М., Кравцов О. В., Дроздова Л. А., Курбанов Т. А., Гопко А. О.
Визначення динаміки показників адаптивного імунітету при лікуванні тяжкообпечених 24

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Лазуренко В. В., Тєртишник Д. Ю., Борзенко І. Б., Остапенко В. Р., Тищенко О. М.
Перебіг вагітності та пологів у жінок із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією 29

Залюбовська О. І., Грищенко В. В.
Стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу 35

Семененко І. В.
Лікування психоемоційних розладів методом нейрофідбеку у жінок із безпліддям та пренатальним стресом в анамнезі 38

ОРТОПЕДІЯ

Бодня О. І., Дубовик С. Л.
Черезкістковий остеосинтез переломів нижньої третини діафізу плечової кістки..... 43

CONTENTS

CARDIOLOGY

Koteliukh M. Yu., Kravchun P. G., Kozhyn M. I.
Features of content of energy and adipokine metabolic indicators in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and comorbidities after primary stenting of coronary arteries..... 5

Pankova O. A.
Relaxin-2 as a promising biomarker of cardiometabolic diseases..... 11

THERAPY

Korzh O. M., Krasnokutskiy S. V., Fylenko Y. M.
“Essel” clinical effectiveness in non-alcoholic fatty liver disease..... 17

SURGERY

Usenko O. Yu., Sydiuk A. V., Sydiuk O. Ye., Klimas A. S., Savenko G. Yu., Teslia O. T.
Thoracoscopic surgery of large and invasive mediastinal tumors 21

Klimova O. M., Kravtsov O. V., Drozdova L. A., Kurbanov T. A., Gopko A. O.
Examining the adaptive immunity dynamics in severe burns treatment..... 24

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Lazurenko V. V., Tertyshnik D. Yu., Borzenko I. B., Ostapenko V. R., Tischenko O. M.
Pregnancy and childbirth course in women with diabetes and placental dysfunction..... 29

Zaliubovska O. I., Gryshchenko V. V.
State of blood coagulation system in pregnant women on the background of thrombophilia and burdened obstetric history..... 35

Semenenko I. V.
Treatment of psycho-emotional disorders by neurofeedback in women with a history of infertility and prenatal stress..... 38

ORTHOPEDICS

Bodnya O. I., Dubovik S. L.
Transosseous osteosynthesis of distal-third diaphyseal humeral fractures..... 43

ТРАВМАТОЛОГІЯ

*Зінченко О. К., Петухова І. С., Кас І. В.,
Устименко Т. П., Зайцев М. В., Кабаненко І. В.,
Юткін В. М., Чугаєв А. Ю., Мірошнікова Ж. В.*
Менеджмент реабілітаційних заходів пацієнтів
із хреботно-спинномозковою травмою
(клініко-діагностичне обстеження та огляд)
(частина II)..... 48

ОНКОЛОГІЯ

*Слободянюк О. В., Старікова А. Б.,
Королевська А. Ю., Жидецький В. В., Слободянюк І. В.*
Оцінка факторів ризику у хворих геронтологічного
профілю з місцевопоширеним раком стравоходу
в умовах поліморбідності 55

НЕВРОЛОГІЯ

Войтюк А. О.
Клінічні особливості епілепсії
у чоловіків молодого віку 59

ОФТАЛЬМОЛОГІЯ

Соболева І. А.
Оцінка змін функціонального стану сітківки
у хворих на діабетичну ретинопатію після
застосування антиоксидантної терапії 62

Дроздов В. О.
Діабетичний макулярний набряк: зорові викликані
потенціали в оцінці активності підкоркових
структур і первинних зорових зон пацієнтів..... 65

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

*Почуєва Т. В., Філатова Г. А.,
Філатова І. В., Ієвлева В. І.*
Патогенетична значущість гіперглікемії
у формуванні особливостей перебігу гострого
середнього отиту та його ускладнень..... 71

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

*Боброва О. В., Міхановська Н. Г.,
Кривонос К. А., Воробйов С. М.*
До проблеми профілактики поширення
коронавірусної хвороби COVID-19 серед дітей
і підлітків шкільного віку 79

*Лядова Т. І., Павлікова К. В., Нартов П. В.,
Касьян Н. В., Козлов О. П.*
Ефективність рибонуклеїнової кислоти
у комплексній терапії хворих на інфекційний
мононуклеоз, спричинений вірусом
Епштейна – Барр..... 83

TRAUMATOLOGY

*Zinchenko O. K., Petukhova I. S., Kas I. V.,
Ustimenko T. P., Zaitsev M. V., Kabanenko I. V.,
Yutkin V. M., Chugaiev A. Yu., Miroshnikova Zh. V.*
Management of rehabilitation measures
for patients with spinal cord injury
(clinical and diagnostic checkup and examination)
(part II) 48

ONCOLOGY

*Slobodianiuk O. V., Starikova A. B., Korolevska A. Yu.,
Zhidetskiy V. V., Slobodianiuk I. V.*
Assessment of risk factors in geriatric patients
with locally advanced esophageal cancer
in polymorbidity conditions..... 55

NEUROLOGY

Voitiuk A. O.
Clinical features of epilepsy
in young men 59

OPHTHALMOLOGY

Soboleva I. A.
Evaluation of changes in retina functions
for patients with diabetic retinopathy
after antioxidant therapy use 62

Drozдов V. O.
Diabetic macular edema: visual evoked potentials
in assessing the activity of subcortical structures
and primary visual areas of patients 65

OTORHINOLARYNGOLOGY

*Pochuieva T. V., Filatova G. A.,
Filatova I. V., Ievleva V. I.*
Pathogenetic significance of hyperglycemia
in formation of the course peculiarities
of acute otitis media and its complications..... 71

INFECTIOUS DISEASES

*Bobrova O. V., Mikhanovska N. G.,
Kryvonos K. A., Vorobyov S. M.*
About the problem of preventing the spread
of COVID-19 coronavirus disease among children
and adolescents of school age 79

*Liadova T. I., Pavlikova K. V., Nartov P. V.,
Kasian N. V., Kozlov O. P.*
Ribonucleic acid efficiency
in combined therapy of patients
with Epstein – Barr virus-caused
infectious mononucleosis 83

FEATURES OF CONTENT OF ENERGY AND ADIPOKINE METABOLIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION AND COMORBIDITIES AFTER PRIMARY STENTING OF CORONARY ARTERIES

M. Yu. KOTELIUKH, P. G. KRAVCHUN, M. I. KOZHYN

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The study involved determination of the content of adiponin, irisin, fatty acid binding protein 4 and C1q/TNF-related protein 3 in the patients with acute myocardial infarction and comorbidities following primary stenting of coronary arteries. Changes in energy and adipokine profile may be considered as a prognostic marker for the effectiveness of treatment of acute myocardial infarction in the presence of comorbidity.

Key words: energy and adipokine exchange, myocardial infarction, obesity, stenting.

ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ТА АДІПОКІНОВОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ТА КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПІСЛЯ ПЕРВИННОГО СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

М. Ю. КОТЕЛІУХ, П. Г. КРАВЧУН, М. І. КОЖИН

Визначено вміст адіопіну, ірису, білка, що зв'язує жирні кислоти 4, та C1q/TNF-асоційованого білка 3 у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та коморбідною патологією за умов застосування первинного стентування коронарних артерій. Зміна енергетичного та адіпокінового профілів у пацієнтів може бути прогностичним маркером ефективності лікування гострого інфаркту міокарда за наявності коморбідності.

Ключові слова: енергетичний і адіпокіновий обмін, інфаркт міокарда, ожиріння, стентування.

Cardiovascular disease (CVD) is an immense problem of humanity, which causes global socio-economic losses. According to the World Health Organization (WHO), the first place in the list of ten leading reasons of deaths is still occupied by ischemic heart disease (IHD). In 2019 the CVD mortality increased by more than 2 million cases compared to 2000 and reached 8.9 million cases worldwide [1]. An acute myocardial infarction (AMI) is the main reason of mortality in IHD. Obesity is one of the risk factors of the AMI development. According to the WHO data for 2016, 39 % of adults older 18 years (39 % of men and 40 % of women) were overweight [2].

Primary stenting of coronary arteries (CA) improves a prognosis in the patients with AMI, affecting the left ventricular (LV) remodeling and improving diastolic function, which further prevents the development of chronic heart failure [3]. Topical issue of today is the researchers' reports on the role of energy and adipokine system in the AMI development and course [4, 5]. Of interest is investigating the dependence of the state of coronary vessels on indicators of energy and adipokine exchange in the patients with AMI and the presence and absence of obesity.

The purpose of this study was to determine the content of energy and adipokine exchange indicators

in the patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) depending on the obesity presence and absence in hospital period after primary stenting of CA.

The study involved 60 patients with STEMI (group 1) and 60 patients with STEMI and obesity (group 2). The first and second groups were divided into subgroups depending on the CA primary stenting presence and absence. The group 1 was divided into 20 patients with STEMI without the myocardium revascularization (1st subgroup) and 40 patients with percutaneous coronary interventions (PCI) (2nd subgroup). The group 2 consisted of 30 patients with STEMI and obesity without the myocardium revascularization (1st subgroup) and 30 patients with PCI and obesity (2nd subgroup). The control group included 20 apparently healthy individuals. All the patients were diagnosed with STEMI, diagnostic measures were conducted to identify the AMI early complications and treatment in accordance with European recommendations of cardiologists [6]. The obesity signs according to the European recommendations were examined by the body weight index (BMI) using the following formula: weight (kg) / height (m²) and determined if BMI was equal to or exceeded 30 kg/m² [7, 8].

The patients with AMI (group 1) amounted to 91.67 % of men, 8.33 % of women, mean age was 59.00 (53.00; 65.00) years and the patients with AMI and obesity (group 2) comprised 76.67 % of men, 23.33 % of women, mean age made 59.00 (49.25; 65.75) years. Risk factors in the first group comprised hypertensive disease (HD) as 100 %, 25 % for tobacco smoking, 65 % for hypercholesterolemia, and BMI averaged 23.7 kg/m². In the second group, similar risk factors were revealed as follows: 100 % HD, 16.7 % tobacco smoking, 75 % hypercholesterolemia, BMI averaged 32 kg/m². All the patients of groups 1 and 2 underwent coronography with the following decision on the possible revascularization of myocardium. Patients who had not undergone myocardial revascularization, were loaded with 300 mg acetylsalicylic acid and 300 mg clopidogrel. An additional loading dose of 300 mg clopidogrel in the case of PCI was applied in 25.8 % of patients and 180 mg ticagrelor was used in 74.2 % of cases. All the patients received 100 % statins and 41.7 % nitrates. In addition, all the patients received low molecular weight anticoagulants during the first 8 days and in 58.3 % PCI was performed. No vascularization of myocardium was done in 41.7 % of the patients because of anatomical difficulties to monitor the coronary artery, admission of patients within the period of the lost «reperfusion window» more than 24 hours from the moment of myocardial infarction and with no signs of pain syndrome at the time of admission, refusal of patients from stent implantation.

The level of adropin, irisin, fatty acid binding protein 4 (FABP 4) and C1q / TNF-related protein (CTRP 3) was determined in both groups on day 1 before PCI and 14 days after admission to the hospital by means of enzyme immunoassay using reagents «Human Adropin», «Human Fibronectin type III domain-containing protein 5», «Human FABP 4» manufactured by Elabscience, Houston, USA and «Human CTRP 3» manufactured by Avisa Bioscience Inc., Santa Clara, USA. SYNTAX Score (SS) was used to assess the severity of coronary atherosclerotic lesions and was severity-rated [9, 10].

The obtained data were statistically processed using the IBM SPSS Version 27.0 (2020) (IBM Inc., USA, License No. L-CZAA-BKKMKE). The studied parameters relative to the normality of distribution were assessed with the Shapiro – Wilk test. Statistical analysis involved quantitative and qualitative variables. Qualitative data were presented as percentage shares; quantitative as a median and interquartile range (25 and 75 percentile). A nonparametric Mann-Whitney rank was used to compare the quantitative indices between the two groups. Nonparametric Kruskal – Wallis criterion was applied for comparison of the indices between three groups. The frequency of features in the groups was compared with the χ^2 Pearson criterion. The relationship between indices was determined by Spearman correlation. The critical level of significance for checking statistical hypotheses in the research was 0.05.

As Table 1 shows, all the patients did not have a significant difference ($p > 0.05$) by myocardial infarction localization. As coronography showed, in the first group, the frequent damage to the anterior interventricular branch (AIVB) was found in 20 (33.33 %) of persons, in group 2 of the left coronary artery (LCA) in 17 (28.33 %) patients, while the right coronary artery (RCA) was equal in each group in 25 individuals (41.67 %). Following the coronography on the severity of CA lesion, the patients of the first group predominantly had multivascular lesions in 30 (50 %) patients ($p > 0.05$), and monovascular lesion in 35 persons (58.33 % ($p = 0.03$) in the 2nd group. As for the SS, there was no significant difference in the CA lesion severity in both groups ($p > 0.05$). Before primary stenting of CA the patients underwent evaluation of coronary flow by the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow grade: in both groups, TIMI-0 flow was found, while in group 1 TIMI-1 flow was more common in 25 %, and in group 2 TIMI-2 blood flow in 26.67 %. Consequently, there was no significant difference between the groups according to angiographic data.

In group 1, the levels of adropin, irisin, CTRP3 were significantly reduced by 24.3 %, by 68.9 %, by 16.17 % compared to the control group ($p < 0.05$). On the contrary, FABP 4 content significantly increased compared to the control group ($p < 0.05$). In group 2, the concentration of adropin, irisin, CTRP3 was significantly reduced by 36.22 %, by 75.49 %, by 25.44 % compared to the control group ($p < 0.05$), and FABP 4 content increased strongly compared to the control group ($p < 0.05$) (Table 2).

Levels of adropin, irisin, CTRP3 on day 1 were significantly reduced in the patients with AMI and obesity (group 2) compared to the patients with AMI (group 1) ($p < 0.05$). On the contrary, FABP 4 content increased in group 2 as compared to group 1 ($p < 0.05$). This indicates an appropriate imbalance in energy and adipokine metabolism.

In the time course of observation for 14 days in groups 1 and 2, an increase in the concentration of adropin by 23.87 % and 29.79 %, irisin by 56.59 % and 43.34 %, CTRP3 by 11.59 % and 17.07 % was recorded as compared to day 1 ($p < 0.05$). However, the level of these indices in both groups for 14 days remained low as compared to the control group ($p < 0.05$). On the contrary, FABP 4 content decreased by 19.69 % and 22.17 % in groups 1 and 2 as compared with day 1 ($p < 0.05$). The level of FABP 4 for 14 days was high in both groups compared to the control group ($p < 0.05$).

The energy and adipokine exchange indicators was compared considering the presence or absence of CA stenting in groups 1 and 2 (Table 3). In group 1 and 2, during the myocardium revascularization there was a rise in the level of adropin by 4.41 % and 20.14 %, the content of irisin increased by 6.19 % and by 28.29 %, concentration of CTRP3 by 4.74 % and 25.96 %, and the FABP 4 content had a tendency

Table 1

Localization of myocardial infarction and coronary indicators

MI localization	Group 1	Group 2	<i>p</i>
Anterior wall	28 (46.67)	29 (48.33)	0.89
Inferior wall	11 (18.33)	11 (18.33)	1.00
Posterior wall	21 (35)	20 (33.33)	0.88
<i>Infarction-dependent artery</i>			
LCA trunk	9 (15)	17 (28.33)	0.12
LCA AIVB	20 (33.33)	14 (23.33)	0.30
Left circumflex artery	6 (10)	4 (6.67)	0.53
RCA	25 (41.67)	25 (41.67)	1.00
Monovascular lesion	19 (31.67)	35 (58.33)	0.03
Two-vascular lesion	11 (18,33)	6 (10)	0.23
Multivascular lesion	30 (50)	19 (31.67)	0.12
<i>Angiographic features: SS, in %</i>			
Low < 22	31 (51.67)	26 (43.33)	0.51
Moderate — 23–32	22 (36.67)	27 (45)	0.50
Severe > 32	7 (11.67)	7 (11.67)	1.00
<i>TIMI blood flow prior to myocardial revascularization</i>			
TIMI-0	38 (63.33)	36 (60)	0.82
TIMI-1	15 (25)	8 (13.33)	0.14
TIMI-2	7 (11.67)	16 (26.67)	0.06

Table 2

Energy and adipokine metabolism indicators

Indicator, <i>p</i> value	Group 1		Group 2		Control group
	day 1	day 14	day 1	day 14	
Adropin, pg/mL	17.85 (10.42; 20.90)	22.11 (20.45; 22.49)	15.04 (8.77; 18.06)	19.52 (16.84; 22.21)	23.58 (20.86; 26.29)
<i>p</i> value		<0.001**	<0.01#	<0.001** # <0.001	<0.001*
Irisin, ng/mL	2.05 (1.49; 2.35)	3,21 (2.40; 3.48)	1.62 (1.28; 2.12)	2.32 (1.97; 2.66)	6.59 (3.91; 7.92)
<i>p</i> value		<0.001**	<0.01#	<0.001** <0.001#	<0.001*
FABP 4, ng/mL	9.65 (8.36; 10.92)	7.75 (6.27; 8.62)	10.96 (9.25; 12.65)	8.53 (6.85; 10.67)	4.25 (3.46; 6.16)
<i>p</i> value		<0.001**	<0.001#	<0.001** <0.01#	<0.001*
CTRP 3, ng/mL	264.78 (240.20; 302.20)	295.48 (282.45; 305.11)	235.50 (204.47; 268.63)	275.69 (231.56; 302.12)	315.85 (287.06; 371.02)
<i>p</i> value		<0.001**	<0.001#	<0.001** <0.01#	<0.001*

* Comparing the indices with the control group.

** Comparing the indices between days 1 and 14.

Between group 1 and group 2.

Determination of energy and adipokine metabolism indicators on day 14 day as for the percutaneous coronary interventions presence or absence

Indicator, <i>p</i> value	Group 1		Group 2	
	subgroup 1	subgroup 2	subgroup 1	subgroup 2
Adropin, pg/mL	21.32 (15.69; 22.41)	22.26 (21.26; 22.70)	17.53 (15.65; 20.15)	21.06 (19.14; 22.72)
<i>p</i> value	0.02* 0.01#	0.143#	<0.001*	
Irisin, ng/mL	3.07 (2.17; 3.50)	3.26 (2.58; 3.73)	2.05 (1.77; 2.25)	2.63 (2.33; 2.75)
<i>p</i> value	0.198* <0.01#	<0.001#	<0.001*	
FABP 4, ng/mL	6.96 (6.05; 8.58)	7.87 (7.19; 8.65)	10.16 (7.29; 11.72)	7.82 (6.48; 8.86)
<i>p</i> value	0.196* <0.001#	0.767#	<0.01*	
CTRP 3, ng/mL	288.19 (278.14; 301.39)	301.84 (298.62; 318.03)	233.69 (203.27; 271.98)	294.35 (285.97; 317.78)
<i>p</i> value	0.097#	<0.001*	* <0.001	0.94#

* Between presence and absence of stent.

Comparison between group 1 and group 2.

to decrease in the group 1, but it was not significant ($p > 0.05$), and in group 2, FABP 4 was likely to decrease by 23.03 % compared to patients without stent implantation ($p < 0.05$) (Table 4). That is, in both groups during stent implantation in the time course of observation, the results of the content of adropin, irisin and CTRP3 probably improved compared to the patients without the myocardium revascularization. This allows an assumption that timely PCI affects the state of energy and adipokine exchange in patients with AMI.

If myocardial revascularization was performed, the comparison of groups 1 and 2 showed that the concentration of adropin and CTRP3 had a tendency to increase, but was not significant ($p > 0.05$). The content of FABP 4 almost did not change when comparing both groups ($p > 0.05$). In addition, the level of irisin in group 1 was significantly different and increased by 23.95 % ($p < 0.001$) compared to group 2. On the contrary, the level of adropin in the patients with AMI without stenting (group 1) increased by 21.56 % on day 14, irisin by 49.76 %, CTRP3 by 23.32 % and FABP 4 content decreased by 31.49 % ($p < 0.05$) compared to group 2. That is, in the patients with AMI, the energy and adipokine indicators exchange were better than in comorbidity. The study showed that the time course of irisin content was statistically different in both groups ($p < 0.05$). Consequently, the myocardium revascularization did not affect the changes in the concentration of irisin and the increase in this index occurs not by implantation of the stent.

Group 1 patients were found to have correlation between the energy metabolism indicators and the SS (adropin ($r = -0.432$, $p = 0.01$), irisin ($r = -0.478$,

$p < 0.01$)) as well as between the adipokine system indicators and SS (FABP 4 ($r = 0.436$, $p < 0.05$), CTRP 3 ($r = -0.473$, $p < 0.01$)). Also, in group 2 there was relationship between energy metabolism indicators and SS (adropin ($r = -0.412$, $p < 0.05$), irisin ($r = -0.475$, $p < 0.05$)), between the adipokine system indicators and SS (FABP 4 ($r = 0.428$, $p < 0.05$), CTRP 3 ($r = -0.427$, $p < 0.05$)).

The study showed that when comparing the groups 1 and 2, low levels of adropin, CTRP 3 and increased FABP 4 levels were found in the patients with severe CA lesion ($p < 0.05$) (Table 4). It is important to note that the patients with AMI and comorbidities were noted to have a decreased adropin content, CTRP 3 and a significant increase in the concentration of FABP 4 ($p < 0.05$). The level of irisin remained lowered in both groups ($p < 0.05$), but did not have a strong difference between the values of the CA lesion severity.

According to the results of observations, the patients with AMI had varying degrees of CA lesion severity, in some patients it might be quite favorable, while in other patients it might be unfavorable, requiring careful monitoring of this cohort of patients [11]. Therefore, it is important to determine the indicators associated with moderate and severe lesions of the CA. According to the findings of E. A. Gktuğ et al. [12], adropin is one of the predictors, playing a role in the development of atherosclerotic load in the patients with NSTEMI. Adropin levels were found to be lower in the patients with severe CA lesion versus moderate CA lesion. These data suggest that adropin may be an alternative indicator for predicting the IHD severity. M. Ozturk et al. [13] reported about low adropin levels in the patients

**Comparative characteristics of energy and adipokine metabolic indicators
by CA lesion degree on day 1**

Indicator	Group 1			Group 2		
	Low	Moderate	Severe	Low	Moderate	Severe
Adropin, pg/mL	21.49 (19.23; 24.14)	19.16 (13.42; 22.85)	16.53 (9.58; 9.95)#	15.31 (8.57; 18.25)	14.92 (9.36; 17.75)	10.84 (6.47; 7.17)
Irisin, ng/mL	1.94 (1.08; 2.22)	2.22 (1.96; 3.04)#	3.03 (2.92; 3.98)#	1.66 (1.27; 2.11)	1.44 (1.24; 1.93)	2.46 (2.08; 2.70)
FABP 4, ng/mL	9.34 (7.71; 10.55)#	9.77 (9.18; 10.77)	11.60 (9.07; 14.05)#	10.96 (9.16; 12.52)	10.78 (8.83; 12.08)	23.37 (13.49; 24.86)
CTRP 3, ng/mL	282.10 (253.76; 315.28) #	244.87 (221.58; 288.78)	247.41 (222.38; 299.76)#	247.82 (208.33; 274.39)	219.08 (192.38; 254.22)	183.59 (132.36; 216.52)

$p < 0.05$ – comparison between group 1 and group 2.

with STEMI. This biomarker negatively correlated with the SS, that indicated the IHD severity in the patients with STEMI. Therefore, myocardial homeostasis may worsen further due to the increased severity of IHD in these patients.

The findings of J.-A. Pan et al. [14] demonstrate, that the lowest irisin content was noted in the patients with AMI and was associated with the severity of CA lesion compared with patients with stable IHD. When comparing mild and moderate CA lesions in the patients with IHD, a significantly reduced irisin level was found in patients with moderate CA lesions [15].

Concentration of FABP 4 was known to be increased in the patients with AMI compared with stable IHD [16]. According to M. Kajiya et al. [17], the patients with stable IHD and complicated coronary lesions had significantly higher serum FABP 4 levels compared to simple CA lesions, and serum FABP 4 was a significant predictor of angiographically complex coronary lesions regardless of the degree of coronary lesions. Natriuretic peptide correlates with the number of stenosed vessels.

M. Sawicka et al. [18] reported that the content of CTRP 3 decreases in the patients with AMI. M. Shanaki et al. [19] revealed that the CTRP3 attenuates post-infarction cardiac fibrosis and inhibits

myofibroblast differentiation through the AMPK and Akt signaling pathways.

This study was subjected to several limitations as follows. First, the sample size was relatively small ($n = 120$), which should be increased in the future to confirm the findings. Second, since the study included only the patients with STEMI depending on the obesity presence and absence, the assessment of the extent of CA lesion requires further testing among the patients with NSTEMI in the obesity presence and absence, demanding additional investigations.

The research discovered that the patients with AMI (group 1) had better energy and adipokine metabolism indicators than patients with comorbidity (group 2). In groups 1 and 2, it was found that low levels of adropin, CTRP 3 and increased levels of FABP 4 were associated with severe CA lesion. Irisin content was associated with the lesion severity by SS in groups 1 and 2, but no significant difference was found between the degrees of CA lesions.

After PCI, the concentration of adropin and CTRP 3 increased, and the content of FABP 4 decreased compared with those in the patients with no stent implanted in groups 1 and 2. Myocardial revascularization did not affect changes in irisin concentration and the increase in the content of this indicator was not due to stent implantation.

References

1. WHO Newsletter: 10 leading causes of death in the world. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. WHO Newsletter: obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. *Skybchik V. A., Melen Y. P.* Clinical course and remodeling of left ventricle in patients with ST segment elevation acute myocardial infarction after primary coronary artery stenting. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2019. Vol. 1, № 24. P. 21–28. doi: <http://doi.org/10.31928/2305-3127-2019.1.2128>
4. Targeting cardiac metabolic pathways: a role in ischemic management vascular health and risk management / A. S. Yehualashet et al. *Vascular Health and Risk Management*. 2020. Vol. 16. P. 353–365. doi: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S264130>
5. The role of adipokines in cardiovascular disease / R. Shibata et al. *J. of Cardiology*. 2017. Vol. 70, № 4. P. 329–334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.02.006>
6. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

- with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) / B. Ibanez et al. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. P. 119–177. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
7. *Yumuk V.* European guidelines for obesity management in adults. *Obes. Facts.* 2015. Vol. 8. P. 402–424. doi: <https://doi.org/10.1159/000442721>
 8. *Schutza D. D.* European practical and patient centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12. P. 40–66. doi: <https://doi.org/10.1159/000496183>
 9. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization / F.-J. Neumann et al. *European Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 87–165. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
 10. Калькулятор SYNTAX Score URL: <http://www.syntaxscore.com/>
 11. *Радченко О. М., Приймачок О. О.* Особенности поражения коронарных артерий у больных с острым инфарктом миокарда. *Буковинський медичний вісн.* 2015. Т. 19, № 3. С. 144–146.
 12. *Ertem A. G.* Association between serum adiponin level and burden of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Anatol. J. Cardiol.* 2017. Vol. 17, № 2. P. 119–124. doi: <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2016.7149>
 13. An analysis on coronary artery disease severity with serum adiponin level in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction / M. Öztürk et al. *Sakarya Med. J.* 2020. Vol. 10, № 4. P. 623–628. doi: <https://doi.org/10.31832/smj.767212>
 14. Association of circulating irisin levels and the characteristics and prognosis of coronary artery disease / Jian-An Pan et al. *Am J. Med. Sci.* 2021. Vol. 362, № 1. P. 63–71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.02.020>
 15. Serum irisin level can predict the severity of coronary artery disease in patients with stable angina / T. H. Efe et al. *Korean Circ. J.* 2017. Vol. 47, № 1. P. 44–49. doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.0079>
 16. Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction / M. Obokata et al. *Eur. Heart J.: Acute Cardiovascular Care.* 2016. Vol. 7, № 6. P. 561–569. doi: <https://doi.org/10.1177/2048872616683635>
 17. Serum adipocyte fatty acid-binding protein is independently associated with complex coronary lesions in patients with stable coronary artery disease / M. Kajiya et al. *Heart and Vessels.* 2012. Vol. 28, № 6. P. 696–703. doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-012-0310-1>
 18. *Sawicka M., Janowska J., Chudek J.* Potential beneficial effect of some adipokines positively correlated with the adipose tissue content on the cardiovascular system. *International J. of Cardiology.* 2016. Vol. 222. P. 581–589. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.054>
 19. The C1q/TNF-related proteins (CTRP) in pathogenesis of obesity-related metabolic disorders: Focus on type 2 diabetes and cardiovascular diseases / M. Shanaki et al. *Life Sciences.* 2020. P. 117913. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117913>

Accepted on 26.11.2021

РЕЛАКСИН-2 – ПЕРСПЕКТИВНИЙ БІОМАРКЕР КАРДИОМЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

О. А. ПАНКОВА

Харківська медична академія післядипломної освіти

Досліджено роль релаксину-2 у регуляції метаболізму, зокрема вуглеводного та жирового обмінів. Визначено механізми його антиоксидантної дії та діагностичний потенціал у визначенні кардіометаболічних захворювань.

Ключові слова: *серцево-судинні захворювання, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, релаксин-2, інсулінорезистентність, метаболізм, антиоксидантна дія.*

RELAXIN-2 AS A PROMISING BIOMARKER OF CARDIOMETABOLIC DISEASES

O. A. PANKOVA

The role of relaxin-2 in the metabolism regulation, in particular in carbohydrate and fat metabolism, has been studied. The mechanisms of its antioxidant action and diagnostic potential in determining the cardiometabolic diseases have been determined.

Key words: *cardiovascular diseases, hypertension, type 2 Diabetes mellitus, relaxin-2, insulin resistance, metabolism, antioxidant action.*

Серцево-судинні захворювання є найбільш розповсюдженими неінфекційними хворобами, подальше прогресування яких призводить до погіршення якості життя та можливої інвалідизації пацієнтів. У структурі загальної смертності як світової популяції в цілому, так і в Україні серцево-судинна патологія посідає провідні позиції. Її найпоширенішими причинами в нашій країні у 2019 р. визначено ішемічну хворобу серця (633,5 випадків на 100 000 населення) та гостре порушення мозкового кровообігу (181,6 випадків на 100 000 населення) [1].

Провідними факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань є наявність у пацієнта гіпертонічної хвороби (ГХ) та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2т) з огляду на такі їх патогенетичні механізми, як гіперактивація симпатичної нервової системи, ендотеліальна дисфункція та хронічне запалення, які у поєднанні з атеросклеротичним ураженням судин, порушеннями ліпідного обміну чи згортання крові можуть зумовити розвиток зазначених ускладнень. Багатофакторність етіопатогенезу цих захворювань значно ускладнює процес ранньої діагностики ГХ та ЦД2т, у зв'язку з чим пошук нових діагностичних можливостей має пріоритетне значення. Зважаючи на це, науковий інтерес становить релаксин-2 (РЛН-2) – репродуктивний гормон, який з огляду на результати сучасних досліджень завдяки своїм плейотропним ефектам може виступати як біомаркер кардіометаболічних захворювань.

Загальні відомості про релаксин-2

РЛН тривалий час був відомий як репродуктивний гормон жовтого тіла яєчника [2], який

має вазоактивну дію під час вагітності, адаптуючи серцево-судинну систему до гемодинамічних змін, та викликає розм'якшення тканин родових шляхів під час пологів [3]. Однак сучасні дані дають змогу розглядати його як потенційно кардіометаболічний гормон з огляду на його роль у патофізіології серцево-судинних захворювань та регуляції метаболізму [4]. РЛН було відкрито у 1926 р. Фредеріком Хісоу (Frederick Hisaw) завдяки його здатності викликати розслаблення лобкових та тазових зв'язок і пом'якшення лобкового симфізу безпосередньо перед пологами, що виявлялося у вагітних ховрахів та морських свинок [2, 5].

РЛН-2 є представником сімейства релаксинів, до якого також входять РЛН-1, РЛН-3, інсуліноподібні пептиди 3–6 [3]. Пептиди сімейства релаксинів активують групу рецепторів, спряжених з G-білками (GPCRs): рецептори білків сімейства релаксинів RXFP 1–4. РЛН-2 зв'язується з RXFP-1, він має спорідненість до RXFP-2 [2], причому саме активація RXFP-1 дає змогу РЛН-2 реалізовувати його біологічні ефекти [6]. РЛН-2 є інсуліноподібним пептидом, який складається з двох ланцюгів А (з 24 амінокислотами) і В (з 29 амінокислотами) з трьома дисульфідними зв'язками. Він виробляється у вигляді препогормону, який має у своїй структурі ланцюги В, С, А, проте в подальшому під впливом прогормон конвертаз домен С видаляється та формуються зазначені три дисульфідні зв'язки між шістьма висококонсервативними залишками цистеїну в ланцюгах А і В [3].

РЛН-2 – плейотропний гормон із вазодилатуючою, антифібротичною, антигіпертрофічною,

антиоксидантною, антиапоптичною, ангіогенною, метаболічною та протизапальною дією, що обумовлено широкою експресією як його самого, так і його рецепторів RXFP-1 у різних тканинах та органах організму, зокрема в яєчниках, простаті, мозку, нирках, печінці, підшлунковій залозі, скелетних м'язах, зв'язках, сухожиллях, суглобових тканинах, тимусі, щитоподібній залозі, надниркових залозах, серці, артеріях та венах [3, 4]. Указані ефекти є підґрунтям не лише діагностичного, але й терапевтичного потенціалу РЛН-2 при менеджменті багатьох захворювань, у тому числі й серцево-судинної патології. Так, потужна судиннорозширювальна дія гормону без вираженого гіпотензивного ефекту дає змогу розглядати РЛН-2 як потенційну фармакологічну молекулу при лікуванні гострої серцевої недостатності (ГСН). Безпека, гарна переносимість та клінічні ефекти людського рекомбінантного РЛН-2 (сирелаксину/RLX030) (СРЛН) підтверджені в I та II фазах клінічних досліджень [7–9]. Результати багаточислового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження III фази (RELAX-AHF), проведеного серед пацієнтів із ГСН, які отримували СРЛН протягом 48 год у дозуванні 30 мкг/кг/добу, виявилися доволі обнадійливими [10]. Вони продемонстрували, що терапія СРЛН покращує ознаки СН, зменшує задишку та застійні явища, тривалість госпіталізації пацієнта та його перебування у відділенні інтенсивної терапії, зменшує серцево-судинну смертність та смертність від будь-яких причин до 180-го дня після введення препарату, рівень артеріального тиску (впродовж інфузії та 24 год після неї) і порушення ниркової функції порівняно з плацебо. Проте не відзначалося клінічно значущого зниження загальної смертності чи смертності в результаті кардіоваскулярних подій або повторної госпіталізації з приводу серцевої чи ниркової недостатності до 60 дн. після госпіталізації, що визначено вторинними кінцевими точками цього дослідження. У подальшому проведено багаточислове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження III фази RELAX-AHF-2 серед пацієнтів із ГСН зі стійкою задишкою та набряком легень, результати якого не підтвердили ефективності СРЛН при ГСН, оскільки воно не досягло своїх первинних кінцевих точок: рівень серцево-судинної смертності через 180 дн. та погіршення СН через 5 дн. [11]. Крім того, потужна антифібротична, антигіпертрофічна та протизапальна дія дають змогу розглядати терапевтичні можливості СРЛН при лікуванні СН зі збереженою фракцією викиду [12].

Роль РЛН-2 у регуляції метаболізму

Значної уваги заслуговує роль РЛН-2 у регуляції метаболізму. Оскільки певні метаболічні порушення є значущою ланкою патогенезу багатьох патологічних станів та розвиваються раніше за клінічні прояви, активуючи патологічні сигнальні

шляхи та сприяючи прогресуванню захворювання, залучення РЛН-2 у патогенез багатьох хвороб свідчить про потенціал використання цього гормону для їх своєчасної діагностики, попередження розвитку та прогресування.

Роль РЛН-2 у вуглеводному обміні полягає у регуляції метаболізму глюкози, основою чого є подібність структури РЛН-2 до інсуліну та залучення рецепторів інсуліну та RXFP-1 до сигнального шляху активації протеїнкінази В (ПКВ) [13], яка бере участь у мобілізації транспортеру глюкози типу 4 (ГЛЮТ-4) до клітинної мембрани, що забезпечує утилізацію циркулюючої у крові глюкози клітинами [14]. РЛН-2 покращує перфузію м'язів та підвищує споживання глюкози м'язами, що стимулюється інсуліном, за умови збалансованого раціону, та сприяє зменшенню інсулінорезистентності м'язів, яка спостерігається при дієті з підвищеним вмістом жиру, що було продемонстровано внаслідок впливу СРЛН упродовж 3 тиж. в експерименті на мишах C57BL/6J [15]. Посилення метаболізму глюкози у м'язах супроводжується підсиленням м'язовим кровотоком та відповідає збільшенню відношення фосфорильованого ПКВ до загального ПКВ у шлунково-кишковому тракті [15]. Це підтверджує здатність РЛН-2 активувати сигнальний шлях аденозинмонофосфат-регульованої протеїнкінази (АМФП) – ПКВ, регулюючи таким чином клітинний метаболізм, у тому числі й в кардіоміоцитах [16]. Крім того, ймовірно, РЛН-2 зменшує резистентність до інсуліну завдяки регуляції запального процесу та змінення його до протизапального профілю [4].

Метаболічний ефект РЛН-2 підтверджений і результатами клінічних досліджень. Рівні РЛН-2 у периферичній крові підвищені у популяції вагітних із ЦД 1-го типу (ЦД1т) [17], гестаційним цукровим діабетом (ГЦД) у першому триместрі вагітності [18], невагітних жінок із ЦД2т [19]. Крім того, є дані про підвищення рівнів РЛН-2 у вагітних із ГЦД у третьому триместрі, проте вони виявилися статистично незначущими [20]. Водночас у пацієнтів обох статей із вперше діагностованим ЦД2т відзначалися нижчі рівні РЛН-2 порівняно з контрольною групою [21].

Роль РЛН-2 у патогенезі ЦД зумовлена його впливом на активність β -клітин підшлункової залози. Так, у дослідженні [22], проведеному серед жінок із ЦД2т, встановлено позитивну кореляцію РЛН-2 з чутливістю до інсуліну та негативну – з концентрацією інсуліну в периферичній крові натщесерце і С-пептидом, що свідчить про захисний потенціал РЛН-2 щодо розвитку інсулінорезистентності у таких пацієнток за рахунок модуляції функціонування β -клітин підшлункової залози та чутливості до інсуліну. Результати інших досліджень, навпаки, показали позитивні кореляції рівнів РЛН-2 та С-пептиду, що спостерігалось як у вагітних жінок із раннім ГЦД [18], так і в популяції чоловіків і жінок із нестабільною стенокардією, причому у них встановлено пози-

тивні кореляції РЛН-2 з рівнем інсуліну натщесерце [23]. Слід відзначити, що у хворих із предіабетом та вперше діагностованим ЦД отримано вищі показники РЛН-2 порівняно з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, а також з раніше встановленим ЦД2т [23]. Зазначене свідчить про позитивний зв'язок підвищеного рівня РЛН-2 зі стимуляцією функції β -клітин при порушенні вуглеводного обміну, а його зниження – із погіршенням функції β -клітин підшлункової залози [23], що дає змогу розглядати РЛН-2 як маркер функціональної активності β -клітин. Розбіжності результатів, ймовірно, можна пояснити потенційним впливом статевої належності пацієнтів, що зумовлюється різними дизайнами досліджень, а отже, це питання потребує подальшого уточнення.

Розглядаючи роль РЛН-2 у метаболізмі глюкози, слушно звернути увагу на зниження рівнів глюкози крові натщесерце внаслідок впливу гормону, що було продемонстровано в експерименті на мишах з ожирінням, спричиненим дієтою з високим вмістом жиру [15], та на мишах із генетично змодельованим ЦД db⁺/db⁺ [24]. Водночас підвищені рівні глюкози стимулюють експресію ендогенного РЛН-2 [25]. Крім того, виявлено негативну кореляцію між рівнями РЛН-2 та глюкози і глікованого гемоглобіну (HbA1c) у популяції пацієнтів обох статей із порушенням вуглеводного обміну й нестабільною стенокардією [23]. Проте результати інших досліджень [26, 27] демонструють, що РЛН-2 не нормалізує рівень глюкози, як у тварин зі змодельованим ЦД, так і у пацієнтів із ЦД [21], а також рівень HbA1c, що спостерігалось в експериментальних тварин [26, 28].

Роль РЛН-2 у модуляції метаболізму. Результати останніх досліджень підтверджують вплив РЛН-2 на модуляцію метаболізму, у тому числі й ліпідому. Так, із 362 метаболітів, виявлених у тканинах передсердь, РЛН-2 діє на 30 метаболітів, з яких 15 є гліцерофосфоліпідами: три фосфатидилетаноламінів, 12 фосфатидилхолінів; 9 сфінголіпідів: три цераміди, шість сфінгомієлінів; п'ять амінокислот (аспарагінова кислота, D(-)-2-аміномасляна кислота, таурин, аспарагін, глутамін) та одна карбонова кислота (малат) [29]. РЛН-2 зумовлює підвищення рівнів поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), оскільки внаслідок його дії відбувається підвищення щонайменше 12 поліненасичених діацилгліцерофосфатидилхолінів із довгими ацильними ланцюгами, які містять переважно докозагексаєнову кислоту (22:6) (ДНА), омега-3 ПНЖК, арахідонову кислоту (20:4) та омега-6 ПНЖК [29]. Крім того, РЛН-2 здатен підвищувати в передсердях рівні експресії мРНК білка 5, подовження дуже довгих ланцюгів жирних кислот (Elovl5), Fads1 (десатурази $\Delta 5$ -жирних кислот), десатурази $\Delta 6$ -жирних кислот (Fads2), які забезпечують десатурацію та пролонгацію ПНЖК, а також Srebf1, який є транскрипційним фактором, що активує експресію Elovl5, Fads1 та Fads2 [29]. Ці кореляції свідчать про потужний протекторний

потенціал РЛН-2 з огляду на здатність омега-3 ПНЖК сприяти зменшенню рівнів серцево-судинної захворюваності та смертності пацієнтів як загальної, так і ними обумовленої [30, 31]. Крім того, розглядаючи питання модуляції метаболізму РЛН-2, слід відзначити його вплив на метаболізм печінки, зокрема ліпідом. РЛН-2 змінює у печінці рівні 19 гліцерофосфоліпідів, двох насичених та однієї мононенасиченої жирних кислот, трьох дигліцеридів, одного сфінгомієліну, двох амінокислот, п'яти нуклеозидів, двох нуклеотидів, однієї карбонової кислоти, одного окисно-відновного носія електронів та одного вітаміну [32]. РЛН-2 може підвищувати експресію мРНК Fads1, Fads2 та Pemt, які регулюють ліпідний обмін у печінці, й знижує експресію мРНК транспортеру печінкових жирних кислот (Cd36) та глікозилфосфатидилінозиту (Gpi). РЛН-2 посилює активацію в печінці АМФП, який виявляє гепатопротекторні властивості та регулює енергетичний гомеостаз, що дає змогу розглядати цей гормон як потенційний гепатопротектор [32].

Роль РЛН-2 у регуляції жирового обміну. Хоча роль РЛН-2 у регуляції ліпідому є доведеною, проте дані щодо його взаємозв'язку з показниками ліпідного обміну є неоднозначними. У дослідженні, проведеному серед жінок з ЦД2т, виявлено негативну кореляцію між рівнями РЛН-2 та загального холестерину (ХС) і ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [22]. Водночас у популяції пацієнтів обох статей із нестабільною стенокардією не виявлено зв'язку між рівнем РЛН-2 та показниками ліпідного обміну [21], так само як в експериментах у щурів [29] та мишей з дефіцитом аполіпопротеїну Е [33].

РЛН ідентифіковано як секреторний фактор жирової тканини [34]. РЛН-2 може знижувати експресію мРНК адипокінів адипонектину (Adipoq), лептину (Lep) та несфатину-1 (Nucb2) у вісцеральній жировій тканині [29]. Він впливає на харчову поведінку, зменшуючи апетит, і таким чином сприяє зниженню маси тіла, що продемонстровано в експерименті зі щурами, які споживали жирну їжу [35]. Однак інший представник сімейства релаксинів РЛН-3, навпаки, стимулює апетит, призводить до збільшення ваги [36, 37] та регулює накопичення ліпідів в адипоцитах [37]. Проте вплив РЛН-2 на жирову тканину та масу тіла як у пацієнтів, зокрема у вагітних жінок із ГЦД [18], так і в експерименті у щурів не виявлено [29].

Антиоксидантний ефект релаксину-2

Здатність РЛН-2 брати участь у регуляції обміну речовин є підґрунтям його антиоксидантної дії. Так, РЛН-2 може викликати підвищення карбонової кислоти малату та амінокислот аспарагінової кислоти, D(-)-2-аміномасляної кислоти, аспарагіну, глутаміну, проте сприяє зниженню таурину [29]. Значення РЛН-2 зумовлено роллю цих речовин у метаболізмі. Глутамін має фундаментальне

значення для обміну речовин, оскільки має широкий спектр властивостей, зокрема бере участь в обміні азоту, впливає на сигнальні шляхи, які забезпечують енергетичний метаболізм клітин та виконують протекторну функцію, він є прекурсором антиоксиданту глутатіону, який протидіє розвитку окислювального пошкодження, захищаючи дихальний ланцюг мітохондрій, та допомагає синтезу нуклеотидів, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФ) тощо [38]. Аспарат та малат є компонентами малат-аспартатної цитозольної системи, яка забезпечує окислення цитозольного нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН), таким чином забезпечуючи взаємодію цитозольної та мітохондріальної складових енергетичного обміну клітини та функціонування дихального ланцюга мітохондрій [39]. Аспарагін адаптує реакції клітинного гомеостазу до зберігання та доступності енергетичних метаболітів і бере участь у синтезі аміаку. В умовах дефіциту глутаміну аспарагін здатен підвищувати виживання і ріст клітин, запобігає розвитку апоптозу, зумовленого дефіцитом глутаміну [40, 41].

РЛН-2 зменшує окислювальний стрес за рахунок зменшення секреції активних форм кисню, мітохондріального супероксиду і, як наслідок, зменшення перекисного окислення ліпідів клітинної мембрани, що продемонстровано *in vitro* на лінії клітин кардіоміобластів H9c2 [42]. РЛН-2 бере участь у регуляції енергетичного обміну клітин в умовах гіпоксії, підвищуючи активність мітохондрій, зокрема захищаючи мітохондріальний дихальний ланцюг та підвищуючи мембранний потенціал мітохондрій, а також відкриття перехідних мітохондріальних мембранних пор [42]. РЛН-2 здатний попереджувати окислювальну дисфункцію мітохондрій за рахунок зменшення активності каспази 3 та каспази 9, таким чином порушуючи активацію внутрішнього апоптичного шляху, який регулюється каскадом каспази 9/3, що свідчить про його антиапоптичний ефект [42]. Водночас РЛН-2 не впливає на активність каспази 8, яка залучена до зовнішнього апоптичного шляху [42].

РЛН-2 реалізує ці ефекти за рахунок підвищення активності таких антиоксидантних ферментів, як супероксиддисмутаза (СОД) [43–45], каталаза та глутатіонпероксидаза [43]. РЛН-2

впливає на регуляцію глутатіону, що виявляється підвищенням його внутрішньоклітинного рівня як за нормальних умов, так і при окислювальному стресі [42, 43].

Результати більшості досліджень свідчать про здатність РЛН-2 підвищувати активність СОД, що спостерігається при застосуванні його навіть у невисокій концентрації: 1–10 нмоль/л [44] та 15 нмоль/л [43]. РЛН-2 може також підвищувати рівні СОД марганцю в умовах окислювального стресу, спричиненого гіперглікемією [45].

Проте при застосуванні РЛН-2 у вкрай низькій концентрації (17 нмоль/л–1) не виявлено впливу на активність СОД [42], що дає змогу зробити припущення про існування певної порогової концентрації, нижче за яку РЛН-2 не може регулювати антиоксидантний сигнальний шлях СОД.

Крім того, РЛН-2 зумовлює підвищення рівня ядерного фактора 2, пов'язаного з еритроїдом 2 (Nrf2), індукуючи його переміщення з цитозолу до ядра клітини, що, у свою чергу, призводить до підвищення рівня гемооксигенази-1 (НО-1). Таким чином, активується сигнальний шлях Nrf2/НО-1, який відіграє ключову роль у протидії гіпоксії, яка виникла через обумовлене окисленням пошкодження та апоптоз [43]. Ще одним механізмом цитопротекторного ефекту РЛН-2 є його залучення у протиапоптичний сигнальний шлях фосфатидилінозитол-3-кінази – ПКВ [13].

Отже, в основі антиоксидантної активності РЛН-2 лежать не прямі механізми, а неспецифічна хімічна активність, на користь цього свідчить його надзвичайно низька здатність поглинати радикали кисню [42].

Широка розповсюдженість серцево-судинних захворювань свідчить про необхідність пошуку нових діагностичних можливостей в менеджменті ГХ та ЦД2т, що спрямовано на досягнення компенсованого перебігу цих захворювань і попередження розвитку ускладнень, які значно погіршують якість життя пацієнтів та можуть призводити до їх інвалідизації. У ранній діагностиці цих захворювань особливу роль може відігравати РЛН-2, який має вазоактивні та кардіопротекторні ефекти, впливає на регуляцію метаболізму, що дає змогу розглядати його як потенційний біомаркер кардіометаболічних захворювань.

Список літератури

1. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2020. URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
2. Hisaw F. L. The Corpus Luteum Hormone. I. Experimental relaxation of the pelvic ligament of the guinea pig. *Physiological Zoology*. 1929. Vol. 2, № 1. P. 59–79. doi: <https://doi.org/10.1086/physzool.2.1.30151063>
3. Relaxin family peptides and their receptors /
4. R. A. D. Bathgate et al. *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93, № 1. P. 405–480. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2012>
4. Relaxin-2 in Cardiometabolic Diseases: Mechanisms of Action and Future Perspectives / S. Feijóo-Bandin et al. *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8, № 599. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00599>
5. Hisaw F. L. Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1926. Vol. 23. P. 661–663. doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-23-3107>

6. Relaxin and Extracellular Matrix Remodeling: Mechanisms and Signaling Pathways / Ng H. H. et al. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019. Vol. 487. P. 59–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.015>
7. Intravenous Recombinant Human Relaxin in Compensated Heart Failure: A Safety, Tolerability, and Pharmacodynamic Trial / T. Dschietzig et al. *J. of Cardiac Failure.* 2009. Vol. 15, Iss. 3. P. 182–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.01.008>
8. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study / J. R. Teerlink et al. *Lancet.* 2009. Vol. 373, Iss. 9673. P. 1429–1439. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60622-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60622-X)
9. Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II Study of Serelaxin in Japanese Patients with Acute Heart Failure / N. Sato et al. *Circ. J.* 2015. Vol. 79, Iss. 6. P. 1237–1247. doi: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-15-0227>
10. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial / J. R. Teerlink et al. *Lancet.* 2013. Vol. 381, Iss. 9860. P. 29–39. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61855-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61855-8)
11. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure / M. Metra et al. *N. Engl. J. Med.* 2019. Vol. 381. P. 716–726. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801291>
12. Dschietzig T. B. Relaxin-2 for heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): Rationale for future clinical trials. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2019. Vol. 487. P. 54–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.013>
13. Relaxin confers cytotrophoblast protection from hypoxia-reoxygenation injury through the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/protein kinase B cell survival pathway / O. Ogunleye et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2017. Vol. 312, № 4. P. R559–R568. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00306.2016>
14. GLUT4 Storage Vesicles: Specialized Organelles for Regulated Trafficking / D. T. Li et al. *Yale J. Biol. Med.* 2019. Vol. 92, Iss. 3. P. 453–470.
15. Relaxin Treatment Reverses Insulin Resistance in Mice Fed a High-Fat Diet / J. S. Bonner et al. *Diabetes.* 2013. Vol. 62, Iss. 9. P. 3251–3260. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0033>
16. Relaxin activates AMPK-AKT signaling and increases glucose uptake by cultured cardiomyocytes / A. Aragon-Herrera et al. *Endocrine.* 2018. Vol. 60, Iss. 1. P. 103–111. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1534-3>
17. Abnormal relaxin secretion during pregnancy in women with type 1 diabetes / P. G. Whittaker et al. *Exp. Biol. and Med.* 2003. Vol. 228, Iss. 1. P. 33–40. doi: <https://doi.org/10.1177/153537020322800104>
18. Plasma levels of relaxin-2 are higher and correlated to C-peptide levels in early gestational diabetes mellitus / Y. A. Lopez et al. *Endocrine.* 2017. Vol. 57. P. 545–547. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1354-x>
19. Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus / T. Schondorf et al. *Gynecol. Endocrinol.* 2007. Vol. 23, Iss. 6. P. 356–360. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590701447998>
20. Assessment of relaxin levels in pregnant women with gestational diabetes mellitus / I. Zaman et al. *Endocrine Abstracts.* 16th European Congress of Endocrinology; (Poland, Wroclaw 2014). Wroclaw 2014. Vol. 35. P. 377. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P377>
21. The plasma levels of relaxin-2 and relaxin-3 in patients with diabetes / X. Zhang et al. *Clin. Biochem.* 2013. Vol. 46, Iss. 16–17. P. 1713–1716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.08.007>
22. Szepietowska B., Gorska M., Szlachowska M. Plasma relaxin concentration is related to beta-cell function and insulin sensitivity in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice.* 2008. Vol. 79, Iss. 3. P. e1–e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.10.017>
23. Decreased Serum Relaxin-2 Is Correlated with Impaired Islet β -Cell Function in Patients with Unstable Angina and Abnormal Glucose Metabolism / X. Gao, H. Li, P. Wang, H. Chen. *Int. Heart J.* 2018. Vol. 59, Iss. 2. P. 272–278. doi: <https://doi.org/10.1536/ihj.17-082>
24. Relaxin improves multiple markers of wound healing and ameliorates the disturbed healing pattern of genetically diabetic mice / A. Bitto et al. *Clin. Sci. (Lond.).* 2013. Vol. 125, Iss. 12. P. 575–585. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20130105>
25. Effects of recombinant human relaxin upon proliferation of cardiac fibroblast and synthesis of collagen under high glucose condition / P. Wang et al. *J. Endocrinol. Invest.* 2009. Vol. 32. P. 242–247. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346460>
26. Serelaxin treatment reverses vascular dysfunction and left ventricular hypertrophy in a mouse model of Type 1 diabetes / H. H. Ng et al. *Scientific Reports.* 2017. Vol. 7, № 39604. doi: <https://doi.org/10.1038/srep39604>
27. Relaxin-2 does not ameliorate nephropathy in an experimental model of Type-1 diabetes / T. B. Dschietzig et al. *Kidney Blood Press Res.* 2015. Vol. 40, № 1. P. 77–88. doi: <https://doi.org/10.1159/000368484>
28. The Anti-fibrotic Hormone Relaxin is not Renoprotective, Despite Being Active, in an Experimental Model of Type 1 Diabetes / S. E. Wong et al. *Protein & Peptide Letters.* 2013. Vol. 20, Iss. 9. P. 1029–1038. doi: <https://doi.org/10.2174/0929866511320090009>
29. Serelaxin (recombinant human relaxin-2) treatment affects the endogenous synthesis of long chain polyunsaturated fatty acids and induces substantial alterations of lipidome and metabolome profiles in rat cardiac tissue / A. Aragón-Herrera et al. *Pharmacol. Research.* 2019. Vol. 144. P. 51–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.009>
30. Hu Y., Hu F. B., Manson J. E. Marine omega-3 supplementation and cardiovascular disease: an updated meta-analysis of 13 randomized controlled trials involving 127 477 participants. *J. Am. Heart Assoc.* 2019. Vol. 8, № 19. Art. e013543. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013543>
31. Blood n-3 fatty acid levels and total and cause-specific mortality from 17 prospective studies / W. S. Harris

- et al. *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12. Art. 2329. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22370-2>
32. Relaxin has beneficial effects on liver lipidome and metabolic enzymes / A. Aragón-Herrera et al. *FASEB J.* 2021. Vol. 35, Iss. 7. Art. e21737. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.202002620RR>
33. Antiatherosclerotic effects of serelaxin in apolipoprotein E-deficient mice / V. Tiyerili et al. *Atherosclerosis.* 2016. Vol. 251. P. 430–437. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.008>
34. Secreted proteins and genes in fetal and neonatal pig adipose tissue and stromal-vascular cells / G. J. Hausman et al. *J. Anim. Sci.* 2006. Vol. 84, Iss. 7. P. 1666–1681. doi: <https://doi.org/10.2527/jas.2005-539>
35. Central and peripheral administration of human relaxin-2 to adult male rats inhibits food intake / B. M. C. McGowan et al. *Diabetes. Obes. Metab.* 2010. Vol. 12, Iss. 12. P. 1090–1096. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01302.x>
36. Sex-Specific Effects of Chronic Administration of Relaxin-3 on Food Intake, Body Weight and the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Rats / J. Calvez, C. Ávila, G. Guèvremont, E. Timofeeva. *J. Neuroendocrinol.* 2016. Vol. 28, Iss. 12. doi: <https://doi.org/10.1111/jne.12439>
37. The expression of relaxin-3 in adipose tissue and its effects on adipogenesis / H. Yamamoto et al. *Protein Pept. Lett.* 2014. Vol. 21, Iss. 6. P. 517–522. doi: <https://doi.org/10.2174/0929866520666131217101424>
38. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation / V. Cruzat et al. *Nutrients.* 2018. Vol. 10, Iss. 11. Art. 1564. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10111564>
39. Borst P. The malate-aspartate shuttle (Borst cycle): How it started and developed into a major metabolic pathway. *IUBMB Life.* 2020. Vol. 72, Iss. 11. P. 2241–2259. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2367>
40. Pavlova N. N., Hui Sh., Ghergurovich J. M. As Extracellular Glutamine Levels Decline, Asparagine Becomes an Essential Amino Acid. *Cell. Metab.* 2018. Vol. 27, Iss. 2. P. 428–438.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.006>
41. Asparagine plays a critical role in regulating cellular adaptation to glutamine depletion / J. Zhang et al. *Mol. Cell.* 2014. Vol. 56, Iss. 2. P. 205–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.08.018>
42. Human Relaxin-2 (Serelaxin) Attenuates Oxidative Stress in Cardiac Muscle Cells Exposed In Vitro to Hypoxia-Reoxygenation. Evidence for the Involvement of Reduced Glutathione Up-Regulation / S. Nistri, C. Fiorillo, M. Becatti, D. Bani. *Antioxidants.* 2020. Vol. 9, Iss. 9. P. 774. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox9090774>
43. Relaxin protects cardiomyocytes against hypoxia-induced damage in in-vitro conditions: Involvement of Nrf2/HO-1 signaling pathway / A. A. Waza et al. *Life Sci.* 2018. Vol. 213. P. 25–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.08.059>
44. Relaxin improves TNF-alpha-induced endothelial dysfunction: role of glucocorticoid receptor and phosphatidylinositol 3-kinase signalling / T. Dschietzig et al. *Cardiovasc. Res.* 2012. Vol. 95, Iss. 1. P. 97–107. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs149>
45. Relaxin ameliorates high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via the Notch1 pathway / X. Wei et al. *Exp. Med.* 2018. Vol. 15, Iss. 1. P. 691–698. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5448>

Надійшла 15.10.2021

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ «ЕССЕЛЬ» ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Проф. О. М. КОРЖ, доц. С. В. КРАСНОКУТСЬКИЙ, Я. М. ФИЛЕНКО

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Вивчено клінічну ефективність та безпеку дієтичної добавки «Ессель» при амбулаторному лікуванні пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з урахуванням її впливу на суб'єктивні прояви хвороби, біохімічні параметри крові та якість життя. Показано, що застосування препарату у стандартній дозі протягом чотирьох тижнів привело до статистично значущого поліпшення традиційних показників ефективності терапії, а також підвищення якості життя пацієнтів за більшістю параметрів.

Ключові слова: *неалкогольна жирова хвороба печінки, препарат «Ессель», якість життя, біохімічні показники крові.*

“ESSEL” CLINICAL EFFECTIVENESS IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

O. M. KORZH, S. V. KRASNOKUTSKIY, Y. M. FYLENKO

The clinical efficiency and safety of “Essel” dietary supplement in the outpatient treatment of the individuals with non-alcoholic fatty liver disease have been studied, taking into account their impact on subjective manifestations of the disease, biochemical blood counts and quality of life. The use of the drug in a standard dose for four weeks has been shown to result in a significant improvement in traditional indices of the therapy effectiveness, as well as improving the life quality for the patients on most parameters.

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, “Essel” drug, life quality, biochemical counts of blood.*

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — хронічне дифузне захворювання печінки, що включає простий стеатоз, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) із можливістю прогресування до цирозу або навіть гепатоцелюлярної карциноми. НАЖХП в останні роки стала дуже поширеною та дедалі більш актуальною проблемою. Незважаючи на сприятливий перебіг і можливість зворотного розвитку морфологічних змін, стеатоз печінки може супроводжуватися запальною реакцією з пошкодженням мембран і некрозом клітин, переходячи у стеатогепатит, фіброз і цироз печінки [1, 2].

У пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями НАЖХП може бути критерієм та єдиним проявом порушень ліпідного обміну, що зобов'язує клініциста проводити спрямоване обстеження хворих для виявлення інших компонентів метаболічного синдрому [3]. НАЖХП не тільки є фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, але, як показують результати останніх досліджень, визначає їх наслідки. При НАЖХП підвищується ризик тромбоутворення за рахунок підвищення пулу прозапальних цитокінів, проатерогенної дисліпідемії, гіперкоагуляції та гіпофібринолізу [5, 6].

НАЖХП створює передумови для прогресування атеросклерозу, що підтверджується залежністю між товщиною шару «інтима — медіа» сонної артерії, брахіоцефальних, вінцевих артерій та сту-

пенем гістологічних змін печінки [7]. Згідно з результатами досліджень, НАЖХП характеризується особливістю клітинних реакцій, що індукують системну ендотеліальну дисфункцію. Формування фіброзу при НАЖХП пов'язано з капіляризацією синусоїдів, що є пусковим механізмом каскаду системної ендотеліальної дисфункції [2, 4].

В основі розвитку НАЖХП лежать дві складові. Одна з них — стеатоз, з яким пов'язано надлишкове надходження вільних жирних кислот як із їжею, так і в результаті ліполізу з жирової тканини. Як наслідок, відбуваються накопичення жиру в печінці та жирова інфільтрація. Друга складова — окислювальний стрес, або, як нині прийнято говорити, ліпотоксичність, ліпотоксичний стрес. Це роз'єднання окислення та фосфорилування під дією вільних жирних кислот, виснаження запасів аденозинтрифосфату, порушення функцій мітохондрій, впливу вільних радикалів та прозапальних цитокінів.

Лікування НАЖХП насамперед передбачає нормалізацію способу життя, поступове зниження маси тіла, раціональне харчування та адекватну фізичну активність, а фармакотерапія спрямована на запобігання прогресу фіброзу та розвитку цирозу печінки [2, 7].

Відомий сприятливий вплив на обмін речовин, включаючи печінковий метаболізм, різномірних

груп засобів — вітамінів (Е, С, групи В та ін.), ряду амінокислот та їх похідних (таурин, метіонін та ін.), лецитинів та поліненасичених жирних кислот, мелдонію, тіотриазоліну тощо. Однак переконливої доказової бази їх ефективності щодо цитолізу, запального та фіброзуючого процесів немає.

У практиці, особливо амбулаторній, найчастіше використовують засоби, звані гепатопротекторами через властиву їм цитопротективну (антицитолітичну) дію: урсодезоксихолеву кислоту (УДХК), есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ), препарати на основі біофлавоноїдів розторопші плямистої, а також рідше засоби з переважно детоксуючою дією, що не є власне гепатопротекторами, але зменшують ендогенну токсемію і тим самим допомагають хворому органу та організму в цілому (адеметіонін, препарати орнітину та ін.).

Особливий інтерес становить інноваційний продукт «Ессель», що є дієтичною добавкою в ліпосомальній формі на основі гліциризинату натрію і лецитину соєвого компанії «Біолік» (Харків, Україна).

Перевагами ліпосомальних форм є природна біосумісність ліпідного матеріалу ліпосом з організмом, безпечна біодеградація, цілеспрямоване транспортування активних компонентів завдяки попередженню безпосереднього впливу на препарат — партнер ферментативних систем і особливостям фармакокінетики самих ліпосом, вибірковість депонування відносно тканин, атоксичність, неантигенність, відсутність системної токсичності чи значних побічних ефектів незалежно від складу ліпідної матриці [8].

Речовина, укладена в ліпосоми, захищена від впливу ферментів, що збільшує ефективність дії добавки, нестійкої у фізіологічних умовах. Ще одна важлива перевага ліпосом як носія — це поступове вивільнення препарату, що збільшує час його дії.

З погляду біологічної сумісності ліпосоми ідеальні у ролі переносників активних компонентів, вони виготовляються з природних ліпідів і тому нетоксичні, не спричиняють небажаних імунних реакцій та біодеградуються [9, 10].

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності та безпеки дієтичної добавки «Ессель» при амбулаторному лікуванні пацієнтів із НАЖХП з урахуванням її впливу на суб'єктивні прояви хвороби, біохімічні параметри крові та якість життя (ЯЖ).

У дослідженні взяли участь 20 пацієнтів із НАЖХП за їхньою інформованою згодою (чоловіки та жінки віком до 65 років із верифікованим діагнозом захворювання та відсутністю критеріїв виключення).

Критеріями виключення були: високий ризик алкогольного ураження поразки печінки (більше 8 балів за опитувальником AUDIT) [11]; наявність маркерів вірусних гепатитів; вагітність та лактація; гострі та хронічні інфекційні захворювання у фазі загострення, а також туберкульоз; хронічні неінфекційні захворювання на стадії декомпенса-

ції або такі, що потребують постійного прийому кількох препаратів (більше трьох) або глюкокортикостероїдів, імунодепресантів.

Діагноз НАЖХП установлений за результатами стандартних обстежень, які включали: анамнез з використанням опитувальника AUDIT, фізикальне обстеження, загальні аналізи крові та сечі, дослідження сироватки крові на маркери вірусних гепатитів, біохімічний аналіз крові з дослідженням функціональних печінкових тестів (білірубін, активність ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)), холестерину загального та його форм — ліпопротеїнів низької та високої щільності (ХЛНЩ та ХЛВЩ відповідно), УЗД органів черевної порожнини.

Усім пацієнтам було призначено дієтичну добавку «Ессель» (5 мл один раз на добу). Загальна тривалість участі пацієнтів у дослідженні становила 4 тижні та включала три візити: 0-й тиждень — вихідний; 2-й — проміжний; 4-й — завершальний.

Традиційно клінічну ефективність лікування захворювань печінки оцінюють за динамікою біохімічних показників та даних УЗД. Наші попередні дослідження показали, що НАЖХП негативно впливає на таку характеристику здоров'я, як ЯЖ, що може бути цілком об'єктивним критерієм ефективності лікування.

Двічі за період спостереження (на початку і наприкінці цього періоду) проводився біохімічний аналіз крові, а також ЯЖ, вивчення результатів яких здійснювалося після завершення дослідження.

Дослідження ЯЖ проводилося з використанням валідованої версії загального опитувальника The RAND-36-Item Health Survey — огляд здоров'я, що містить 36 питань, які після обробки згідно зі стандартною методикою характеризують 9 концепцій (шкал) здоров'я [12]. Результати надаються у балах від 0 до 100, більш високий бал відповідає кращому стану здоров'я. Характеристику шкал подано в табл. 1.

Динаміка самопочуття простежувалася щотижня за заповнюваним пацієнтами спеціально складеним опитувальником, у якому відображалася вираженість суб'єктивних симптомів з боку органів травлення з оцінкою у балах від 0 (немає скарг) до 3 (сильно виражені, постійні). Дослідники вели щоденник лікарського спостереження (тричі) з позначкою виконання протоколу після закінчення.

Наприкінці спостереження оцінювали ефективність (якісно — без ефекту, задовільний, хороший) та безпеку лікування як пацієнтом (самопочуття та загальне сприйняття терапії), так і лікарем-дослідником за традиційними клінічними критеріями (поліпшенням симптомів та біохімічних показників), а також за динамікою показників ЯЖ.

Отримані дані було оброблено за допомогою пакета SPSS Statistics 17.0 (SPSS Inc., USA). Перевірку нормальності розподілів порівнюваних параметрів проводили за критерієм Колмогорова — Смирнова. Визначали основні статистичні

Таблиця 1

Визначення концепцій здоров'я (за даними опитувальника RAND-36)

Шкала (категорія якості життя)	Визначення
1. PF (physical functioning) — фізичне функціонування	Ступінь обмеження виконання різних фізичних навантажень
2. RP (role limitations due to physical health) — рольові обмеження, зумовлені проблемами фізичного здоров'я	Вплив фізичного стану на виконання роботи чи повсякденної діяльності
3. RE (role limitations due to emotional problems) — рольові обмеження, зумовлені особистими чи емоційними проблемами	Вплив емоційного стану на виконання роботи чи повсякденної діяльності
4. EF (energy/fatigue) — енергійність/втома	Відчуття припливу життєвих сил та енергії або втоми та безсилля
5. EW (emotional well-being) — емоційне самопочуття	Наявність змін у психоемоційній сфері
6. SF (social functioning) — соціальне функціонування	Ступінь обмеження соціальної активності
7. BP (bodily pain) — тілесний біль	Інтенсивність болю та його вплив на заняття повсякденною діяльністю й роботою
8. GH (general health) — загальне сприйняття здоров'я	Оцінка пацієнтом свого загального стану здоров'я та перспектив на майбутнє
9. HC (health change) — зміна здоров'я	Порівняння самопочуття з попереднім роком

характеристики (рівень довірчої ймовірності, на яку було побудовано цей довірчий інтервал, — 0,05). Для перевірки гіпотез про рівність двох середніх у вибірках із нормальним розподілом використовували парний двовибірковий *t*-критерій Стьюдента, в інших випадках — парний тест Вілкоксона. Проведено також кореляційний аналіз з обчисленням парних коефіцієнтів кореляції Пірсона, а також Спірмена та Кендала для розподілів, що відрізняються від нормального. Для запобігання впливам третього фактора обчислювали приватні кореляції. Середні значення величин із нормальним розподілом подані як $M \pm SD$. Для опису розподілів, які не є нормальними, вказували медіану та інтерквартильний розмах у вигляді $Me (25\%; 75\%)$.

Більшість обстежених пацієнтів мали підвищений індекс маси тіла (ІМТ) або ожиріння, відзначали низьку фізичну активність, не курили, не зловживали кавою, кухонною сіллю та рідиною. Більшість становили працюючі особи — 13 (65,0%), переважно розумової праці — 9 (69,2%). Несприятливі виробничі фактори, а саме надмірне психоемоційне напруження, відрядження, роботу в нічну зміну відзначали 11 (84,6%) пацієнтів.

Попереднє епізодичне лікування НАЖХП різними лікарськими засобами («Есенціале», «Карсил», УДХК, «Гептрал», «ЛІВ.52») практикували 8 (40,0%) хворих, як правило, короткими курсами (1–1,5 міс.).

У всіх обстежених спостерігалася поліморбідність патології, найчастіше поєднання НАЖХП з артеріальною гіпертензією — у 14 (70,0%) випадках, з ішемічною хворобою серця — у 3 (15,0%), остеоартрозом — у 4 (20,0%), цукровим діабетом — у 2 (10,0%), подагрою — у 2 (10,0%). Серед інших захворювань у фазі ремісії на момент дослідження відзначено хронічний холецистит та гастрит, синдром подразненої кишки, гіпотиреоз,

Таблиця 2

Результати дослідження печінкових ферментів у пацієнтів до і після курсу лікування препаратом «Ессель»

Пацієнт, №	АСТ		АЛТ	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	118	93	100	76
2	107	101	53	23
3	149	134	53	45
4	80	77	56	67
5	91	90	104	78
6	76	63	139	122
7	151	131	56	52
8	124	113	94	43
9	92	70	132	127
10	135	112	138	113
11	110	90	121	87
12	74	75	128	112
13	151	87	77	55
14	68	70	140	94
15	63	25	76	21
16	64	35	51	38
17	140	96	122	67
18	99	87	151	79
19	105	88	58	38
20	51	32	68	34
Середнє	102,4	84,0	95,8	68,5
SD	31,8	28,6	35,7	32,8

псоріаз, червоний плоский лишай та хронічний пієлонефрит.

На початку дослідження виражених клінічних проявів НАЖХП (диспептичні симптоми, біль або дискомфорт у правому підребер'ї тощо), що відповідало б інтенсивності у 3 бали, не було ні в кого з пацієнтів. На біль у верхній половині живота скаржилися 9 (45 %) осіб, дискомфорт у сфері правого підребер'я та у надчеревній ділянці — 8 (40 %), гіркоту в роті — 6 (30 %), кишковий дискомфорт — 6 (30 %), схильність до проносів — 5 (25 %). Середня інтенсивність цих симптомів у групі становила 1,5–1,8 бала.

До кінця спостереження (через 4 тижні) переважна більшість пацієнтів відзначила поліпшення загального самопочуття, що підтвердилося позитивною динамікою клінічних проявів (як за кількістю пацієнтів, так і за вираженістю ознаки).

Вихідні загальні аналізи крові та сечі відповідали нормі, біохімічні показники у більшості пацієнтів характеризувалися невеликим підвищенням рівня холестерину, його атерогенної фракції ХЛНЩ та тригліцеридів, а також показників цитолізу (АЛТ, АСТ) та холестази (гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ)).

Дослідження «печінкових» ферментів крові проводили в лабораторії «Аналітика», в якій референтний інтервал для АСТ становить: для чоловіків — від 9 до 37 Од/л, для жінок — від 9 до 31 Од/л; для АЛТ: для чоловіків — від 6 до 41 Од/л, для жінок — від 6 до 32 Од/л.

Після лікування середні рівні АСТ та АЛТ суттєво знизилися і ці відмінності були статис-

тично значущі, вірогідність помилки — менш ніж 0,01 % (табл. 2). Рівень ферментів за місяць знизився майже у всіх пацієнтів. Нормалізація АСТ відбулася у трьох пацієнтів, АЛТ — у п'яти.

Динаміка показників ЯЖ у процесі лікування показує, що вже через 2 тижні у пацієнтів відбулися значні покращення цих параметрів за більшістю шкал: EF (енергійність/втома), EW (емоційне самопочуття), SF (соціальне функціонування), VP (тілесний біль) та HC (порівняння з попереднім роком). До кінця спостереження відбулося достовірне покращення ($p < 0,05$) практично за всіма шкалами, за винятком PF (фізична активність).

Лікування добре перенесли усі пацієнти, побічних ефектів не було. За результатами дослідження можна дійти таких висновків. Вживання хворими на НАЖХП дієтичної добавки «Ессель» у стандартній дозі протягом 4 тижнів привело до статистично значущого поліпшення: традиційних показників ефективності терапії — клінічної симптоматики та функціональних печінкових показників крові (зниження активності ферментів АЛТ, АСТ); ЯЖ пацієнтів за переважною більшістю параметрів, що відображають фізичну, психоемоційну та соціальну сфери життя.

Препарат «Ессель» добре переносився пацієнтами, не спричинив побічних реакцій. Проведене дослідження також показало, що ЯЖ, яку можна оцінити доступними скринінговими методами (за спеціальними опитувальниками), може бути об'єктивним критерієм ефективності лікування НАЖХП поряд із традиційними біохімічними показниками.

Список літератури

1. Cortez-Pinto H. Increasing burden of alcoholic liver disease in Europe. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. *EASL The International Liver Congress*. 2012. P. 11–16.
2. Seitz H. K. Alcohol consumption as a co-factor for other liver disease. Postgraduate course syllabus. Alcoholic liver disease. *EASL The International Liver Congress*. 2019. P. 121–130.
3. Weismuller T. J., Lankisch T. O. Biliary diseases — new insights and developments. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2019. Bd. 136. S. 713–716.
4. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease / M. Duvnjak et al. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 4539–4550. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i34.4539>
5. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis / E. Vilar-Gomez et al. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149 (2). P. 367–378. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.06.028>
6. Nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and cardiometabolic risk factors in adolescence: a cross-sectional study of 1874 general population adolescents / D. A. Lawlor et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 410–417. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3612>
7. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64, № 6. P. 1388–1402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
8. Реальная нанофармакология: 25 лет разработки и применения липосомальных лекарственных препаратов в Украине / А. С. Григорьева и др. *Фармаком.* 2016. № 1. С. 41–45.
9. Хромов А. С. Липосомальные препараты — реализация нанотехнологий в медицине. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 2 (48). С. 14–23.
10. Свистельник А. В., Ханін А. Л. Липосомальные лекарственные препараты: возможности и перспективы. *Медицина в Кузбассе*. 2014. Т. 13, № 2. С. 43–45.
11. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени: инструкция по применению / Ю. В. Горгун и др. Минск, 2013. 14 с.
12. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. М., 2007. 320 с.

Надійшла 03.12.2021

ТОРАКОСКОПІЧНА ХІРУРГІЯ ВЕЛИКИХ ТА ІНВАЗИВНИХ ПУХЛИН СЕРЕДОСТІННЯ

Акад. О. Ю. УСЕНКО, проф. А. В. СИДЮК, канд. мед. наук О. Є. СИДЮК,
канд. мед. наук А. С. КЛИМАС, Г. Ю. САВЕНКО, О. Т. ТЕСЛЯ

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України»,
Київ, Україна

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування пацієнтів із великими (діаметр > 5 см) та інвазивними пухлинами середостіння із застосуванням торакоскопичного доступу. Оцінено безпосередні результати їх хірургічного лікування. Доведено безпечність використання торакоскопичної хірургії у лікуванні великих та інвазивних пухлин середостіння.

Ключові слова: пухлини середостіння, торакоскопична хірургія, гістологічна структура новоутворень.

THORACOSCOPIC SURGERY OF LARGE AND INVASIVE MEDIASTINAL TUMORS

O. Yu. USENKO, A. V. SYDIUK, O. Ye. SYDIUK, A. S. KLIMAS, G. Yu. SAVENKO, O. T. TESLIA

The outcomes of surgical treatment of the patients with large (diameter > 5 cm) and invasive mediastinal tumors using thoracoscopic access were analyzed. The direct results of their surgical treatment were evaluated. The safety of thoracoscopic surgery when treating large and invasive mediastinal tumors has been proven.

Key words: mediastinal tumors, thoracoscopic surgery, histological structure of neoplasms.

До недавнього часу хірургічне лікування пухлин середостіння залишалося ключовою проблемою торакальних хірургів, адже основним методом видалення цих новоутворень була відкрита операція — стернотомія або торакотомія. У час розвитку мініінвазивних технологій постало питання можливості видалення медіастинальних пухлин за допомогою торакоскопичного доступу. Перевагами торакоскопії перед відкритими хірургічними втручаннями є менший больовий синдром та травматичність, кращий косметичний ефект, швидший реабілітаційний період, особливо якщо це стосується людей літнього віку та пацієнтів із патологією серцево-легеневої системи [1, 2]. Сьогодні мініінвазивна хірургія є стандартом лікування невеликих утворень середостіння, тоді як багато питань та застережень у більшості хірургів викликали габаритні пухлини або схильність до місцевої інвазії у зв'язку з більш тривалим часом оперативного втручання, ризиком пошкодження життєво важливих органів (серце, легені, стравохід, бронхи), судин (аорта, підключичні артерії, верхня порожниста, непарна, плечоголовні вени), нервових структур (діафрагмовий, блукаючий, зворотні нерви), грудного протоку [3]. За результатами лікування медіастинальних неоплазій, згідно з даними літератури, новоутворення середостіння для зручності можна розділити на дві групи: малі (діаметр < 5 см) та великі (діаметр > 5 см) [1, 4].

Мета нашого дослідження — проведення аналізу результатів хірургічного лікування пацієнтів

із пухлинами середостіння, яким було виконано торакоскопичне видалення новоутворень.

Було проаналізовано результати хірургічного лікування мініінвазивними торакоскопичними методами 40 пацієнтів із новоутвореннями середостіння, яке здійснювалось у Національному інституті хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України (м. Київ) у 2019–2021 рр. З метою передопераційної діагностики всім пацієнтам було виконано комп'ютерну або магнітно-резонансну томографію грудної та черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням, фіброгастроудоденоскопію для визначання розташування, розмірів, структури та можливості інвазії пухлини в суміжні структури. Велика варіабельність розташування неоплазій в середостінні вимагає індивідуального підходу в діагностиці та курації хворих. У кількох випадках було виконано тривимірну реконструкцію судин для оцінки зв'язку пухлини з наближеними магістральними судинами, а також бронхоскопію для виключення інвазії у бронхи. Пацієнтам із міастенією була призначена антихолінестеразна терапія для контролю симптомів перед операцією.

За гістологічною структурою новоутворення середостіння пацієнтів включали: тимому Masaoka stage I (17), тимому Masaoka stage II–III (2), плоскоклітинний рак тимуса (1), гангліоневриному (2), Шванному (1), ліпосаркому (1), гіперплазію тимуса (3), ліпому середостіння (1), кісту тимуса (7), кісту бронха (1), кісту перикарда (4).

Демографічні дані пацієнтів із новоутвореннями середостіння, яким було виконано торакоскопічну операцію ($n = 40$)

Параметр	Новоутворення середостіння					
	діаметр >5 см, $n = 31$	діаметр <5 см, $n = 9$	p -value	неінвазивні, $n = 37$	інвазивні, $n = 3$	p -value
Стать						
чоловіки	22	3		24	1	
жінки	11	4		24	1	
Вік (роки)	47	43	> 0,05	45	41	> 0,05
Максимальний діаметр (см)	9,2	4,7				
Крововтрата (мл)	200	70	< 0,001	80	240	< 0,01
Післяопераційний період (дні)	4,4	4,1	> 0,05	4,2	5,2	> 0,05
Час операції (хв)	135	79	< 0,001	75	150	< 0,001

Загальні та клінічні дані пацієнтів із новоутвореннями середостіння, яким було виконано торакоскопічне втручання, наведено в табл. 1, 2. Летальних випадків не зафіксовано. У більшості пацієнтів ($n = 31$) виявлено пухлини середостіння > 5 см, тоді як лише в 9 випадках діаметр утворення був < 5 см. Серед пухлин великого діаметра траплялася така патологія: тимома Masaoka stage I (15), тимома Masaoka stage II–III (1), гангліоневринома (1), Шваннома (1), ліпосаркома (1), гіперплазія тимуса (6), ліпома середостіння (1), кіста тимуса (3), кіста перикарда (2). У трьох пацієнтів діагностовано новоутворення середостіння з інвазією в суміжні структури: тимома Masaoka stage II–III (1), плоскоклітинний рак тимуса (1), ліпосаркома (1). Саме ці пацієнти отримали лікування за допомогою торакоскопічної хірургії. У пацієнтів із великими ($p < 0,001$) та інвазивними ($p < 0,01$) пухлинами середостіння спостерігалася більша кількість крововтрати порівняно з меншими (< 5 см) та неінвазивними утвореннями (табл. 1). Більш тривалий час оперативного втручання також спостерігався у пацієнтів із великими ($p < 0,001$) та інвазивними новоутвореннями ($p < 0,001$) (табл. 1). У даних післяопераційного перебування хворих у стаціонарі з великими та малими пухлинами ($p > 0,05$), а також з інвазивними та неінвазивними ($p > 0,05$) різниці не виявлено.

Оперативні втручання виконувалися під загальною анестезією та зі встановленням двопросвітної ендотрахеальної трубки. Розміщення пацієнтів на операційному столі здійснювалося лежачи на спині або боці зі встановленням валика на рівні лопаток.

Мобілізацію тканин та пухлини здійснювали за допомогою апарату Ligasure, монополярної діатермокоагуляції, а також «тупим» роз'єднанням тканин. Для перев'язки суміжних судин та вен тимуса використовувалися титанові скоби та Hem-o-lock. Принцип кожної операції полягав у здійсненні маніпуляцій, які мінімізують пошкодження струк-

Таблиця 2

Клінічні симптоми пацієнтів із новоутвореннями середостіння, яким було виконано торакоскопічну операцію

Симптом	Новоутворення середостіння					
	Кількість, $n = 40$	Діаметр > 5 см, $n = 31$	Діаметр < 5 см, $n = 9$	Неінвазивні, $n = 37$	Інвазивні, $n = 3$	
Біль у грудній клітці	10	7	3	10	—	
Кашель	9	6	3	9	—	
Міастенія	3	2	1	2	1	
Задишка	7	5	2	7	—	
Симптом «верхньої порожнистої вени»	3	3	—	2	1	
Осиплість голосу	2	1	1	—	2	
Озноб	5	3	2	5	—	

тури новоутворення. Лікування тимом здійснювалося шляхом тимектомії. Тимоми (II–III Masaoka stage) з місцевою інвазією лікували за допомогою тимектомії, а також резекції суміжних тканин для досягнення R0 резекції (табл. 3).

Такі неоплазії за грудинної залози, як тимома, гіперплазія тимуса та плоскоклітинна карцинома зазвичай локалізуються в передньверхньому середостінні, де обмежений простір, проте розміщені магістральні судини та нерви [5]. Під час резекції новоутворення середостіння найбільш небезпечними є травми лівої безімної вени та верхньої порожнистої вени, тому маніпуляції з навколишніми структурами та веною тимуса повинні бути ретельними, адже пошкодження цих структур спричиняє значну крововтрату, перешкоджає достатній візуалізації операційного поля і, таким чином, може

Таблиця 3

Клінічні дані пацієнтів з новоутвореннями середостіння, яким була виконана торакоскопична операція

Параметр	Кількість, n = 40	Діаметр > 5 см, n = 31	Діаметр < 5 см, n = 9	Неінвазивні, n = 37	Інвазивні, n = 3
<i>Локалізація пухлини середостіння:</i>					
переднє і верхнє	26	22	4	24	2
переднє і нижнє	1	—	1	1	—
середнє	3	2	1	2	1
заднє і верхнє	7	4	3	7	—
заднє і нижнє	3	3	—	3	—
<i>Інвазія в суміжні структури:</i>					
верхня порожниста вена	1	1	—	—	1
перикард	4	2	2	—	1
легені	3	2	1	—	3
<i>Хірургічна тактика:</i>					
крайова резекція легені	2	1	1	—	2
лобектомія	1	1	—	—	1
часткова перикардектомія	4	2	2	—	1
пластика верхньої порожнистої вени	1	1	—	—	1

збільшити час оперативного втручання, крововтрату, спричинити інші небажані ускладнення [6].

Наше дослідження вказує на безпечність лікування великих медіастинальних пухлин (діаметр > 5 см) за допомогою торакоскопичного доступу, адже тривалість післяопераційного перебування пацієнтів у стаціонарі була мінімальною, а кількість ускладнень — незначною. Дані цього дослідження свідчать про те, що великі пухлини середостіння не є протипоказанням для торакоскопичної хірургії. Не було також виявлено рецидивів чи метастазів після торакоскопичного лікування. Якщо виникала проблема з інвазією пухлини в легенево-паренхіму, то використовувалася лінійний зшиваючий степлер для резекції та зшивання легеневої тканини. Коли пухлина інвазувала перикард, застосовувалася крайова резекція перикарда за до-

помогою електрокоагуляції. У випадку залучення в пухлинний процес верхньої порожнистої вени, використовувалися лінійні зшиваючі степлери та біологічні кліпси. Більшість пухлин середостіння було видалено торакоскопичним доступом. З метою евакуації великої пухлини єдиним блоком у місці троакарного отвору проводився мінітораотомний розріз до 5 см.

За результатами світових досліджень для уникнення розповсюдження ракових клітин слід дотримуватися малоамплітудних маніпуляцій у роботі з пухлиною [7]. Кращого результату у швидкості хірургічного втручання та мінімальності крововтрати було досягнуто під час резекції нейрогенних пухлин, які переважно локалізуються в задньому середостінні, де кількість життєво важливих структур є відносно меншою. Це запобігає небажаним оперативним ускладненням. Нейрогенні пухлини здатні спричинити різноманітні симптоми, зокрема біль у грудях та спині, що можна пов'язати зі здавлюванням нервів, тому маніпуляції з нервами повинні бути мінімальними задля уникнення їх пошкодження [8]. При торакоскопичному лікуванні кіст середостіння першим етапом є аспірація рідинного вмісту кісти для зменшення її об'єму. Якщо виникає проблема у складності видалення стінок кісти у повному об'ємі, альтернативними методами є електрокоагуляція, накладання швів або лігування.

За результатами досліджень світових спеціалістів та результатами лікування хворих у відділі торако-абдомінальної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова доведено, що торакоскопична хірургія скорочує тривалість перебування хворих у стаціонарі, викликає меншу кількість післяопераційних ускладнень порівняно з традиційною торакотомією чи стернотомією [9]. За деякими даними літератури, не рекомендується використання торакоскопичної хірургії у лікуванні пухлин середостіння діаметром > 5 см [10]. У нашому дослідженні доведено, що безпосередні результати хірургічного лікування пацієнтів із великими (діаметр > 5 см) та меншими (діаметр < 5 см) пухлинами практично не відрізняються (табл. 1).

Таким чином, можна дійти висновків, що торакоскопичні втручання з приводу великих пухлин середостіння значно зменшують тривалість відновлення пацієнтів після операції. Свідченням безпечності та надійності торакоскопичної хірургії у лікуванні великих пухлин середостіння є відсутність істотних ускладнень.

Список літератури

1. Total thoracoscopy in the resection of mediastinal mass: report of 45 cases / Q. Wang et al. *Chin. J. Minim. Invasive Surg.* 2010. № 10. P. 486–487.
2. Gonzalez-Rivas D. Evolving thoracic surgery: from open surgery to single port thoracoscopic surgery and future robotic. *Chin. J. Cancer Res.* 2013. № 25 (1). P. 4–6. doi:10.3978/j.issn.1000-9604.2012.11.02
3. Current application of thoracoscopy in children / K. Tsao et al. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.* 2008. № 18. P. 131–135.
4. Ulaş A. B., Aydın Y., Eroğlu A. Comparison of video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy in the treatment of mediastinal cysts. *Türk. Göğüs. Kalp. Damar. Cer. Derg.* 2018. № 30, 26

- (2). P. 265–271. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2018.15233
5. Agasthian T., Lin S.J. Clinical outcome of video-assisted thymectomy for myasthenia gravis and thymoma. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2010. № 18. P. 234–239. doi: <https://doi.org/10.1177/0218492310369017>
 6. Primary mediastinal masses: analysis of 64 case / A. Sarper et al. *Türk. Göğüs. Kalp. Damar. Cer. Derg.* 2001. Vol. 9. P. 153–155.
 7. Early and mid-term outcomes of trans-sternal and video-assisted thoracoscopic surgery for thymoma / I. Manoly et al. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014. Vol. 45. e187-93. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu077>
 8. Li Y., Wang J. Experience of video-assisted thoracoscopic resection for posterior mediastinal neurogenic tumours: a retrospective analysis of 58 patients. *ANZ J. Surg.* 2013. Vol. 83. P. 664–668. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2012.06174.x>
 9. Comparative Short-Term Clinical Outcomes of Mediastinum Tumor Excision Performed by Conventional VATS and Single-Port VATS: Is It Worthwhile? / C. F. Wu et al. *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94 (45). e1975. doi: 10.1097/MD.0000000000001975
 10. Analysis of 31 cases with video-assisted treatment of mediastinal masses / Y. J. Dong et al. *Chin. J. Endosc.* 2011. Vol. 17. P. 175–176.

Надійшла 07.12.2021

УДК 616-001.17-08:616.017.1

<https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-5>

ВИЗНАЧЕННЯ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ АДАПТИВНОГО ІМУНІТЕТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ТЯЖКООБПЕЧЕНИХ

Проф. О. М. КЛІМОВА¹, д-р мед. наук О. В. КРАВЦОВ¹, канд. біолог. наук Л. А. ДРОЗДОВА¹, канд. мед. наук Т. А. КУРБАНОВ¹, А. О. ГОПКО²

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України», Харків,
² КНП «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанінова» ХМР, Харків, Україна

Простежено зміну показників клітинної і гуморальної ланок імунної відповіді та продуктів метаболізму у тяжкообпечених. Виявлено функціональну недостатність нейтрофільної ланки, порушення співвідношення субпопуляцій CD4⁺-лімфоцитів та цитотоксичних лімфоцитів CD8⁺, низький рівень церулоплазміну, високу концентрацію циркулюючих імунних комплексів фракцій молекул із середньою молекулярною масою.

Ключові слова: опіки, імунна відповідь, порушення метаболізму, тяжко обпечені.

EXAMINING THE ADAPTIVE IMMUNITY DYNAMICS IN SEVERE BURNS TREATMENT

O. M. KLIMOVA, O. V. KRAVTSOV, L. A. DROZDOVA, T. A. KURBANOV, A. O. GOPKO

The change of indices of cell and humoral links of immune response and the products of metabolism in the severely burnt individuals has been discovered. Functional neutrophil deficiency, disordered ratio of subpopulations of CD4⁺ lymphocytes and cytotoxic lymphocytes CD8⁺, low levels of ceruloplasmin, high concentration of circulating immune complexes of molecule fractions with average molecular weight have been revealed.

Key words: burns, immune response, metabolic disorders, severe burns.

Опікова травма є одним із найбільш тяжких видів травматизму [1], що супроводжується пошкодженням шкірних покривів, вираженою інтоксикацією, частими інфекційними ускладненнями. Запалення, що розвивається при термічній травмі, є типовим патологічним процесом, який включає місцеві альтеративні, судинно-ексудативні та репаративні реакції із залученням великої кількості клітин шкіри, а також системні зміни з боку клітинних та гуморальних факторів крові,

органів та систем організму [2–4]. Сприятливий результат ранового процесу великою мірою залежить від стану системи неспецифічного захисту та імунної реактивності організму [5]. У зв'язку з цим визначення стану різних ланок імунітету має важливе практичне значення, оскільки дає змогу прогнозувати перебіг травматичної хвороби, ризик розвитку інфекційних ускладнень, а також оцінити ефективність лікування, що проводиться.

Мета нашого дослідження — вивчити динаміку показників адаптивного імунітету при лікуванні тяжкообпечених.

Для виконання імунологічних досліджень 15 пацієнтів з опіковою хворобою було розподілено на дві групи залежно від її перебігу: першу — 11 пацієнтів із повним відновленням шкірного покриву; другу — із летальним кінцем у гострому періоді (група порівняння).

Вік пацієнтів першої групи варіював від 32 до 58 років, серед них чоловіків було 7 (63,6 %), жінок — 4 (36,4 %). Термічними агентами у цій групі були полум'я в 10 (90,9 %) випадках і окріп — в 1 (9,1 %). У пацієнтів першої групи загальна площа термічного ураження становила від 15 до 35 % поверхні тіла (п. т.) (у середньому 25,7 % п. т.), глибокі опіки — від 5 до 25 % п. т. (у середньому 18,4 % п. т.).

У другій групі із 3 (75,0 %) чоловіків та 1 (25,0 %) жінки віком від 34 до 84 років опіки були спричинені полум'ям. У цих постраждалих загальна площа термічного ураження становила від 15 до 80 % п. т. (у середньому 40,4 % п. т.), глибокі опіки — від 10 до 60 % п. т. (у середньому 28,6 % п. т.).

Терміни госпіталізації у стаціонар в обох групах становили до 2 год із моменту травми. Інфузійна й медикаментозна терапія опікового шоку визначалася масштабом термічного ураження постраждалих. В основу інфузійної терапії опікового шоку було покладено клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками, введені в дію наказом МОЗ України від 07.11.2007 р. № 691 [6]. Для розрахунку рідини протягом першої доби опікового шоку використовувалася формула Паркланда.

Пацієнтам першої групи після стабілізації загального стану та основних показників на 2-гу або 3-тю добу виконували первинну некректомію ножем Хамбі до умовно життєздатних тканин на площі не більш ніж 15 % п. т. одночасно. Після відповідної підготовки та повного очищення ран від залишків некротичних тканин, формування оптимального грануляційного покриву, зменшення ексудації на 5–6-ту добу починали оперативне втручання, спрямоване на відновлення шкірного покриву шляхом вільної аутодермопластики за допомогою електричних дерматомів ДК-717.0.00 і 717.0.02 (Тернопіль, Україна). У подальшому пацієнтам із глибокими опіками проводились етапні некректомії з наступними аутодермопластиками. У пацієнтів першої групи імунологічне дослідження виконувалося на 1-шу, 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу добу на тлі комплексної інфузійно-трансфузійної, медикаментозної терапії та хірургічного лікування.

В обпечених другої групи на фоні комплексної протишокової терапії відбулася декомпенсація зі смертельним наслідком. Їм імунологічне дослідження проводилося тільки на 1-шу та 3-тю добу у зв'язку з летальним кінцем.

Постраждалим обох груп за наявності циркулярних глибоких опіків у перші 40 хв із моменту надходження до відділення виконувалася некрофасціотомія з метою декомпресії.

Оцінка імунного статусу включала показники клітинної й гуморальної ланок імунної відповіді. Фагоцитарна активність нейтрофілів відзначалася методом, що ґрунтується на кількісному визначенні поглинальної та перетравлювальної здатності нейтрофілів по відношенню до *Saccharomyces cerevisiae*. Розраховували фагоцитарний індекс (ФІ) — відсоток нейтрофілів, що беруть участь у фагоцитозі, від їх загальної кількості; фагоцитарне число (ФЧ) — середню кількість мікроорганізмів, поглинутих одним нейтрофілом, й індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ), тобто коефіцієнт ФЧ, який характеризує здатність фагоцитів до перетравлення [7].

Визначення вмісту церулоплазміну (ЦП) проводили фотометричним методом за Равіном. При додаванні п-фенілендіаміну до ЦП відбувається ферментативна реакція окислення, яка інактивується фторидом натрію. Вміст ЦП визначають за інтенсивністю зафарбовування продукту реакції на спектрофотометрі СФ-46 (СПб, РФ) при довжині хвилі 540 нм [8].

Вміст молекул середньої молекулярної маси (МСММ) встановлювали на спектрофотометрі, визначаючи величину екстинкції, при довжинах хвиль 238, 254, 260 і 280 нм за методикою Габрієлян [9]. Концентрацію МСММ виражали в оптичних одиницях центрифугату, отриманого після осадження білків плазми 10%-вим розчином трихлороцтової кислоти. При довжині хвилі 238 нм отримували фракцію, що містить олігопептиди, при довжині хвилі 254 нм — фракцію, яка відображає рівень проміжних продуктів інтенсивного протеолізу, при довжині хвилі 280 нм — нуклеотидну фракцію, при довжині хвилі 280 нм — фракцію, що містить ароматичні хроматофори.

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові оцінювали після інкубації зразків у боратному буфері й поліетиленгліколі (ПЕГ) при кімнатній температурі. Під час інкубації відбувалася преципітація ЦІК на ПЕГ, що позначалося на зміні оптичної щільності зразків. Оптичну щільність вимірювали методом спектрофотометрії на СФ-46 при довжині хвилі 450 нм проти боратного буфера [10].

Для оцінки експресії кластерів диференціювання CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ застосовано непрямий імунофлюоресцентний метод із використанням моноклональних антитіл, мічених FITC-барвником.

За результатами вивчення фагоцитарної ланки імунітету у пацієнтів із рановими процесами опікового генезу виявлено в першій групі підвищену поглинальну здатність нейтрофільних гранулоцитів протягом 1–14-ї доби з моменту травмування. На 21-шу добу спостерігалася нормалізація цього показника, при цьому перетравлювальна здатність фагоцитів була знижена протягом усього періоду

Таблиця 1

Фагоцитарна активність нейтрофільних гранулоцитів у пацієнтів із опіковою травмою

Група	Доба з моменту травми	Імунологічні показники		
		ФІ, %	ФЧ	ІЗФ
Референтні значення		85,1±5,10	3,2±0,2	1,85±0,12
Перша	1-ша	86,7±1,50	4,1±0,4	0,8±0,10
	3-тя	85,7±0,45	4,4±0,6	0,8±0,05
	7-ма	86,3±0,45	3,9±0,4	0,9±0,05
	14-та	83,0±0,60	3,9±0,5	0,9±0,50
	21-ша	86,1±1,00	3,3±0,5	1,0±0,10
Друга	1-ша	75,3±3,90	3,0±0,4	0,8±0,04
	3-тя	83,0±3,00	3,9±0,3	0,9±0,10

лікування. У другій групі пацієнтів на 1-шу добу після опікової травми ФІ був знижений і становив 75,3±3,9 % при референтних значеннях 85,1±5,1 % на тлі низьких поглинальної (ФЧ) та перетравлювальної (ІЗФ) можливостей нейтрофільних гранулоцитів. На 3-тю добу після травми у частини цих пацієнтів спостерігалось значне підвищення ФІ (до 92,3±3,3 %) та ФЧ (до 4,3±0,2).

Кількісна й функціональна недостатність нейтрофільної ланки імунної системи, що відзначається у другій групі, може розглядатися як фактор ризику інфекційних процесів [11–15].

Зміни у функціонуванні нейтрофільних гранулоцитів можуть призвести до персистенції інфекційного агента, порушення елімінації антигенів та імунних комплексів з організму та в результаті – до обтяження основного патологічного процесу [12].

На активність фагоцитів впливає білок з антиоксидантною активністю – ЦП, який є фізіологічним інгібітором ферменту мілопероксидази нейтрофілів, що має потужну бактерицидну активність і генерує кисневі радикали [16]. Серед різноманітних функцій ЦП можна виділити основні, що впливають на імунореактивність організму:

Вміст церулоплазміну в пацієнтів з опіковою травмою

Група	Доба з моменту травми	ЦП, мг/л
Референтні значення		315,0±12,3
Перша	1-ша	185,5±22,5
	3-тя	278,5±25,8
	7-ма	374,2±67,7
	14-та	376,2±19,3
	21-ша	473,4±20,4
Друга	1-ша	136,8±22,2
	3-тя	137,1±32,7

антиоксидантну, участь у гострофазних реакціях, регуляцію рівня біогенних амінів в організмі [17].

Під час дослідження вмісту ЦП у пацієнтів з опіковою травмою було показано, що його концентрація у постраждалих обох груп була значно нижчою за референтні значення в 1-шу добу, при цьому це виявилось більш вираженим у другій групі. При вивченні концентрації цього білка в динаміці у першій групі спостерігалось її підвищення та досягнення нормальних значень на 7-му добу після травми, у пацієнтів другої групи вміст ЦП залишався низьким у всі періоди дослідження (табл. 2).

У рамках формування запального процесу відбувається накопичення біологічно активних сполук, які за нормальних умов метаболізуються, а при порушенні цього процесу призводять до формування синдрому ендогенної інтоксикації. Відомо, що перенапряга адаптаційних механізмів, зрив компенсації, незбалансованість реакцій на біомолекулярному рівні призводять до структурно-метаболических змін, що спричиняють розвиток порушень гомеостазу в організмі [18]. Це зумовлено тим, що до складу речовин середньомолеку-

Таблиця 3

Вміст фракцій молекул середньої молекулярної маси у пацієнтів із опіковою травмою

Група	Доба з моменту травми	МСММ, од. Е			
		$\lambda = 238$	$\lambda = 254$	$\lambda = 260$	$\lambda = 280$
Референтні значення		0,620±0,012	0,240±0,011	0,240±0,010	0,250±0,018
Перша	1-ша	0,606±0,026	0,318±0,004	0,314±0,001	0,353±0,009
	3-тя	0,511±0,035	0,318±0,015	0,315±0,020	0,334±0,016
	7-ма	0,541±0,060	0,332±0,011	0,334±0,007	0,368±0,009
	14-та	0,610±0,088	0,321±0,041	0,313±0,036	0,359±0,048
	21-ша	0,645±0,013	0,313±0,021	0,304±0,011	0,347±0,030
Друга	1-ша	0,590±0,024	0,412±0,042	0,401±0,039	0,404±0,013
	3-тя	0,794±0,120	0,540±0,233	0,514±0,235	0,490±0,147

Таблиця 4

Вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів у пацієнтів з опіковою травмою

Група	Доба з моменту травми	Вміст субпопуляцій Т-лімфоцитів						ІРІ
		CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		
		%	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	
Референтні значення		54,9±6,1	1,160±0,900	34,8±5,0	0,560±0,032	23,6±2,6	0,320±0,103	2,2±0,3
Перша	1-ша	28,7±2,4	0,363±0,131	15,0±2,0	0,176±0,029	13,7±3,8	0,187±0,102	1,3±0,6
	3-тя	37,0±5,3	0,393±0,131	17,3±1,8	0,180±0,040	19,7±3,8	213,3±91,10	0,9±0,2
	7-ма	40,7±5,6	0,590±0,060	23,7±6,2	0,336±0,042	17,0±2,7	0,253±0,071	1,5±0,4
	14-та	38,3±6,4	0,710±0,166	20,7±6,2	0,386±0,142	17,7±0,4	0,324±0,024	1,2±0,4
	21-ша	41,2±4,4	0,545±0,045	25,5±6,5	0,325±0,025	15,5±2,5	0,220±0,070	1,8±0,7
Друга	1-ша	41,0±8,7	0,416±0,075	20,3±6,9	0,196±0,042	20,7±2,2	0,216±0,510	0,9±0,3
	3-тя	42,0±10,0	0,510±0,233	24,0±10,7	0,276±0,137	18,0±6,0	0,233±0,171	1,6±1,1

лярної маси входять продукти катаболізму білків, олігопептиди, похідні глюкуронових кислот, нуклеотиди, біологічно активні речовини, які самі можуть мати шкідливий і токсичний вплив на мембрани клітин, збільшувати проникність судин, спричиняти тканинну гіпоксію [19]. При ендогенній інтоксикації спостерігаються виражені зміни імунного статусу, які, як правило, проявляються імунодепресією [20, 21]. Ключову роль у розвитку синдрому грають активовані нейтрофіли [22, 23] і медіатори різних типів.

Під час дослідження різних фракцій МСММ було показано, що в першій групі обпечених олігопептидна фракція ($\lambda = 238$) перебувала в межах референтних значень, при цьому пептидна, нуклеотидна фракції та фракція ароматичних амінокислот були підвищені у всі терміни обстеження з тенденцією до зниження. У другій групі на 1-шу добу після травми вміст олігопептидної фракції не відрізнявся від референтних величин, тоді як на 3-тю добу значно підвищувався і становив $0,794 \pm 0,120$ од. Е (табл. 3). Концентрація пептидної та нуклеотидної фракцій, фракції ароматичних амінокислот значно перевищувала як референтні величини, так і цей показник у пацієнтів першої групи на 1-шу добу після травми. Надалі було відзначено негативне підвищення вмісту цих фракцій, що свідчить про посилення вираженості процесів клітинної деструкції та катаболічних реакцій, а також зниження детоксикаційної здатності організму (табл. 3).

Спостерігалось максимальне зниження вмісту субпопуляцій Т-лімфоцитів CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ у 1-шу добу після опікової травми у пацієнтів першої групи. Від 7-ї до 21-ї доби у них зафіксовано підвищення рівня всіх субпопуляцій Т-лімфоцитів (табл. 4).

У пацієнтів другої групи у 1-шу добу після травми на тлі низького вмісту CD3⁺ та CD4⁺ лімфоцитів спостерігається порушення співвідношення Т-хелперів та цитотоксичних лімфоцитів CD8⁺, про що свідчить низький рівень імунорегуляторного індексу (ІРІ) — $0,9 \pm 0,3$ (табл. 4).

Результати дослідження концентрації та константи ЦІКк показали підвищення його рівня в обох групах, при цьому в другій розміри комплексів були патогенні, на що вказує низький рівень ЦІКк.

Таблиця 5

Вміст циркулюючих імунних комплексів у пацієнтів з опіковою травмою

Група	Доба з моменту травми	ЦІК, од. Е	ЦІКк
Референтні значення		98,3±21,1	1,3±0,20
Перша	1-ша	122,3±5,1	1,0±0,10
	3-тя	109,3±6,1	0,9±0,05
	7-ма	252,7±84,1	0,9±0,03
	14-та	149,3±7,8	1,0±0,10
	21-ша	151,5±3,9	0,95±0,05
Друга	1-ша	116,7±25,8	0,8±0,10
	3-тя	138,0±43,7	1,0±0,05

Таким чином, функціональна недостатність нейтрофільної ланки, що була виявлена у тяжко обпечених другої групи, призводить до порушення елімінації ЦІК з організму, а також може розглядатися як фактор ризику інфекційних процесів та призводить до обтяження основного патологічного процесу.

Низький рівень ЦП у пацієнтів першої групи у 1-шу добу після опікової травми та другої групи у всі терміни обстеження може сприяти підвищенню рівня утворення супероксид-аніонів, здатних чинити пряму деструктивну дію на клітинні структури.

Велика концентрація пептидної, нуклеотидної фракцій і фракції ароматичних амінокислот у постраждалих другої групи свідчить про високий рівень катаболічних реакцій та процесів клітинної деструкції, що призводить до зниження детоксикаційної здатності організму. При розвитку альтерації після травми зміни обміну речовин у процесі

запалення включають інтенсифікацію процесу розпаду вуглеводів, жирів і білків як результат впливу лізосомних гідролаз; посилення анаеробного гліколізу й тканинного дихання; роз'єднання процесів біологічного окислення, в результаті чого розвивається довготривалий виражений метаболічний ацидоз [24]. Значне накопичення оліго- і монопептидів у пацієнтів другої групи у процесі протеолізу

поліпептидів активованими лізосомальними гідролазами, що вивільнялися в умовах ацидозу, сприяє зростанню онкотичного тиску, що, у свою чергу, посилює гіпоксичний стан тканин і може призвести до розвитку ішемії та компартмент-синдрому. Визначення динаміки показників імунореактивності та метаболізму дає змогу оптимізувати терапію шляхом корекції виявлених порушень.

Список літератури

1. Изменения иммунного статуса у пострадавших от ожогов, в том числе при массовых катастрофах / В. М. Земсков и др. *Вестн. экспериментальной и клинической хирургии*. 2013. Т. VI, № 1. С. 9–18.
2. Burn: An inflammatory process / F. Ravat et al. *Pathol. Biol.* 2011. Vol. 59 (3). P. 63–72.
3. *Smahel J.* Pathophysiology of the burn wound. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 1985. Vol. 17 (6). P. 340–342.
4. *Осиков М. В., Долгушин И. И.* Патогенетическое обоснование применения эпидермального фактора роста при термической травме. М.: Академия Естествознания, 2013. 151 с.
5. Иммунные расстройства и их коррекция при гнойно-воспалительных процессах / А. М. Земсков и др. М.: Триада-Х, 2007. 159 с.
6. Наказ МОЗ України від 07.11.2007 № 691 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з опіками та їх наслідками». URL: http://zakononline.com.ua/documents/show139460_39460
7. *Долгушин И. И., Бухарин О. В.* Нейтрофилы и гомеостаз. Екатеринбург, 2001. 256 с.
8. *Камышиников В. С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 920 с.
9. *Шиманко И. И., Габриэлян Н. И., Милашенко А. П.* Оценка токсичности сред организма при острой эндогенной интоксикации. *Тер. архив*. 1982. № 9. С. 8–11.
10. *Константинова Н. А., Лаврентьев В. В., Побединская Л. К.* Определение концентрации и молекулярной массы ЦИК. Сообщение II. Определение исследуемых характеристик ИК в сыворотках больных и здоровых людей. *Лабораторное дело*. 1986. № 8. С. 487–490.
11. *Матлан В. Л.* Профилактика та лікування інфекційних ускладнень онкогематологічних хворих. *Укр. журн. гематології та трансфузіології*. 2006. № 6 (6). С. 5–15.
12. *Маянский А. Н., Пикуза О. И.* Клинические аспекты фагоцитоза. Казань: Магариф, 1993. 122 с.
13. Механизм нарушения фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов при острых гнойных хирургических заболеваниях / О. Г. Цой и др. *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4, № 2. С. 150.
14. *Хаитов Р. М., Пинегин Б. В., Ярилин А. А.* Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.
15. Функциональная характеристика зрелых нейтрофилов периферической крови больных хроническим миелолейкозом / В. Н. Блиндарь и др. *Гематология и трансфузиология*. 2002. Т. 47, № 2. С. 13–16.
16. *Kallenberg C.* Antineutrophil antibodies with specificity for Myeloperoxidase / Y. Shoenfeld, M. E. Gershwin, P. L. Meroni. Autoantibodies, Eds., Elsevier, Oxford, UK, 2nd ed., 2007. P. 95–103. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-044452763-9/50017-2>
17. *Ващенко В., Ващенко Т.* Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2008. Т. 6, № 1. С. 31–44.
18. *Shmoilov D. K., Karimov I. Z., Odinets T. N.* Pathogenetic role of endogenous intoxication. *Laboratory diagnostics*. 2012. № 2. P. 65–69.
19. *Оболенский С. В., Малахова М. Я., Ершов А. Л.* Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии. *Вестник хирургии*. 1991, № 3. С. 95–100.
20. *Уракова Т. Ю., Лысенкова Н. С.* Эндогенная интоксикация и адаптационные возможности у пациентов с ожирением. *Международный журн. прикладных и фундаментальных исследований*. 2009. № 5. С. 39–46.
21. *Вервега Б. М.* Імунний статус і динаміка показників синдрому ендогенної інтоксикації при експериментальному гострому поширеному перитоніті на тлі стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. *Медична та клінічна хімія*. 2021. Т. 23, № 2. С. 15–21. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i2.12175>
22. *Пасечник И. Н.* Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных. *Вестн. интенсивной терапии*. 2004. № 3. С. 27–30.
23. Интенсивная терапия синдрома эндогенной интоксикации у пострадавших от тяжелых термических ожогов / Н. М. Шулаева, Е. В. Куспиц, В. В. Щуковский, Н. В. Островский. *Неотложная медицинская помощь*. 2013. № 1. С. 27–32.
24. *Висмонт Ф. И.* Воспаление (патофизиологические аспекты): учеб.-метод. пособ. Мн.: БГМУ, 2006. 48 с.

Надійшла 01.12.2021

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО^{1,2}, Д. Ю. ТЕРТИШНИК^{1,2}, канд. мед. наук І. Б. БОРЗЕНКО^{1,2},
В. Р. ОСТАПЕНКО^{1,2}, канд. мед. наук О. М. ТИЩЕНКО¹

¹ Харківський національний медичний університет,
² КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харків, Україна

Вивчено клінічні особливості цукрового діабету у вагітних, його типів, ступеня тяжкості та стану компенсації, визначено гестаційні й перинатальні ускладнення. Зазначено, що серед жінок із плацентарною дисфункцією, зумовленою цукровим діабетом, найчастіше трапляються супровідна екстрагенітальна патологія, багатоводдя, інфекційні ураження пологових шляхів, макросомія, діабетична фетопатія і спостерігається високий відсоток кесарева розтину. Вказано низьку оцінку стану новонароджених за шкалою Апгар.

Ключові слова: цукровий діабет, плацентарна дисфункція, ускладнення вагітності.

PREGNANCY AND CHILDBIRTH COURSE IN WOMEN WITH DIABETES AND PLACENTAL DYSFUNCTION

V. V. LAZURENKO, D. Yu. TERTYSHNIK, I. B. BORZENKO, V. R. OSTAPENKO, O. M. TISCHENKO

The clinical features of Diabetes mellitus in pregnant women, its types, severity and compensation state have been studied, also we identified gestational and perinatal complications identified. It has been noted that among women with placental dysfunction resulted from diabetes, the most common were concomitant extragenital pathology, polyhydramnios, infectious lesions of the birth canal, macrosomia, diabetic fetopathy and a high percentage of cesarean sections. The assessment of the condition of newborns on the Apgar scale was emphasized as low.

Key words: Diabetes mellitus, placental dysfunction, pregnancy complications.

Згідно з визначенням ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є наслідком дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. ЦД призводить до порушення всіх видів метаболізму, ураження судин (ангіопатії), нервів (нейропатії), сітківки (ретинопатія), нирок (нефропатія) та інших органів і тканин [1, 2].

За даними різних авторів, майже в 1 % жінок репродуктивного віку ЦД виникає ще до вагітності (передгестаційний діабет – ПГД), причому у 85 % із них визначається ЦД 1-го типу, у 3–5 % – це захворювання розвивається під час вагітності і тому має назву гестаційний діабет (ГД) [3, 4].

ГД – одне з частих ускладнень вагітності, яке виявляється порушенням толерантності до глюкози будь-якого ступеня та вперше визначається під час вагітності. Захворювання діагностують у 17,0–20,7 % вагітних і, на жаль, прогнозується, що до 2030 р. воно спостерігатиметься у 49,3 % жінок. ГД сприяє підвищенню ризиків перинатальної захворюваності та смертності, можливості розвитку ЦД 2-го типу у матері та розладів у подальші роки життя дитини [5, 6].

За даними Американської діабетичної асоціації, у жінок репродуктивного віку зростає захо-

рюваність на ЦД 1-го та 2-го типів, а також ГД, що набуває ознак світової епідемії [7]. За останні 15 років спостерігається суттєве збільшення кількості вагітностей у жінок із ЦД, зокрема, на 44 % при ЦД 1-го типу та на 90 % – 2-го типу [8, 9]. ПГД та ГД являють собою порушення вуглеводного обміну, які, якщо їх вчасно не діагностувати та неадекватно лікувати, призводять до ускладнень вагітності, загрозливих для життя матері й плода [10, 11].

Вагітність для жінок із ЦД обох типів – це час підвищеного ризику для матері й дитини [12]. Особи з ПГД частіше, ніж жінки без нього, мають такі ускладнення вагітності, як вроджені вади розвитку, прееклампсію, передчасні пологи. Приблизно половина вагітностей у таких жінок ускладнюється надмірним ростом плода, що призводить до його великої маси під час народження, ризику пологової травми, високої частоти оперативного розродження [13, 14].

За даними В. А. Прилуцької та ін. (2018), ЦД у вагітних асоційований із підвищенням маси тіла плода більше відповідного терміну (LGA), конгенітальною мальформацією, зростанням показника гліколізованого гемоглобіну (HbA1c), передчасними пологами та перинатальною захворюваністю

й смертністю [15]. A. S. Alexopoulos et al. (2019) у своєму дослідженні визначили, що 0,9 % від 4 млн пологів у США ускладнюються через раніше діагностований діабет, тому передгестаційна підготовка має важливе значення у таких жінок [16].

Метою цього дослідження стало вивчення клінічних особливостей ЦД у вагітних, насамперед його типу, ступеня тяжкості та стану компенсації, а також виявлення гестаційних і перинатальних ускладнень.

Було опрацьовано медичну документацію вагітних із ЦД, пологи в яких відбулися в Харківському регіональному перинатальному центрі (ХРПЦ) КНП «Обласна клінічна лікарня» (клінічна база кафедри акушерства та гінекології № 2 Харківського національного медичного університету) за період від 2018 до 2020 р.

Необхідно відзначити, що щорічна загальна кількість пологів у ХРПЦ дорівнює в середньому 2400 ± 200 . За 2020 р. відбулося 2405 пологів, з яких 102 у вагітних із ЦД: у 84 (3,49 %) жінок із ПД й у 18 (0,75 %) породіль із ПГД, причому ЦД 1-го типу становив 15 (0,62 %) випадків, ЦД 2-го типу – 3 (0,13 %). Розподіл за типом ЦД вказує на те, що ГД траплявся у вагітних у 4,7 рази частіше, ніж ПГД. Слід зазначити, що ще кілька років тому наявність ЦД 1-го типу вимагала переривання вагітності за медичними показаннями.

Для проведення аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок із ЦД було відібрано 128 історій. Серед них у 40 (31,3 %) вагітних був ЦД 1-го типу, у 6 (4,6 %) – ЦД 2-го типу та у 82 (64,1 %) – ГД. Звертало на себе увагу те, що у жінок із плацентарною дисфункцією (ПД) співвідношення ПГД і ГД становило 1:2.

Середній вік жінок дорівнював $30,6 \pm 5,7$ року, майже половина вагітних – 61 (47,7 %) – були старшими (рис. 1). За соціальним складом переважали домогосподарки, що, вочевидь, зумовлено сучасною соціально-економічною ситуацією в Україні. Мали вищу освіту і стабільно добре матеріальне становище 72 (56,3 %) жінки. Мешканками селищ були 89 (69,5 %) вагітних, містянками – 39 (3,5 %), що, напевно, зумовлено специфікою обслуговування населення в Обласній клінічній лікарні.

Під час дослідження аналізували особливості репродуктивної функції жінок: менархе у 13–15 років настало у 95 (74,2 %), порушення менструальної функції протягом репродуктивного періоду життя (альгодис-, оліго- і гіперполіменорея) відзначили 37 (28,9 %). Було з'ясовано, що статеве життя у понад половини обстежених пацієнток – 69 (53,9 %) – розпочалося у віці до 18 років. Такі захворювання репродуктивної системи, як лейоміома визначено у 7 (5,5 %) вагітних, аномалії розвитку матки – у 4 (3,1 %), лейкоплакія – у 1 (0,8 %), поліп шийки матки – ще у 1 (0,8 %), причому переважно у жінок із ГД.

Екстрагенітальна патологія, окрім різних типів ЦД, була представлена захворюваннями щитопо-

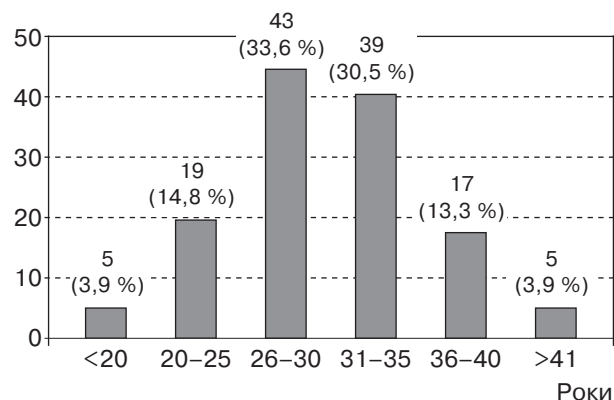


Рис. 1. Розподіл вагітних за віком, абс. ч. (%)

дібної залози – у 40 (31,3 %) вагітних, ожирінням – у 33 (25,8 %), гіпертонічною хворобою – у 32 (25 %), хворобами серця – у 31 (24,2 %), сечовидільної системи – у 23 (17,9 %), варикозом нижніх кінцівок – у 11 (8,6 %) (табл. 1). Захворювання нервової системи, зокрема розсіяний склероз, діагностовано в 1 (0,8 %) пацієнтки та епілепсію – у 2 (1,6 %); вади опорно-рухового апарату, а саме протрузія хребців була наявна у 3 (2,3 %) жінок, симфізит – у 2 (1,6 %), сколіоз – в 1 (0,8 %) та перелом стегна – у 1 (0,8 %). На тромбофілію хворіли 3 (2,3 %) жінки. Гепатит С діагностовано у 5 (3,9 %), гемангіому печінки – у 4 (3,1 %) вагітних.

Таким чином, приблизно у кожній другій вагітній з ПД, обумовленою ЦД, траплялися ураження серцево-судинної системи – у 63 (49,2 %) та супровідні ендокринні розлади (ожиріння, захворювання щитоподібною залозою) – у 73 (57,1%). Варто зазначити, що 21 (16,4 %) пацієнтка мала інвалідність

Таблиця 1

Екстрагенітальні захворювання вагітних із цукровим діабетом

Екстрагенітальна патологія	Вагітні, $n = 128$	
	абс. ч.	%
Захворювання щитоподібною залозою	40	31,3
Ожиріння	33	25,8
Гіпертонічна хвороба	32	25,0
Захворювання серця	31	24,2
Захворювання сечовидільної системи	23	17,9
Варикозне розширення вен	11	8,6
Захворювання печінки	9	7,1
Захворювання опорно-рухового апарату	7	5,5
Захворювання нервової системи	3	2,3
Тромбофілія	3	2,3
Мікроаденома гіпофізу	1	0,8

Таблиця 2

Ускладнення цукрового діабету у вагітних жінок

Ускладнення	Вагітні, n = 128	
	абс. ч.	%
Діабетична фетопатія	54	42,2
Ангіопатія очей	38	29,7
Ангіопатія кінцівок	31	24,2
Нефропатія	26	20,3
Кардіопатія	19	14,8
Енцефалопатія	18	14,1
Кетоацидоз	2	1,6
Гідроперикард	1	0,8

через ускладнення ПГД. У жінок було виявлено ангіопатію очей у 38 (29,7 %) випадках, зокрема атрофію очного нерва – в 1 (0,8 %), ангіопатію кінцівок – у 31 (24,2 %), енцефалопатію – у 18 (14,1%), кардіопатію – у 19 (14,8 %) та гідроперикард – в 1 (0,8 %), нефропатію – у 26 (20,3 %), кетоацидоз – у 2 (1,6 %). Діабетичну фетопатію визначено у 54 (42,2 %) вагітних.

Отже, ЦД вражає основні органи вагітної (мозок, нирки, серце) у 15–20 % випадків, але діабетична фетопатія визначалася майже у половини вагітних, що вказує на суттєвий негативний вплив діабету на стан плода, незалежно від його форми.

Реалізація репродуктивної функції виглядала таким чином: пологи в анамнезі були у 60 (46,9 %) жінок, штучні – в 11 (8,6 %), самовільні викидні – у 4 (3,2 %).

Найбільша кількість пологів спостерігалась у жінок віком від 25 до 35 років (84 (65,6 %) вагітних). Вперше вагітних було 55 (42,9 %), з них 24 (43,6 %) були старшими за 30 років; повторно вагітних – 73 (57,1 %) жінки. У 3 (2,3 %) пацієнток вагітність настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій. Перші пологи відбулися у 68 (53,1 %) жінок, повторні – у 57 (44,5 %). У восьми жінок було більше двох пологів, зокрема у 6 – треті, в 1 – четверті, ще одна породілля народжувала всьоме.

Патологію вагітності, крім плацентарної дисфункції, діагностовано у такому вигляді: анемія вагітних – у 48 (37,5 %) випадках, прееклампсія – у 16 (12,5 %), багатоводдя – у 49 (38,3 %), кольпіт – у 56 (43,8 %) (переважно бактеріального генезу – у 21 (16,1 %)); трихомоніаз виявлено у 3 (2,3 %) жінок, бактеріальний вагіноз – у 5 (3,9 %), кандидоз – у 27 (21,1 %), що підкреслює високу частоту запальних уражень статевих шляхів у пацієнток, особливо з ПГД.

Кесарів розтин проведено у 97 (75,8 %) випадках, що вказує на вкрай високий відсоток оперативного розродження у жінок із ЦД. Термін розродження у вагітних у середньому становив $36,8 \pm 1,9$ тиж.

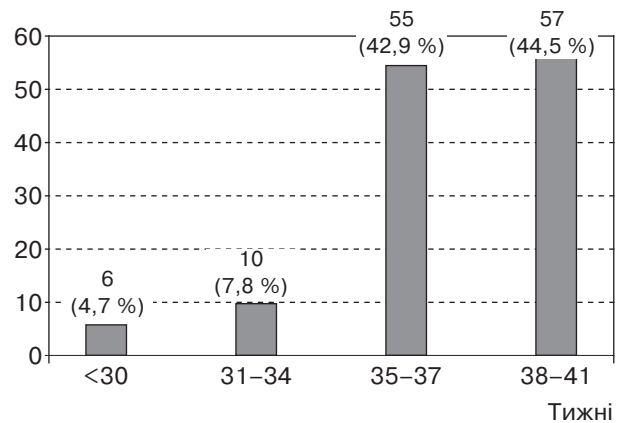


Рис. 2. Термін вагітності, при якому настало полого-розродження

Термін вагітності, при якому настало полого-розродження, подано на рис. 2.

Було продемонстровано, що 6 (4,7 %) жінок народили у термін менше ніж 30 тиж., 10 (7,8 %) – на 31–34-му тижні та 55 (42,9 %) – на 35–37-му. Таким чином, необхідно відзначити, що більшість жінок – 71 (55,5 %) – народили достроково, а у 57 (44,5 %) вагітних пологи відбулися в термін 38–41 тиж. Найменший термін пологів становив 24 тиж. 1 день, найбільший – 41 тиж. 3 дні. Отримані дані вказують, що майже кожна друга вагітна з ЦД мала дострокові пологи.

Нормальна кількість амніотичної рідини (тобто від 500 до 1500 мл, у середньому $983,1 \pm 275,3$ мл) була у 73 (57,1 %) породіль, багатоводдя (понад 1500 мл, у середньому $2332,7 \pm 668,1$ мл) спостерігалось у 49 (38,3 %) жінок, маловоддя (менше 500 мл, у середньому $335 \pm 47,1$ мл) – у 6 (4,7 %). Отже, відзначено високий відсоток багатоводдя у вагітних із ЦД.

Загалом народилося 133 дитини: 67 хлопчиків (одна двійня) та 66 дівчат (чотири двійні). Маса новонароджених варіювала від 485 до 4975 г і в середньому дорівнювала $3295,2 \pm 770,6$ г (рис. 3). З вагою менше 2500 г народилося 18 (13,5 %) немовлят (з яких дві двійні хлопчиків), з масою понад 4000 г – 12 (15,1 %). Зазначимо, що в когорті досліджуваних вагітних діабетичну фетопатію діагностовано в 54 (42,2 %) випадках, зокрема при масі плодів понад 3700 г.

Під час оцінки стану новонароджених використовували шкалу Апгар (табл. 3).

У стані дистресу народилося 74 (55,6 %) немовлят, легкий ступінь відзначено у 41 (30,8 %), середній – у 29 (21,8 %), тяжкий – у 4 (3,0 %). У задовільному стані було 59 (44,4 %) новонароджених. Звертає увагу той факт, що більше половини малюків народилося у стані асфіксії різного ступеня тяжкості.

Для визначення сили зв'язку в теорії кореляції між факторами пологів та станом вагітної, впливу ПД на стан плода з урахуванням наявності ЦД різної форми і параметрів вагітностей

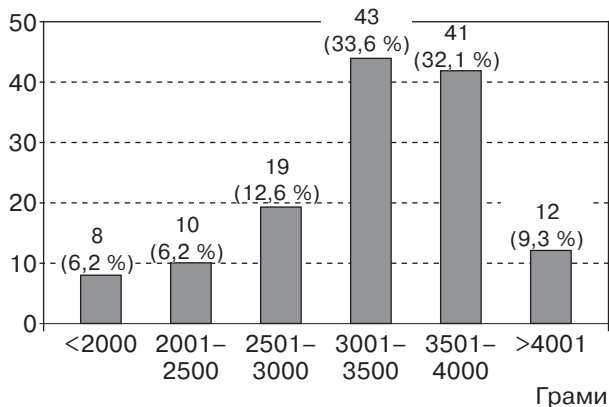


Рис. 3. Розподіл новонароджених за масою тіла, абс. ч. (%)

(табл. 4), а також ролі ЦД у проявах екстрагенітальної патології у жінок (табл. 5) було застосовано шкалу кореляції Чеддока: слабка – від 0,1 до 0,3; помірна – від 0,3 до 0,5; помітна – від 0,5 до 0,7; висока – від 0,7 до 0,9; вельми висока (сильна) – від 0,9 до 1,0. Отже, було виявлено високодостовірну помірну пряму кореляцію між ПД та ЦД 1-го типу ($r = 0,45$; $p < 0,001$), а також ПД і ГД ($r = 0,35$; $p = 0,02$).

Визначено помітну кореляцію між ЦД 1-го типу та кольпітом ($r = 0,54$; $p = 0,009$), високодостовірну помірну пряму кореляцію між кесаревим розтином та наявністю ЦД 1-го типу ($r = 0,32$; $p < 0,001$) та високодостовірну помірну зворотну кореляцію між кесаревим розтином та ГД ($r = -0,31$; $p < 0,001$). Термін пологів мав зворотну кореляцію з ЦД 1-го типу ($r = -0,22$; $p = 0,02$), наявністю інвалідності вагітних, що виникла через ЦД ($r = -0,24$; $p = 0,007$), та розвитком прееклампсії ($r = -0,23$; $p = 0,01$), а також пряму кореляцію з ГД ($r = 0,23$; $p = 0,009$).

Народжуваність дівчат мала помірну високодостовірну пряму кореляцію з багатопліддям ($r = 0,33$; $p < 0,001$). Маса новонароджених прямо корелювала з ЦД 1-го типу ($r = 0,38$; $p = 0,001$), ймовірно, за рахунок високої частоти діабетичної фетопатії. Показник балів за шкалою Апгар корелював із віком вагітних ($r = 0,18$; $p = 0,04$) і зворотно – з інвалідністю щодо ЦД ($r = -0,24$; $p = 0,007$) та наявністю прееклампсії ($r = -0,19$; $p = 0,03$).

Щодо кореляційних взаємозв'язків перебігу пологів залежно від екстрагенітальної патології, то розродження шляхом кесарева розтину мало слабку але високодостовірну пряму кореляцію з ускладненнями ЦД: ангіопатією очей ($r = 0,24$; $p = 0,01$) та нефропатією ($r = 0,24$; $p = 0,007$). Термін розродження негативно корелював з ускладненнями ЦД – ангіопатією очей ($r = -0,38$; $p < 0,001$) та кінцівок ($r = -0,23$; $p = 0,01$), а також із розвитком енцефалопатії ($r = -0,22$; $p = 0,01$).

Необхідно зазначити, що з одним із тяжких ускладнень ЦД – ангіопатією очей негативно корелювала маса плодів ($r = -0,23$; $p = 0,009$), слабку

Таблиця 3

Стан новонароджених за шкалою Апгар

Бали	Новонароджені, $n = 133$	
	абс. ч.	%
9–10	—	—
8–9	59	44,4
7–8	41	30,8
6–7	20	15,1
5–6	9	6,7
4–5	4	3,0

зворотну кореляцію мали показник стану плода (оцінка за шкалою Апгар) ($r = -0,27$; $p = 0,002$) та енцефалопатія ($r = -0,19$; $p = 0,04$), на відміну від прямої помірної кореляції з розвитком ПД ($r = 0,36$; $p = 0,009$).

Згідно з даними A. R. Walker et al. [17] ЦД під час вагітності підвищує ризик багатьох ускладнень, а саме прееклампсії та кесарева розтину. Підлітковий (< 20 років) і похилий материнський вік (≥ 35 років) у жінок із ПГД пов'язані з підвищенням ризику материнської і неонатальної захворюваності та смертності. Серед ускладнень у цьому контингенті вагітних переважають прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, хоріоамніоніт, передчасні пологи, кесарів розтин. Неонатальні виходи включали велику вагу для гестаційного віку (при народженні > 4000 г), дистопією плечиків, пошкодження плечового сплетіння, жовтяницю та антенатальну загибель плода. Причому у жінок віком менше 20 років, хворих на ЦД, були вищими показники прееклампсії (OR 1,72; 95 % CI 1,29–2,29; $p < 0,001$) та нижчими – кесарева розтину (OR 0,63; 95 % CI 0,47–0,85; $p < 0,001$). Немовлята матерів-підлітків були більшими (OR 1,60; 95 % CI 1,14–2,23; $p = 0,006$), тоді як понад 90 % новонароджених від матерів віком 35–39 років мали менші показники ваги (OR 0,81; 95 % CI 0,70–0,92; $p = 0,001$) та найвищі – за антенатальної загибелі плода (OR 1,73; 95 % CI 1,05–2,85; $p = 0,031$).

Таким чином, отримані у нашому дослідженні статистичні дані дають змогу краще зрозуміти взаємозв'язок ЦД з ускладненнями вагітності та станом плода й новонародженого. У жінок із ПД, зумовленою ЦД, найчастіше трапляються супровідна екстрагенітальна патологія (ожиріння, захворювання щитоподібної залози, серцево-судинної системи), багатоводдя, інфекційні ураження пологових шляхів, макросомія, діабетична фетопатія, серед них високий відсоток кесарева розтину, а також низька оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар, захворювання новонароджених, що потребує подальшого вивчення проблеми та оптимізації пологорозродження.

Таблиця 4

**Кореляційний взаємозв'язок факторів пологів зі станом вагітної
з урахуванням наявності цукрового діабету різної форми й параметрів вагітностей**

Патологія	Ожиріння	Захворювання щитоподібної залози	Нефропатія	Серцево-судинні захворювання	Гіпертонічна хвороба	Ангіопатія очей	Ангіопатія кінцівок	Енцефалопатія	Кардіопатія	Репродуктивна система
Кесарів розтин	$r = 0,04$ $p = 0,66$	$r = -0,17$ $p = 0,054$	$r = 0,24$ $p = 0,007$	$r = 0,06$ $p = 0,489$	$r = -0,01$ $p = 0,882$	$r = 0,24$ $p = 0,01$	$r = 0,16$ $p = 0,08$	$r = 0,17$ $p = 0,05$	$r = 0,14$ $p = 0,12$	$r = 0,04$ $p = 0,640$
Термін пологів	$r = 0,12$ $p = 0,18$	$r = 0,09$ $p = 0,33$	$r = -0,21$ $p = 0,02$	$r = 0,01$ $p = 0,90$	$r = 0,03$ $p = 0,77$	$r = -0,38$ $p < 0,001$	$r = -0,23$ $p = 0,01$	$r = -0,22$ $p = 0,01$	$r = -0,13$ $p = 0,11$	$r = -0,07$ $p = 0,43$
Амніотична рідина	$r = -0,09$ $p = 0,32$	$r = 0,08$ $p = 0,96$	$r = -0,06$ $p = 0,53$	$r = 0,09$ $p = 0,30$	$r = -0,02$ $p = 0,84$	$r = -0,02$ $p = 0,85$	$r = 0,09$ $p = 0,31$	$r = -0,02$ $p = 0,79$	$r = -0,07$ $p = 0,45$	$r = -0,15$ $p = 0,09$
Дівчатка	$r = -0,18$ $p = 0,04$	$r = -0,03$ $p = 0,74$	$r = -0,03$ $p = 0,75$	$r = 0,02$ $p = 0,81$	$r = -0,06$ $p = 0,48$	$r = 0,08$ $p = 0,37$	$r = 0,04$ $p = 0,67$	$r = 0,01$ $p = 0,89$	$r = 0,01$ $p = 0,90$	$r = 0,00$ $p = 0,96$
Хлопчики	$r = 0,22$ $p = 0,02$	$r = 0,05$ $p = 0,61$	$r = -0,01$ $p = 0,93$	$r = -0,03$ $p = 0,74$	$r = 0,06$ $p = 0,52$	$r = -0,14$ $p = 0,13$	$r = -0,05$ $p = 0,59$	$r = -0,04$ $p = 0,62$	$r < 0,01$ $p = 0,99$	$r = -0,01$ $p = 0,89$
Маса	$r = 0,14$ $p = 0,11$	$r = 0,10$ $p = 0,29$	$r = -0,08$ $p = 0,36$	$r = 0,04$ $p = 0,68$	$r = 0,01$ $p = 0,95$	$r = -0,23$ $p = 0,009$	$r = -0,06$ $p = 0,54$	$r = -0,16$ $p = 0,07$	$r = 0,01$ $p = 0,91$	$r = -0,05$ $p = 0,56$
Шкала Апгар, бали	$r = 0,03$ $p = 0,76$	$r = 0,09$ $p = 0,30$	$r = -0,12$ $p = 0,18$	$r = 0,02$ $p = 0,87$	$r = 0,08$ $p = 0,37$	$r = -0,27$ $p = 0,002$	$r = -0,04$ $p = 0,68$	$r = -0,19$ $p = 0,04$	$r = -0,14$ $p = 0,11$	$r = -0,06$ $p = 0,54$
Плацентарна дисфункція	$r = -0,06$ $p = 0,54$	$r = -0,06$ $p = 0,52$	$r = 0,11$ $p = 0,23$	$r = 0,11$ $p = 0,21$	$r = 0,00$ $p = 0,98$	$r = 0,36$ $p = 0,009$	$r = 0,10$ $p = 0,25$	$r = 0,02$ $p = 0,84$	$r < 0,01$ $p = 0,98$	$r = 0,11$ $p = 0,24$
Діабетична фетопатія	$r = 0,04$ $p = 0,62$	$r = -0,06$ $p = 0,53$	$r = 0,04$ $p = 0,65$	$r = -0,08$ $p = 0,40$	$r = -0,09$ $p = 0,31$	$r = 0,10$ $p = 0,27$	$r = 0,10$ $p = 0,28$	$r = -0,09$ $p = 0,34$	$r = 0,02$ $p = 0,84$	$r = -0,03$ $p = 0,74$

Таблиця 5

Взаємозв'язок факторів пологів та екстрагенітальної патології у вагітних

Патологія	Ожиріння	Захворювання щитоподібної залози	Нефропатія	Серцево-судинні захворювання	Гіпертонічна хвороба	Ангіопатія очей	Ангіопатія кінцівок	Енцефалопатія	Кардіопатія	Репродуктивна система
Кесарів розтин	$r = 0,04$ $p = 0,66$	$r = -0,17$ $p = 0,054$	$r = 0,24$ $p = 0,007$	$r = 0,06$ $p = 0,489$	$r = -0,01$ $p = 0,882$	$r = 0,24$ $p = 0,01$	$r = 0,16$ $p = 0,08$	$r = 0,17$ $p = 0,05$	$r = 0,14$ $p = 0,12$	$r = 0,04$ $p = 0,640$
Термін пологів	$r = 0,12$ $p = 0,18$	$r = 0,09$ $p = 0,33$	$r = -0,21$ $p = 0,02$	$r = 0,01$ $p = 0,90$	$r = 0,03$ $p = 0,77$	$r = -0,38$ $p < 0,001$	$r = -0,23$ $p = 0,01$	$r = -0,22$ $p = 0,01$	$r = -0,13$ $p = 0,11$	$r = -0,07$ $p = 0,43$
Амніотична рідина	$r = -0,09$ $p = 0,32$	$r = 0,08$ $p = 0,96$	$r = -0,06$ $p = 0,53$	$r = 0,09$ $p = 0,30$	$r = -0,02$ $p = 0,84$	$r = -0,02$ $p = 0,85$	$r = 0,09$ $p = 0,31$	$r = -0,02$ $p = 0,79$	$r = -0,07$ $p = 0,45$	$r = -0,15$ $p = 0,09$
Дівчатка	$r = -0,18$ $p = 0,04$	$r = -0,03$ $p = 0,74$	$r = -0,03$ $p = 0,75$	$r = 0,02$ $p = 0,81$	$r = -0,06$ $p = 0,48$	$r = 0,08$ $p = 0,37$	$r = 0,04$ $p = 0,67$	$r = 0,01$ $p = 0,89$	$r = 0,01$ $p = 0,90$	$r = 0,00$ $p = 0,96$
Хлопчики	$r = 0,22$ $p = 0,02$	$r = 0,05$ $p = 0,61$	$r = -0,01$ $p = 0,93$	$r = -0,03$ $p = 0,74$	$r = 0,06$ $p = 0,52$	$r = -0,14$ $p = 0,13$	$r = -0,05$ $p = 0,59$	$r = -0,04$ $p = 0,62$	$r < 0,01$ $p = 0,99$	$r = -0,01$ $p = 0,89$
Маса	$r = 0,14$ $p = 0,11$	$r = 0,10$ $p = 0,29$	$r = -0,08$ $p = 0,36$	$r = 0,04$ $p = 0,68$	$r = 0,01$ $p = 0,95$	$r = -0,23$ $p = 0,009$	$r = -0,06$ $p = 0,54$	$r = -0,16$ $p = 0,07$	$r = 0,01$ $p = 0,91$	$r = -0,05$ $p = 0,56$
Шкала Апгар, бали	$r = 0,03$ $p = 0,76$	$r = 0,09$ $p = 0,30$	$r = -0,12$ $p = 0,18$	$r = 0,02$ $p = 0,87$	$r = 0,08$ $p = 0,37$	$r = -0,27$ $p = 0,002$	$r = -0,04$ $p = 0,68$	$r = -0,19$ $p = 0,04$	$r = -0,14$ $p = 0,11$	$r = -0,06$ $p = 0,54$
Плацентарна дисфункція	$r = -0,06$ $p = 0,54$	$r = -0,06$ $p = 0,52$	$r = 0,11$ $p = 0,23$	$r = 0,11$ $p = 0,21$	$r = 0,00$ $p = 0,98$	$r = 0,36$ $p = 0,009$	$r = 0,10$ $p = 0,25$	$r = 0,02$ $p = 0,84$	$r < 0,01$ $p = 0,98$	$r = 0,11$ $p = 0,24$
Діабетична фетопатія	$r = 0,04$ $p = 0,62$	$r = -0,06$ $p = 0,53$	$r = 0,04$ $p = 0,65$	$r = -0,08$ $p = 0,40$	$r = -0,09$ $p = 0,31$	$r = 0,10$ $p = 0,27$	$r = 0,10$ $p = 0,28$	$r = -0,09$ $p = 0,34$	$r = 0,02$ $p = 0,84$	$r = -0,03$ $p = 0,74$

Список літератури

1. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019. № 42, Suppl. 1. P. 165–172. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-s014>
2. Preconception care for women with type 2 diabetes mellitus: A mixed-methods study of provider knowledge and practice / J. Klein et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 129. P. 105–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.035>
3. Hedrington M. S., Davis S. N. The care of pregestational and gestational diabetes and drug metabolism considerations. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017. Vol. 13 (10). P. 1029–1038. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1372423>
4. Community-based pre-pregnancy care programme improves pregnancy preparation in women with pregestational diabetes / J. M. Yamamoto et al. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61 (7). P. 1528–1537. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4613-3>
5. Авраменко Т. В., Мелліна І. М., Бикова Л. М. Гестаційний діабет: надання медичної допомоги під час вагітності. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2019. № 6. С. 8–11.
6. Леміш Н. Ю., Бобик Ю. Ю., Міцюда Р. М. Перебіг вагітності та пологів при гестаційному діабеті. *Україна. Здоров'я нації*. 2015. № 1. С. 157–161.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018. № 41, Suppl. 1. P. 13–27. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-s002>
8. Sugrue R., Zera C. Pregestational Diabetes in Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018. № 45 (2). P. 315–331.
9. SDRN Epidemiology Group. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period / S. T. Mackin et al. *Diabetologia*. 2018. Vol. 61 (5). P. 1081–1088.
10. Placental expression of glucose transporter proteins in pregnancies complicated by gestational and pregestational diabetes mellitus / P. J. Stanirowski et al. *Can. J. Diabetes*. 2018. Vol. 42 (2). P. 209–217. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.04.008>
11. Сахарный диабет и беременность: риски и возможности / Н. Левис и др. *Семейная медицина*. 2018. № 5. С. 53–59.
12. Ten years of optimizing outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes in pregnancy-the atlantic DIP experience / L. A. Owens et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101 (4). P. 1598–1605. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3817>
13. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes / M. Persson, S. Cnattingius, A. K. Wikström, S. Johansson. *Diabetologia*. 2016. Vol. 59 (10). P. 2099–2105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4035-z>
14. The importance of declining insulin requirements during pregnancy in patients with pre-gestational gestational diabetes mellitus / M. Ram, L. Feinmesser, S. Shinar, S. Maslovitz. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017. Vol. 215. P. 148–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.003>
15. Прилуцкая В. А., Скрипленок Т. Н., Павловец М. В. Некоторые аспекты состояния здоровья новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2017. № 7 (5). С. 1048–1050.
16. Alexopoulos A. S., Blair R., Peters A. L. Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA*. 2019. Vol. 321 (18), № 14. P. 1811–1819. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4981>
17. Walker A. R., Waites B. T., Caughey A. B. The impact of extremes of maternal age on maternal and neonatal pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes mellitus. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2020. Vol. 33 (3). P. 437–441. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1494713>

Надійшла 16.11.2021

СТАН СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ ВАГІТНИХ ЖІНОК НА ФОНІ ТРОМБОФІЛІЇ ТА ОБТЯЖЕНОГО АКУШЕРСЬКОГО АНАМНЕЗУ

Проф. О. І. ЗАЛЮБОВСЬКА, В. В. ГРИЩЕНКО

Харківський національний медичний університет, Україна

Проаналізовано стан системи згортання крові вагітних жінок на фоні тромбофілії та обтяженого акушерського анамнезу. Констатовано переважання рівнів протромбіну вагітних та концентрації фібриногену за відсутності тромбофілії порівняно з вагітними жінками з тромбофілією, а також показників тромбопластинного, протромбінового і тромбінового часу, міжнародного нормалізованого співвідношення, гомоцистеїну.

Ключові слова: система згортання крові, вагітні жінки, обтяжений акушерський анамнез, тромбофілія.

STATE OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN PREGNANT WOMEN ON THE BACKGROUND OF THROMBOPHILIA AND BURDENED OBSTETRIC HISTORY

O. I. ZALIUBOVSKA, V. V. GRYSHCENKO

The state of the pregnant women blood coagulation system on the background of thrombophilia and burdened obstetric history was analyzed. The predominance of prothrombin levels in pregnant women and fibrinogen concentration in the absence of thrombophilia in comparison with pregnant women with thrombophilia, as well as indices of thromboplastin, prothrombin and thrombin time, international normalized ratio, homocysteine has been stated.

Key words: blood coagulation system, pregnant women, burdened obstetric history, thrombophilia.

Невиношування вагітності є значною проблемою сучасного суспільства. На сьогодні медицина досягла помітних успіхів у напрямку його діагностики та лікування, але ще й дотепер близько 5,0 % усіх вагітностей перебігають із різноманітними ускладненнями [1]. У більшості випадків нормальний перебіг вагітності порушується внаслідок відшарування плаценти, затримки внутрішньоутробного розвитку плода або його загибелі та прееклампсії, за розвиток яких відповідальні аномальна судинна мережа плаценти та порушення гемостазу [2] через тромбоемболічні розлади при тромбофілії (ТФ). З огляду на це ТФ перебуває під пильною увагою науковців як фактор ризику розвитку ускладнень вагітності [3–6], які спровоковані тромбоемболічними порушеннями [1, 7–9].

Зазначається, що порушення кровообігу в децидуальній оболонці, плаценті та спіральних артеріях, зумовлені збільшеним тромбоутворенням або гіперкоагуляцією крові, спричиняють порушення фетоплацентарного кровообігу, що призводить до різноманітних акушерських ускладнень вагітності [1]. D. Dłuski et al. [1] достовірно довели кількісну перевагу частоти ускладнень вагітності жінок при ТФ на відміну від вагітних без ТФ (24,7 та 11,5 % відповідно; $p = 0,04$). Тому нормалізація плацентарного кровотоку є першочерговим завданням відповідних спеціалістів задля

забезпечення перебігу нормальної вагітності [1]. R. Nahas et al. [10] достовірно визначили, що при ТФ досить часто трапляються повторні невиношування вагітності (серед 1,0–3,0 % усіх жінок та 15,0 % усіх вагітностей). L. F. Trasca et al. [7] достовірно відзначили, що прокоагулянтний стан реєструється вже на першому триместрі вагітності та пролонгується аж до 12-го післяпологового тижня [11], збільшуючи при цьому в 5–7 разів ризики розвитку тромбоемболій порівняно з невагітними жінками. Активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу під час вагітності відбувається через відповідні фізіологічні гіперкоагулянтні зміни організму майбутньої матері задля попередження надмірних кровотеч [7], через це спостерігається значне посилення тромбогенного потенціалу у вагітних із ТФ [9, 12, 13].

За результатами дослідження L. F. Trasca et al. [7] з першого триместру періоду вагітності до 12-го післяпологового тижня відбуваються певні зміни (зниження кількісного складу тромбоцитів, підвищення активності прокоагулянтної ланки системи гемостазу та зниження активності фібринолітичної системи), що провокують гіперкоагуляцію. При цьому автори відзначають збільшення активності коагуляції практично в два рази на пізніх строках вагітності та поступове нівелювання цих змін після пологів [7].

Мета нашого дослідження — проаналізувати динаміку показників системи згортання крові вагітних жінок із ТФ на фоні обтяженого акушерського анамнезу.

Для вивчення показників системи згортання крові вагітних із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом 137 жінок розподілили на дві групи: основну (ОГ) — 101 вагітна з ТФ та обтяженим акушерським анамнезом і контрольну (КГ) — 36 жінок також із обтяженим акушерським анамнезом, але без ТФ.

За отриманими результатами стану системи згортання крові обстежених жінок (протромбін (%), тромбoplastиновий час (ТПЧ, с), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС), протромбіновий час (ПТЧ, с), фібрин-мономерні комплекси (ФМК), тромбіновий час (ТЧ, с), фібриноген (г/л), гомоцистеїн (мкмоль/л), D-димер (нг/мл)) на фоні ТФ та обтяженого акушерського анамнезу (табл. 1) було констатовано незначне переважання медіанних показників (Me [LQ; UQ]) рівня протромбіну вагітних КГ порівняно з ОГ (відповідно 109,3 [101,4; 118,4] % та 106,0 [95,3; 120,4] %; $U = 1585,5$; $p = 0,370$). При цьому спостерігалось незначне переважання показників ТПЧ, МНС і ПТЧ в ОГ: відповідно вірогідно 32,6 [30,1; 36,8] с і 30,1 [26,5; 33,4] с; $U = 997,0$; $p < 0,001$ (ТПЧ); вірогідно 0,98 [0,91; 1,04] та 0,91 [0,87; 0,98]; $U = 951,5$; $p < 0,001$ (МНС) й інтенційно 11,8 [11,0; 12,3] с та 11,7 [11,0; 12,0] с; $U = 1638,0$; $p = 0,526$ (ПТЧ).

Показники ФМК інтенційно фіксувалися на однаковому рівні в обох групах: відповідно 0,06 [0,04; 0,08] і 0,06 [0,05; 0,07]; $U = 1726,5$; $p = 0,781$. У ході дослідження отримано вірогідну різницю щодо показника ТЧ із переважанням серед вагітних ОГ (відповідно 14,6 [13,0; 15,5] с та 11,9 [15,1; 16,1] с; $U = 843,5$; $p < 0,001$) на відміну від вірогідного переважання концентрації фібриногену в КГ, ніж в ОГ (відповідно 5,8 [4,5; 6,9] г/л та 4,7 [3,1; 5,5] г/л; $U = 1020,0$; $p < 0,001$). Слід указати, що отримані медіанні рівні гомоцистеїну невірогідно ($U = 76,5$; $p = 0,554$) фіксувалися

на нижчому рівні в КГ (8,0 [5,3; 10,1] мкмоль/л) порівняно з ОГ (8,7 [6,8; 10,5] мкмоль/л), як і рівні D-димеру, рівні якого також вірогідно ($U = 297,5$; $p < 0,001$) були значно (у 2,90 разу) вищими у вагітних ОГ, ніж у жінок КГ (відповідно 0,61 [0,50; 0,71] нг/мл та 0,21 [0,15; 0,31] нг/мл) (табл. 1).

Нами вивчалися й показники системи згортання крові у жінок із ТФ та обтяженим акушерським анамнезом залежно від перебігу поточної вагітності (табл. 2). Було зазначено, що за таких умов відбувається дещо нижче інтенційне продукування протромбіну (93,5 [83,1; 128,1] %; $U = 364,5$; $p = 0,375$), якщо порівнювати з необтяженою вагітністю (106,0 [98,3; 120,4] %).

Рівні ж ТПЧ, МНС та ПТЧ невірогідно дещо переважали при обтяженій поточній вагітності (відповідно 33,0 [29,2; 38,6] с ($U = 414,0$; $p = 0,848$); 1,03 [0,96; 1,10] ($U = 324,0$; $p = 0,172$)) і 12,3 [11,0; 12,9] с ($U = 342,0$; $p = 0,249$)) порівняно з нормальним її перебігом (відповідно 32,6 [30,1; 36,7] с; 0,98 [0,91; 1,03] й 11,8 [11,0; 12,3] с); так само як показники ТЧ й гомоцистеїну, що вірогідно були дещо вищими при обтяженій поточній вагітності (відповідно 15,2 [14,6; 16,5] с; $U = 287,0$; $p = 0,086$ та 12,8 [9,2; 16,9] мкмоль/л; $U = 77,0$; $p = 0,003$), ніж у жінок з нормальним перебігом (відповідно 14,3 [13,0; 15,3] с і 8,3 [6,3; 10,3] мкмоль/л) (табл. 2).

Слід зазначити, що у жінок з нормальною поточною вагітністю на фоні ТФ та обтяженого акушерського анамнезу щодо попередніх вагітностей медіанні рівні ФМК, фібриногену та D-димеру були підвищеними, ніж у вагітних з ускладненою поточною вагітністю. Встановлено рівні цих показників для підгрупи жінок із нормальною поточною вагітністю: 0,06 [0,03; 0,08] ($U = 258,5$; $p = 0,028$); 4,8 [3,2; 5,5] г/л ($U = 356,0$; $p = 0,374$) і 0,61 [0,50; 0,71] нг/мл ($U = 413,5$; $p = 0,714$) і обстежених із обтяженою поточною вагітністю: 0,04 [0,03; 0,05]; 3,7 [2,7; 5,8] г/л та 0,53 [0,40; 0,83] нг/мл (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика показників системи згортання крові в обстежених вагітних жінок із обтяженим акушерським анамнезом (Me [LQ; UQ])

Показник	КГ, n = 36	ОГ, n = 101	U	p
Протромбін, %	109,3 [101,4; 118,4]	106,0 [95,3; 120,4]	1585,5	0,370
ТПЧ, с	30,1 [26,5; 33,4]	32,6 [30,1; 36,8]	997,0	<0,001
МНС	0,91 [0,87; 0,98]	0,98 [0,91; 1,04]	951,5	<0,001
ПТЧ, с	11,7 [11,0; 12,0]	11,8 [11,0; 12,3]	1638,0	0,526
ФМК	0,06 [0,05; 0,07]	0,06 [0,04; 0,08]	1726,5	0,781
ТЧ, с	11,9 [15,1; 16,1]	14,6 [13,0; 15,5]	843,5	<0,001
Фібриноген, г/л	5,8 [4,5; 6,9]	4,7 [3,1; 5,5]	1020,0	<0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,0 [5,3; 10,1]	8,7 [6,8; 10,5]	76,5	0,554
D-димер, нг/мл	0,21 [0,15; 0,31]	0,61 [0,50; 0,71]	297,5	<0,001

**Характеристика показників системи згортання крові в обстежених вагітних жінок
основної групи залежно від перебігу поточної вагітності (Me [LQ; UQ])**

Показник	Поточна вагітність		U	p
	нормальна, n = 91	обтяжена, n = 10		
Протромбін, %	106,0 [98,3; 120,4]	93,5 [83,1; 128,1]	364,5	0,375
ТПЧ, с	32,6 [30,1; 36,7]	33,0 [29,2; 38,6]	414,0	0,848
МНС	0,98 [0,91; 1,03]	1,03 [0,96; 1,10]	324,0	0,172
ПТЧ, с	11,8 [11,0; 12,3]	12,3 [11,0; 12,9]	342,0	0,249
ФМК	0,06 [0,03; 0,08]	0,04 [0,03; 0,05]	258,5	0,028
ТЧ, с	14,3 [13,0; 15,3]	15,2 [14,6; 16,5]	287,0	0,086
Фібриноген, г/л	4,8 [3,2; 5,5]	3,7 [2,7; 5,8]	356,0	0,374
Гомоцистеїн, мкмоль/л	8,3 [6,3; 10,3]	12,8 [9,2; 16,9]	77,0	0,003
D-димер, нг/мл	0,61 [0,50; 0,71]	0,53 [0,40; 0,83]	413,5	0,714

Отримані нами результати щодо динаміки показників системи згортання крові вагітних жінок на фоні ТФ та обтяженого акушерського анамнезу цілком підтверджуються й даними інших досліджень [4, 5]. При обстеженні вагітних із неускладненим перебігом гестаційного періоду й пологів, із відсутністю морфологічних ознак плацентарної дисфункції та групи жінок із ускладненим перебігом вагітності та порушеннями плодово-плацентарних взаємовідносин, спровокованих тромболітичними розладами, визначено вірогідну ($p < 0,05$) перевагу рівнів D-димеру в осіб із порушеннями плодово-плацентарних взаємовідносин порівняно з контролем ($0,37 \pm 0,02$ нг/мл). Причому серед жінок із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів ці рівні вірогідно ($p < 0,05$) мали кількісну перевагу у підгрупі жінок із ознаками прееклампсії різного ступеня тяжкості порівняно з підгрупою вагітних із клініко-морфологічними ознаками плацентарної дисфункції й жінками із загрозою переривання вагітності та передчасних пологів (відповідно $0,78 \pm 0,09$ нг/мл; $0,71 \pm 0,04$ нг/мл і $0,72 \pm 0,05$ нг/мл) [14]. Згідно з результатами дослідження С. І. Жук та ін. [15] рівні D-димеру також вірогідно ($p < 0,05$) переважали у вагітних жінок із загрозою передчасних пологів і наявністю тромбофілічних станів порівняно з вагітними, що мали загрозу передчасних пологів, без клініко-лабораторних проявів порушень гемостазу (відповідно $920,70 \pm 51,5$ нг/мл і $620 \pm 2,3$ нг/мл).

Список літератури

1. Adverse pregnancy outcomes and inherited thrombophilia / D. Dłuski, R. Mierzyński, E. Poniedziałek-Czajkowska, B. Leszczyńska-Gorzela. *J. Perinat. Med.* 2018. № 46 (4). P. 411–417. doi: 10.1515/jpm-2017-0059
2. Pabinger I. Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research.* 2009. № 123 (3). P. S16–S21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(09\)70128-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(09)70128-8)
3. Thromboprophylaxis in pregnant women with thrombophilia and a history of thrombosis / S. Akinshina et al. *J. Perinat. Med.* 2018. № 46 (8). P. 893–899. doi: 10.1515/jpm-2017-0329
4. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis / F. N. Croles et al. *BMJ.* 2017. № 359. P. j4452. doi: 10.1136/bmj.j4452

5. Comparison of 2 approaches in management of pregnant women with inherited thrombophilias: Prospective analytical cohort study / W. Yang et al. *Medicine (Baltimore)*. 2019. № 98 (34). P. e16883. doi: 10.1097/MD.00000000000016883
6. Лінніков В., Лінніков С. Тромбофілія як ключова ланка патогенезу ускладнень в акушерстві та гінекології. *Наука і освіта*. 2019. № 3. С. 31–36. doi: 10.24195/2414-4665-2019-3-5
7. Therapeutic Implications of Inherited Thrombophilia in Pregnancy / L. F. Trasca et al. *Am. J. Ther.* 2019. № 26 (3). P. e364–e374. doi: 10.1097/MJT.0000000000000985
8. Can thrombophilia worsen maternal and perinatal outcomes in cases of severe preeclampsia? / F. S. Baptista et al. *Pregnancy Hypertens.* 2018. № 11. P. 81–86. doi: 10.1016/j.preghy.2017.12.012
9. Uterine Radial Artery Resistance Index Predicts Reproductive Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses and Thrombophilia / S. H. Bao et al. *Biomed. Res. Int.* 2019. № 35. P. 78–80. doi: 10.1155/2019/8787010
10. The Prevalence of Thrombophilia in Women with Recurrent Fetal Loss and Outcome of Anticoagulation Therapy for the Prevention of Miscarriages / R. Nahas, W. Saliba, A. Elias, M. Elias. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2018. № 24 (1). P. 122–128. doi: 10.1177/1076029616675967
11. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism / S. M. Bates et al. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2016. № 41 (1). P. 92–128. doi: 10.1007/s11239-015-1309-0
12. ‘To test or not to test’, the arguments for and against thrombophilia testing in obstetrics / L. Ormsher, L. E. Simcox, C. Tower, I. A. Greer. *Obstetric medicine.* 2017. № 10 (2). P. 61–66. doi: 10.1177/1753495X17695696
13. Scheres L. J. J., Bistervels I. M., Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev.* 2019. № 33. P. 82–97. doi: 10.1016/j.blre.2018.08.001
14. Мельник Ю. М., Жук С. І., Атаманчук І. М. Ендотеліальна дисфункція як маркер плацентарної недостатності. *Здоров'я жінки*. 2016. № 9 (115). С. 47–51.
15. Жук С. І., Ус І. В., Атаманчук І. М. Клініко-лабораторна характеристика вагітних із загрозою передчасних пологів на фоні тромбофілічних станів. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2015. № 25. С. 141–145.

Надійшла 18.11.2021

УДК 618.177+618.3-06:616.891]-085.851

<https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-8>

ЛІКУВАННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ МЕТОДОМ НЕЙРОФІДБЕКУ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ ТА ПРЕНАТАЛЬНИМ СТРЕСОМ В АНАМНЕЗІ

І. В. СЕМЕНЕНКО

Запорізький державний медичний університет, Україна

Вивчено клінічну ефективність тренінгів біоадаптивного управління на основі біологічного зворотного зв'язку в корекції психоемоційних розладів у пацієнток із безпліддям та пренатальним стресом в анамнезі. Установлено достовірне загальне поліпшення психоемоційного стану жінок, які пройшли курс таких тренінгів, у поєднанні із запропонованим методом лікування.

Ключові слова: безпліддя, пренатальний стрес, психоемоційні розлади, біоадаптивне управління, метод нейрофідбеку.

TREATMENT OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS BY NEUROFEEDBACK IN WOMEN WITH A HISTORY OF INFERTILITY AND PRENATAL STRESS

I. V. SEMENENKO

The clinical efficiency of bioadaptive management training based on biological feedback in the correction of psychoemotional disorders in the patients with a history of infertility and prenatal stress has been studied. Significant overall improvement in the psycho-emotional state in women who have undergone such training, in combination with the proposed method of treatment was found.

Key words: infertility, prenatal stress, psychoemotional disorders, bioadaptive management, neurofeedback method.

Проблема безпліддя залишається однією з найважливіших у сучасній медицині, незважаючи на значні успіхи як у діагностиці, так і в лікуванні

порушень репродуктивної системи, активне впровадження допоміжних репродуктивних технологій. За даними ВООЗ, частота безплідного шлюбу

варіює в широких межах, але тенденції до зниження не спостерігається [1, 2]. Зв'язок порушень репродуктивної функції з розладами психоемоційної сфери відомий давно, що дало змогу віднести їх до психосоматичних захворювань. Проте на теперішній час накопичено певну кількість суперечливих даних щодо взаємовпливу психіки та порушень репродуктивної функції [1, 3].

Зв'язок між матір'ю та дитиною є однією з найбільш близьких форм людської прихильності, яка включає соціальну та емоційну складові, але не обмежується ними. Події, що відбуваються з жінкою під час вагітності, впливають на внутрішньо-утробний розвиток плода та наслідки пологів, на подальше здоров'я дітей та їх схильність до психічних і соматичних захворювань у дорослому житті. Пренатальний період розвитку є найбільш вразливим тому, що навколишнє середовище впливає на формування та фізіологію плода через епігенетичні механізми.

Результати сучасних досліджень дають змогу стверджувати, що стрес, який отримано матерями під час вагітності, спричиняє відхилення у багатьох фізіологічних функціях дітей, порушує взаємодію між їх імунною, гормональною та медіаторною системами. Стан організму матері на етапі планування вагітності також може мати негативний вплив на розвиток майбутнього потомства [4, 5]. Порівняльних даних про вплив перенесеної матері психогенної травми до зачаття та під час вагітності на формування дитини в літературі дуже мало [3, 6, 7]. Разом із тим вони відіграють істотну роль для прогнозу розвитку та розробки методів корекції пренатального стресу. Жінки з безпліддям, які перенесли пренатальний стрес, перебувають у хронічному стресі або дистресі, що є наслідком виснаження пренатально модифікованої адаптаційної системи [7], це також підтверджується дослідженнями на тваринах. У безплідних жінок досить часто діагностують психосоматичні розлади, які супроводжуються підвищеними реактивністю, тривожністю, депресією [4, 8]. Однак у медичних колах України цій проблемі не надається уваги. Психологічна неготовність до материнства у жінок із безпліддям створює ситуацію пролонгованого емоційного стресу, що призводить до стану дистресу та активізації зміненої адаптаційної реакції, яка запускає патологічне коло порушень репродуктивної функції [9, 10]. Перенесений пренатальний стрес характеризується деякими немоторними симптомами у вигляді певних когнітивних та психоемоційних порушень (підвищеною тривожністю, депресією різного ступеня тяжкості) [7], які погіршують якість життя пацієнток та їхніх родичів. Логічно, що своєчасна корекція цих розладів є важливою складовою комплексної терапії жінок із пренатальним стресом. Для покращення організації медичної допомоги сім'ям, що страждають на безпліддя, необхідний комплексний підхід, при цьому слід урахувати психоемоційний стан жінки, адаптаційні можли-

вості її організму. Треба застосовувати адекватні методи корекції порушень адаптаційних процесів, що в кінцевому результаті підвищить ефективність лікування безпліддя.

Існує кілька сучасних методів лікування зазначених немоторних симптомів стресу. Відповідно до огляду International Stress Society (2019) [4, 9], різний ступінь ефективності корекції психоемоційних порушень при стресі мають лікарські засоби (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та адреналіну, агоністи дофаміну, інгібітори моноаміноксидази) та немедикаментозні заходи (транскраніальна магнітна стимуляція, когнітивно-поведінкова терапія) [11, 12]. Одним із найбільш досліджуваних методів немедикаментозного лікування психоемоційних розладів є нейрофідбек, або біофідбек, який характеризується наявністю біологічного зворотного зв'язку (БЗЗ) [13–15]. Тренінги на основі БЗЗ – це комплекс процедур, при яких спеціальним технічним засобом через ланцюг зовнішнього зворотного зв'язку пацієнту передається інформація про його стан або функції організму. Підґрунтям БЗЗ є залежність між психічними та вегетативними функціями організму. Через датчики перетворюючого та реєструючого приладу пацієнтка отримує інформацію про мінімальні зміни будь-якого обраного фізіологічного параметру, пов'язаного з емоційним станом, та намагається його змінити у заданому напрямку. Це дає змогу отримати та розвинути навички керуваної саморегуляції зі впливом на прояви патологічного процесу. БЗЗ-терапія, або комплексне біоадаптивне управління, є методом, спрямованим на активацію внутрішніх резервів організму, відновлення або удосконалення його фізіологічних навичок [16]. Цей метод є досить ефективним навіть у вигляді монотерапії різних порушень нервової системи [11, 17], а також у комплексі з нейропротекторами та препаратами, які впливають на кровообіг у судинах [9, 14, 16]. Більшість досліджень проведено саме з метою вивчення впливу БЗЗ на функціонування нервової системи, стан психологічного здоров'я пацієнтів різного віку. Досвід його використання в гінекологічній практиці, особливо у жінок із безпліддям, дотепер відсутній.

Мета нашого дослідження – оцінка ефективності методу біоадаптивного управління корекцією психоемоційних порушень у жінок із перенесеним пренатальним стресом.

Дослідження проведено на базі діагностичного відділення навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» Запорізького державного медичного університету. В ньому взяла участь 41 пацієнтка із перенесеним пренатальним стресом. Обстежених було розподілено на дві клінічні групи: I – 22 жінки, які проходили лікування з використанням запропонованого нами методу та БЗЗ; II – 19 осіб, яких лікували стандартними методами без застосування БЗЗ.

Середній вік пацієнток становив $32,6 \pm 1,1$ року ($32,45 \pm 1,4$ років в I групі та $32,8 \pm 1,78$ року

у II групі ($p > 0,05$). Включення хворої в дослідження відбувалося після анкетування з оцінкою соматичного та гінекологічного анамнезу. Критеріями виключення з дослідження стали запальні, автоімунні, онкологічні та психічні захворювання, декомпенсована стадія соматичної патології.

Під запропонованим нами методом лікування мається на увазі використання мексидолу по 250 мг 3 рази на добу тривалістю 4 тиж., терапію припиняли поступово, зменшуючи дозу протягом 2–3 дн.; селену активного по 1 таблетці (0,25 г) 1 раз на добу після їжі протягом 40 дн.; актовегіну по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 30 дн.; вітаміну D у дозі 2000 МОд 1 раз на добу упродовж місяця; мікронізованого прогестерону по 100 мг 2 рази на день інтравагінально. Передбачається також проведення індивідуальних консультацій психотерапевта з усіма пацієнтками із подальшим психотерапевтичним лікуванням за необхідності.

При клінічному обстеженні хворих вивчали скарги, анамнез захворювання та життя, гінекологічний анамнез, рівень освіти, виявляли причини безпліддя. За пренатальний стрес вважали: наявність під час вагітності у пацієнток, у яких надалі виникло безпліддя, симптомів прееклампсії тяжкого ступеня та/або народження дітей від цієї вагітності з ознаками затримки внутрішньо-утробного розвитку.

Проведено оцінку психоемоційного стану пацієнток за шкалами депресії Бека (Beck Depression I–II – BDI–II), визначення рівня тривожності за шкалою Спілбергера – Ханіна на 1-шу добу спостереження (1-й візит) та наприкінці курсу БЗЗ-тренінгів на 10-ту добу спостереження. Ступінь депресивних розладів за шкалою Бека відповідно до останнього перегляду (1996 р.) [8] визначається згідно з бальною системою: до 10 балів – відсутність депресивних розладів, 11–16 – помірні коливання настрою, 17–20 – межева клінічна депресія, 21–30 – помірною, 31–40 – тяжка депресія.

Для БЗЗ-терапії на апараті «БОСЛАБ-професіональний+» (РФ) було обрано температурно-міографічний тренінг, який проходила 21 пацієнтка I групи з метою самостійного навчання релаксації, оскільки цей вид тренінгу скерований на зменшення психофізіологічного навантаження шляхом зниження надмірної м'язової напруги. Для корекції психоемоційних розладів тренінг проводився в лежачому положенні пацієнтки з електродами на фронтальному м'язі, а температурний датчик фіксувався до мочки вуха. Пацієнтці було дано інструкцію сформулювати відчуття м'язового розслаблення та утримати його протягом 20 хв тренінгу. При вдалій релаксації жінка чула сигнал апарату, що свідчило про наявність зворотного зв'язку, а графічне відображення м'язової напруги та релаксації реєструвалося на екрані монітору. Кожен сеанс БЗЗ-тренінгу був дозованим, індивідуальним, контрольованим лікарем та ґрунтувався на принципі захоочення правильно виконаних завдань, що забезпечувало

високу залученість до лікувального процесу та мотивування до подальших занять. Після завершення курсу БЗЗ-тренінгів пацієнткам було надано рекомендації щодо виконання самостійних щоденних тренувань для релаксації тривалістю 15–20 хв протягом місяця.

Результати дослідження було оброблено із застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми STATISTICA® for Windows 13.0. Нормальність розподілу показників встановлювалася за критерієм Шапіро – Вілка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення $M \pm SD$ або медіани та міжквартильного інтервалу $Me (Q1-Q2)$ залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників двох непов'язаних вибірок проводилося за критерієм Манна – Уїтні, двох зв'язаних вибірок із подальшим попарним порівнянням груп – за допомогою непараметричного T-критерію Вілкоксона.

Підвищений рівень депресивних розладів за шкалою Бека виявлено у 20 жінок I групи, що відповідає 91,0 %. Тривожний розлад легкого та середнього ступеня встановлено у 15 (68,2 %) пацієнток, виражений тривожний – у 13,6 %. Межеву клінічну депресію мали 36,4 % пацієнток I групи, помірну – 31,8 %. Тяжку депресію за шкалою Бека було діагностовано у 9 % пацієнток цієї групи, які додатково були консультовані та проліковані психотерапевтом.

У групі обстежених із психоемоційними розладами та безпліддям, асоційованим із пренатальним стресом, які пройшли лікування запропонованим методом, але без використання БЗЗ, було виявлено 18 (95,0 %) пацієнток із тривожним розладом, 9 (47,0 %) – із клінічно значущою депресією, 15,0 % жінок мали знижену стресостійкість та 100 % – депресивні розлади різного ступеня тяжкості.

Статистично достовірної різниці між початковим рівнем психоемоційних розладів у пацієнток обох груп не було виявлено (табл. 1).

Після курсу терапії з використанням БЗЗ було повторно досліджено психоемоційний стан жінок за відповідними шкалами. Наприкінці терапії (10 сеансів) встановлено достовірне загальне покращення когнітивного та психоемоційного стану пацієнток, які пройшли повний курс БЗЗ-тренінгів.

Таблиця 1

Показник психоемоційного стану пацієнток із безпліддям, які перенесли пренатальний стрес, у балах за шкалою Бека

Група	Початок спостереження	Кінець спостереження	p^{1-2}
I	18,0 (16,0–19,0)	9,0 (8,0–11,0)	<0,001
II	17,0 (16,0–19,0)	17,0 (16,0–19,0)	0,061
	$p^{1-2} = 0,989$	$p^{1-2} < 0,001$	

Таблиця 2

**Реактивна тривожність за шкалою
Спілбергера – Ханіна залежно від терміну
лікування, у балах**

Група	Початок спостереження $V_{\text{сер}} =$ $= (\text{min} - \text{max})$	Кінець спостереження $V_{\text{сер}} =$ $= (\text{min} - \text{max})$	p^{1-2}
I	32,5 (29,0–35,0)	23,5 (19,0–26,0)	<0,001
II	35,0 (33,8–38,0)	35,0 (32,0–37,0)	0,284
	$p^{1-2} = 0,06$	$p^{1-2} < 0,001$	

Ураховуючи ранговість відповідних шкал, оцінку стану пацієнтки за категорією вираженості певного симптому, клінічно значущим покращенням вважався перехід останнього у більш легкий стан одразу після закінчення курсу БЗЗ-тренінгів. Таким чином, рівень тривожності знизився у 13 (57,9 %) пацієнток I групи, у 31,6 % із них показники досягли нормативних значень. Клінічно значуща апатія повністю регресувала у 5 (26,3 %) осіб наприкінці курсу БЗЗ-тренінгів, у 3 (13,63 %) – після спостереження. Після останнього сеансу БЗЗ-терапії вираженість депресивних розладів зменшилася у 33,3 % пацієнток, але повністю позбутися депресивних симптомів змогли лише 11,0 % жінок.

Виявлено статистично достовірну різницю між рівнем когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнток I та II груп наприкінці динамічного спостереження (табл. 1).

У II групі пацієнток не встановлено достовірного покращення показників реактивної тривожності ($p = 0,06$), на відміну від обстежених I групи, які пройшли курс БЗЗ-тренінгів ($p < 0,01$) (табл. 2).

У II групі пацієнток не встановлено достовірного покращення показників особистісної тривожності ($p = 0,441$) на відміну від пацієнток I групи, які пройшли курс БЗЗ-тренінгів ($p < 0,01$) (табл. 3).

Згідно з результатами дослідження, кількість пацієнток із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом, які покращили свій психоемоційний стан у результаті проведення курсу БЗЗ-тренінгів, зростала одразу після завершення курсу за умов щоденних самостійних тренувань. Виявлено достовірну різницю між показниками за відповідними шкалами на початку та наприкінці дослідження, що відображає здатність жінок покращити свій психоемоційний стан за допомогою методу біоуправління. За літературними даними, довготри-

Список літератури

1. Бацилева О. В. Психологія репродуктивного здоров'я: медико-психологічні та соціальні аспекти. Донецьк: Донбас, 2011. С. 34–35.

Таблиця 3

**Особистісна тривожність за шкалою
Спілбергера – Ханіна залежно від терміну
лікування, у балах**

Група	Початок спостереження $V_{\text{сер}} =$ $= (\text{min} - \text{max})$	Кінець спостереження $V_{\text{сер}} =$ $= (\text{min} - \text{max})$	p^{1-2}
I	42,0 (36,0–47,0)	25,5 (19,0–31,0)	<0,001
II	40,0 (37,0–44,0)	42,0 (36,0–44,0)	0,984
	$p^{1-2} = 0,441$	$p^{1-2} < 0,001$	

валій ефект БЗЗ-терапії відзначався у пацієнток із хронічним болем у спині [9], неконтрольованою дефекацією у жінок літнього віку [15], мігренню [11, 16]. Доведено також ефективність застосування біоуправління для корекції апатії, тривожності та депресії у пацієнток із безпліддям, але не вивчалися зміни психоемоційного стану відповідно до стадій депресивних розладів [17]. Одним із важливих результатів нашого дослідження є те, що більшість жінок із безпліддям та пренатальним стресом, яких лікували за допомогою запропонованого методу лікування й тренінгів БЗЗ, змінили приналежність до тієї або іншої групи за балами згідно зі шкалами Бека та Спілбергера – Ханіна. Наприклад, до проведення БЗЗ жінка належала до групи пацієнток із тяжкою депресією, а після лікування перейшла до групи з помірними коливаннями настрою, що підтверджує позитивний вплив тренінгів. Разом із тим порівняти використання БЗЗ-тренінгів при корекції психоемоційних розладів у жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом із іншими літературними даними неможливо через те, що не було знайдено публікації за цією тематикою.

Таким чином, проведення 10-добового курсу тренінгів БЗЗ повністю супроводжується покращенням когнітивних функцій та психоемоційного стану жінок із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом. У пацієнток тривалий час зберігається позитивний вплив терапії методом біоадаптивного управління. Запропонований метод лікування виявився ефективним, особливо в разі поєднання його із БЗЗ та може бути рекомендований жінкам із безпліддям та перенесеним пренатальним стресом в анамнезі. БЗЗ-тренінги доцільно застосовувати в комплексному лікуванні психоемоційних порушень у жінок із безпліддям та пренатальним стресом, у тому числі під час підготовки до програми екстракорпорального запліднення.

- системи охорони здоров'я України. 2016 рік / МОЗ України, ДУ «УІСД МОЗ України». К., 2018. 519 с.
3. Goessl V., Curtiss J., Hofmann S. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2017. № 47 (15). P. 2578–2586. doi: <https://doi.org/10.1017/s0033291717001003>
 4. Banerjee S., Argáez C. Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON)*, 2018. P. 1–26.
 5. Ермошенко Б. Г., Крутова В. А. Роль психологических факторов при бесплодии (обзор литературы). *Успехи современного естествознания*. 2005. № 18. С. 16–25.
 6. Іванюта Л. І. Ендоскопія в діагностиці та лікування неплідності. *Вісн. акушерів-гінекологів України*. 2009. № 2. С. 3–7.
 7. Яцишин Н. Г. Диференційований підхід до профілактики та лікування недоношування вагітності у жінок з безплідням ендокринного генезу: автореф. дис. ... канд. мед. наук; 14.01.01. К., 2006. С. 21–26.
 8. A Randomized Controlled Trial on the Effects of Electromyographic Biofeedback on Quality of Life and Bowel Symptoms in Elderly Women with Dyssynergic Defecation / M. Simón et al. *International J. of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16 (18). P. 3247. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16183247>
 9. Рябова М. Г. Индивидуально-психологические особенности женщин с различными типами нарушения репродуктивной функции. *Вестн. Томск. гос. ун-та*. 2013. № 19 (125). С. 176–183.
 10. Differences in MDS-UPDRS Scores Based on Hoehn and Yahr Stage and Disease Duration / M. Skorvanek et al. *Movement Disorders Clinical Practice*. 2017. № 4 (4). P. 536–544.
 11. McAusland L., Addington J. Biofeedback to treat anxiety in young people at clinical high risk for developing psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 2016. № 12 (4). P. 694–701. doi: <https://doi.org/10.1111/eip.12368>
 12. Sielski R., Rief W., Glombiewski J. Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *International J. of Behavioral Medicine*. 2016. № 24 (1). P. 25–41. doi: <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9572-9>
 13. Efficacy of biofeedback for medical conditions: An evidence map / K. Kondo et al. *J. of general internal medicine*. 2019. Vol. 34 (12). P. 2883–2893. doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-019-05215-z>
 14. Chandra A., Copen C. E., Stephen E. H. Infertility and Impaired Fecundity in the United States, 1982–2010: Data From the National Survey of Family Growth. *National Health Statistics Reports*. 2013. Vol. 67. P. 11–29.
 15. Electromyographic Biofeedback in Motor Function Recovery After Peripheral Nerve Injury: An Integrative Review of the Literature / R. Duarte-Moreira et al. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2018/. Vol. 43 (4). P. 247–257. doi: <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9403-7>
 16. An update on behavioral treatments in migraine – current knowledge and future options / P. Kropp, B. Meyer, W. Meyer, T. Dresler. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2017. Vol. 17 (11). P. 1059–1068. doi: <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1377611>
 17. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys / M. Mascarenhas et al. *PLOS Medicine*. 2016. Vol. 9, № 12. e1001356. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>

Надійшла 05.11.2021

ЧЕРЕЗКІСТКОВИЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ТРЕТИНИ ДІАФІЗУ ПЛЕЧОВОЇ КІСТКИ

Проф. О. І. БОДНЯ, С. Л. ДУБОВИК

Одеський національний медичний університет, Україна

Подано розробку малоінвазивної керованої техніки стрижневої зовнішньої фіксації для лікування пацієнтів із переломами плечової кістки на рівні нижньої третини. Проведено аналіз досвіду застосування пристрою в клінічній практиці. Розглянуто його функціональні, основні фіксуючі та репонуючі можливості, переваги та недоліки.

Ключові слова: плечова кістка, нижня третина, черезкістковий остеосинтез.

TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS OF DISTAL-THIRD DIAPHYSEAL HUMERAL FRACTURES

O. I. BODNYA, S. L. DUBOVIK

The development of a minimally invasive controlled technique of shaft external fixation for the treatment of the patients with humeral fractures at the level of the lower third has been presented. The experience of the device application in clinical practice was analyzed. Its functional, main fixing and repositioning possibilities, advantages and disadvantages have been considered.

Key words: humerus, lower third, transosseous osteosynthesis.

Діафізарні переломи в нижній третині плечової кістки (НТПК) серед усіх переломів у ділянці ліктьового суглоба становлять 30 % випадків [1, 2]. Згідно з класифікацією АО/ASIF відносно невисока частота переломів типу 12A-C значно контрастує з високою частотою незадовільних результатів їх лікування – 45,4–53,0 % та інвалідністю – 13,0–20,0 % [3]. Прийнято вважати, що переломи НТПК є найбільш прогностичними і сприятливими серед усіх типів переломів дистального метаепіфізу, оскільки обумовлені інтактністю суглобової поверхні, що утворює ліктьовий суглоб. Однак лікування цих переломів відрізняється найбільшими складнощами щодо забезпечення стабільної фіксації фрагментів, а результати не завжди сприятливі [4].

Незважаючи на різноманітність існуючих як оперативних, так і консервативних методик лікування переломів НТПК, все ще зберігається досить високий показник несприятливих результатів, причиною яких може бути розвиток ускладнень у результаті недооцінки тяжкості пошкодження, неправильного вибору фіксатора й відсутності адекватної реабілітації [5–7].

Аналіз наукової літератури свідчить про те, що є публікації, які підтверджують ефективність використання черезкісткового остеосинтезу (ЧКО) на основі спиць, стрижнів або їх комбінації [8]. Серед невирішених питань – пошук удосконалення конструкції апаратів зовнішньої фіксації (АЗФ) шляхом спрощення монтажу зовнішніх опор і збільшення функціональних можливостей. У теперішній час великий науковий і практичний

інтерес становлять оптимальні технічні рішення у створенні пристроїв стрижневого типу [9].

Метою нашого дослідження стала розробка малоінвазивної керованої техніки стрижневої зовнішньої фіксації у разі лікування пацієнтів із переломами дистальної третини плечової кістки.

Наш клінічний досвід ґрунтується на оцінці результатів застосування ЧКО переломів плечової кістки у хворих, які перебували на лікуванні у клініці Одеського національного медичного університету за останні 10 років. Ретроспективний аналіз використання розробленого раніше АЗФ і технології керованої зовнішньої фіксації у разі діафізарних переломів плечової кістки [10] виявив ряд функціональних недоліків, а саме:

- у конструкції обмежена можливість репозиції дистального фрагмента плечової кістки у зв'язку з роз'єднаністю фіксації його різьбовими стрижнями у репонуючій опорі;

- ступінь рухливості стрижнів, які розташовані на репонуючій опорі, і довжина різьбових стрижнів недостатні для усунення кутового зміщення дистального уламка як в сагітальній, так і у фронтальній площині;

- відсутність можливості усунення зміщення уламків під кутом на одній різьбовій штанзі у свою чергу обмежує їх повноцінну репозицію.

Незважаючи на досягнуті досить сприятливі результати лікування зазначених хворих, варіабельність методики залежно від характеру і рівня площини зламу, особливостей кутових зміщень кісткових фрагментів НТПК свідчили про необхідність удосконалення техніки репозиції

з використанням стрижнів. Підвищення функціональних можливостей пристрою шляхом усунення виявлених недоліків ми досягли, змінивши конструкцію насамперед репонууючої опори.

Таким чином, розроблений пристрій [11] належить до односторонніх зовнішніх фіксаторів на підставі апарату Г. А. Ілізарова та «Остеомеханік» [12], який являє собою конструкцію, що складається з двох опор – стабілізуючої та репонууючої (рис. 1).

Стабілізуючу опору 1 виконано у вигляді двох сегментів однієї чверті кільця $\text{Ø}130$ мм, з'єднаних між собою різбовими штангами, і розташованих на них двох напівшарнірних кронштейнів, які фіксують стабілізуючі стрижні 2, 3 $\text{Ø}6 \times 100$ мм.

Репонууюча опора 4 являє собою різбову штангу 5, на якій розташований фіксатор у вигляді «кубика» 6 з двома взаємно перпендикулярними отворами. Через нього проходить в поперечному напрямку різбова штанга 7, що має на кінцях напівшарнірні кронштейни для фіксації репонууючих стрижнів 8, 9 $\text{Ø}6 \times 100$ мм. З'єднання між опорами

здійснюється різбовими штангами 10, 11 шарнірно за допомогою одноплосинних кронштейнів, скріплених болтами 12. Розташування і використання напівшарнірних кронштейнів забезпечує можливість фіксації стрижнів під різними кутами й здійснення керованих рухів також у різних площинах й напрямках.

Техніка накладення та репозиції. Після знеболювання (загального чи регіонального) й обробки операційного поля спочатку на рівні хірургічної шийки плечової кістки роблять скальпелем розріз шкіри розміром 5–8 мм до кістки. Потім згідно з первинними рентгенограмами розрізають шкіру, відступивши від лінії зламу дистального кінця проксимального уламка. Через відповідні розрізи вводять до упору в кістку трубчастий захисник і свердлом $\text{Ø}3,5$ мм через його отвір перпендикулярно до осі плеча формують поперечні канали у фронтальній площині. У сформовані канали проксимального уламка вкручують за допомогою воротка два стабілізуючих стрижні 2, 3.

Надалі над вершиною зовнішнього виростка, відступивши від лінії зламу проксимального кінця дистального уламка плеча, роблять розрізи, через які аналогічно вводять у фронтальній площині в дистальний метаепіфіз два репонууючих стрижні 8, 9.

Шляхом тракції за передпліччя в положенні згинання під прямим кутом у ліктьовому суглобі усувають за допомогою ручної репозиції грубі зміщення НТПК. Потім у цьому положенні пристрій монтується на стабілізуючі й репонууючі стрижні через отвори напівшарнірних кронштейнів, які мають бути у розслабленому стані. Утримуючи пристрій паралельно поверхні плеча, його стабілізацію проводять шляхом послідовного затягування гайок на стрижнях 2, 3, 8, 9. Під контролем електрооптичного перетворювача (ЕОП) визначають вид зміщення дистального уламка плечової кістки після ручної репозиції.

На рис. 2–4 зображено схему усунення зміщення дистального уламка плечової кістки, де вказані напрямки репонууючих зусиль у вигляді стрілок.

За наявності зміщення по довжині його усувають у цьому пристрої шляхом дистракції між стабілізуючою і репонууючою опорами, яка відбувається у разі переміщення гайок 13 по різбових штангах 10, 11. У зворотному порядку відбувається компресія між уламками.

Зміщення дистального уламка у фронтальній площині по ширині усувають шляхом поглиблення всередину або вилучення назовні одночасно репонууючих стрижнів 8, 9 через стрижнефіксатори щодо пристрою на необхідну величину за наявності достатнього діастазу між уламками після дистракції.

Зміщення у сагітальній площині по ширині (рис. 2) усувають залежно від напрямку зміщення дистального уламка:

– у разі зміщення дистального уламка вперед (рис. 2, а) переміщення гайками 14 фіксатора 6

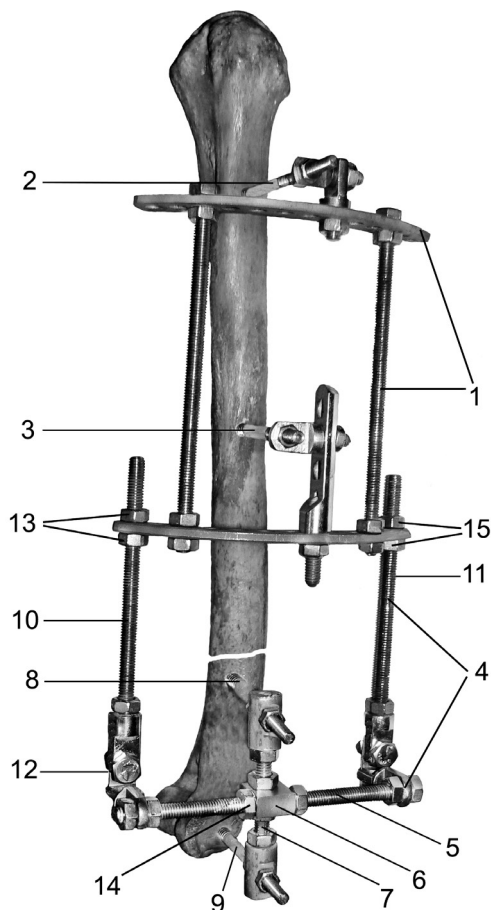


Рис. 1. Зовнішній вигляд пристрою для черезкістково-го остеосинтезу переломів плечової кістки в нижній третині: 1 – стабілізуюча опора; 2, 3 – стабілізуючі стрижні; 4 – репонууюча опора; 5, 7, 10, 11 – різбові штанги; 6 – фіксатор; 8, 9 – репонууючі стрижні; 12 – шарніри; 13, 14, 15 – гайки

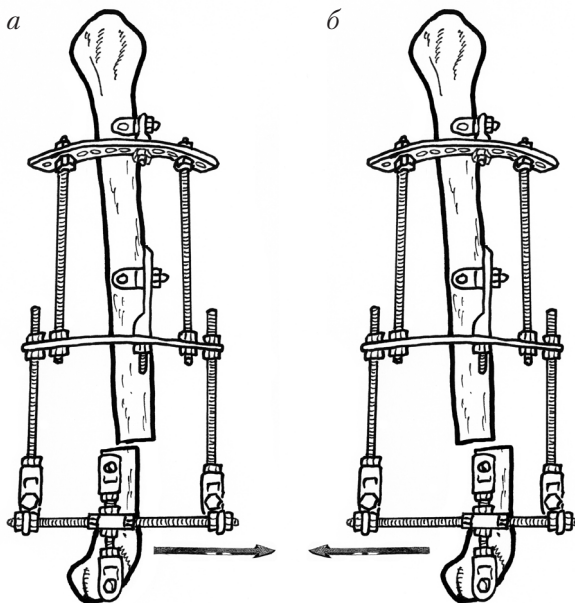


Рис. 2. Схема усунення зміщення дистального уламка плечової кістки у сагітальній площині по ширині (пояснення у тексті)

по різьбовій штанзі 5 відбувається щодо пристрою на необхідну величину назад;

— у разі зміщення дистального уламка назад (рис. 2, б) переміщують у зворотному порядку фіксатор 6 на необхідну величину вперед.

Зміщення у сагітальній площині під кутом (рис. 3) усувають залежно від напрямку відкритого кута, який утворюють уламки:

— зміщення дистального уламка під кутом, відкритим назад (рис. 3, а) усувають шляхом компресії між стабілізуючою й репонуючою опорами по передній різьбовій штанзі 10 у разі нагвинчування гайок 13. У цьому випадку шарніри, утво-

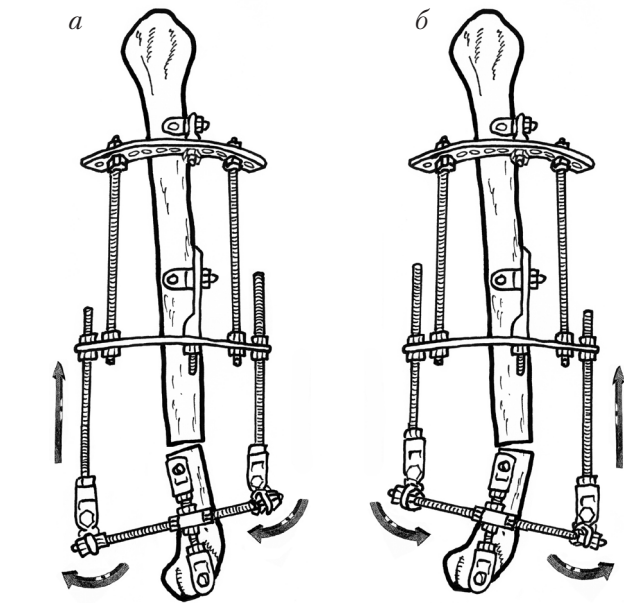


Рис. 3. Схема усунення зміщення дистального уламка плечової кістки у сагітальній площині під кутом

рені за допомогою одноплосинних кронштейнів 12, мають бути у розслабленому стані;

— зміщення дистального уламка під кутом, відкритим вперед, усувають у зворотному напрямку (рис. 3, б) шляхом компресії між стабілізуючою й репонуючою опорами, яка відбувається у разі нагвинчування гайок 15 по задній різьбовій штанзі 11.

Зміщення у фронтальній площині під кутом (рис. 4) усувають також залежно від напрямку відкритого кута за допомогою додаткового вузла, який складається з різьбової штанги 1 та опорної планки 2. Остання кріпиться до сегмента однієї

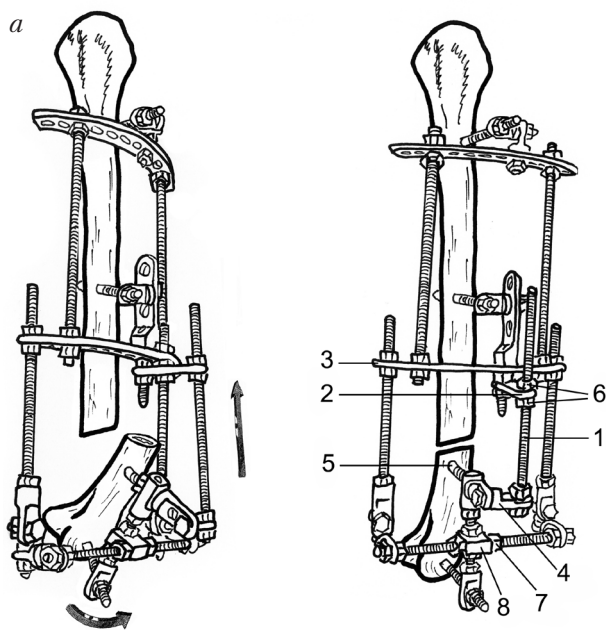


Рис. 4. Схема усунення зміщення дистального уламка плечової кістки у фронтальній площині під кутом, відкритим всередину (а) і назовні (б): 1 — різьбова штанга; 2 — опорна планка; 3 — стабілізуюча опора; 4 — кронштейн; 5 — репонуючий стрижень; 6, 7 — гайки; 8 — фіксатор

чверті кільця стабілізуючої опори 3 з одного кінця і кронштейна 4, який кріпиться до репонууючого стрижня 5 у стрижнефіксаторі репонууючої опори з іншого кінця:

— зміщення дистального уламка під кутом, відкритим всередину, усувають шляхом компресії по різьбовій штанзі 1 (рис. 4, а), нагвинчуючи гайки 6, у цьому випадку гайки 7 на фіксаторі 8 мають бути у розслабленому стані;

— зміщення дистального уламка під кутом, відкритим назовні, усувають у зворотному порядку (рис. 4, б) шляхом дистракції, відгвинчуючи гайки 6 по різьбовій штанзі 1. Гайки 7 на фіксаторі 8 мають також бути у розслабленому стані. Після досягнення репозиції уламків плечової кістки, підтвердженої на ЕОП, пристрій стабілізуєть.

Удосконалений АЗФ на стрижневій основі ми застосовували у клінічній практиці з 2019 р. Оперативне лікування проведено у 26 хворих із переломами НТПК. Чоловіків було 16, жінок — 10, їхній середній вік становив 32,7 року (від 21 до 65 років). Пошкодження правого плеча відзначено у 15 постраждалих, лівого — в 11. Серед них позасуглобові переломи плечової кістки типу 12A1-3 виявлено у 20 хворих, 12B1 — у 5, 12C1 — у 1. Операції проведено протягом перших 3–5 діб після травми. Післяопераційний перебіг проходив без ускладнень, пацієнтам проведено антибіотикотерапію, перев'язки з антисептиками, через 2–3 дн. після накладення АЗФ хворі починали активно виконувати рухи у ліктьовому і плечовому суглобах. Середня тривалість стаціонарного лікування — 5,7 дн.

Результати лікування вивчено нами у 22 пацієнтів із переломами НТПК у терміни від 6 до 12 міс., продовжують лікування 4 хворих. Контрольний огляд після виписки зі стаціонару здійснювали один раз на 4 тиж. Реабілітація, виконана у післяопераційному періоді, дала змогу в переважній більшості випадків уникнути ускладнень і прискорити процес відновного лікування. Основну групу становили ранні ускладнення, які не потребували передчасного демонтажу пристрою. Всі вони були купіровані після проведення курсу лікувальних заходів й істотно на результат не вплинули.

Терміни фіксації в АЗФ залежали від типу переломів і становили в середньому 84,2±5,7 дн. Працездатність обстежених хворих відновлена через 3,5–5,0 міс. після травми. Аналіз найближчих та віддалених результатів лікування проведено з використанням шкали оцінки функції ліктьового суглоба за методикою клініки Mayo [13]. Виходячи з отриманих даних, у всіх обстежених пацієн-

тів отримано позитивний результат, де середній показник результатів становив 92,4±3,8 бала (від 88 до 96 балів).

Розглянувши застосовані АЗФ, ми виявили їх основні фіксууючі й репонууючі можливості, переваги та недоліки. Порівнюючи функціональні можливості розроблених пристроїв, які використані в зазначеній групі хворих, ми відзначили, що з точки зору просторової конфігурації зовнішніх опор жорсткість фіксації уламків плечової кістки в обох конструкціях достатня для їх управління й фіксації на період зрощення. Відомо, що вимоги до жорсткості фіксації уламків плечової кістки в односторонніх АЗФ із паралельним напрямком уведення стрижнів істотно відрізняються від фіксації переломів діафізів кісток нижньої кінцівки, які сприймають перш за все осьове навантаження [14].

Зазначені обставини, які стали підставою для технічного удосконалення конструкції, дають змогу виділити фактори, що вплинули на репонууючі можливості запропонованого нами АЗФ:

— ефективність репозиції позасуглобових переломів НТПК відрізнялася тим, що нам вдалося знизити металоємність апарата й поліпшити його функціональність за рахунок наявності репонууючих вузлів, що дають змогу керувати уламками в будь-якій площині;

— за оцінкою технічних можливостей поданий пристрій стрижневого типу може бути рекомендовано як метод вибору в разі оперативного лікування позасуглобових переломів НТПК;

— ґрунтуючись на власному практичному досвіді, вважаємо, що ЧКО є не тільки оптимальним і перспективним, але й найбільш ефективним для лікування постраждалих із переломами цієї локалізації;

— застосування розробленого пристрою є важливим напрямком, який вплинув на поліпшення результатів лікування хворих із позасуглобовими ушкодженнями плечової кістки на рівні нижньої третини.

Вважаємо, що продовження досліджень у цьому напрямку є доцільним, оскільки подальше удосконалення та впровадження в клінічну практику нових малоінвазивних розробок дає змогу підвищити ефективність оперативного лікування переломів НТПК.

Биомеханічні дослідження в перспективі можуть надати можливість порівняти стабільність системи «фіксатор — плечова кістка» до різних видів навантажень в умовах накісткового (ORIF) і черезкісткового остеосинтезу для виконання ранніх рухів у суміжних суглобах оперованої кінцівки.

Список літератури

1. Зоря В. И. Повреждения локтевого сустава: рук-во. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 464 с.
2. Sabapaty S. R. Treatment of mutilating hand injuries: An international perspective. *Hand Clinics*. 2016. Vol. 32 (4). P. 435–602. doi: 10.1016/S0749-0712 (16)30091-9
3. Стан інвалідності внаслідок травм верхньої кінцівки в Україні за 2017 рік / Л. Ю. Науменко, А. В. Іпатов, Т. О. Зуб, А. О. Мамет'єв. *Травма*. 2018. № 4 (19). С. 9–14. doi: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142100
4. Курінний І. М., Страфун О. С. Результати лікуван-

- ня хворих із переломами дистального епіметафіза плечової кістки та їх наслідками. *Травма*. 2019. № 3 (20). С. 60–67. doi: 10.22141/1608-1706.3.20.2019.172095
5. Conservative vs operative treatment for humeral shaft fractures: a meta-analysis and systematic review of randomized clinical trials and observational studies / B. J. M. Van de Wall et al. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2020. Vol. 29 (7). P. 1493–1504. doi: 10.1016/j.jse.2020.01.072
 6. Частота ускладнень лікування діафізарних переломів кінцівок за даними Харківської травматологічної МСЕК / О. К. Попсуйшапка, В. О. Литвишко, О. Є. Ужигова, О. О. Підгайська. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2020. № 1 (618). С. 20–25. doi: 10.15674/0030-59872020120-25
 7. Профилактика, лечение и реабилитация посттравматических и постоперационных контрактур локтевого сустава / А. А. Бурьянов и др. *Літопис травматології та ортопедії*. 2018. № 3–4 (39–40). С. 14–147. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto_2018_3-4_28
 8. Бэц И. Г. Хирургическое лечение переломов плечевой кости и биологические аспекты остеосинтеза. *Травма*. 2017. № 6 (18). С. 167–173. doi: 10.22141/1608-1706.6.18.2017.121196
 9. Костюк А. Н., Сивак М. Ф., Даровський О. С. Відновне лікування при травмах верхньої кінцівки за допомогою апарата УкрНДІТО. *Вісн. ортопедії, травматології та протезування*. 2000. № 1. С. 81–82.
 10. Бодня А. И., Славов В. Х., Кривенко С. Н. Аппарат для внешнего остеосинтеза переломов дистальной трети плечевой кости. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2010. № 4. С. 60–64.
 11. Пат. 119470 Україна, МПК А61В 17/64 (2006.01) Пристрій для черезкісткового остеосинтезу переломів дистального відділу плечової кістки / О. І. Бодня, В. Х. Славов, С. Л. Дубовик; патентовласник Одеський НМедУ. № а2017 02353; опубл. 25.06.2019, Бюл. № 12.
 12. Катаев І. А., Танцюра В. П., Лобко О. Я. Уніфікована комбінована спицестрижнева система черезкісткової керованої фіксації «Остеомеханік». *Реєстр медико-біологічних і науково-технічних нововведень*. К., 1995. Вип. 5. № 42/5/5.
 13. Morrey B. F., An K.-N., Chao E. Y. Functional evaluation of the elbow. The elbow and its disorders; ed. B. F. Morrey. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1993. P. 86–89.
 14. Голяховский В., Френкель В. Руководство по чрескостному остеосинтезу методом Илизарова; пер. с англ. М.: БИНОМ, 1999. 272 с.

Надійшла 08.12.2021

МЕНЕДЖМЕНТ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРЕБЕТНО-СПИННОМОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ (КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ОГЛЯД) (частина II*)

Проф. О. К. ЗІНЧЕНКО¹, доц. І. С. ПЕТУХОВА¹, доц. І. В. КАС¹, Т. П. УСТИМЕНКО¹,
М. В. ЗАЙЦЕВ², канд. мед. наук І. В. КАБАНЕНКО², В. М. ЮТКІН², А. Ю. ЧУГАЄВ²,
Ж. В. МИРОШНІКОВА²

¹ Навчально-науковий медичний інститут НТУ «Харківський політехнічний університет»,

² Український науково-дослідний інститут протезування, протезобудування та відновлення працездатності, Харків, Україна

Розглянуто проблему відновлювального лікування та реабілітації пацієнтів із хребетно-спинно-мозковою травмою. Подано логістику індивідуальної програми реабілітації таких постраждалих, що передбачає кілька етапів. Наведено методику обстеження пацієнтів, особливу увагу приділено пакету функціональних досліджень серцево-судинної системи.

Ключові слова: хребетно-спинномозкова травма, реабілітаційні заходи, відновлювальне лікування.

MANAGEMENT OF REHABILITATION MEASURES FOR PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY (CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHECKUP AND EXAMINATION) (PART II)

O. K. ZINCHENKO, I. S. PETUKHOVA, I. V. KAS, T. P. USTIMENKO, M. V. ZAITSEV,
I. V. KABANENKO, V. M. YUTKIN, A. Yu. CHUGAIEV, Zh. V. MIROSHNIKOVA

The problem of recovery treatment and rehabilitation of the patients with spinal cord injury has been considered. The logistics of the individual rehabilitation program for such patients, including several stages has been presented. The method of examination of patients has been presented with a special attention paid to the set of the cardiovascular system functional studies.

Key words: spinal cord injury, rehabilitation measures, rehabilitation treatment

Гімнастика є лікувальною частиною медицини.

Платон, давньогрецький філософ

Складність й значущість проблеми відновлювального лікування та реабілітації при наслідках хребетно-спинномозкової травми (ХСМТ) суттєво визначаються ступенем рухових порушень, які розвиваються в пацієнтів унаслідок пошкодження спинного мозку (СМ), а також тяжкості їх ускладнень. Сучасні технології лікування та вдосконалення системи надання невідкладної медичної допомоги дали змогу істотно знизити показник летальності серед пацієнтів із тяжкою ХСМТ. Саме це, а також постійне збільшення постраждалих через дорожньо-транспортні пригоди, техногенні катастрофи та побутовий травматизм неминуче призвели до зростання загальної кількості пацієнтів із вираженими порушеннями з боку опорно-рухового апарату, нервової та серцево-судинної систем. Статистика свідчить, що кожен п'ятий з травмами скелету стає інвалідом через пошкодження хребта та СМ, причому ін-

валідами I та II груп визнаються понад 85 % потерпілих [1]. На остаточний результат лікування ХСМТ, окрім різноманітних клінічних чинників, суттєво впливає правильна організація реабілітаційного процесу [2].

ХСМТ у структурі загального травматизму трапляється у 0,7–8,0 % випадків. В Україні частота ХСМТ становить 4,4 випадку на 10 000 населення. Крім того, відзначається висока летальність, рівень якої досягає 37,0 % на догоспітальному етапі, у стаціонарі – від 8,0 до 58,3 %. Інвалідність унаслідок пошкодження хребта та СМ варіює в межах від 57,5 до 96,0 і навіть 100 %. Крім високого рівня інвалідизації, ХСМТ також часто призводить до вираженої соціальної та психологічної дезадаптації пацієнтів [3]. Отже, для вирішення такого непростого завдання, як реабілітація постраждалих із ХСМТ, необхідно створити в Україні реабілітаційну систему відповідно до Європейських стандартів покращення якості життя, запобігання інвалідизації та/або зниження інвалідизації в разі

* Частина I див. у № 3, 2021 на с. 53–59.

неможливості запобігти їй настанню, а також підвищення ефективності впливу на процес повернення пацієнта до активного життя в соціумі [4].

Політика щодо пацієнтів з інвалідністю донедавна мала переважно пасивний характер і складалася в основному з надання їм матеріальної підтримки (державної пенсії). Разом із тим особи з обмеженими можливостями були позбавлені доступу до багатьох соціальних благ. Це пов'язано з недоліками в організації надання допомоги з медичної та фізичної реабілітації в Україні. По-перше, це відсутність єдиної системи установ, які надають допомогу з медичної та фізичної реабілітації, та пізній початок реабілітаційних заходів, по-друге, відсутність наступності в заходах реабілітації, чіткого обґрунтування вибору методів реабілітації та контролю за змінами стану пацієнта, ефективністю методів і програм реабілітації; по-третє, недостатнє оснащення реабілітаційних підрозділів; й останнє — брак узгодженого взаємозв'язку у проведенні експертизи стану пацієнта з представниками органів соціального захисту. Тому найважливішим завданням забезпечення доступності медичної допомоги, зниження тривалості непрацездатності, інвалідизації постраждалих є створення багаторівневої системи медичної реабілітації [3, 5].

ЛОГІСТИКА ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХСМТ

Алгоритм складання індивідуальної програми реабілітації пацієнта у відновному та пізньому періодах перебігу ХСМТ передбачає такі етапи:

1) збирання скарг та анамнезу в пацієнта і особи, яка доправила хворого до реабілітаційного стаціонару або відділення відновлювального лікування;

2) вивчення виписної документації;

3) огляд та пальпація хворого;

4) дослідження неврологічного статусу пацієнта;

5) використання лабораторних та інструментальних методів діагностики (магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), електрокардіографія (ЕКГ), електроенцефалографія (ЕЕГ), електронейроміографія (ЕНМГ), ультразвукові методи дослідження судин, аналізи крові та сечі; моніторингування артеріального тиску (АТ), біомеханічне дослідження ходи;

6) визначення нутриційного статусу пацієнта [6].

Збирання скарг та анамнезу

Під час збирання анамнезу пацієнта у відновному періоді ХСМТ рекомендовано застосовувати тест, розроблений Американською академією фізичної терапії та реабілітації як стандартний метод вимірювання порушень життєдіяльності в реабілітаційних установах США, — «Міра функціональної незалежності» (Functional Independence Measure — FIM). Шкала FIM складається з опису

й аналізу за бальною системою порушення основних навичок життєдіяльності організму [7, 8].

Самообслуговування

1. Приймання їжі (користування столовим приладдям, піднесення їжі до рота, жування, ковтання).

2. Індивідуальна гігієна (чищення зубів, умивання, розчісування, миття рук, гоління або макіяж).

3. Прийняття ванни/душа (миття та витирання тіла, за винятком ділянки спини).

4. Одягання (зокрема протезів/ортезів) — верхня частина тіла (вище поясу).

5. Одягання (зокрема протезів/ортезів) — нижня частина тіла (нижче поясу).

6. Туалет (використання туалетного паперу, гігієнічних пакетів).

Контроль функції тазових органів

7. Сечовий міхур (контроль сечовипускання та у разі необхідності використання пристосувань для сечовипускання — катетера тощо).

8. Пряма кишка (контроль акту дефекації та у разі необхідності використання спеціальних пристосувань — клізми, калоприймача тощо).

Переміщення

9. Ліжко, стілець, інвалідне крісло (спроможність вставати з ліжка й лягати на нього, сідати на стілець або інвалідне крісло та вставати з них).

10. Туалет (спроможність користуватися унітазом — сідати, вставати).

11. Ванна, душ (спроможність користуватися кабіною для душу або ванною).

Рухливість

12. Ходьба/пересування за допомогою інвалідного крісла (7 балів — ходьба без сторонньої допомоги на відстань не менше ніж 50 м, 1 бал — ходьба до 17 метрів).

13. Підйом сходами (7 балів — підйом без сторонньої допомоги на 12–14 сходинок, 1 бал — неможливість подолати більше ніж 4 сходинки).

Рухові функції: сумарний бал.

Стілкування

14. Сприйняття зовнішньої інформації (розуміння мовлення та/або письма).

15. Виклад власних бажань і думок (в усний чи письмовий спосіб).

Соціальна активність

16. Соціальна інтеграція (взаємодія з членами сім'ї, медперсоналом та іншими).

17. Прийняття рішень (вміння розв'язувати проблеми, пов'язані з фінансами, соціальними й особистими потребами).

18. Пам'ять (здатність до запам'ятовування й відтворення отриманої зорової та слухової інформації, навчання, впізнавання оточення).

Інтелект (сумарний бал за 7-бальною шкалою оцінювання)

7 – повна незалежність у виконанні відповідної функції (всі дії виконуються самостійно, у загальноприйнятій манері та з прийнятними витратами часу);

6 – обмежена незалежність (хворий виконує всі дії самостійно, але повільніше, ніж зазвичай, або потребує поради);

5 – мінімальна залежність (під час виконання дій потрібне спостереження персоналу чи допомога при надяганні протеза/ортеза);

4 – незначна залежність (під час виконання дій потребує сторонньої допомоги, проте понад 75 % завдань виконує самостійно);

3 – помірна залежність (самостійно виконує 50–75 % необхідних завдань і дій);

2 – значна залежність (самостійно виконує 25–50 % дій);

1 – повна залежність від оточення (самостійно може виконати менше ніж 25 % необхідних дій).

Вивчення виписної документації з нейрохірургічного стаціонару, де хворий перебував на першому етапі лікування ХСМТ

Огляд та пальпація

Первинний огляд і пальпація дають змогу виявити наявність у хворого протипоказань до реабілітаційних заходів.

Неврологічне обстеження

У процесі оцінювання неврологічного статусу у спінальних хворих доцільно використовувати шкали: ASIA (ASIA/ISCSCI – American Spine Injury Assosiation/International); Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury (Міжнародний стандарт неврологічної та функціональної класифікації пошкоджень СМ) [9].

Для оцінювання тяжкості захворювання, прогнозування результатів лікування, контролю динаміки та цілеспрямованого пошуку реабілітаційних заходів у відновному періоді ХСМТ треба використовувати загальноприйнятій обсяг обстежень (табл. 1).

Кратність проведення діагностичних процедур за період госпіталізації пацієнта може змінюватися залежно від виникнення ускладнень із боку внутрішніх органів і систем під час проведення реабілітаційних заходів. У разі необхідності уточнення ступеня ураження спинномозкового каналу при посттравматичних кісткових деформаціях, клінічних виявів компресійної мієлорадикулярної симптоматики, стійких контрактурах у ділянці тазостегнових, плечових і ліктьових суглобів, відсутності позитивного ефекту від консервативних заходів із відновлення функцій у суглобах призначалися КТ і МРТ [10].

Обстеження хворого з нейро-ортопедичною патологією має складатися з клініко-лаборатор-

них, інструментальних методів дослідження для об'єктивного оцінювання функціональних можливостей та ефективності реабілітації. Алгоритм складання індивідуальних програм реабілітації пацієнта має містити також пакет функціональних досліджень серцево-судинної системи для визначення протипоказань для подальшої корекції навантажень [11].

Важливу роль у регуляції серцево-судинної системи відіграє стан вегетативної нервової системи. Серцевий ритм у фізіологічних умовах є результатом ритмічної діяльності пейсмерків синусового вузла та симпатичної й парасимпатичної активності. Еферентна симпатична й вагусна імпульсація, спрямовані на синусовий вузол, є синхронізованими з кожним серцевим скороченням, яке модулюється центральними й периферійними осциляторами, що виявляються в коливаннях серцевої періодики. Нейрогенний вплив здійснюється через холінергічну регуляцію, адренергічні та нехолінергічні, неадренергічні механізми (нейропептиди). У стані спокою на серцевий ритм здебільшого впливає блукаючий нерв. У регуляції ритму серця беруть активну участь баро- й хеморецептори. На частоту серцевих скорочень впливають фази дихання. Отже, зміна ритму є універсальною оперативною реакцією цілісного організму у відповідь на будь-який вплив зовнішнього середовища, в основі якої лежить забезпечення балансу між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи [12]. Так, найчастішими виявами серцево-судинної недостатності при ХСМТ є ортостатична гіпотензія (68,0 %) і брадикардія (71,0 %). Зниження АТ в пацієнтів із травмою СМ є закономірним процесом, який відбуває процеси стабілізації системної гемодинаміки.

У пацієнтів із ХСМТ вище сегмента Th6 СМ розвивається дисрефлексія. Ортостатична гіпотензія спричиняється пасивною вазодилатацією нижче рівня ураження, а причиною брадикардії є наявність патологічного парасимпатичного тону. Автономна дисрефлексія є серйозним ускладненням, що виникає після ХСМТ і відзначається гострим початком (головний біль, підвищення артеріального тиску, брадикардія).

Під час фізичного навантаження, особливо у пацієнтів із наслідками ХСМТ, характер змін гемодинаміки залежить від функціональних змін міокарда. Зміни внутрішньосерцевої гемодинаміки, скоротливої функції міокарда, його дистрофічні зміни – усе це потребує обережності під час призначення відновлювального лікування та проведення більш детального обстеження серцево-судинної системи перед плануванням фізичної реабілітації [13, 14].

Діагностичними процедурами, які визначають безпеку реабілітаційного комплексу, є ЕКГ, холтерівське (добове) моніторування (ХМ) ЕКГ, добовий моніторинг АТ.

ХМ ЕКГ – це тривала реєстрація ЕКГ в умовах повсякденної активності пацієнта з подальшим

Обсяг необхідних клініко-діагностичних обстежень пацієнтів із хребетно-спинномозковою травмою

Обстеження	Проведення за період госпіталізації	Показання
<i>Лабораторна діагностика</i>		
Клінічний аналіз крові	1 раз на 10 днів	Виявлення протипоказань до проведення реабілітації: гострі запальні стани; загострення хронічних запальних захворювань; анемії та алергічні реакції
Коагулограма	1 раз (повторно — за показаннями)	Порушення реологічних властивостей крові та схильність до підвищеного тромбоутворення, яке пов'язане з примусовим положенням
Біохімічний аналіз крові	1 раз (повторно — за показаннями)	Виявлення протипоказань до реабілітації, наявність клінічних ознак ураження внутрішніх органів
Кров на RW, ВІЛ, HBs-антиген	1 раз	Виявлення інфекції, яка передається парентеральним шляхом
Загальний аналіз сечі	1 раз на 10 днів	Виявлення протипоказань до реабілітації з боку сечовидільної системи (інфекційно-запальні захворювання)
<i>Інструментальна діагностика</i>		
Рентгенографія органів грудної клітки	1 раз	Декретований контингент
Рентгенографія хребта	За показаннями	Уточнення діагнозу
Електронейроміографія	2 рази	Діагностика функціонального стану нервово-м'язового апарату для визначення тактики ведення хворого й реабілітаційного прогнозу
Електрокардіографія	1 раз на 10 днів	Виявлення протипоказань із боку серцево-судинної системи (порушення ритму кровопостачання тощо) та корекція реабілітаційних навантажень, особливо у хворих з ураженням на рівні Th3–Th5-сегментів
Ультразвукова діагностика органів черевної порожнини та малого тазу	1 раз або за показаннями	Виявлення протипоказань із боку органів черевної порожнини та малого тазу, особливо у хворих із ураженням на рівні Th9–C4-сегментів
Оцінювання рухових функцій	2 рази	Діагностика функціонального стану опорно-рухового апарату й здатності до пересування для визначення тактики ведення хворого та реабілітаційного прогнозу
Електроенцефалографія	1 раз	Визначення порогу судомної готовності у хворих для виявлення протипоказань до фізіотерапевтичних процедур
Ультразвукова діагностика судин головного мозку	1 раз	Діагностика недостатності кровозабезпечення магістральними судинами головного мозку внаслідок деформації шийно-грудного відділу хребта
Допплер-сканування судин нижніх кінцівок	1 раз	Виключення мікрофлеботромбозу і флеботромбозу
Спірометрія	1 раз	Виявлення ускладнень із боку органів дихання, які розвинулися внаслідок деформації верхньо-грудного відділу хребта
<i>Консультація спеціалістів</i>		
Невролог	За показаннями	Корекція неврологічного дефіциту
Терапевт	За показаннями	Виявлення протипоказань до реабілітації з боку внутрішніх органів (загострення хронічних хвороб)
Ортопед	Щоденно	Призначення ортопедичних виробів для проведення реабілітації, особливо у відновлювальному періоді
Фізіотерапевт	1 раз на 10 днів	Призначення фізіотерапевтичного лікування та контроль за його ефективністю

Обстеження	Проведення за період госпіталізації	Показання
Психолог	За показаннями	Психологічне тестування для адекватного призначення реабілітаційних заходів, виявлення патохарактерологічних особливостей хворого та депресивних станів
Гінеколог	За показаннями	Виявлення у жінок протипоказань до реабілітаційних заходів (загострення хронічних захворювань органів малого тазу)
Уролог	За показаннями	Виявлення протипоказань до реабілітаційних заходів, пов'язаних із патологією сечовивідної системи
Нейрохірург	За показаннями	Виявлення станів, що потребують нейрохірургічної корекції
Психотерапевт	За показаннями	Корекція психічного статусу
Психіатр	За показаннями	Корекція психічного статусу
Логопед	За показаннями	Корекція мовленнєвих порушень у разі сполученої травми
Офтальмолог	За показаннями	Виявлення протипоказань до реабілітаційних навантажень у разі сполученої травми
Оториноларинголог	За показаннями	Виявлення протипоказань до реабілітаційних навантажень у разі сполученої травми
Ерготерапевт	За показаннями	Навчання трудових навичок, самообслуговування

аналізом отриманих даних. Важливий напрям методу — поліфункціональне моніторування, при якому реєструють також АТ та інші фізіологічні параметри. Збільшення тривалості дослідження дає змогу оцінити умови виникнення багатьох порушень ритму, їхні особливості, а також ЕКГ-феномени, які виникають під час відновлення ритму, що важливо для визначення лікувальної тактики.

ХМ ЕКГ у процесі курсу відновлювального лікування у пацієнтів із нейро-ортопедичною патологією створює можливість виключити значущі порушення серцевого ритму, ішемію міокарда та своєчасно змінити тактику призначення навантажень для ефективності й безпечної реабілітації. Основні показання для проведення ХМ ЕКГ наведено в табл. 2.

Найчастіше показанням для ХМ ЕКГ є наявність симптомів, які виникають у разі аритмій: відчуття серцебиття, запаморочення, синкопальні стани, а також періодичне виникнення дисконфорту в грудній клітці, задухи, раптової слабкості. Метод ХМ ЕКГ може мати вирішальне значення в діагностиці порушень автоматизму, збудливості та провідності серця (табл. 2).

Під час ХМ ЕКГ хворі обов'язково ведуть запис усіх подій та відчуттів, які спостерігали під час моніторування. При ХМ ЕКГ найчастіше використовують модифіковані грудні відведення (chest modified). Після закінчення обстеження всю інформацію переносять на комп'ютер, на якому її відтворюють за допомогою спеціальних програм. Проводять аналіз ритму серця та ідентифікацію подій, зокрема екстрасистол, епізодів тахі- та брадиаритмій, ішемічних змін сегмента ST. У виснов-

ках ХМ ЕКГ потрібно вказати умови обстеження (стаціонарні чи амбулаторні), використані відведення. Слід дати характеристику синусового ритму, кількісне та якісне оцінювання його порушень. Зазвичай комп'ютерна програма обробки ЕКГ автоматично підраховує кількість зареєстрованих за добу комплексів QRS, епізоди найбільшої та найменшої частоти серцевих скорочень, точний час їхньої реєстрації, кількість епізодів тахікардії та брадикардії, загальну кількість надшлуночкових і шлуночкових екстрасистол та їхню кількість на 1000 скорочень серця тощо. Розширений протокол може містити погодинний аналіз порушень ритму та процесів реполяризації, аналіз варіабельності ритму серця, інтервалу QT, пізніх потенціалів шлуночків, оцінювання роботи імплантованого електрокардіостимулятора тощо. До нього можуть бути включені графіки часової динаміки частоти серцевих скорочень (ритмограми), динаміки відхилень сегмента ST, змін тривалості сегмента QT за добу. Після основного висновку, кількісної та якісної характеристики виявлених порушень, графіків і таблиць необхідно навести приклади, які б характеризували порушення ритму й реполяризації. Тривалість кожного обраного епізоду становить 7–10 с, але може бути за необхідності збільшена або зменшена дослідником. За потреби все добу обстеження може бути надруковане у вигляді 30-хвилинних інтервалів на окремих аркушах (табл. 3).

Одним із методів, що дає змогу провести нейроендокринне оцінювання, зокрема симпатичної нервової системи, є дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) за допомогою статистичного аналізу. Показники ВСР відбивають життє-

**Показання для проведення холтеровського моніторингу
у пацієнтів із хребтно-спинномозковою травмою**

Обстеження	Показання	
	абсолютні	відносні
Оцінювання симптомів, які можуть бути пов'язані з порушеннями ритму та провідності серця	Наявність синкопе, передсинкопе або епізодичних запаморочень нез'ясованої етіології; скарги на рецидивуюче серцебиття, причина якого незрозуміла	Періодичне відчуття нестачі повітря, біль у грудній клітці або слабкість, причину яких не вдається з'ясувати іншим шляхом; неврологічна патологія при підозрі на пароксизмальну форму фібриляції або тріпотіння передсердь; синкопе, передсинкопе, епізодичні запаморочення або серцебиття, коли виявлена інша (неаритмічна) ймовірна причина, але попри лікування зберігається симптоматика
Стратифікація ризику у пацієнтів зі структурними захворюваннями серця без симптомів аритмії	Немає	Після перенесеного інфаркту міокарда із систолічною дисфункцією лівого шлуночка; хронічна серцева недостатність; ідіопатична гіпертрофічна кардіоміопатія
Ефективність лікування аритмій серця	Оцінювання відповіді на приймання антиаритмічного препарату в осіб, у яких вихідна частота аритмії добре відтворюється й кількість аритмій є достатньою для здійснення аналізу	Діагностика аритмогенної дії антиаритмічних засобів у пацієнтів із високим ступенем ризику
Оцінювання функції імплантованих пристроїв	Часті симптоми серцебиття, синкопе та передсинкопе — для оцінювання роботи пристрою, виключення «міопотенційного пригнічення», «пейсмеркерної тахікардії», програмування вдосконалених функцій, таких як частотна адаптація й автоматичне перемикання режимів; оцінювання можливої неспроможності компонентів пристрою або порушення його функціонування, коли тестування пристрою є неінформативним для встановлення діагнозу; оцінювання відповіді на супровідну медикаментозну терапію в пацієнтів, у яких часто спрацьовує імплантований кардіовертер-дефібрилятор	Оцінювання функції електрокардіостимулятора або імплантованого кардіовертер-дефібрилятора безпосередньо після імплантації як альтернативи або доповнення до тривалого телеметричного моніторингу; оцінювання частоти суправентрикулярних аритмій у пацієнтів із імплантованим кардіовертер-дефібрилятором
Діагностика ішемії міокарда	Підозра на варіантну стенокардію	Скарги на біль у грудній клітці, коли неможливо провести навантажувальну пробу; перед судинними хірургічними втручаннями, коли неможливо провести навантажувальну пробу; діагностовано ішемічну хворобу серця й атипичний больовий синдром у грудній клітці

во важливі параметри управління фізіологічними функціями організму — вегетативний баланс і функціональні резерви механізмів його управління. Аналізуючи ВСР, можна також простежувати його динаміку, аж до патологічних станів із різким зниженням та високою ймовірністю смерті. Зміни частоти ритму серця у зв'язку з фазами дихання тісно пов'язані з функціонуванням барорефлекторної системи стабілізації АТ. Екскур-

сія грудної клітки та діафрагми під час дихання зумовлює коливання тиску в грудній порожнині, що призводить до зменшення серцевого викиду на вдиху і збільшення — на видиху з відповідними коливаннями АТ. Зміни частоти серцевих скорочень є одним із механізмів забезпечення стабільності рівня АТ.

Отже, фізіологічні реакції нейрогуморальної регуляції на стрес дають змогу визначити ха-

Орієнтовні вікові особливості виявлення порушень ритму та провідності серця під час 24-годинного холтеровського моніторингу електрокардіограми у практично здорових осіб

Типи порушень ритму та провідності серця	Характеристика у вікових підгрупах				
	діти	молоді люди віком до 30 років	31–40 років	41–60 років	понад 60 років
Нічна брадикардія	30–40 за 1 хв	30–40 за 1 хв	Не менше ніж 40 за 1 хв	Не менше ніж 40 за 1 хв	Не менше ніж 40 за 1 хв
Атріовентрикулярна блокада	II ступеня, Мобітц-1	II ступеня, Мобітц-1	I ступеня	I ступеня	I ступеня
Тривалість інтервалу RR	Не більше ніж 3 с	Не більше ніж 3 с	Не більше ніж 2 с	Не більше ніж 2 с	Не більше ніж 2 с
Синусова аритмія	Часто	Часто	Іноді	Іноді	Іноді
Надшлуночкові екстрасистоли	До 50 за добу	До 50 за добу	До 50 за добу	50–100 за добу	100–1000 за добу
Надшлуночкова тахікардія	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Іноді
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли	Ніколи	10–50 за добу	50–100 за добу	50–100 за добу	100–500 за добу
Поліморфні шлуночкові екстрасистоли	Ніколи	Іноді	Іноді	Іноді	Іноді
Спарені шлуночкові екстрасистоли	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Іноді
Шлуночкова тахікардія	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи	Ніколи

рактер реакції регуляторних систем на зовнішні та внутрішні чинники, створюють можливість вибору лікувальних втручань, які чинять необ-

хідний вплив на регуляцію, доводять ефективність і правильність обраної тактики ведення пацієнта.

Список літератури

1. Cauda Equina Syndrome Due to Lumbar Disc Herniation: a Review of Literature / S. Kapetanakis et al. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2017. Vol. 59 (4). P. 377–386. doi: 10.1515/folmed-2017-0038
2. Côté M. P., Murray M., Lemay M. A. Rehabilitation Strategies after Spinal Cord Injury: Inquiry into the Mechanisms of Success and Failure. *J. Neurotrauma*. 2017. Vol. 34 (10). P. 1841–1857. doi:10.1089/neu.2016.4577
3. Нові можливості лікування гострого періоду спінальної травми (експериментальне дослідження) / В. І. Цимбалюк та ін. *Медицинські перспективи*. 2014. № 3. С. 51–56.
4. Rehabilitation of spinal cord injuries / K. Nas et al. *World J. Orthop.* 2015. Vol. 6 (1). P. 8–16. doi: 10.5312/wjo.v6.i1.8
5. Актуальні питання організації надання медичної допомоги, діагностики та лікування бойової хребетної та хребетно-спинномозкової травми / Л. А. Дзяк та ін. *Український нейрохірургічний журн.* 2015. № 1. С. 30–34.
6. *Myxin B. M.* Фізична реабілітація. Київ: Олімпійська література, 2000. 288 с.
7. American Spinal Injury Association (ASIA) International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. Chicago: ASIA, 1992.
8. Interrater reliability of the 7-level functional independence measure (FIM) / B. B. Hamilton et al. *Scand. J. Rehabil. Med.* 1994. Vol. 26 (3). P. 115–119.
9. International Standards for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord Injury. American Spinal Injury Association / F. M. Jr. Maynard et al. *Spinal Cord*. 1997. Vol. 35 (5). P. 266–274. doi:10.1038/sj.sc.3100432
10. Park S. D., Kim S. W., Jeon I. Brown-Sequard Syndrome after an Accidental Stab Injury of Cervical Spine: A Case Report. *Korean J. Neurotrauma*. 2015. Vol. 11(2). P. 180–182. doi: 10.13004/kjnt.2015.11.2.180
11. De Groat W. C., Yoshimura N. Changes in afferent activity after spinal cord injury. *Neurovol. Urolyn.* 2010. Vol. 29 (1). P. 63–76. doi:10.1002/nau.20761
12. Физиология человека с основами патофизиологии. Т. 1; под ред. Р. Ф. Шмидта, Ф. Ланга, М. Хекманна. 2-е изд., испр. М.: Лаборатория знаний, 2021. С. 158–198.
13. Гусев Е. И., Камчатнов П. П. Пластичность нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии*. 2004. № 3. С. 73–78.
14. O'Reilly M. L., Tom V. J. Neuroimmune System as a Driving Force for Plasticity Following CNS Injury. *Front. Cell. Neurosci.* 2020. Vol. 14. P. 187. doi: 10.3389/fncel.2020.00187

Надійшла 07.12.2021

ОЦІНКА ФАКТОРІВ РИЗИКУ У ХВОРИХ GERONTOLOGIЧНОГО ПРОФІЛЮ З МІСЦЕВОПОШИРЕНИМ РАКОМ СТРАВОХОДУ В УМОВАХ ПОЛІМОРБІДНОСТІ

Доц. О. В. СЛОБОДЯНІУК^{1,2}, канд. мед. наук А. Б. СТАРІКОВА³, доц. А. Ю. КОРОЛЕВСЬКА^{3,4}, В. В. ЖИДЕЦЬКИЙ³, І. В. СЛОБОДЯНІУК¹

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,

² ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМНУ»,

³ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМНУ»,

⁴ Харківський національний медичний університет, Україна

Розглянуто проблему проведення хіміотерапії у пацієнтів похилого віку, хворих на рак стравоходу. Урахування індивідуальних особливостей геріатричного хворого дає змогу призначити оптимальне лікування.

Ключові слова: рак стравоходу, хіміотерапія, похилий вік, поліморбідність.

ASSESSMENT OF RISK FACTORS IN GERIATRIC PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED ESOPHAGEAL CANCER IN POLYMORBIDITY CONDITIONS

O. V. SLOBODIANIUK, A. B. STARIKOVA, A. Yu. KOROLEVSKA,
V. V. ZHIDETSKIY, I. V. SLOBODIANIUK

The problem of chemotherapy in elderly patients with esophageal cancer has been considered. Individual characteristics of the geriatric patient makes it possible to prescribe an optimal treatment.

Key words: esophageal cancer, chemotherapy, old age, polymorbidity.

З урахуванням тенденції старіння загально-світової популяції передбачається, що до 2030 р. не менше 70 % всіх злоякісних новоутворень будуть діагностуватися в осіб старше 65 років. Рак стравоходу (РС) посідає восьме місце у світі серед онкологічних захворювань. Щороку його діагностують у понад 410 тисяч нових пацієнтів і фіксують приблизно 340 тисяч летальних випадків [1]. Захворюваність в Україні становить 4 випадки на 100 тисяч населення, а смертність — 3,2. Незважаючи на невисокий показник у загальній структурі онкологічної захворюваності, в межах 3–4 % від щороку зареєстрованих випадків, смертність від РС зберігає лідируючі позиції і посідає четверте місце [2, 3]. Саме тому адекватне лікування онкологічних захворювань у пацієнтів похилого та старечого віку набуває особливої актуальності у теперішній час.

У поданому огляді літератури основну увагу акцентовано на проблемі поліморбідності й пов'язаних із віком станів (геріатричних синдромів) у хворих похилого віку з місцевопоширеним (МП) РС, які потребують проведення хіміотерапевтичного лікування. Високий ризик розвитку ускладнень у цих пацієнтів зумовлений, у першу чергу, формами пухлини, тяжким поліморбідним фоном, зниженням адаптивних механізмів [4]. У зв'язку з цим хворі вимагають особливого підходу, підготовки й лікування супровідної патоло-

гії, що в переважній більшості випадків дає змогу досягти сприятливих результатів.

Особливості клінічного перебігу РС поряд із відсутністю ефективних методик скринінгу не сприяють поліпшенню показників ранньої діагностики цього захворювання. Звертає на себе увагу факт значної затримки зі зверненням по медичну допомогу в цій групі геронтологічних хворих. Від моменту появи перших клінічно значущих симптомів захворювання лише незначна частина пацієнтів від загальної кількості хворих звернулася до лікаря в період від 1 до 3 міс., коли просвіт стравоходу був уже звужений до 3–5 мм, а іноді до 1–2 мм. Частота пухлинного стенозу варіює від 25–38 до 50–70 % за даними різних авторів. У результаті цього показник виявлення запущених форм РС залишається стабільно високим: приблизно у 70–80 % випадків він діагностується на 3–4-й стадіях захворювання. Пізня діагностика РС особливо характерна для пацієнтів старших вікових груп. Істотне переважання ускладнених і поширених форм РС у хворих похилого та старечого віку, частка яких досягає 85 %, підтверджує цю закономірність [5, 6].

Найчастішим симптомом РС є дисфагія, що вказує на те, що від 5 до 75 % просвіту стравоходу заповнено пухлиною. Регургітація і гіперсалівація з'являються вже при повній облітерації органу. Біль за грудиною свідчить про вростання пухлини

стравоходу в сусідні органи і структури — трахею, бронхи, легеневі судини, аорту. Розвиток бронхопневмоній найчастіше виникає при формуванні стравохідно-трахеальних свищів. Хронічна кровотеча з пухлини, що розпадається, призводить до розвитку гіпохромної анемії [7].

Через пізню діагностику РС у переважній більшості пацієнтів лікувальна тактика може ґрунтуватися тільки на проведенні хіміотерапії або хіміопроменевого лікування. Однак можливості її реалізації багато в чому визначаються ступенем вираженості дисфагії [8, 9]. На певному етапі розвитку вона стає провідним виснажливим симптомом у клінічній картині хвороби, що визначає якість життя пацієнта. Тому вирішення питання оптимального харчування у хворих із неоперабельною пухлиною стравоходу з позицій якості життя і можливості проведення хіміотерапії стає ключовим компонентом лікувальної програми, без вирішення якої неможливо розраховувати на успіх будь-якого лікування [10]. Таким чином, РС — одне із найбільш тяжких онкологічних захворювань, а лікування хворих із цією патологією — одна з найскладніших проблем.

Багато десятиліть єдиним способом лікування дисфагії залишалося формування шлункового свища (гастростоми). І хоча такий прийом їжі не можна було визнати оптимальним, відсутність альтернативного варіанта дала змогу гастростомії міцно увійти в широку лікувальну практику і до сьогоднішнього дня залишатися методом вибору при дисфагії різного генезу [3]. Останніми роками в результаті розвитку ендоскопічної служби найбільшу популярність при лікуванні дисфагії набув метод стентування стравоходу. Він розглядається сьогодні як елемент стандарту і є пріоритетним методом паліативного лікування для пацієнтів, яким необхідне швидке усунення дисфагії [11]. Як лікувальну допомогу при стенозуючому РС іноді застосовують фотодинамічну терапію або самостійно, або після попередньої електролазерної деструкції екзофітного компонента пухлини й зниження ступеня стенозу [12, 13].

Важливе значення в усуненні найбільш тяжких проявів пухлинного процесу й корекції ускладнень має симптоматична терапія. Її застосування спрямоване на зняття симптомів інтоксикації, зменшення болю і запальних процесів у слизових шлунка і стравоходу. Необхідність симптоматичного лікування виникає практично у всіх онкологічних хворих. Воно проводиться паралельно або після радикального чи паліативного лікування і включає нутритивну терапію, спрямовану на максимальне надходження в організм пацієнта всіх необхідних видів поживних речовин. Це може бути годування через зонд, а також парентеральне харчування [14].

Тяжкість захворювання при РС також зумовлена швидким розвитком кахексії на фоні дисфагії, ракової інтоксикації, анемії. Кахексія в онкологічного хворого являє собою складний метаболічний синдром, що характеризується втратою м'язової

маси у поєднанні з жировою тканиною або без неї. Протягом першого року з моменту виявлення ознак захворювання без проведення спеціального лікування помирає 68 % хворих [3, 15, 16].

Старіння організму людини супроводжується рядом інволютивних і дегенеративних процесів, що впливають і на біологію злоякісної пухлини, і на ефективність та безпеку її лікування. Це обумовлено тим, що у хворих похилого і старечого віку спостерігається поєднання несприятливих чинників, пов'язаних як із поширеністю пухлинного процесу, так і з обмеженими функціональними резервами організму через розвиток синдрому старечої астенії [17]. Останній включає три фактори, що залежать від віку, а саме — синдром мальнутриції (недостатність харчування, зниження маси тіла темпами не менше ніж 4,5 кг/рік), саркопенію (вікове зниження м'язової і скелетної маси), зниження метаболічного індексу й фізичної активності [18, 19].

У патології хворих старших вікових груп виділяють ще одну з найважливіших особливостей — поліморбідність, тобто співіснування двох або більше хронічних захворювань в одного пацієнта, які можуть мати або не мати загальний причинно-наслідковий зв'язок [20, 21]. Серед супровідної патології у хворих на РС у 90 % випадків відзначаються захворювання серцево-судинної системи — гіпертонічна хвороба II–III ст. та її ускладнені форми (гострий інфаркт міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу). Другим за частотою захворюванням є цукровий діабет 2-го типу. Зазначені захворювання поєднуються з хворобами нирок, ендокринної системи, периферичних вен нижніх кінцівок. У таких випадках взаємного впливу захворювань змінюється класична клініка патологічного процесу, характер перебігу. Пацієнти з поліморбідністю, крім високого ризику смертності, характеризуються зниженою функціональною активністю, низькою якістю життя [22, 23].

Необхідно відзначити, що пацієнти старших вікових груп із РС є найбільш складною групою хворих як із точки зору адекватного вибору лікування, так і його подальшої реалізації. Отже, ця патологія повинна розглядатися в сукупності зі станами, які притаманні особам похилого та старечого віку, що вкрай важливо при плануванні лікувальних стратегій у цієї категорії пацієнтів. Результати досліджень показали, що при правильно підібраній підтримуючій терапії результати лікування у пацієнтів похилого віку можуть бути такими ж, як і у хворих молодшого віку [24, 25].

Відповідно до результатів ретроспективних досліджень токсичність цитостатичного лікування хворих старше 70 років порівнянна з такою у пацієнтів молодшого віку. Важливо підкреслити, що хронологічний вік не є єдиним критерієм, який визначає тривалість життя хворого і функціональні резерви його організму, тому він не може бути основним аргументом у виборі лікувальної тактики. Необхідно акцентувати увагу на тому,

що, оскільки літні пацієнти є гетерогенною групою, то вибір лікувальної стратегії у них перш за все повинен ґрунтуватися на індивідуальному підході після ретельно зваженої оцінки клінічного ризику і можливої користі проведеного лікування [26, 27]. Слід також урахувати біологічні характеристики злоякісної пухлини, фізіологічний статус пацієнта, його функціональні можливості, що визначають якість життя, багато в чому його тривалість, загальносоматичний статус і, як наслідок, – можливість проведення повноцінної хіміотерапії [28].

При розгляді оптимального підходу до лікування пацієнтів коморбідного статусу зі злоякісними новоутвореннями стравоходу враховуються кілька ризиків: смерті від раку, проведеної хіміотерапії, розвитку ускладнень з боку супровідних захворювань. Для оцінки тяжкості соматичного статусу використовують індекс коморбідності Чарльсона (M. Charlson), який дає змогу враховувати тяжкість і кількість супровідних захворювань. Комплексне геріатричне обстеження включає оцінку супровідних хвороб, функціонального й емоційного стану, когнітивного статусу, очікуваної тривалості життя, ступеня ослаблення хворого [29]. Усі ці аспекти здоров'я пацієнта й умов його життя можуть вплинути на вибір терапії. Індивідуально для кожного хворого необхідно вибрати спосіб контролю супровідних захворювань. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває комплексне обстеження, основними завданнями якого є визначення поширеності онкологічного процесу й оцінка функціональних резервів організму [30]. Крім лабораторно-інструментальних методів, що

входять до стандарту обстеження, діагностична програма включає фіброгастроуденоскопію з наступним гістологічним вивченням матеріалу біопсії, комп'ютерну томографію органів грудної клітки, черевної порожнини, малого таза. До переліку додаткових методів обстеження входять: ехокардіографія й оцінка функції зовнішнього дихання, ультразвукова доплерографія вен нижніх кінцівок [31].

Індивідуально для кожного хворого необхідно вибрати спосіб контролю супровідної патології, планувати комплекс заходів щодо запобігання можливим небажаним ускладненням, у тому числі таким серйозним, як декомпенсація з набряком легенів, порушенням серцевого ритму тощо. Всім пацієнтам на першому етапі необхідно проводити корекцію базової кардіотропної, гіпотензивної, антиаритмічної терапії з урахуванням майбутнього спеціального лікування. Всі пацієнти належать до групи високого ризику щодо розвитку тромбоемболічних ускладнень і вимагають призначення лікувальних доз низькомолекулярних гепаринів [26, 27]. Ці дані, на наш погляд, переконливо демонструють важливість грамотного підходу до оцінки загальносоматичного статусу пацієнтів старшого віку і своєчасної корекції супровідної патології.

Таким чином, вік сам по собі не є прогнозуючим фактором ефективності й токсичності лікування. Обтяжений коморбідний статус, так само як і літній вік пацієнта, є незалежним чинником ризику ускладнень. Адекватна оцінка функціональних резервів організму сприяє виробленню оптимальної тактики лікування з урахуванням індивідуальних особливостей геріатричного хворого.

Список літератури

1. Cancer incidence in five continents; ed. by D. Forman et al. *IARC Scientific Publication*. 2014. Vol. X, № 164. 1365 p.
2. Рак в Україні. (2017–2018) / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак, Е. Л. Горох. Бюлетень національного канцер-реєстру України. 2020. № 20. С. 24–25.
3. *Ганул В. Л., Киркилевський С. И.* Рак пищевода: руководство для онкологов и хирургов. К.: Книга плюс, 2003. 200с.
4. Потенциальное влияние старческой астении на риск возникновения осложнений химиотерапии у пожилых больных / С. М. Алексеев и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 3. С. 462.
5. *Колесник А. П., Колесник И. П., Кечеджиев В. В.* Опыт хирургического лечения пациентов с раком пищевода I–III стадий. *Запорожский медицинский журнал*. 2018. Т. 20, № 3 (108). С. 448–453.
6. *Balducci L.* Systemic treatment of gastric and esophageal adenocarcinoma in elderly patients. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015. № 6 (1). P. 75–78.
7. Онкологія: підручник / Ю. В. Думанський та ін.; за ред. Г. В. Бондаря, А. І. Шевченка, І. Й. Галайчука. 2-ге вид., переробл. та допов. К.: Медицина, 2019. 520 с. URL: <http://kingmed.info/media/book/5/4093.pdf>
8. Revisiting the gastric pull-up for pharyngoesophageal reconstruction: A systematic review and meta-analysis of mortality and morbidity / O. Butskiy et al. *J. Surg. Oncol.* 2016. № 114 (8). P. 907–914. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.24477>
9. European Society for Medical Oncology: clinical practice guidelines, in Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013. № 24 (16). P. 51–56.
10. Esophagectomy and gastric pull-through procedures: surgical techniques, imaging features, and potential complications / J. C. Flanagan et al. *Radiographics*. 2016. № 36 (1). P. 107–121. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2016150126>
11. Mid- and long-term outcomes of endoscopic resection for submucosal esophageal cancer types pT1b-SM1 and pT1b-SM2 / A. Mora et al. *Endoscopy International Open*. 2019. № 07. P. E733–E742. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0838-5180>
12. *Кіркільєвський С. І., Крахмальов П. С., Фридель Р. І.* Результати стентування хворих на рак верхніх та середніх відділів стравоходу. *Клінічна онкологія*. 2019. Т. 9,

- № 2 (34). doi: <https://10.32471/clinicaloncology.2663-466X.38.22537>
13. Mortality after esophagectomy is heavily impacted by center volume: retrospective analysis of the Nationwide Inpatient Sample / H. F. Fuchs et al. *Surg. Endosc.* 2017. № 31 (6). P. 2491–2497. doi: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5251-9>
14. Оказание паллиативной помощи больным при злокачественных стенозах верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (обзор современной литературы) / Н. М. Абдиев, А. О. Мырзагулова, Е. Ш. Абзалбек, Е. Б. Абдрашев. *Вестн. хирургии Казахстана.* 2017. № 1. С. 18–22.
15. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. of Oncology.* 2016. № 27 (Suppl. 5). P. v50–v57. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw329>
16. Хирургическое паллиативное и симптоматическое лечение распространенных опухолей кардиоэзофагального перехода / Р. А. Хвастунов, А. Ю. Мудрый, А. Ю. Ненаркомов, А. И. Иванов. *Креативная хирургия и онкология.* 2012. № 3. С. 14–18.
17. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools / C. Beaudart et al. *Exp. Geront.* 2015. Vol. 61. P. 31–37.
18. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. Beaudart et al. *PLoS ONE.* 2017. Vol. 12. № 1. P. 54–56.
19. Ashraf J., Ahmad S., Choi I. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. *IUBMB Life.* 2015. № 67 (12). P. 897–913. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.1450>
20. Barnes P.J. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur. Respir. J.* 2015. № 45 (3). P. 790–806. doi: <https://doi.org/10.1183/09031936.00229714>
21. Intervention in elderly patients with multiple morbidities and multiple medications: results of the prescription and the quality of life / J. C. Naveiro-Rilo et al. *Rev. Calid. Asist.* 2014. № 29 (5). P. 256–262.
22. Vasilopoulos T. Comorbidity and chronic conditions in the National Social Life, Health and Aging Project (NSHAP), Wave 2. *Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2014. № 69. P. 154–165.
23. Multimorbidity in heart failure: a community perspective / A. M. Chamberlain et al. *Am. J. Med.* 2015. № 128 (1). P. 38–45.
24. Chemotherapy for gastric cancer patients over 75 years of age / J. Kawada et al. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2014. № 41 (12). P. 2248–2250.
25. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score / M. Extermann et al. *Cancer.* 2012. Vol. 118. P. 3377–3386. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.26646>
26. Химиотерапия у пожилых пациентов, страдающих раком желудка / О. А. Королева, Л. М. Когония, М. М. Бяхова, А. Г. Титов. *Злокачественные опухоли.* 2018. № 8 (2). С. 64–75. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-2-64-75>
27. Balducci L. Systemic treatment of gastric and esophageal adenocarcinoma in elderly patients. *J. Gastrointest. Oncol.* 2015. № 6 (1). P. 75–78.
28. The influence of goal – directed fluid therapy on the prognosis of elderly patients with hypertension and gastric cancer surgery / K. Zeng et al. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014. Vol. 29, № 8. P. 2113–2119.
29. Кочетова Е. В. Оценка индекса коморбидности CHARLSON, риска переломов Frax и суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале Score у больных ХОБЛ со сниженным питательным статусом. *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 5. С. 43–50. doi: <https://doi.org/10.17513/spno.28103>
30. Ageing with multimorbidity: a systematic review of the literature / A. Marengoni et al. *Ageing Research Reviews.* 2011. Vol. 10, № 4. P. 430–439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.03.003>
31. Prognostic importance of comorbidity in a hospital based cancer registry / J. F. Piccirillo et al. *J. of the American Medical Association.* 2004. Vol. 291, № 20. P. 2441–2447. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2441>

Надійшла 29.09.2021

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІЛЕПСІЇ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ

А. О. ВОЙТЮК

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Розглянуто проблему епілепсії у чоловіків молодого віку, а також проаналізовано епідеміологічні показники захворювання, його етіологію, клінічні особливості, типи нападів.

Ключові слова: епілепсія, епідеміологія, етіологія, типи нападів, молоді чоловіки.

CLINICAL FEATURES OF EPILEPSY IN YOUNG MEN

A. O. VOITIUK

The problem of epilepsy in young men has been considered, as well as the epidemiological indices of the disease, its etiology, clinical features, types of seizures have been analyzed.

Key words: epilepsy, epidemiology, etiology, types of seizures, young men.

Епілепсія — одне з найчастіших і найсерйозніших неврологічних захворювань, яке займає третє місце серед органічних захворювань головного мозку. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, під епілепсією слід розуміти хронічне поліетіологічне захворювання головного мозку людини, що характеризується повторними нападами, які виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів (епілептичні напади) і супроводжується різноманітними клінічними та параклінічними симптомами [1] (рис. 1).

Відповідно до консенсусу Міжнародної проти-епілептичної ліги (ILAE) та Міжнародного бюро з епілепсії (IBE) цю патологію слід розглядати як захворювання головного мозку, що відповідає таким критеріям: 1) не менше двох неспровокованих (або рефлекторних) епілептичних нападів з інтервалом понад 24 год; 2) один неспровокований (або рефлекторний) напад та ймовірність повторення нападів, яка близька до загального числа рецидивів ($\geq 60\%$) після двох спонтанних нападів, у наступні 10 років; 3) діагноз епілептичного синдрому [2].

Нині, за даними ВООЗ, у світі понад 65 млн людей страждають на епілепсію. Її поширеність у розвинених країнах становить 5–10 випадків на 1000 населення. Майже 80 % людей, які страждають на епілепсію, проживають у країнах із низьким та середнім рівнями доходу [1].

У різних регіонах України поширеність епілепсії становить від 50 до 73 (у середньому 68,9) випадків на 100 000 населення. Крім того, середній показник захворюваності у чоловіків (53,7 на 100 000) дещо вищий, ніж у жінок (46,3 на 100 000) [4].

Епілепсія являє собою окрему проблему для кожної статі, що вимагає гендер-специфічних підходів у веденні та лікуванні таких пацієнтів. Наприклад, у представників чоловічої статі найчастіше трапляються такі форми епілепсії, як синдром Веста, синдром Леннокса — Гасто, епілепсія з міоклонічно-астатичними нападами (синдром Доозе), фокальні напади з гіпермоторним автоматизмом, синдром Ландау — Клеффнера, доброякісна парціальна епілепсія з центрально-скроневими спайками (роландична епілепсія), юнацька

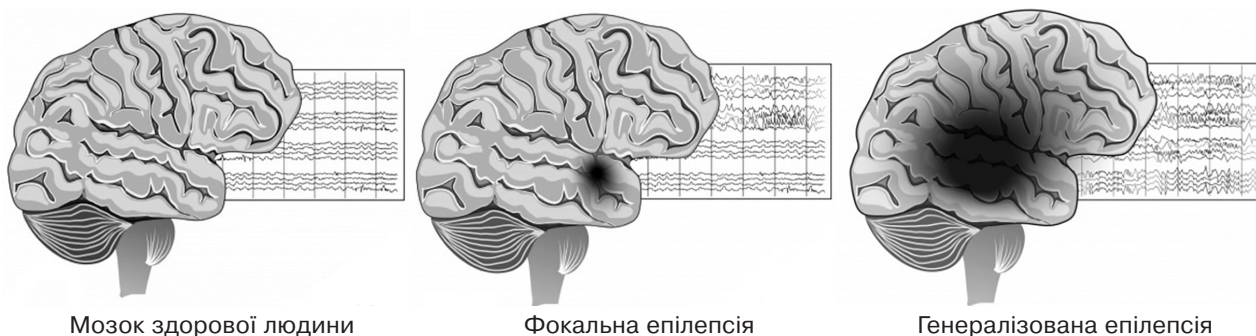


Рис. 1. Порівняння мозку здорової людини та хворої на епілепсію (фокальну та генералізовану)

міоклонічна епілепсія, джексо́нівська епілепсія, симптоматична (посттравматична) епілепсія [5].

Мета цього дослідження — вивчити клінічні особливості епілепсії у чоловіків молодого віку.

Шляхом проспективного і ретроспективного аналізу було отримано дані 260 хворих чоловіків і жінок одного віку із достовірним діагнозом «Епілепсія». З них чоловіків з епілепсією було 140 осіб, віком від 18 до 44 років — 80. Згідно з класифікацією ВООЗ, чоловіки 18–44 років належать до групи людей молодого віку. Середній вік пацієнтів у нашому дослідженні становив $31,7 \pm 3,12$ року.

Дослідження було проведено у 2019–2021 рр. на базах кафедр неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти — у Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» та медичному центрі «Нейрон».

У дослідження не було включено осіб зі значущою соматичною патологією, гострою і хронічною, а також із пухлинами головного мозку, гострими черепно-мозковими травмами (ЧМТ) й інфекційними захворюваннями різної етіології. Крім того, з дослідження було виключено чоловіків з єдиним неспровокованим епілептичним нападом, пацієнтів, у яких відзначалися тільки фебрильні напади або неонатальні судоми, хворих із гострими симптоматичними нападами (асоційованими з гострим системним захворюванням, інтоксикацією або гострою стадією церебрального пошкодження), вираженим неврологічним дефіцитом (афатичні порушення, рухові розлади), тяжкою коморбідною патологією, після оперативних втручань і в термінальній стадії будь-якого захворювання.

Слід відзначити, що хлопці в пубертатному віці набагато частіше за дівчат працюють у вільний від навчання час, і така багатогодинна робота з нічними змінами може призвести до депривації сну й спровокувати епілептичні напади. У нашому дослідженні було виявлено 52 (65 %) таких пацієнти.

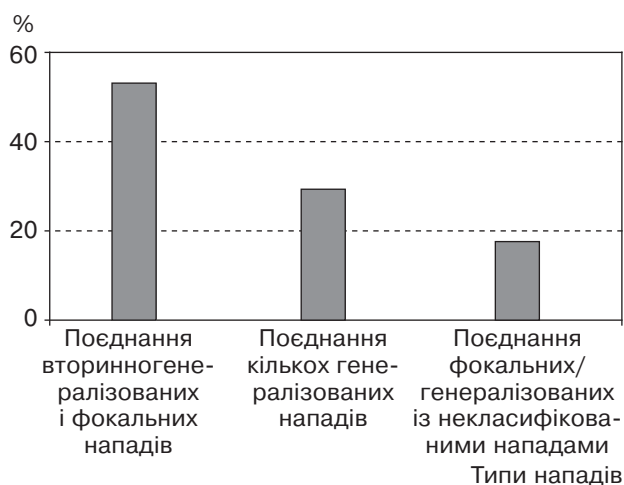


Рис. 2. Розподіл пацієнтів залежно від типу епілептичного нападу

Під час опису клініки епілептичних нападів використано загальноприйнятую Міжнародну класифікацію епілептичних нападів — International League Against Epilepsy — ILAE (2017), згідно з якою виділяли фокальні (без і зі збереженням усвідомленості) й генералізовані епілептичні напади, а за наявності двох і більше типів в одного хворого їх відносили до поліморфних [6]. Найчастіше спостерігалось поєднання кількох типів фокальних нападів і поєднання вторинногенералізованих моторних нападів (тоніко-клонічних або тоніко-міоклонічних) з фокальними — у 42 випадках (52,5 %) (рис. 2), поєднання кількох типів генералізованих нападів спостерігалось у 24 (30,0 %) чоловіків, у 14 (17,5 %) хворих генералізовані або/та фокальні напади поєднувалися з некласифікованими.

В обстежених чоловіків молодого віку істотно переважали часті епілептичні напади, оскільки зі слів пацієнтів і даних історій хвороби напади реєструвалися в середньому 4–6 разів на місяць. Часті напади превалювали у хворих, які нерегулярно приймали антиепілептичні препарати (АЕП) або почали пізно лікуватися. Частими вважалися епілептичні напади, що виникали чотири і більше разів на місяць, середніми за частотою — такі, що спостерігалися 1–3 рази, рідкісними — ті, що відбувалися рідше, ніж один раз на місяць.

Отже, варто розглянути етіологію зазначеної патології, яка найчастіше траплялася у чоловіків молодого віку. Набута схильність до епілепсії є наслідком попередніх захворювань та уражень головного мозку (інфекції, травми головного мозку, судинні порушення та ін.), після яких утворюється епілептичне вогнище, яке є провідним етіологічним фактором епілепсії у дорослих. Уроджена схильність до цього захворювання обумовлена патологічним впливом на плід під час вагітності та пологів. Спадкова схильність — результат дії генетичних факторів. Було виділено ряд етіологічних факторів епілепсії в обстежених хворих (таблиця). До розділу «Невстановлена етіологія» було віднесено хворих без верифікованого етіологічного фактора.

Під час аналізу етіологічних факторів епілепсії визначено переважання ЧМТ (22,75 %), що пояснюється контингентом обстежених: це були здебільшого робітники, що працюють в умовах доволі високого ризику виробничого травматизму.

Згідно з Міжнародною класифікацією епілепсії та епілептичних нападів (ILAE, 2017) всіх обстежених чоловіків було поділено залежно від форми епілепсії (рис. 3).

Зазначимо, що у чоловіків молодого віку переважала комбінована (фокальна і генералізована форми) епілепсія.

Тривалість захворювання ($M \pm Std$) в середньому становила $12,6 \pm 4,3$ року.

Вік хворих, в якому відбулася клінічна манифестація епілепсії, варіював від 3 міс до 44 років, у середньому — $26,5 \pm 0,88$ року.

Основні етіологічні фактори епілепсії в обстежених пацієнтів

Етіологічні фактори	Кількість хворих	
	абс. ч.	%
Травми головного мозку	22	27,50
Анте-перинатальна патологія	17	21,25
Інфекційно-алергічні захворювання головного мозку	14	17,50
Судинні ураження головного мозку	9	11,25
Поєднання кількох чинників	6	7,50
Невстановлені	5	6,25
Інші	7	8,75

Відомо, що епілепсія частіше виникає в осіб чоловічої статі, ніж у жінок. Це пояснюється в основному більшою схильністю чоловіків до травматизму: у зв'язку з великою масою тіла матері під час пологів, вибором професій із травматичним ризиком, армійською службою, а також роллю тестостерону, який стимулює агресивну поведінку. До факторів, що спричиняють розвиток епілепсії у чоловіків, відносять також інтоксикацію (алкоголь), інфекції, порушення мозкового кровообігу, анте-перинатальну патологію, наявність новоутворень тощо. За результатами нашого аналізу у 27,5 % випадків епілепсія у пацієнтів виникла через ЧМТ; у 17,5 % — після інфекційно-алергічних захворювань; в 11,25 % — через порушення мозкового кровообігу; у 7,5 % — внаслідок дії кількох факторів. В обстежених пацієнтів спостерігалися часті фокальні напади або поєднання вторинно-

Список літератури

1. Епілепсія. Основні факти. Всесвітня організація охорони здоров'я. URL: <https://www.who.int>
2. Епілепсія. Міжнародна протиепілептична ліга. URL: <http://www.ilae.org>
3. Що треба знати про епілепсію. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua>
4. Panayiotopolus C. P. A clinical guide to epileptic syn-

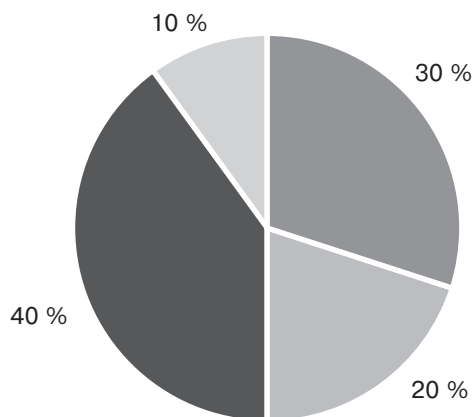


Рис. 2. Розподіл пацієнтів залежно від форми епілепсії: ■ — фокальна; ■ — генералізована; ■ — комбінована (генералізована і фокальна); ■ — невстановлена

генералізованих моторних із фокальними — 42 (52,5 %) особи.

Таким чином, у ході дослідження шляхом проспективного і ретроспективного аналізу було визначено клінічні особливості перебігу епілепсії у чоловіків молодого віку. Розглянуто етіологічні фактори, форми епілепсії, типи нападів, їх частоту.

Установлено, що в обстеженого контингенту пацієнтів переважали поєднані вторинногенералізовані та фокальні напади. Зазвичай часті напади превалювали у хворих, які почали пізно лікуватися або нерегулярно приймали АЕП.

У пацієнтів епілептичні напади розвинулися здебільшого після ЧМТ, а також внаслідок антеперинатальної патології.

Основний висновок полягає в тому, що обстеженим чоловікам молодого віку необхідно ранне коректне і тривале лікування епілепсії у зв'язку з інвалідизуючим впливом захворювання.

dromes and their treatment. 2nd ed. Springer, 2007. 578 p.

5. A practical clinical definition of epilepsy / R. S. Fisher et al. *Epilepsia*. 2014. Vol. 44, № 4. P. 475–482.
6. Voitiuk A. A. Epilepsy: age and gender aspects. *Archives in Neurology and Neuroscience*. 2019. № 3 (4).

Надійшла 30.11.2021

ОЦІНКА ЗМІН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СІТКІВКИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ РЕТИНОПАТІЮ ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Проф. І. А. СОБОЛЄВА

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Досліджено ефективність застосування антиоксидантної терапії у хворих із діабетичною ретинопатією на основі вивчення функціонального стану сітчастої оболонки ока. Препарат «ВізілоТон Комплекс» завдяки вираженим антиоксидантним властивостям, метаболічній дії зміцнює капіляри ока й може призначатися пацієнтам для підвищення зорових функцій та стабілізації процесу.

Ключові слова: діабетична ретинопатія, сітківка, антиоксидантна терапія, «ВізілоТон Комплекс».

EVALUATION OF CHANGES IN RETINA FUNCTIONS FOR PATIENTS WITH DIABETIC RETINOPATHY AFTER ANTIOXIDANT THERAPY USE

I. A. SOBOLEVA

Based on examining the retina functional state the effectiveness of antioxidant therapy in the patients with diabetic retinopathy has been studied. The “Visiloton Complex” drug due to its pronounced antioxidant properties, metabolic action strengthens the capillaries of the eye and can be prescribed to the patients for improving the visual function and stabilizing the process.

Key words: diabetic retinopathy, retina, antioxidant therapy, “Visiloton Complex”.

Цукровий діабет та його ускладнення зараз є однією з найважливіших медико-соціальних та економічних проблем. Такий важкий офтальмологічний прояв захворювання, як діабетична ретинопатія (ДР), поступово виходить на перше місце за інвалідністю та сліпотю серед осіб працездатного віку [1, 2]. У хворих на цукровий діабет 2-го типу ДР розвивається в середньому через 3–5 років після встановлення діагнозу, а через 15–20 років 2 % пацієнтів стають сліпими [2, 3].

ДР — це мікроангіопатія з первинним ураженням прекапілярних артеріол та капілярів. Із розвитком процесу капіляри втрачають перичити, при цьому потовщується базальна мембрана та порушується перфузія. Все це призводить до веностазу, змін реології крові, посилення гіпоксії, збільшення проникності судинної стінки, набряку й розвитку фібропроліферативного процесу, в тому числі й до ДР. Велику роль відіграє окислювальний стрес, який є наслідком неферментного глікування білків, активації поліолового шляху та протеїнкінази [2–5]. Для цих процесів характерне підвищення утворення вільних радикалів та зниження факторів антиоксидантного захисту, що провокує гіпоксію сітківки, викид ростових факторів та призводить до патологічного ангиогенезу. Сітчаста оболонка має свою антиоксидантну систему, яка включає кілька груп речовин: неферментну — вітаміни А, С, Е; ферментну — супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонредуктаза, глутатіонпероксидаза; мікроелементи — мідь, цинк, марганець, селен; кофак-

тори — фолієва кислота, вітаміни групи В [4]. За даними літератури відомо, що концентрації лютеїну, зеаксантину, вітамінів С та Е у сироватці крові пацієнтів із ДР достовірно нижчі, ніж у здорових людей [6, 7].

Медикаментозна терапія ДР багато в чому залежить від форми та стадії патологічного процесу. Одним із напрямів лікування є пошук препаратів, які сприяли б відновленню та збереженню регуляторних механізмів міжклітинної взаємодії, що зумовлює актуальність нашого дослідження. До групи таких препаратів належить «ВізілоТон Комплекс», який поєднує в собі три категорії поживних речовин: каротиноїди (зеаксантин та лютеїн), омега-3-поліненасичені жирні кислоти, вітаміни Е, С та мікроелементи (цинк, мідь). Вміст лютеїну, зеаксантину, вітамінів Е, С у препараті «ВізілоТон Комплекс» відповідає оптимальним ефективним дозам для боротьби з вільними радикалами та окиснювальним стресом, що підтверджено результатами клінічних досліджень. Ураховуючи цю властивість препарату, його призначення для лікування хворих із ДР, у яких ураження відбувається на рівні сітчастої оболонки ока, визнається перспективним.

Мета дослідження — оцінити ефективність застосування препарату «ВізілоТон Комплекс» у пацієнтів із ДР на основі вивчення функціонального стану сітчастої оболонки ока.

Під нашим спостереженням перебувало 70 пацієнтів із I та II стадіями цукрового діабету 2-го

Таблиця 1

**Показники світлочутливості сітківки
у пацієнтів із діабетичною ретинопатією
на тлі застосування препарату
«ВізілоТон Комплекс», %**

Світлочутливість	Перша група, <i>n</i> = 45	Друга група, <i>n</i> = 25
Збільшена	80,3*	34,4
Знижена	5,2	43,8
Без змін	14,5	21,9

* $p > 0,05$.

Таблиця 2

**Динаміка сумарного поля зору у пацієнтів із
діабетичною ретинопатією після застосування
препарату «ВізілоТон Комплекс»**

Група	Сумарне поле зору		
	до лікування	через 3 міс.	через 6 міс.
Перша	505,48±2,58	516,48±3,56*	545,34±3,06**
Друга	509,84±3,38	505,21±2,81*	490,42±3,12*

* $p > 0,05$, ** $p < 0,05$ – значущість відмінностей показників до та після застосування препарату «ВізілоТон Комплекс». Те саме в табл. 3.

Таблиця 3

**Динаміка товщини сітківки у пацієнтів із
діабетичною ретинопатією після застосування
препарату «ВізілоТон Комплекс»**

Група	Товщина сітківки	
	до лікування	через 6 міс.
Перша	289,45±2,58	258,48±3,56*
Друга	286,84±3,38	288,21±2,81**

на виявилася достовірно більшою, ніж у здорових людей, – 250,48. Порівняльний аналіз за даними ОКТ свідчив, що товщина сітківки зменшилася у семи з дев'яти зонах, включаючи центральну ямку, у пацієнтів лише першої групи, які приймали «ВізілоТон Комплекс», що привело до покращення центрального зору (табл. 3).

У хворих першої групи на тлі використання препарату «ВізілоТон Комплекс» через 6 міс. спостерігалось зменшення товщини сітківки від 289,45±2,58 до 258,48±3,56 ($p < 0,05$). У пацієнтів другої групи виявлено позитивні тенденції зменшення макулярного набряку, проте різниця показників до та після лікування не була достовірною.

«ВізілоТон Комплекс» усіма хворими переносився добре, алергічних реакцій в жодному випадку не зазначено.

За результатами проведеного дослідження зроблено такі висновки.

Препарат «ВізілоТон Комплекс» достатньо ефективний, він чинить тканинносцифічну дію на клітини сітківки ока, покращує їх трофіку,

типу та ДР. Рівень глюкози натщесерце в середньому становив 6,8±0,2 ммоль/л, глікованого гемоглобіну (HbA) – 7,3±0,2 %. У всіх обстежених було виявлено ДР, тяжкість якої оцінювалася за класифікацією E. Kohner та M. Porta (непроліферативна ДР – НДР).

Хворих було умовно розподілено на дві групи. Пацієнти першої групи ($n = 45$) на тлі загальної терапії приймали «ВізілоТон Комплекс» протягом 6 міс, хворим другої групи ($n = 25$) цей препарат не призначався.

Усіх хворих було обстежено за допомогою візометрії, офтальмоскопії, біомікроскопії, автоматичної статичної периметрії – Humphrey Field Analyzer – II 750 (Humphrey – Zeiss, США). Дослідження сітківки ока було виконано з використанням оптичної когерентної томографії (ОКТ) на апараті Stratus OCT 3000 фірми Carl Zeiss Meditec AG (Німеччина), що дало змогу кількісно оцінити її структуру.

Для статичної обробки застосовували SPSS 11.0 для Windows. Дані аналізували за допомогою *t*-тесту для незалежних вибірок (тест Стьюдента), однофакторного дисперсійного аналізу з повторними вимірюваннями тесту χ^2 .

У результаті застосування препарату «ВізілоТон Комплекс» у 29 (64,4 %) хворих першої групи відзначено підвищення гостроти зору від 0,5 до 0,8; у 16 (35,6 %) вона залишилася без змін. У другій групі, де пацієнти не отримували «ВізілоТон Комплекс», покращення гостроти зору не спостерігалось.

Для об'єктивної оцінки функціональної активності сітківки ока хворим проведено статичну периметрію комп'ютера, яка показала динаміку її світлочутливості. У хворих першої групи було відзначено зменшення кількості точок зі зниженою світлочутливістю (табл. 1).

Отже, у хворих, які приймали «ВізілоТон Комплекс», збільшення світлочутливості сітківки спостерігалось майже в 3 рази частіше, ніж в осіб другої групи.

Дослідження сумарного поля зору (СПЗ) до та в різні терміни після лікування проводилося у пацієнтів обох груп. Ураховувалися динаміка СПЗ та розміри скотом під впливом терапії (табл. 2).

Вихідні дані у всіх обстежених пацієнтів були статистично зіставними. До лікування при проведенні периметрії зафіксовано значне звуження меж СПЗ (понад 505) у пацієнтів обох груп. Було відзначено метаморфозії, центральні та парацентральні відносні скотоми.

У пацієнтів другої групи протягом пів року динаміка СПЗ знижувалася. У хворих першої групи статистично достовірно розширення меж поля зору спостерігалось лише після 6 міс. застосування препарату.

Для об'єктивної оцінки впливу лікування на стан сітчастої оболонки хворих ми скористалися ОКТ. Дослідження сітківки пацієнтів першої та другої груп до лікування показали, що її товщи-

сприяє нормалізації функціональних змін, а також позитивно впливає на клітини нейроепітелію, що підтверджується ОКТ, яка вказує на зменшення товщини сітківки хворих. Препарат сприяє достовірному підвищенню показника світлочутливості у пацієнтів із НДР. Завдяки вираженим антиоксидантним властивостям та метаболічній дії він

зміцнює капіляри ока і може призначатися хворим із ДР для підвищення зорових функцій та стабілізації процесу.

«ВізілоТон Комплекс» сприяє відновленню активності сітківки за рахунок тканинної дії, що вказує на перспективність його застосування в лікуванні ДР.

Список літератури

1. *Пасечникова Н. В.* Лазерное лечение при патологии глазного дна. К.: Наукова думка, 2007. С. 18–38.
2. *Диабетическая ретинопатия / С. А. Рыков и др.* К., 2013. 311 с.
3. *Diabetic Retinopathy / ed. G. E. Lang.* Developments in ophthalmology. Basel: Karger, 2007. 179 p.
4. *Сидорова М. В.* Діабетична ретинопатія. Патогенез, клініка, лікування. К., 2006. 155 с.
5. *Diabetic retinopathy / ed. by Elia J. Duh.* Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC, 2008. 500 p.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs – an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 2018. Vol. 98. P. 786–806. doi: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(13\)38012-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(13)38012-9)
7. Age-Related Eye Diseases Study Research Group. A randomized, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2018. Vol. 13, № 8. P. 132–135.

Надійшла 09.12.2021

ДІАБЕТИЧНИЙ МАКУЛЯРНИЙ НАБРЯК: ЗОРОВІ ВИКЛИКАНІ ПОТЕНЦІАЛИ В ОЦІНЦІ АКТИВНОСТІ ПІДКОРКОВИХ СТРУКТУР І ПЕРВИННИХ ЗОРОВИХ ЗОН ПАЦІЄНТІВ

В. О. ДРОЗДОВ

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Вивчено роль зорових викликаних потенціалів в оцінці активності підкоркових структур і первинних зорових зон пацієнтів із діабетичним макулярним набряком. Визначено, що оцінювання клінічного стану пацієнтів із діабетичним макулярним набряком із включенням даних викликової кіркової активності дає змогу визначити особливості нейронального дефіциту при цукровому діабеті 2-го типу з непроліферативною діабетичною ретинопатією.

Ключові слова: *діабетичний макулярний набряк, зорові викликані потенціали, діагностика.*

DIABETIC MACULAR EDEMA: VISUAL EVOKED POTENTIALS IN ASSESSING THE ACTIVITY OF SUBCORTICAL STRUCTURES AND PRIMARY VISUAL AREAS OF PATIENTS

V. O. DROZDOV

The role of visual evoked potentials when evaluating the activity of subcortical structures and primary visual zones of the patients with diabetic macular edema has been studied. It was determined that the assessment of clinical state of the patients suffered from diabetic macular edema jointly with the inclusion of data on induced cortical activity allowed to determine the features of neuronal deficiency in type 2 *Diabetes mellitus* with non-proliferative diabetic retinopathy.

Key words: *diabetic macular edema, visual evoked potentials, diagnosis.*

Цукровий діабет (ЦД) — захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, що розвинулося в результаті порушення секреції інсуліну, або його дії, або обох цих факторів. У пацієнтів, які тривало хворіють на ЦД чи мають неконтрольовану гіперглікемію, каскад судинних патологічних змін призводить до широкого спектра мікро- та макросудинних ускладнень, включаючи цереброваскулярні захворювання, захворювання коронарних артерій, діабетичну нефропатію, діабетичну нейропатію, діабетичну ретинопатію (ДР) та діабетичний макулярний набряк (ДМН) [1, 2].

Первинна діагностика ДМН базується на візуалізації ділянки макули, виявленні ексудату й кістозних змін за допомогою біомікроскопії з використанням щільної лампи [3]. Проте біомікроскопія і стереофотографія мають низьку чутливість для діагностики ранніх змін при ДМН [4]. Флуоресцентна ангіографія — якісний метод визначення активного капілярного витoku, але отримані результати не корелюють із клінічною тяжкістю змін [5]. На думку G. Tan et al. [6], флуоресцентну ангіографію необхідно використовувати у випадках, коли планується лікування лазером або для виключення макулярної та/або периферичної ішемії сітківки. Оптична когерентна томографія (ОКТ) як метод діагностики морфологічної структури сітківки дає змогу з високою точністю діагностувати ДМН, кількісно оцінювати

його вираженість та спостерігати в динаміці [7, 8]. ОКТ забезпечує візуалізацію сітківки з високою роздільною здатністю, а також використовується під час оцінювання змін сітківки чи набряку, дає можливість визначити мікроанатомічні особливості ДМН, наявність/відсутність інтра- і субретинальної рідини, субклінічного набряку/потовщення макули, втрату різних шарів сітківки (фоторецептори, шар нервових волокон) [8]. D. Browning, M. Stewart, Ch. Lee [9] вважають, що ОКТ є найкращим методом діагностики клінічно значущого набряку, оцінки ступеня тяжкості ДМН, складання плану лікування й подальшого спостереження за його результатами. ОКТ-ангіографія забезпечує візуалізацію кровотоку в капілярному шарі сітківки. Як вказує А. Хиць [7], у пацієнтів із ДМН виявляють порушення щільності капілярного потоку, мікроаневризми глибокого капілярного шару. Проте кожний із наведених методів має свої недоліки, й виникає питання застосування інших методів діагностики та оцінювання їх точності при ДМН, зокрема зорових викликаних потенціалів (ЗВП).

Мета нашої роботи — визначити роль ЗВП в оцінці активності підкоркових структур і первинних зорових зон пацієнтів із ДМН.

Відкрите контрольоване дослідження, що проводилося на базі кафедри офтальмології Дніпровського державного медичного університету, після отримання інформованої згоди охоплювало

91 хворого на ЦД 2-го типу з непроліферативною ДР (НДР) та ДМН. Діагноз ЦД установлювали відповідно до рекомендацій Асоціації ендокринологів України та European Society of Endocrinology. Пацієнти із ЦД 2-го типу обстежувалися й лікувалися відповідно до наказу МОЗ України від 21 грудня 2012 р. № 1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу» [10]. Діагностика ДР і надання медичної допомоги хворим відповідають додатку до наказу МОЗ України від 22 травня 2009 р. № 356 «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією» [11].

Критеріями включення були встановлений діагноз ЦД 2-го типу середньої тяжкості у стадії субкомпенсації, наявність НДР, відсутність катаракти та прозорість інших оптичних середовищ ока, інших захворювань сітківки чи зорового нерва; критеріями виключення — перехід ЦД у тяжкий ступінь або стадію декомпенсації, поява проліферативної ДР, катаракти або помутніння оптичних середовищ ока, наявність інших захворювань сітківки чи зорового нерва. Всі хворі не мали супровідної очної патології, окрім ДМН за НДР.

Середніми величинами в обстежених хворих були: вік пацієнтів — $63,75 \pm 0,84$ року; тривалість ЦД 2-го типу — $12,84 \pm 0,63$ року; індекс Кетле — $28,38 \pm 0,37$; систолічний артеріальний тиск — $137,99 \pm 1,23$ мм рт. ст., діастолічний — $84,62 \pm 0,87$ мм рт. ст.

Усі хворі отримували інформацію для пацієнтів і підписували Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення (форма № 003-6/о) й Інформовану добровільну згоду пацієнта на обробку персональних даних згідно з наказом МОЗ України від 14 лютого 2012 р. № 110 [12]. Протокол дослідження було складено відповідно до Хельсінкської декларації [13].

Пацієнтам було проведено такі офтальмологічні дослідження: візіометрію, рефрактокератометрію, вимірювання очного тиску, біомікроскопію та офтальмоскопію, комп'ютерну периметрію (за допомогою комп'ютерного периметра Humphrey Field Analyzer II (Carl Zeiss Meditec, США) з програмою Humphrey 10-2 threshold visual field testing), ОКТ [4], електроенцефалографію з визначенням ЗВП (на базі 20-канального електроенцефалографа виробництва Medic — ХАІ (Україна)). Реєстрацію ЗВП проведено на серію фотоімпульсів із періодом стимуляції 1000 мс, кількість усереднень — 100 [4, 14].

Статистичний опис показників дослідження проводили методами первинного статистичного аналізу [15]. За їх допомогою визначали середнє арифметичне (M) та похибку середнього арифметичного (m) показників, а також досліджували розподіл показників на нормальність за критерієм Колмогорова — Смирнова. Було встановлено, що на рівні значущості 0,05 розподіл більшості показників відмінний від нормального. Проаналізовано

розподіл за кожним дослідженим критерієм. Для оцінки розбіжностей вибірових сукупностей, що мали нормальний розподіл, використовували t -тест Стьюдента. Для сукупностей, розподіл яких відрізнявся від нормального, було використано U -тест за методом Манна — Вітні.

Наявність взаємозв'язків між показниками шукали за допомогою кореляційного аналізу [15]. Як оцінку міри залежності між двома показниками використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена, вибір якого був обумовлений відсутністю нормального розподілу для більшості показників. Коефіцієнт кореляції Спірмена вважали значущим і відповідно робили висновок про наявність залежності між показниками, якщо p -значення не перевищувало 0,05.

У всіх обстежених максимальна коригована гострота зору (ГЗ) становила $0,19 \pm 0,001$. ГЗ 0,1–0,2 спостерігалася у 52,74 %, 0,2–0,3 — у 47,26 % пацієнтів, причиною значного зниження зору у хворих був ДМН. Офтальмоскопічна картина характеризувалася наявністю мікрогеморагій, твердих та одиночних м'яких ексудатів, поодиноких чіткоподібних вен, одиночних судинних венозних петель за ходом вен, звивистістю артерій.

Як наголошують G. Tan et al. [6], ДМН — це скупчення рідини в центральній зоні сітківки, нерозривно пов'язане з надмірною проникливістю судинної стінки. При ДМН порушується центральна ГЗ, зображення стає розмитим та викривленим. ДМН є найчастішою причиною втрати зору в пацієнтів із ЦД та суттєво зростає зі збільшенням тривалості діабету [2]. Макулярний набряк може бути фокальним (локальним), що розвивається внаслідок локальної дифузії з мікроаневризмом або змінених судин, та дифузним, що виникає в результаті гіперпроникності всієї перимакулярної капілярної мережі [2, 6]. Дифузний набряк при тривалому перебігу призводить до кістозних змін сітківки з формуванням прозорих мікрокіст, що супроводжується більш вираженим зниженням ГЗ і зумовлює ускладнення, включно з дистрофією пігментного епітелію [3, 5, 6, 16].

Максимальна коригована ГЗ пацієнтів асоційована з віком, тривалістю ЦД 2-го типу, світлочутливістю сітківки, товщиною центральної зони сітківки, товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки, верхньої й нижньої гемісфер, скроневої, верхньої, носової, нижньої частин; з перифовеальними зонами сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, скроневої, носової, нижньої частин об'ємами центральної зони сітківки, макулярної частини діаметром 1, 3 та 6 мм.

J. Li et al. [1] у своїх дослідженнях зазначають, що пацієнти з ДР були старшими за віком, чоловіками, мали артеріальну гіпертензію і високий індекс маси тіла, порушення метаболізму та більшу тривалість ЦД. Вищий внутрішньоочний тиск, рівень глюкози в крові натще, загальний холестерин і тригліцериди у сироватці крові, глікований

гемоглобін, а також асиметрія диска, включаючи співвідношення «чашка – диск», пов'язані з ДР [1].

У нашому дослідженні за даними біомікроскопії, а саме – офтальмоскопії, у всіх пацієнтів спостерігалися діабетична макулопатія (100,0 %), мікроаневризми (у 29,7 % осіб – 1–2 і у 70,3 % – 3–5 у полі зору), мікрогеморагії (у 29,7 % хворих – 1–2 і у 70,3 % – 3–5 у полі зору), тверді чи м'які ексудати (у 24,2 % обстежених – 1 і у 70,3 % – 2–7 у полі зору). В обстежених хворих виявлялися преретинальні геморагії, що проривали внутрішню граничну мембрану. Множинні мікрогеморагії свідчили про ураження глибоких шарів сітківки. Вени сітківки були значно розширені, звивисті, переповнені кров'ю, артеріоли звужені; межі зорового нерва були не змінені та відповідали правилу «I-S-N-T», фізіологічна екскавація теж була без змін, як і периферична частина сітківки. Все це збігається з даними багатьох досліджень [17, 18].

Світлочутливість сітківки хворих корелює з віком, тривалістю ЦД 2-го типу, ГЗ; з товщиною центральної зони сітківки, товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, скроневої, верхньої, носової, нижньої частин; перифовеальних зон сітківки, верхньої та нижньої гемісфер, скроневої, носової, верхньої, нижньої частин; з об'ємами центральної зони сітківки, макулярної частини діаметром 1, 3 та 6 мм.

У пацієнтів із ЦД 2-го типу і НДР макулярний набряк на ОКТ характеризувався дифузним потовщенням сітківки у макулярній ділянці. У хворих діагностовано суттєві зміни товщини та об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки: товщин і об'єму парафовеальних зон сітківки і скроневої частини, верхньої гемісфери (табл. 1). На думку багатьох вчених, ряд біомаркерів має прогностичну значущість при ДМН: площа фовеальної аваскулярної зони (ФАЗ); нерівності контуру ФАЗ; звивистість судин, середній калібр судин; щільність судин [19]. Критеріями клінічно значущого макулярного набряку вважають: потовщення сітківки в межах до 500 мкм (1/3 диска зорового нерва) від анатомічного центру макули; формування «твердих» ексудатів у ділянці макули або в межах 500 мкм від її центру в поєднанні з макулярним набряком; наявність потовщення сітківки площею, яка дорівнює площі диска зорового нерва, в зоні 500–1500 мкм від анатомічного центру макули [20, 21]. Деякі дослідники вважають, що визначення біомаркерів є важливим компонентом при менеджменті пацієнтів із ДМН і є корисними під час визначення стратегій лікування [2, 5, 8].

Показники ЗВП аналізували за тимчасовими значеннями латентних періодів (ЛП) та амплітудним рівнем (А) компонентів ЗВП – P0, N0, P1, N2, P2, N3, P3, N4, P4 (табл. 2) [14].

Ранні відгуки нервової системи (P0–N0 і P1–N1), що відповідають латентним періодам (20–140 мс ЗВП), свідчать про активність первинних зорових центрів, первинний відгук кори головного мозку на аферентну активацію та початкові ста-

дії включення модально-неспецифічних структур мозку у відповідь [14]. На думку О. В. Погорелова [14], показники ЗВП, які достовірно корелюють зі станом хворих або їхніми клініко-функціональними особливостями, можна вважати діагностичними критеріями, що відповідають нейрональним процесам у патогенезі НДР.

Амплітуда P0–N0 корелювала з товщинами та об'ємом парафовеальної зони верхньої гемісфери, об'ємом перифовеальної зони носової частини, з амплітудами P1–N1, N1–P2, P2–N2, N2–P3, P3–N3, P0–N0–2 та латентностями P1, N1, P2, N2, P3, N3.

Амплітуда P1–N1 асоційована з тривалістю ЦД 2-го типу, товщинами парафовеальних зон сітківки, верхньої і носової частин; з товщинами та об'ємами парафовеальних зон сітківки верхньої гемісфери, носової частини, центральної зони сітківки, з об'ємами перифовеальних зон верхньої гемісфери, скроневої частини, сітківки макулярної зони діаметром 1 мм, з амплітудами P0–N0, N1–P2, P2–N2, N2–P3, P3–N3, P0–N0–2 та латентностями P1, N1, P2, N2, P3, N3.

Як наголошує О. В. Погорелов, компоненти проміжної фази (P2–N2) можуть являти собою потенціал, який є наслідком активації та включення в обробку зорової інформації первинних асоціативних зон головного мозку, у зв'язку з чим активуються ретикулярні та лімбіко-ретикулярні зони, пов'язані механізми розвитку нейронального збудження.

Амплітуда N1–P2 асоційована з тривалістю ЦД 2-го типу, з товщиною парафовеальної зони верхньої частини, товщинами та об'ємом парафовеальних центральної зони сітківки, зон верхньої гемісфери, носової частини, об'ємами перифовеальної зони скроневої частини, сітківки макулярної зони діаметром 1 мм, з амплітудами P0–N0, P1–N1, P2–N2, N2–P3, P3–N3, P0–N0–2 та з латентностями P1, N1, P2, N2, P3, N3.

Амплітуда P2–N2 пов'язана з тривалістю ЦД 2-го типу, товщиною центральної зони сітківки, товщиною та об'ємом парафовеальної зони верхньої гемісфери, об'ємами центральної зони сітківки, перифовеальної зони скроневої частини, сітківки макулярної зони діаметром 1 мм, з амплітудами P0–N0, P1–N1, P2–N2, P3–N3, P0–N0–2 та латентностями P1, N1, P2, N2, P3, N3.

Амплітуда N2–P3 пов'язана з тривалістю ЦД 2-го типу, товщинами та об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальної зони верхньої гемісфери, об'ємами перифовеальної зони носової частини, скроневої частини, сітківки макулярної зони діаметром 1 мм, з амплітудами P0–N0, P1–N1, N1–P2, P2–N2, P3–N3, P0–N0–2 та латентностями P1.

Компоненти P3–N3 обумовлені активністю кори мозку в тісній взаємодії з лімбічними структурами та рекурсією аферентного потоку в асоціативних зонах кори й вертикальними кірково-підкірковими циркуляціями. Враховуючи цю

Показники товщини та об'єму центральної, пара- та перифовеальних зон сітківки у хворих із діабетичним макулярним набряком

Показник	Хворі з ДМН	
	M±m	Me [25; 75]
Центральна зона сітківки (мкм)	564,10±2,58	565 [547; 582]
Парафовеальна зона сітківки (мкм)	470,87±5,47	462 [428,5; 512,5]
Парафовеальна зона, верхня гемісфера (мкм)	473,60±5,95	463 [427,5; 533,5]
Парафовеальна зона, нижня гемісфера (мкм)	461,95±6,24	445 [415,5; 508,5]
Парафовеальна зона, скронева частина (мкм)	478,49±6,49	460 [435; 536]
Парафовеальна зона, верхня частина (мкм)	469,96±6,81	450 [419; 533,5]
Парафовеальна зона, носова частина (мкм)	474,20±6,47	465 [428,5; 517]
Парафовеальна зона, нижня частина (мкм)	460,19±8,09	437 [407; 542]
Перифовеальна зона сітківки (мкм)	380,89±6,71	362 [332,5; 424]
Перифовеальна зона, верхня гемісфера (мкм)	382,11±6,77	371 [335; 433]
Перифовеальна зона, нижня гемісфера (мкм)	379,75±7,24	354 [329,5; 429]
Перифовеальна зона, скронева частина (мкм)	382,68±8,39	361 [330,5; 417,5]
Перифовеальна зона, верхня частина (мкм)	381,07±8,02	370 [324; 443,5]
Перифовеальна зона, носова частина (мкм)	384,77±6,24	373 [339; 410,5]
Перифовеальна зона, нижня частина (мкм)	374,58±8,35	355 [317,5; 421]
Центральна зона сітківки (мм ³)	0,44±0,00	0,443 [0,4305; 0,457]
Парафовеальна зона сітківки (мм ³)	2,96±0,03	2,923 [2,6955; 3,2185]
Парафовеальна зона, верхня гемісфера (мм ³)	1,49±0,02	1,454 [1,3425; 1,6775]
Парафовеальна зона, нижня гемісфера (мм ³)	1,47±0,02	1,407 [1,308; 1,66]
Парафовеальна зона, скронева частина (мм ³)	0,75±0,01	0,723 [0,683; 0,842]
Парафовеальна зона, верхня частина (мм ³)	0,74±0,01	0,707 [0,659; 0,8395]
Парафовеальна зона, носова частина (мм ³)	0,75±0,01	0,73 [0,6735; 0,8125]
Парафовеальна зона, нижня частина (мм ³)	0,73±0,01	0,687 [0,639; 0,858]
Перифовеальна зона сітківки (мм ³)	4,79±0,08	4,545 [4,187; 5,3275]
Перифовеальна зона, верхня гемісфера (мм ³)	2,40±0,04	2,328 [2,1055; 2,715]
Перифовеальна зона, нижня гемісфера (мм ³)	2,38±0,05	2,225 [2,068; 2,6945]
Перифовеальна зона, скронева частина (мм ³)	1,20±0,03	1,133 [1,047; 1,312]
Перифовеальна зона, верхня частина (мм ³)	1,20±0,03	1,162 [1,0185; 1,394]
Перифовеальна зона, носова частина (мм ³)	1,21±0,02	1,173 [1,066; 1,2895]
Перифовеальна зона, нижня частина (мм ³)	1,18±0,03	1,113 [0,998; 1,3215]
Об'єм сітківки макулярної зони діаметром 1 мм (мм ³)	0,44±0,00	0,443 [0,4305; 0,457]
Об'єм сітківки макулярної зони діаметром 3 мм (мм ³)	3,41±0,04	0,457 [3,1295; 3,687]
Об'єм сітківки макулярної зони діаметром 6 мм (мм ³)	8,27±0,12	7,919 [7,3805; 9,159]

нейрофізіологічну природу зорового довголатентного ЗВП, зміни його параметрів можна вважати співставними з суттєвими змінами церебральної нейродинаміки.

Амплітуда P3–N3 пов'язана з тривалістю ЦД 2-го типу, з амплітудами P0–N0, P1–N1, N1–P2, P2–N2, N2–P3, P0–N0–2 та латентностями P1, N1, P2, N2, P3, N3.

Амплітуда P0–N0–2 корелює з тривалістю ЦД 2-го типу, товщиною парафовеальної зони сітківки, товщинами та об'ємами центральної зони сітківки, парафовеальних зон верхньої гемісфери,

скроневої, верхньої, носової частин, амплітудами P0–N0, P1–N1, P3–N3 та латентностями P1, N1, P2, N2, P3, N3.

Встановлено, що найбільш деформованими були компоненти P2–P3, N2–N3, які беруть участь в обробці інформації на рівні первинної і інтегративної кіркової модально-специфічної обробки. Як і в дослідженні В. О. Погорелова [15], проведене оцінювання змін співвідношень амплітудних і часових параметрів ЗВП між комплексами підтвердило, що особливістю викликаної активності в когнітивній фазі відповіді

Таблиця 2

Показники амплітуди та латентності зорових викликаних потенціалів у хворих із діабетичним макулярним набряком

Показник	Хворі з ДМН	
	M±m	Me [25; 75]
P0-N0 (мкВ)	1,93±0,06	1,81 [1,45; 2,485]
P1-N1 (мкВ)	1,80±0,10	2,0 [0,885; 2,575]
N1-P2 (мкВ)	2,04±0,10	2,4 [1,02; 2,98]
P2-N2 (мкВ)	3,88±0,09	3,78 [3,145; 4,45]
N2-P3 (мкВ)	9,31±0,31	9,04 [7,125; 10,475]
P3-N3 (мкВ)	9,59±0,09	9,56 [9,045; 10,335]
P0-N0-2 (мс)	27,80±0,10	27,82 [27,0; 28,625]
P1 (мс)	40,63±0,17	40,63 [39,4; 41,915]
N1 (мс)	93,75±1,14	87,9 [84,5; 105,6]
P2 (мс)	141,43±0,61	141,57 [135,805; 146,335]
N2 (мс)	209,17±0,68	208,12 [205,405; 213,195]
P3 (мс)	272,44±0,82	270,29 [265,84; 280,485]
N3 (мс)	339,62±0,70	340,11 [334,37; 346,08]

є уповільнення процесів обробки інформації кірковими модально-специфічними аналізаторами у фазі розпізнавання й категоризації стимулу (на підставі подовження часу розвитку кіркової відповіді). Результати нашого дослідження підтверджують думку вченого про те, що нейрофізіологічна природа подібних змін полягає у порушеннях медіації кірково-підкіркових функціональних утворень і зниженні властивостей метаболічного, енергетичного потенціалу нейрона внаслідок порушень церебральної гемодинаміки й інших факторів.

Латентність P1 асоційована з фактором ризику (тривалістю ЦД 2-го типу, з товщиною та об'ємом сітківки (товщиною парафовеальної зони нижньої гемісфери, товщинами та об'ємами верхньої та носової частин, з амплітудами P0-N0, P1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3, P3-N3, P0-N0-2 та латентностями N1, P2, N2, P3)).

Латентність N1 поєднана з тривалістю ЦД 2-го типу, товщиною центральної зони сітківки, верхньої частини, товщинами та об'ємами парафовеальної зони верхньої гемісфери, носової частини, перифовеальної зони скроневої частини, з амплітудами P0-N0, P1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3, P3-N3, P0-N0-2 та латентностями N1, P2, N2, P3, N3.

Латентність P2 поєднана з тривалістю ЦД 2-го типу ($r = 0,244$), товщинами центральної зони

сітківки, парафовеальної зони носової частини, об'ємами центральної зони сітківки, об'ємом сітківки макулярної зони діаметром 1 мм, амплітудами P0-N0, P1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3, P3-N3, P0-N0-2 та латентностями P1, N1, N2, P3, N3.

Латентність N2 пов'язана з амплітудами P0-N0, P1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3, P3-N3, P0-N0-2 та латентностями P1, N1, P2, P3, N3.

Латентність P3 корелює з тривалістю ЦД 2-го типу, товщиною парафовеальної зони скроневої частини, товщинами та об'ємами центральної та парафовеальної зон сітківки, верхньої гемісфери, верхньої, носової частин, об'ємами перифовеальної зони скроневої частини, сітківки макулярної зони діаметром 1, 3, 6 мм, з амплітудами електрофізіологічної проєкції зорового шляху P0-N0, P1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3, P3-N3, P0-N0-2 та латентностями P1, N1, P2, N2, N3.

Латентність N3 асоційована з амплітудами P0-N0, P1-N1, N1-P2, P2-N2, N2-P3, P3-N3, P0-N0-2 та латентностями P1, N1, P2, N2, P3.

Таким чином, при ЦД 2-го типу з ДМН виявляються порушення нейродинаміки, особливо в кірковій фазі обробки інформації, деформації відповіді, не пов'язані з наявністю грубих морфологічних осередкових змін. Як і в роботі О. В. Погорелова [15], визначено найбільш виражені зміни параметрів пізніх компонентів ЗВП – P3, N3, P4, N4, що свідчить про зміни складних інтегративних зв'язків ЦНС, залучення лімбічної системи, структур ретикулярної формації при взаємодії з кірковими модально-специфічними аналізаторами.

Результати проведеного раніше аналізу кіркової нейродинаміки свідчать про залежність амплітуди ЗВП й інших клініко-функціональних, психологічних і соціологічних показників, що дає змогу вважати їх одними з основних діагностичних критеріїв відповідності стану викликаного і спонтанної активності. А це, у свою чергу, дає можливість висловити припущення щодо високої чутливості початкових відділів зорового аналізатора до несприятливого стану інтрацеребрального гомеостазу при ДМН, що реагують на його порушення в першу чергу. Зазначені дослідження викликаного активності головного мозку при ЦД з ДНР підтверджують розвиток нейродинамічних порушень складного характеру у цієї категорії хворих.

Таким чином, оцінка клінічного стану пацієнтів із ДМН із включенням даних викликаного кіркової активності дає змогу оцінити особливості нейронального дефіциту при ЦД 2-го типу з ДНР. Можна висловити припущення про те, що існуюча недостатність компенсаторних церебральних механізмів при розвитку цереброваскулярних змін при ЦД з ДНР накопичується з прогресуванням ДР, погіршуючи прогноз. Ймовірно, прогресування ДР може негативно вплинути як на структурну, так і на функціональну організацію великих нейрональних масивів, складних регуляторних систем і аналізаторів. Дослідження викликаного активності

при ДМН є високоінформативним методом, який має використовуватися для оптимізації

діагностики, патогенетичної терапії, контролю лікування й запобігання прогресуванню ДР.

Список літератури

1. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis / J. Li et al. *Eur. J. Epidemiol.* 2020. № 35 (1). P. 11–23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31515657/>
2. Visual Acuity and Foveal Structure in Eyes with Fragmented Foveal Avascular Zones / R. Linderman et al. *Ophthalmol. Retina.* 2020. № 4 (5). P. 535–544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31956075/> doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.11.014>
3. *Suriyasekeran K., Santhanamahalingam S., Duraisamy M.* Algorithms for Diagnosis of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macula Edema. *A Review Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. № 1307. P. 357–373. doi: [10.1007/5584_2020_499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166636/). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32166636/>
4. Офтальмологія. Національне керівництво. Краткое издание / Под ред. С. Э. Аветисова, Е. А. Егорова, Л. К. Мошеговой, В. В. Нероева, Х. П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 740 с.
5. Retinal images benchmark for the detection of diabetic retinopathy and clinically significant macular edema (CSME) / M. Noor-Ul-Huda et al. *Biomed. Tech. (Berl.)*. 2019. № 64 (3). P. 297–307. doi: [10.1515/bmt-2018-0098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055096/). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30055096/>
6. Diabetic macular edema / G. Tan et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. № 5 (2). P. 143–155. doi: [10.1016/S2213-8587\(16\)30052-3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496796/). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27496796/>
7. *Хуць А. Р.* Діабетичний макулярний набряк: менеджмент пацієнтів у світлі сучасних рекомендацій. *Укр. мед. часопис.* 2021. URL: <https://www.umj.com.ua/article/212799/diabetichnij-makulyarnij-nabryak-menedzhment-patsiyentiv-u-svitli-suchasnih-rekomendatsij>
8. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Medical Advisory Secretariat. Ont. Health Technol. Assess Ser.* 2009. № 9 (13). P. 1–22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23074517/>
9. *Browning D., Stewart M., Lee Ch.* Evidence-based management. Diabetic macular edema. *Indian J. of Ophthalmology.* 2018. Vol. 66 (12). P. 1736–1750. doi: [10.4103/ijo.IJO_1240_18](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256891/). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256891/>
10. Наказ МОЗ України від 21 грудня 2012 року № 1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу». URL: <http://mtd.dec.gov.ua>
11. Додаток до наказу МОЗ України від 22 травня 2009 року № 356 «Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією». URL: <http://medstandart.net>
12. Постанова Кабінету Міністрів України від 31 травня 2012 року № 485 «Про внесення змін до Постанови Кабінету Міністрів України від 3 грудня 2009 року № 1317». URL: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1317-2009-%DO%BF%/print>
13. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования. Пересмотр, октябрь 2008. URL: http://www.mniip.org/science/library/Helsinki_declaration.php.
14. *Погорелов В. О.* Клініко-нейрофізіологічні особливості перебігу гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу (діагностика, прогноз): дис. д-ра мед. наук: 14.01.15, 2012. 429 с. URL: <https://docs.google.com/document/d/1MqLaTCTefRXor7Tgl0koaP8Ik2p7ZKZj/edit?rtfpof=true&sd=true>
15. Статистична обробка даних / В. П. Бабак, А. Я. Білецький, О. П. Приставка, П. О. Приставка. К.: МІВВЦ, 2001. 387 с.
16. Delay in seeking medical care after the onset of symptoms in patients with sight-threatening diabetic retinopathy / Y. Wei et al. *J. Int. Med. Res.* 2021. Vol. 49 (5). doi: [10.1177/03000605211013224](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150428/). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8150428/>
17. *Максимчук О. Ю.* Оптична когерентна томографія в діагностиці гострих порушень венозного кровообігу в сітківці і їх ускладнень. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2020. Т. 20, № 4 (72). С. 70–77. doi: [10.31718/2077-1096.20.4.72](https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/issue/view/9). URL: <https://visnyk-umsa.com.ua/index.php/journal/issue/view/9>
18. *Spaide R. F.* Retinal vascular cystoid macular edema: Review and new theory. *Retina.* 2016. № 36 (10). P. 1823–1842. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27328171/> doi: <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001158>
19. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2017. Vol. 128. P. 40–50. doi: [10.1016/j.diabres.2017.03.024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437734/). URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28437734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28437734/)
20. *Ding J., Wong T.* Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr. Diab. Rep.* 2012. Vol. 12 (4). P. 346–354. doi: [10.1007/s11892-012-0283-6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585044/). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22585044/>
21. Diabetic Macular Edema / C. Duphare et al. *StatPearls.* 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119271/>

Надійшла 25.11.2021

ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ У ФОРМУВАННІ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

Проф. Т. В. ПОЧУЄВА¹, Г. А. ФІЛАТОВА¹, доц. І. В. ФІЛАТОВА¹, В. І. ІЄВЛЕВА²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти,

² КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанінова», Україна

Проведено дослідження особливостей клінічного перебігу гострого середнього отиту у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями на тлі гіперглікемії. Установлено перевагу отогенних вторинних менінгітів серед внутрішньочерепних ускладнень гострого середнього отиту. Охарактеризовано розбіжності клінічних даних і лабораторних показників та результатів магнітно-резонансної томографії скроневих кісток й інтраопераційних даних. Виявлено підвищення показників рівня середньодобової глікемії та її коливань, а також вмісту глікозильованого гемоглобіну в усіх хворих.

Ключові слова: гострий середній отит, отогенний менінгіт, гіперглікемія, паратгормон, лейкоцитарні індекси інтоксикації, коливання середньодобової глікемії, магнітно-резонансна томографія скроневих кісток.

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF HYPERGLYCEMIA IN FORMATION OF THE COURSE PECULIARITIES OF ACUTE OTITIS MEDIA AND ITS COMPLICATIONS

T. V. POCHUEVA, G. A. FILATOVA, I.V. FILATOVA, V.I. IEVLEVA

The features of the acute otitis media clinical course in patients with intracranial complications on the background of hyperglycemia were studied. The predominance of otogenic secondary meningitis among intracranial complications of acute otitis media has been established. The discrepancies between clinical data and laboratory parameters as well as the results of magnetic resonance imaging of the temporal bones and intraoperative data have been described. An increase in the level of average daily glycemia and its fluctuations, as well as the content of glycosylated hemoglobin in all patients have been revealed.

Key words: acute otitis media, otogenic meningitis, hyperglycemia, parathyroid hormone, leukocyte intoxication indices, fluctuations in average daily glycemia, magnetic resonance imaging of temporal bones.

Незважаючи на досягнення сучасних медичних технологій, лікування пацієнтів із цілою низкою захворювань не є досконалим. В отоларингології актуальною залишається проблема лікування пацієнтів із гострим середнім отитом (ГСО), питома вага якого становить від 15 до 35 % у структурі захворювань ЛОР-органів і 65–70 % серед захворювань вуха без тенденції до зменшення показників [1–6]. ГСО може бути причиною виникнення небезпечних для життя ускладнень, рівень яких на теперішній час теж залишається високим, сягаючи 15 % із тенденцією до зростання [7–13].

Хоча основні етіопатогенетичні чинники ГСО загалом визначені й активно досліджуються, з'являються публікації про особливості патогенезу і клінічного перебігу захворювань ЛОР-органів на тлі патології різних органів і систем, особливо соматичних та ендокринних хвороб [14–17]. У цьому

сенсі вивчення проявів ГСО і визначення їх особливостей при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД) стає все більш актуальним, що зумовлено поширеністю зазначених нозологій, невпинною тенденцією до зростання кількості хворих на діабет, зокрема 2-го типу, негативним впливом цієї патології на здоров'я та працездатність із підвищенням показників інвалідності та летальності [18–21]. Визнана схильність пацієнтів із ЦД до інфікування, неадекватно швидкого розвитку гнійно-некротичних запалень із загрозливими для життя ускладненнями загострює цю проблему [22–25]. З одного боку, негативні явища соціального і навколишнього середовища знижують реактивність організму людини, змінюють характер метаболічних процесів, що природно впливає на перебіг ГСО, патогенез, і його клінічна картина набуває нових, нетипових рис. З іншого боку, впровадження нових сучасних методів діагностики у практичну діяльність

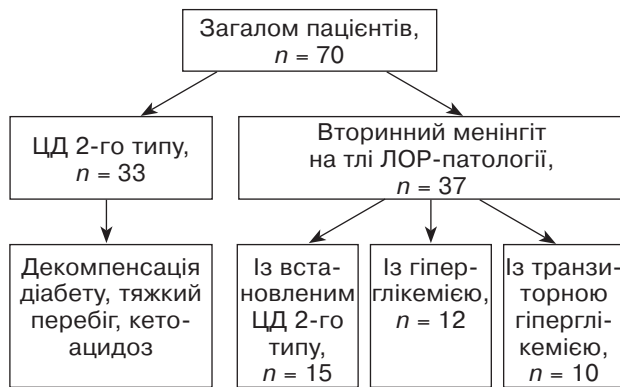


Рис. 1. Схема розподілу пацієнтів із гіперглікемією

викликає необхідність розробки нових підходів до тактики обстеження, лікування і реабілітації хворих, особливо це стосується пацієнтів із ЦД 2-го типу [26, 28].

Мета цього дослідження – встановлення патогенетичного значення та вагомості впливу порушень метаболізму глюкози на особливості перебігу ГСО та його ускладнень у дорослих хворих.

У період 2018–2021 рр. у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) КНП «Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги імені проф. О. І. Мещанінова» перебувало 70 пацієнтів із порушенням метаболізму глюкози на тлі різної патології (рис. 1).

Останніми роками нами було визначено збільшення кількості пацієнтів із гнійними внутрішньочерепними ускладненнями (ВЧУ) ГСО саме на тлі порушення метаболізму глюкози. Загалом виділено дві основні групи дослідження: хворі із ЦД 2-го типу без залучення ЛОР-органів (47,1 %) і пацієнти із ВЧУ запалень ЛОР-органів та тлі гіперглікемії (52,9 %) (рис. 1).

Надходження пацієнтів на лікування протягом 2018–2021 рр. (рис. 2) свідчить про те, що переважну більшість із них госпіталізовано у ВРІТ у 2018 р. з аналогічними тенденціями як за наявності отоларингологічної патології, так і без за-

пального процесу з боку ЛОР-органів. Чоловіків було 18 (25,7 %), жінок 52 (74,3 %) з практично рівним відсотком гендерного розподілу в обох групах (рис. 3).

Під час аналізу вікової структури контингенту обстежених установлено, що визначальну частку пацієнтів із ЦД без ЛОР-патології становили особи віком від 61 до 70 років (45,4 %), тоді як вік переважної більшості хворих із ГСО на тлі гіперглікемії виявився дещо молодшим – від 51 до 60 років (35,1 %) (рис. 4).

Слід зазначити, що наявність ГСО та його наслідків негативно вплинула на показники летальності порівняно з пацієнтами з ЦД 2-го типу без запальної патології ЛОР-органів: 43,2 % і 21,8 % відповідно (рис. 5).

Під час проведення структурного аналізу контингенту хворих із ВЧУ захворювань ЛОР-органів для досягнення мети дослідження за основу було взято клініко-діагностичні особливості гіперглікемії. Так, гіперглікемію виявлено у всіх пацієнтів у таких варіантах: як основний прояв ЦД 2-го типу (випадки ЦД 1-го типу не траплялись), наявність стійкої гіперглікемії без встановленого діагнозу ЦД та стан транзиторної гіперглікемії. На означених засадах усіх пацієнтів, що мали гнійні ВЧУ на тлі ЛОР-патології, було рандомізовано на три групи (рис. 1), які виявились однорідними за віковими та гендерними показниками:

I (n = 15) – пацієнти із встановленим діагнозом ЦД 2-го типу;

II (n = 12) – пацієнти з вираженою гіперглікемією без встановленого попередньо діагнозу ЦД;

III група (n = 10) – хворі з транзиторною гіперглікемією.

На першому етапі було проведено аналіз клінічних показників, об'єктивних даних і результатів інструментального обстеження пацієнтів. Після обстеження провідною ЛОР-патологією при виникненні гнійних ВЧУ серед всіх груп пацієнтів виявився ГСО, питома вага якого становила 81,1 % (13, 12 та 5 хворих у I, II та III групах відповідно), хронічний синусит діагностовано в 16,2 %

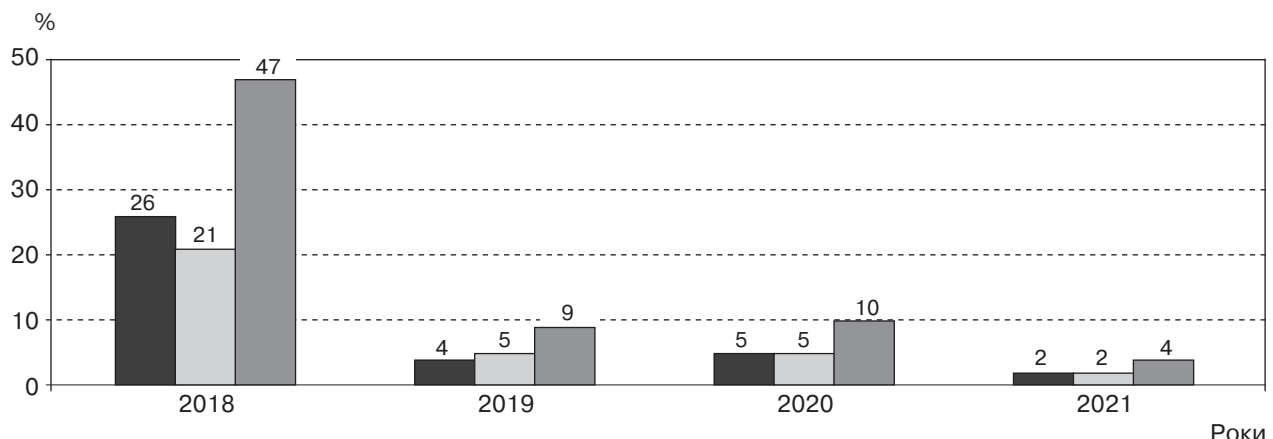


Рис. 2. Розподіл пацієнтів із гіперглікемією на тлі запальної патології: ■ – пацієнти з ЛОР-патологією на тлі гіперглікемії; □ – пацієнти із ЦД 2-го типу; ■ – загалом

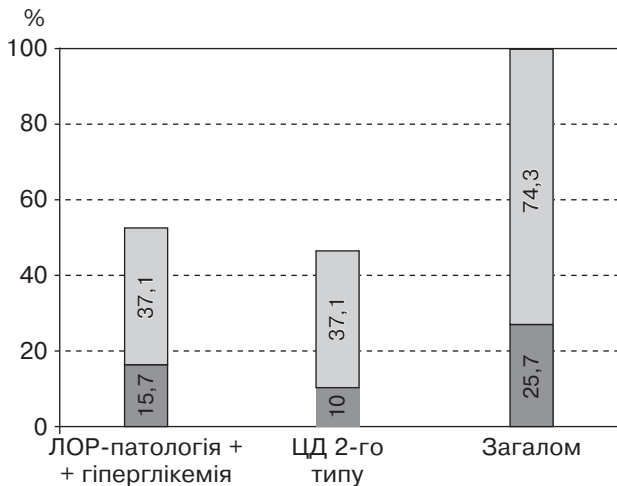


Рис. 3. Гендерний розподіл пацієнтів у досліджених групах: ■ – чоловіки; □ – жінки

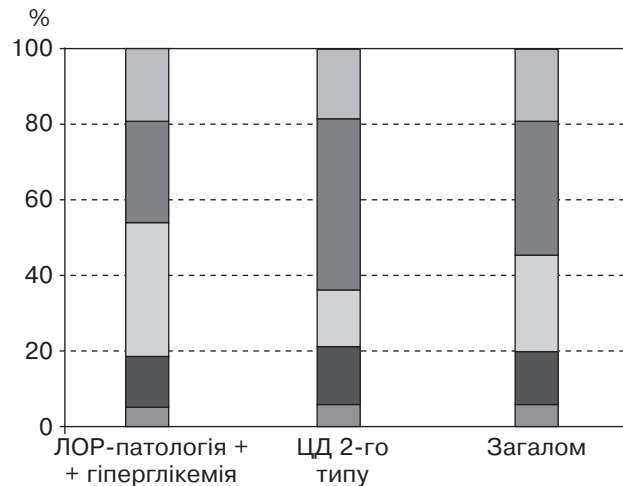


Рис. 4. Аналіз вікової структури пацієнтів у досліджуваних групах: □ – старше 70 років; ■ – 61–70 років; □ – 51–60 років; ■ – 41–50 років; □ – 30–40 років

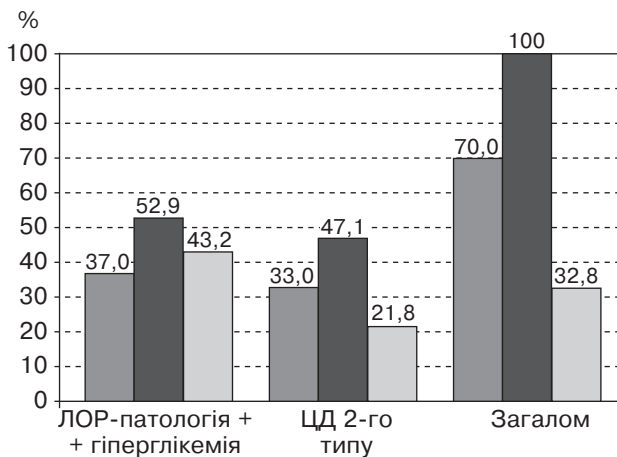


Рис. 5. Показники летальності у хворих із порушенням метаболізму глюкози за наявності та відсутності ЛОР-патології: ■ – кількість пацієнтів із гіперглікемією та ЛОР-патологією; ■ – кількість пацієнтів із ЦД 2-го типу без ЛОР-патології; □ – летальність

випадків (3,1 та 2 пацієнти), двобічний отит визначено у 12 осіб, однобічний – у 18.

У всіх обстежених за клінічними і лабораторними показниками діагностовано вторинний гнійний менінгіт: за етіологією він лише в трьох випадках був риногенним, а у 91,9 % пацієнтів мав отогенний характер. За наявності клінічних та МРТ-ознак синуситу риногенну етіологію було виключено за результатами гайморопункції, під час якої не отримано патологічного вмісту або він був серозним, отже, не було підстав для хірургічної санації пазухи.

У 21,6 % випадків менінгіт ускладнювався вен-трикулітом (4, 3 та 1 пацієнт у I, II, III групах відповідно), енцефалітом – у 10,8 % (1, 2 та 1 пацієнт у I, II, III групах), набряком головного мозку – у 43,2 % (6, 7 та 3 пацієнти), сепсисом – у 10,8 % (по 4 пацієнти в I та II групах), субдуральною емпіємою лобно-скроневої ділянки – у 8,1 % (2 та

1 пацієнти в II і III групах відповідно) та абсцесом скроневої частки мозку (1 пацієнт I групи).

Перебіг основного захворювання у пацієнтів усіх трьох груп відбувався на тлі поліорганної недостатності. Типовими були: ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний кардіосклероз, серцева недостатність II А ст. у 59,5 % хворих, гіпертонічна хвороба II ст. – у 43,2 %, ожиріння III–IV ст. та жировий гепатоз – у 11,0 %, негоспітальна пневмонія – у 18,9 %, цироз печінки у 16,2 %. ЦД 2-го типу відзначався у 15 (40,5 %) пацієнтів, із них у 5 випадках – вперше виявлений. Якщо узагальнити коморбідність, то слід визнати, що у кожного з пацієнтів діагностовано понад шість захворювань зі збільшенням кількості в I та II групах і у померлих порівняно з тими, хто одужав.

Переважно більшість хворих було доставлено машиною швидкої допомоги або з дому у супроводі, або з вулиці, або з інших лікувальних закладів із порушенням свідомості (кома – у 8,1 % випадків, оглушення – глибоке оглушення – сопор – у 32,0 %, збудження – у 8,1 %, загальмованість – у 27,0 %, порушення мовлення – у 8,1 %), тому скарги і анамнез склалися з тих відомостей, які вдавалося з'ясувати в інших осіб. Більшість пацієнтів (64,9 %) мала нетривалий анамнез захворювання – від 1 до 4 дн, тривалість захворювання до 10 днів визначено у 27,0 % пацієнтів і лише 8,1 % із них хворіли понад 10 днів.

Провідними скаргами були головний біль (59,5 % випадків), біль у вусі (43,2 %), зниження слуху (32,4 %). Характерно, що біль у вусі був невираженим і періодичним, зниження слуху – нетривалим, що не спонукало пацієнтів звертатися до отоларинголога. Так, за медичною допомогою напередодні захворювання зверталися лише 7 (18,9 %) пацієнтів (у I групі – 10,8 %, у II – 5,4 %, у III – 2,7 %). Запаморочення, нудота та блювання спостерігалися відповідно у 5,4; 29,7 та 18,9 % пацієнтів у I, II та III групах (рис. 6).

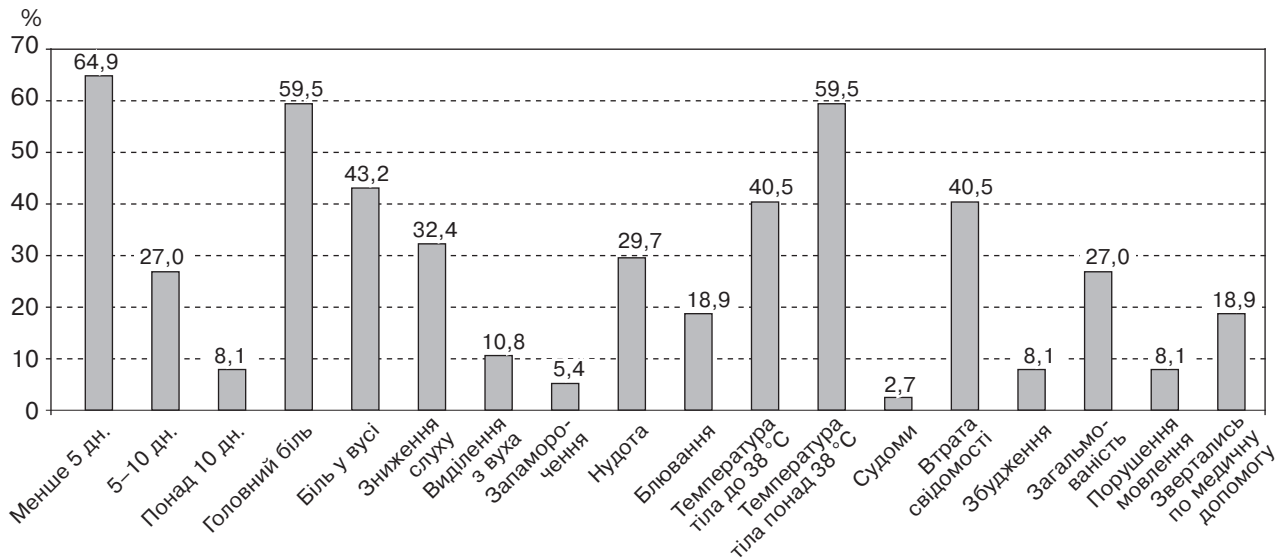


Рис. 6. Особливості анамнезу та типові клінічні прояви ускладненого перебігу гострого середнього отиту на тлі гіперглікемії в обстежених пацієнтів

Типовий «клінічний портрет» пацієнтів, складений зі слів супроводжуючих, виглядав таким чином: захворів (-ла) 1–4 дн тому, коли з'явилися ознаки ГРВІ, заболіла голова, піднявся тиск тощо. За день (1–4 доби) до цього з'явився біль у вусі (неприємні відчуття, зниження слуху, закладеність, свербіж, важкість), піднялася температура до/або вище 38 °С, посилювався головний біль. Сьогодні знайдений (-на) без свідомості (втратив (-ла) свідомість, перестав (-ла) розмовляти, ліг (лягла) спати і не прокидається тощо). В жодному випадку в анамнезі немає епізодів гострого або хронічного середнього отиту.

Майже у всіх пацієнтів 36 (97,3 % осіб) барабанна перетинка була цілою, мутною із наявністю подекуди нечітких пізнавальних контурів (29 (78,4 %)), випнутою в задньо-верхніх відділах (28 (75,7 %) випадків переважно у пацієнтів I (n = 12) та II (n = 12) груп). Розливу гіперемію перетинки виявлено тільки у 9 хворих на тлі ЦД 2-го типу (I група). У 9 (24,3 %) випадках (переважно у пацієнтів III групи) барабанна перетинка виглядала практично незмінною, за винятком відсутності світлового конуса. Тільки в одному випадку при отоскопії визначено перфорацію барабанної перетинки у задньо-верхніх відділах.

Усіх пацієнтів було оглянуто невропатологом і нейрохірургом, діагностовано менінгеальний симптомокомплекс. Показники ліквору після люмбальної пункції підтверджували діагноз гнійного менінгіту за ураженістю і характером цитозу.

Всупереч клінічним та об'єктивним даним у 34 (91,9 %) пацієнтів під час проведення МРТ скроневої кістки виявлено певні зміни в соскоподібному відростку (СВ) (табл. 1): підвищення МР-сигналу з клітин СВ у 35,1 %, підвищення МР-сигналу з клітин СВ та наявність білково-зв'язаної рідини в них — у 51,4 %, набряк слизової оболонки біляносових порожнин (БНП) — у 32,4 %, з наяв-

ністю рідини в них — у 8,1 % випадків. Тотальне заповнення клітин СВ м'якотканним вмістом та білково-зв'язаною рідиною визначалося переважно на тлі ЦД 2-го типу (I група) та у хворих із вираженою гіперглікемією (II група). На тлі транзиторної гіперглікемії (III група) у 90 % пацієнтів відзначалося підвищення МР-сигналу від структур БНП (переважно верхньощелепних та клітин решітчастого лабіринту). Однак невелика кількість спостережень не дає змоги зробити остаточні висновки.

Загалом у пацієнтів із ГСО та гнійними ВЧУ на тлі гіперглікемії відповідно до алгоритму обстеження для визначення тактики лікування було виконано такі маніпуляції: тимпанопункція — у 70,3 % випадків (14, 10 та 2 пацієнти I, II і III груп відповідно), парацентез — у 54,1 % (5, 10 та 5), гайморопункція — у 18,9 % (переважно в III групі). За даними тимпанопункцій отримано: слизові та слизово-гнійні виділення в 10 (27,1 %) випадках, серозні виділення у 5 (13,5 %) пацієнтів, відсутність секрету або кров'яний вміст — у 10 (27,1 %) хворих.

За життєвими показаннями виконано оперативні втручання — антростоїдотомію (антростоїдектомію) у 54,1 % пацієнтів. В тих випадках, коли при попередній тимпанопункції було отримано кров'яний вміст або секрет був відсутнім, планувалася діагностична антростоїдотомія, але за інтраопераційними знахідками та поширенням карієсу обсяг операції був збільшений. Оперативні втручання на БНП було проведено 3 (8,1 %) пацієнтам. Треба відзначити, що санацію запального вогнища у СВ було показано всім пацієнтам I та II груп, але через вкрай тяжкий стан хворих її відтерміновано в одному випадку в I групі та у двох — у II групі. У більшості пацієнтів III групи достатньо було проведення маніпуляцій та консервативного лікування.

Таблиця 1

Дані МРТ-дослідження скроневої кістки та інтраопераційні знахідки у хворих із гнійними внутрішньочерепними ускладненнями гострого середнього отиту на тлі гіперглікемії

Показники	I група		II група		III група	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	абс. ч.	%
<i>Дані магнітно-резонансної томографії</i>						
Підвищення МР-сигналу клітин СВ	4	26,7	3	25,0	6	60,0
Підвищення МР-сигналу від клітин СВ + наявність білково-зв'язаної рідини	8	53,3	9	75,0	2	20,0
Набряк слизової оболонки БНП	3	20,0	3	25,0	6	60,0
Рідина в БНП	1	6,7	—	—	2	20,0
Інші знахідки	3	20,0	—	—	1	10,0
<i>Інтраопераційні знахідки</i>						
Кровонаповнення клітин СВ, карієс кістки	9	60,0	10	83,3	1	10,0
Гнійні виділення	4	26,7	8	66,7	2	20,0
Серозно-кров'янисті виділення	2	13,3	1	8,3	1	10,0
Грануляції в СВ	—	—	5	41,7	—	—
Деструкція клітин СВ	—	—	—	—	—	—
Оголення dura mater	4	26,7	5	41,7	1	10,0
Оголення синуса	1	6,7	2	16,7	—	—
Гній в антрумі	4	26,7	8	66,7	1	10,0
Грануляції в антрумі	5	33,3	6	50,0	1	10,0

Інтраопераційно встановлено кровонаповнення клітин СВ та карієс в 54,1 % випадків, що становило 24,3; 27,0 та 2,7 % випадків відповідно по групах. У 32,4 % пацієнтів розм'якшення кістки комірок або карієс поширювався до dura mater в кутовій зоні та ділянці tegmen antri, що при їх санації призвело до оголення останньої в 27,1 % випадках, а у 8,1 % пацієнтів через каріозний процес у перисинуозних клітинах був оголений сигмоподібний синус. Гнійний вміст в клітинах СВ знайдено тільки у 35,1 % випадків, серозно-кров'яний — у 35,1 %, грануляції в антрумі — у 32,4 %, грануляції у клітинах СВ — у 13,5 % у пацієнтів II групи (табл. 1).

За даними мікробіологічного дослідження ліквору, крові та вмісту середнього вуха під час операції отримано негативний результат (посіви росту мікрофлори не дали) у 24 випадках. Лише в 4 випадках із ліквору висіяно *Str. epidermidis* (3 пацієнти) та *Ps. aeruginosa* (1 пацієнт), а в крові знайдено ДНК пневмокока (1 випадок).

За клінічним дослідженням сечі характерними була наявність білка у 86,5 % пацієнтів, глюкози — у 32,4 %, кетонів тіл — у 89,1 % (переважно у хворих I та II групи).

У клінічному аналізі крові проявами системної запальної реакції виявилися: лейкоцитоз — у 81,1 % хворих (13,12 та 5 випадків у I, II

і III групах відповідно), анеозинофілія — у 62,2 % (9, 7 та 7), виражена лімфопенія — у 86,5 % (13, 10 та 9), моноцитопенія — у 21,6 %, поява метамієлоцитів та мієлоцитів (I та II групи).

На другому етапі дослідження визначали інформативність таких лабораторних показників: тяжкість перебігу інфекції за індексом зсуву лейкоцитів, вираженість ендогенної інтоксикації за лейкоцитарними індексами (ЛІ) Кальф-Каліфа та Островського. З метою виявлення впливу гіперглікемії на особливості перебігу ГСО, розвиток ВЧУ і прогноз захворювання визначали середньодобову глікемію та коливання її показника, рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Крім того, зазначені інтраопераційні знахідки (відсутність деструкції комірок СВ та поширеність пом'якшення кістки та карієсу) настановлюють на думку про зміну якості кістки та її резорбцію. За даними досліджень [29–31] зміни якості кістки та її міцності й щільності притаманні пацієнтам із ЦД 2-го типу. Оскільки одним із визнаних маркерів резорбції кістки є паратгормон [32, 33], ми вважаємо за доцільне проведення дослідження його вмісту в сироватці крові у пацієнтів із ВЧУ ГСО при гіперглікемії. При статистичній обробці критичний рівень значущості дорівнює 0,05.

Установлено, що у всіх хворих визначалась ендогенна інтоксикація високого ступеня, більш

Основні лабораторні показники у пацієнтів із гіперглікемією та достовірність їх змін

Показник	I група	II група	III група	Достовірність
Лі інтоксикації в модифікації В. К. Островського	10,24±2,22	9,77±1,6	5,27±0,6	p* > 0,05 p** < 0,05 p*** < 0,05
Лі інтоксикації Я. Я. Кальф-Каліфа	9,61±1,4	7,19±0,85	4,3±0,46	p* > 0,05 p** < 0,05 p*** < 0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	0,33±0,08	0,5±0,08	0,26±0,08	p* < 0,05 p** > 0,05 p*** < 0,05
Середньодобова глікемія (ммоль/л)	11,89±0,64	9,63±0,43	6,19±0,23	p* < 0,01 p** < 0,001 p*** < 0,001
Коливання глікемії	5,1±0,41	3,85±0,39	2,57±0,38	p* < 0,05 p** < 0,001 p*** < 0,001
Глікозильований гемоглобін (%)	10,87±0,65	10,72±0,74	5,8±0,23	p* > 0,05 p** < 0,01 p*** < 0,001
Паратгормон (пг/л)	54,15±2,2	54,68±3,01	38,52±2,3	p* > 0,05 p** < 0,001 p*** < 0,001

Примітка. p* – різниця між I та II групами; p** – між I і III групами; p*** – між II та III групами пацієнтів.

виражена в I та II групах із статистичною відмінністю між ними та пацієнтами III групи ($p < 0,05$). Статистичної різниці показників тяжкості інтоксикації у пацієнтів за наявності ЦД 2-го типу та на тлі гіперглікемії без діагнозу ЦД не встановлено ($p > 0,05$). При цьому індекс зсуву лейкоцитів як показника вираженості гострої інфекції визначався у межах середнього ступеня тяжкості із статистичною різницею між I та II групами ($p < 0,05$) на користь більш тяжкого перебігу у пацієнтів із гіперглікемією без підтверженого діагнозу ЦД.

Рівень середньодобової глікемії був вищий у пацієнтів на тлі ЦД 2-го типу (11,89±0,54 ммоль/л), ніж у хворих II (9,63±0,43 ммоль/л) та III (6,19±0,23) груп із достовірною різницею між групами ($p^* < 0,01$, $p^{**} < 0,001$, $p^{***} < 0,001$). Показники коливання глікемії мали таку ж тенденцію, що і рівень середньодобової глікемії з найбільшим рівнем в I групі (5,1±0,4 ммоль/л) і найменшим – у III (2,57±0,38 ммоль/л) при $p^* < 0,05$, $p^{**} < 0,001$ та $p^{***} < 0,01$.

Вміст глікозильованого гемоглобіну був підвищений у пацієнтів як за наявності ЦД 2-го типу, так і за відсутності діагностованого до того діабету на тлі гіперглікемії (II група), у хворих III групи він перебував у межах припустимої референтної норми, але за отриманими даними вище за 5,7 %, що може бути визначено як переддіабет [34]. Порівняно з пацієнтами I та II груп у хворих із транзиторною гіперглікемією рівень HbA1c був достовірно нижчим ($p^{**} < 0,01$, $p^{***} < 0,001$).

Показники вмісту паратгормону в сироватці крові у пацієнтів всіх трьох груп перебував у межах

припустимих референтних значень для цієї методики, однак визначалося достовірне підвищення показника у пацієнтів I та II груп порівняно з хворими із транзиторною гіперглікемією ($p^* < 0,01$ та $p^{**} < 0,01$). Рівень паратгормону сироватки крові у пацієнтів із встановленим ЦД 2-го типу та на тлі сталої гіперглікемії був практично однаковим без статистичної різниці (табл. 2).

Таким чином, нами встановлено, що виникнення ГСО, його клінічний перебіг та формування при ньому гнійних ВЧУ на тлі гіперглікемії мають виражені клініко-патогенетичні особливості, що значно відрізняються від типового перебігу і зумовлені, ймовірно, гіперглікемією. Відповідність показників хворих, госпіталізованих до ВРІТ із ЦД 2-го типу без ЛОР-патології та з гіперглікемією у поєднанні з ускладненим перебігом ГСО, свідчить на користь коректності виділення цього контингенту хворих для додаткового обстеження за сформованими групами.

Переважає більшість гнійних ВЧУ ГСО на тлі гіперглікемії має отогенну природу (майже 92,0 %), найбільш часті серед них гнійний менінгіт (100 %), менінгоенцефаліт з набряком головного мозку (40,5 %), що впливає на підвищення показників летальності.

Особливостями перебігу ГСО за наявності ВЧУ на тлі гіперглікемії є значна, дуже виражена розбіжність клініко-анамнестичних, об'єктивних даних і показників інструментальної дослідження. Так, нетривалий анамнез захворювання, неокресленість або відсутність «вушних скарг», нетипова отоскопічна картина (відсутність тотальної гіпере-

мії з випинанням, гноєтечі з пульсуючим рефлексом, а натомість — частіше тільки інфільтрована, мутна барабанна перетинка, в деяких випадках навіть із окресленими контурами) не корелюють із тяжкістю загального стану та змінами у структурах СВ (за даними МРТ), що може свідчити про розвиток на тлі гіперглікемії атипичного первинно-латентного мастоїдиту. Водночас відсутність деструкції клітин СВ при доопераційному інструментальному дослідженні з інтраопераційною наявністю карієсу та кровонаповнення клітин СВ може бути клінічним маркером притаманного гіперглікемії зменшення мінеральної щільності кістки та резорбції, що підтверджується показниками вмісту паратгормону сироватки крові.

Вираженість ендогенної інтоксикації, негативні результати мікробіологічного дослідження крові, ліквору та вмісту середнього вуха при показнику бактеріальної інфекції в межах перебігу середньої тяжкості не виключають думку про «інший», не первинно-бактеріальний патогенетичний механізм розвитку латентного мастоїдиту під впливом гіперглікемії.

Наявність у пацієнтів II групи із вперше виявленою гіперглікемією змін лабораторних показників та даних МРТ-дослідження, аналогічних результатам обстеження хворих I групи із вста-

новленим ЦД 2-го типу, без статистичної різниці свідчить про те, що гіперглікемію у цих хворих не слід вважати гіперглікемією критичних станів, оскільки вона є в цих випадках тривалим попереднім відносно теперішнього захворювання порушенням обміну глюкози. Оскільки за невизначено тривалий період часу вона здатна залучати відмінні від звичайних патогенетичні механізми запалення, як і при ЦД 2-го типу, доцільним є проведення у таких хворих подальшого обстеження для діагностики, корекції гіперглікемії і зумовлених нею патогенетичних механізмів. Про це свідчить і висока питома вага (30,4 %) хворих пацієнтів із вперше виявленою гіперглікемією серед обстеженого контингенту.

Переважає кількість хворих із ГСО та гнійними ВЧУ на тлі гіперглікемії, як і хворих на ЦД 2-го типу без патології ЛОР-органів у ВРІТ, може виявитись певною тенденцією на тлі проведення реформування медичної галузі із перерозподілом повноважень між ланками надання медичної допомоги різних рівнів або проявом циклічності в захворюваності на ЦД 2-го типу. Тому подальші дослідження особливостей перебігу ГСО на тлі гіперглікемії є актуальними і дозволять попередити підвищення кількості випадків ускладненого перебігу ГСО.

Список літератури

1. Запорощенко А. Ю., Рильская О. Г., Кравченко С. В. Тактика лечения больных острым средним отитом в современных условиях. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2013. № 3. С. 101–102.
2. Безега М. І. Етіопатогенетичний підхід до надання допомоги пацієнтам із гострим запаленням структур середнього вуха. *Проблеми екології та медицини.* 2017. Т. 20, № 5–6. С. 3–13.
3. Крюков А. И., Кунельская Н. Л., Гузов А. В. Актуальные вопросы клинической картины и терапии острого гнойного среднего отита. *Медицинский совет.* 2015. № 7. С. 8–11.
4. Кривошолов А. А., Фанта И. В. Острый средний отит: эпидемиология, классификация, этиология и лечение. *Медицинский совет.* 2016. № 4. С. 53–55. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-53-55>.
5. Monasta L., Ronfani L., Marchetti F. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. *PLoS One.* 2012. Vol. 4 (7). e36226. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036226>
6. The diagnosis and management of acute otitis media / A. S. Lieberthal et al. *Pediatrics.* 2013. Vol. 131, № 3. P. 964–999.
7. Почуєва Т. В. Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих з отогенними внутрішньочерепними ускладненнями: дис. д-ра мед. наук: 14.01.19. Харків, 2010. 475 с.
8. Leskinen K., Jero J. Acute complications of otitis media in adults. *Clin. Otolaryngol.* 2005. № 30. P. 511–516. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2005.01085.x>
9. Тимен Г. Э., Безега М. И. Комплексный подход к лечению пациентов с острым средним отитом, осложненным мастоидитом. *Оториноларингология. Восточная Европа.* 2018. Т. 20, № 1. С. 56–65.
10. Янов Ю. К., Кривошолов А. А., Щербук Ю. А. Клинические особенности отогенных внутричерепных осложнений на современном этапе. *Вестн. оториноларингологии.* 2015. № 5. С. 23–29.
11. Безега М. И., Рымар В. В. Этиологический и патогенетический подход к лечению больных острым мастоидитом. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2013. № 6. С. 28–33.
12. Деева Ю. В., Васильев В. М., Науменко О. М. Гострі мастоїдити, сучасні особливості клінічного перебігу та лікування. *Журн. вушних, носових та горлових хвороб.* 2017. № 3. С. 29.
13. Особливості клінічного перебігу і сучасні підходи до диференційованого лікування негнійних внутрішньочерепних ускладнень гострих середніх отитів: метод. рек.; уклад. Г. І. Гарюк, Т. В. Почуєва, І. В. Мороз, О. І. Гетьманцева; Український центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. К., 2013. 34 с.
14. Порушення функції внутрішнього вуха у хворих з автоімунним тиреоїдитом в стадії еутиреозу / О. М. Науменко, Ю. В. Деева, М. В. Тарасенко, Н. М. Кобиляк. *Журн. вушних, носових та горлових хвороб.* 2018. № 1. С. 37–43.
15. Гавриленко Ю. В. Актуальні проблеми сучасної діагностики і лікування хворих на цукровий діабет дітей та дорослих з приводу захворювань ЛОР-

- органів. *Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* 2014. № 3. С. 44–50.
16. Науменко О. М., Деева Ю. В., Тарасенко М. В. Імунологічні аспекти впливу аутоімунного процесу в щитовидній залозі на стан слухової функції осіб, хворих на аутоімунний тиреоїдит в стані еутиреозу. *Журнал вушних, носових та горлових хвороб.* 2019. № 1. С. 77.
 17. Поражения уха при аутоиммунных заболеваниях / О. В. Титаренко, О. А. Титаренко, И. В. Добронравова, В. С. Лисовецкая. *Журн. вушних, носових та горлових хвороб.* 2018. № 5. С. 99.
 18. Asfandiyarova N. S. A review of mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2015. № 18 (4). P. 12–21. doi: <https://doi.org/10.14341/DM6846>
 19. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 / G. Roglic et al. *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28 (9). P. 2130–2135. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.9.2130>
 20. Shestakova M. V. Комментарий эндокринолога к Рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007. *Diabetes mellitus.* 2008. Vol. 11 (1). P. 97–99. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5955>
 21. WHO: Diabetes mortality: age-standardized death rate per 100 000 population 2000–2012. Both sexes, 2012. URL: http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/ncd/mortality/diabetes
 22. Клинико-иммунологическая характеристика течения хронического гнойного верхнечелюстного синусита у больных сахарным диабетом / Н. Н. Попов, Г. И. Гярюк, И. В. Филатова, Е. В. Огневенко. *Международный медицинский журнал.* 2007. № 1. С. 103–107.
 23. Malignant external otitis: factors predicting patient outcomes / S. S. Stern, E. Soudry, Y. Hamzany, B. Nageris. *Am. J. Otolaryngol.* 2016. № 37 (5). P. 425–430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.04.005>
 24. Chin-Hong P. V. Infections in patients with diabetes mellitus: importance of early recognition? Treatment and prevention. *Adv. Stud. Med.* 2006. № 6 (2). P. 71–81.
 25. Biryukova E. V., Gurov A. V., Yushkina M. A. Diabetes mellitus and pyoinflammatory diseases of ENT organs. *Diabetes mellitus.* 2012. № 15 (2). P. 54–59. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5519>
 26. Temporal bone osteomyelitis: the relationship with malignant otitis externa, the diagnostic dilemma, and changing trends / J. C. Chen, C. F. Yeh, A. S. Shiao, T. Y. Tu. *Scientific World J.* 2014. Vol. 591714. URL: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2014/591714/>
 27. Minks D. P. Acute mastoiditis—the role of radiology. *Clinical Radiology.* 2013. Vol. 68 (4). P. 397–405. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.07.019>
 28. Incidental diagnosis of mastoiditis on MRI / S. Polat et al. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2011. Vol. 268 (8). P. 1135–1138. doi: <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1506-1>
 29. Рюаткина Л. А., Ломова А. В., Рюаткин Д. С. Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа. *Фармотека.* 2013. № 5. С. 25–31.
 30. Brandy M. L. Bone health and diabetes. *Medocographia.* 2010. Vol. 32, № 4. P. 364–367.
 31. Yamaguchi T., Sugimoto T. Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus [Review]. *Endocrine J.* 2011. № 58 (8). P. 613–624. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0063>
 32. Effect of metabolic control on parathyroid hormone secretion in diabetic patients / F. J. A. Paula, C. M. M. Lanna, T. Shuhama, M. C. Foss. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001. Vol. 34 (9). P. 1139–1145. doi: <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2001000900006>
 33. Сандерс Л. П. Гиперпаратиреоз // Секреты эндокринологии. 4-е изд., исправ. и дополн.; пер. с англ. М.: Бином, 2010. С. 175–184.
 34. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. *Российский кардиологический журнал.* 2020. № 24 (4). 61 с.

Надійшла 06.12.2021

ДО ПРОБЛЕМИ ПРОФІЛАКТИКИ ПОШИРЕННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 СЕРЕД ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Доц. О. В. БОБРОВА, проф. Н. Г. МІХАНОВСЬКА, канд. мед. наук К. А. КРИВОНОС,
канд. фіз.-мат. наук С. М. ВОРОБІЙОВ

Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна

Розглянуто актуальні проблеми перебігу штаму «Дельта», а також впровадження методів покращення інформованості дітей і підлітків шкільного віку про гігієнічні навички та профілактику захворювання на коронавірусну інфекцію.

Ключові слова: COVID-19, анкета-опитувальник, діти та підлітки, профілактичні заходи.

ABOUT THE PROBLEM OF PREVENTING THE SPREAD OF COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS OF SCHOOL AGE

O. V. BOBROVA, N. G. MIKHANOVSKA, K. A. KRYVONOS, S. M. VOROBYOV

The current problems with the Delta variant, as well as the introduction of the methods to improve the awareness of children and adolescents of school age about hygiene skills and prevention of coronavirus infection have been considered.

Key words: COVID-19, questionnaire, children and adolescents, preventive measures.

Пандемія COVID-19 безпрецедентно вплинула на сучасний світ, усі верстви населення країн, у тому числі дітей та підлітків.

«Якщо щось уб'є більше 10 млн людей протягом наступних кількох десятиліть, найімовірніше, це буде вкрай патогенний вірус, а не війна. Не ракети, а мікроби», – застеріг засновник Microsoft Біл Гейтс на конференції TED у 2015 р. – Одна з причин цього в тому, що ми інвестували величезні кошти в ядерне стримування, але дуже мало інвестували в систему запобігання епідеміям. До наступної епідемії ми не готові», – наголосив Гейтс. За останніми даними Університету Джонса Хопкінса, внаслідок пандемії коронавірусу у світі померло понад 5 млн осіб, майже 250 млн захворіли [1]. Пандемія COVID-19 поставила перед фахівцями охорони здоров'я всього світу важливі завдання, пов'язані зі швидкою діагностикою і наданням медичної допомоги хворим [2, 3]. Найбільш поширеним клінічним проявом нового варіанту коронавірусної інфекції є двобічна пневмонія, у 3–4 % пацієнтів серед загальної кількості хворих реєструється загрозливе для життя ускладнення – гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [2, 3]. На сьогодні близько 95 % випадків COVID-19 в Україні припадає саме на штаму «Дельта», зазначають фахівці, він більш небезпечний і поширюється вдвічі швидше, ніж попередні штами, а пацієнти частіше потребують лікування в палатах інтенсивної терапії. Це стосується людей усіх вікових категорій, в тому числі й дітей [4, 5]. Навесні минулого року різко змінилася клінічна картина захворювання, що, на думку вчених та лікарів, пов'язано зі штамом вірусу SARS-CoV-2

«Дельта» [6, 7]. Основні ознаки відхилення нового штаму від попередніх – вуханського та англійського – полягають в тому, що, по-перше, штаму «Дельта» спричиняє більш швидке ураження легень: хворі від КТ-1 (комп'ютерної томографії) до КТ-4 проходять за лічені дні (якщо їх не лікувати адекватно); по-друге, діагностика хвороби має більш складний характер: якщо в першу хвилю коронавірусної хвороби багато хто з лікарів знали, що закінчення лихоманки в більшості випадків означає, що пацієнт одужує, то зараз дуже часто на тлі помірної температури (наприклад, трохи більшої за 37 °С) відбувається нібито позитивна динаміка лабораторних показників: С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-6 тощо, але у хворого продовжує прогресувати ураження легень, і клінічна картина може погіршуватися з наростанням дихальної недостатності. Зараз лікар може бути відносно спокійним лише в тому випадку, якщо СРБ та інші прозапальні індикатори пацієнта перебувають у межах норми протягом кількох днів; по-третє, напрацьовані в першу та другу хвилі пандемії COVID-19 алгоритми лікування зараз демонструють знижену ефективність; по-четверте, змінилися так звані несприятливі прогностичні симптоми – спостерігається поганий прогноз за високої лихоманки (від 38 °С й вище) протягом двох і більше діб. Зараз провідні фахівці вважають, що будь-яке підвищення температури (навіть до 38 °С) понад три доби є тривожним симптомом погіршення стану пацієнта [8]. Ще одним із таких тривожних симптомів слід вважати значне підвищення рівня СРБ. Будь-які коморбідні захворювання – від гіпертонії до перенесеного ін-

сульту, трансплантації органів — стають факторами несприятливого прогнозу та погіршення стану пацієнта з COVID-19. Задишка, почастішання дихання — це вже пізні симптоми, що свідчать про ураження близько 30 % легень, а також про те, що, найімовірніше, своєчасна госпіталізація пацієнта запізнилася. Хворіють і вмирають, як і раніше, переважно пацієнти літнього віку, але в цю хвилю коронавірусної хвороби з'явилося багато пацієнтів від 18 до 30 років. Серйозною та поширеною проблемою після перенесеного коронавірусу є сплеск автоімунних захворювань. Наприклад, червоної вовчак по суті не дуже відрізняється від COVID-19 за патогенетичними механізмами: така сама атака імунітету проти свого організму, тобто гіперімунна відповідь (ситуація). Останнім часом тривожним чинником є мультисистемний запальний синдром у дітей, який виявляється рецидивними артритами, асцитами, плевритами, що потребує досить потужної імуносупресивної та кортикостероїдної терапії [9, 10].

Ситуація із захворюваністю на COVID-19 серед дітей і підлітків в Україні викликає занепокоєння медиків. Від перших виявлених випадків COVID-19 і дотепер у країні діагностували коронавірус у 152 790 дітей, із них 42 неповнолітні пацієнти померли після зараження [11]. Найбільше підтверджених випадків захворювання дітей і підлітків віком до 18 років від 1 вересня 2021 р. виявили у Київській (2278), Дніпропетровській (1822), Харківській (1594), Чернівецькій (1567) областях та у Києві (1697), найменше — у Кіровоградській (67), Закарпатській (201) і Чернігівській (224).

Порівнюючи захворюваність дитячого населення на COVID-19 в Україні з іншими країнами, слід відзначити, що, наприклад, у США станом на кінець жовтня 2021 р. коронавірусом переохворіли понад 6 млн дітей, що становить 16 % від усіх випадків. Кожен четвертий хворий в США — дитина віком від 0 до 17 років. Внаслідок підвищеного рівня захворюваності дітей у США збільшилася кількість їх госпіталізацій. Залежно від штату показник має різні значення, у деяких регіонах він сягає 2 %. Третина із госпіталізованих дітей потребувала лікування у відділенні реанімації. У США від COVID-19 загалом померло 584 дитини від початку пандемії. Від жовтня 2021 р. FDA (The United States Food and Drug Administration — Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів) дозволило використовувати вакцину Pfizer для вакцинації дітей віком від 5 до 12 років в умовах надзвичайної ситуації, а 2 листопада було отримано схвалення CDC (The Centers for Disease Control and Prevention — Центра з контролю та профілактики захворювань США) [12]. Тепер вакцинацію представників цієї вікової групи офіційно дозволено в США і, як показують опитування, третина батьків готові вакцинувати своїх дітей уже зараз.

Майже два роки минуло від початку пандемії SARS-CoV-2, яка спричинила понад 5 млн смертей, а світ продовжує перебувати у стані підвищеної готовності до боротьби проти COVID-19. ВООЗ у співпраці з національними органами влади, установами охорони здоров'я та вченими уважно спостерігає та оцінює еволюцію SARS-CoV-2 від січня 2020 р. З появою нових штамів SARS-CoV-2 фахівці поділяють їх на два варіанти: такий, що становить інтерес (VOI), і такий, що викликає занепокоєння (VOC). Це відбувається з метою визначення пріоритетності глобального моніторингу та досліджень, а також інформування про поточну глобальну відповідь на пандемію COVID-19.

ВООЗ та її міжнародні мережі секвенування постійно відстежують мутації SARS-CoV-2 та інформують країни про будь-які зміни, які можуть знадобитися для реагування на певний варіант, та заходи запобігання його поширенню, де це можливо. Упродовж минулого року в багатьох країнах з'явилося кілька варіантів вірусу, які стали домінуючими, причому варіанти альфа, бета, гамма та дельта є найпомітнішими на сьогоднішній день.

26 листопада 2021 р. ВООЗ оголосила, що новий штам вірусу SARS-CoV-2, названий Omicron (спочатку мав назву B.1.1.529), вперше виявлений в Південноафриканській Республіці, наразі швидко поширюється країнами світу. Однією з причин його розповсюдження є те, що менше п'ятої частини населення Африки було повністю імунізовано проти COVID-19 [13, 14].

Останнім часом дедалі більшої актуальності набувають питання профілактики COVID-19 та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), як специфічної, так і неспецифічної. Важливу роль у неспецифічній профілактиці COVID-19 та інших респіраторних захворювань відіграє обізнаність різних верств населення України, в тому числі й школярів, щодо дотримання гігієнічних навичок як дієвого методу недопущення поширення захворюваності, перш за все COVID-19 у зв'язку з високою контагіозністю вірусу SARS-CoV-2 та частим розвитком загрозливих для здоров'я й життя пацієнтів ускладнень. Слід зазначити, що важливу роль у розповсюдженні ГРВІ, зокрема коронавірусної, відіграють діти та підлітки, які найчастіше є безсимптомними носіями вірусів, при цьому вони здатні поширювати інфекції в закладах освіти. Більшість лікарів та вчених світу вважають, що діти можуть бути потенційним джерелом поширення інфекції під час пандемії попри відсутність симптомів або їхню легку форму й тижнями переносити коронавірус SARS-CoV2 [13]. Так, американські дослідники з Бостона підтвердили, що діти й молодь, яких вони обстежували, продемонстрували високе вірусне навантаження [15].

Мета цього дослідження — за допомогою анкетно-опитувальника визначити рівень обізнаності дітей та підлітків шкільного віку про шляхи передачі, особливості перебігу, клінічні прояви та наслідки COVID-19. Запровадити методи покращення інформованості школярів середніх та

старших класів щодо гігієнічних навичок та профілактики захворювань на коронавірусну хворобу.

Для оцінювання результатів опитування школярів ми використали власну анкету, що складалася з 15 питань щодо шляхів передачі, профілактики коронавірусної інфекції. 200 школярів, які взяли участь у дослідженні, було сформовано дві групи учнів середньої (5–7) та старшої (8–11) школи: 5-го класу – 18 (9,0 %), 6-го класу – 62 (31,0 %), 7-го класу – 25 (12,5 %), 8-го класу – 48 (24,0 %), 10-го класу – 33 (16,5 %), 11-го класу – 14 (7,0 %).

Для досягнення зазначеної мети було застосовано додаток Google Форми, який є платформою для створення подібних анкет. Процент правильних відповідей визначався від загальної кількості відповідей на кожне запитання анкети.

Обробка результатів здійснювалася таким чином: усі відповіді під літерою С оцінювалися максимальною кількістю балів – 5; під літерами А, В, D – 1 бал, Е – 0 балів. Найбільше правильних відповідей старшокласники надали на такі запитання: «Назвіть основні клінічні прояви (симптоми) у хворих на COVID-19» (95,4 %); «Поняття “група ризику” серед людей щодо тяжких ускладнень коронавірусної хвороби» (95,4 %); «Чому для профілактики респіраторних інфекцій та COVID-19 важливим є часте миття рук?» (93,5 %); «Чому для профілактики зараження респіраторними інфекціями та COVID-19 важливим є дотримання дистанції не менш ніж 1,5–2 метри?» (95,4 %); «Чи знаєте ви, чому потрібно носити маску усім без виключення особам у громадських місцях в якості профілактики інфікування COVID-19?» (95,1 %); «Чи знаєте ви, як правильно носити захисну маску в якості профілактики інфікування респіраторними інфекціями та COVID-19?» (96,0 %); «Що включає в себе поняття “здоровий спосіб життя”?» (94,0 %); «Навіщо вам проводити чистку і регулярну дезінфекцію поверхонь?» (95,8 %); «Чому для профілактики зараження на респіраторні інфекції та коронавірусну хворобу потрібно уникати зайвих поїздок та відвідування багатолюдних місць, місць скупчення людей?» (96,8 %). Найменшу кількість правильних відповідей школярі старших класів надали на запитання: «Які ви знаєте шляхи інфікування респіраторними хворобами та COVID-19?» (47,9 %).

За критерієм Стьюдента ($t = 0,32$) ми визначили, що, оскільки величина ймовірності випадкової появи аналізованих вибірок більше рівня значущості ($p = 0,05$), то відмінності між вибірками випадкові та їхні середні значення суттєво не відрізняються. Тому на підставі застосування критерію Стьюдента можна зробити висновок про те, що відмінності між групами статистично недостовірні. За результатами попарного, середнього кореляційного аналізу за критеріями Спірмена визначено, що кореляція тестів опитувальника не перевищує $r \leq 0,3$, тобто питання доповнюють одне одне і є валідними. Отже, опи-

тувальник є валідним, отримані дані надійними. Результати проведених досліджень показали, що старшокласники демонструють більшу обізнаність у заходах профілактики респіраторних інфекцій та COVID-19 й допускають меншу (ступінь достовірності $p < 0,95$) кількість помилок в опитувальнику, ніж учні 5–7 класів.

Загальні відомості щодо принципів профілактики COVID-19

Неспецифічна профілактика COVID-19 – це заходи, що спрямовані на запобігання поширенню інфекції і вживаються щодо джерела інфекції (хворої людини), механізму передачі збудника інфекції, а також потенційно схильного контингенту (захист осіб, які перебувають і/або перебували в контакті із хворою людиною).

Специфічна профілактика COVID-19. Найефективнішим заходом є вакцинація, необхідність якої стає дуже актуальною саме для дітей та підлітків, адже вони часто виступають носіями та поширювачами коронавірусної інфекції.

Проте наразі у світі залишається багато невакцинованих уразливих груп населення і щомісяця тисячі людей все ще помирають від COVID-19.

В Україні рекомендовано щепити проти COVID-19 підлітків 12–17 років, які не належать до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19. Але це лише за умови наявності в них усіх обов'язкових рутинних щеплень. Відповідні рекомендації, які розробила Національна технічна група експертів з питань імунопрофілактики, було ухвалено наказом МОЗ України від 13.10.2021 № 2234 [16].

З урахуванням даних про безпеку та ефективність вакцин підлітків віком від 12 років рекомендовано щеплювати вакциною Comirnaty від Pfizer/BioNTech за тією ж схемою, що й дорослих: дві дози по 0,3 мл з інтервалом 21–28 діб. Рекомендується дотримуватися 14-денного інтервалу між введенням вакцин проти COVID-19 у випадку необхідності вакцинації проти інших інфекційних хвороб, за винятком екстреної вакцинації та вакцинації проти грипу, які можна здійснювати безвідносно до часу введення вакцини Comirnaty. Вакцина Comirnaty пройшла усі необхідні дослідження для дітей віком 12–17 років, які довели її ефективність та безпечність. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань США, вона на 93 % ефективна проти госпіталізації підлітків віком 12–18 років. Наразі вакцину Comirnaty дозволено використовувати для дітей від 12 років у більшості держав, що застосовують цей препарат: США, Канаді, Австралії, Японії, країнах ЄС тощо.

Генеральний секретар ООН Антоніу Гутерріш та голова ВООЗ Тедрос Гебрейєсус представили Стратегію глобальної вакцинації населення проти коронавірусної хвороби, мета якої – до середини 2022 р. охопити 70 % жителів Землі. Для реалізації цього плану терміново потрібно 8 млрд доларів США, тому Гутерріш і Гебрейєсус наполегливо рекомендували промислово розвиненим країнам

поділитися дозами вакцин із бідними країнами та нарощувати їх виробництво. Тільки такий підхід, за їхніми словами, дасть змогу зупинити пандемію та запобігти подальшим мутаціям вірусу. Реалізацію цього плану доручено цільовій групі з надзвичайних ситуацій, до якої входять представники країн – виробників вакцин, ВООЗ, партнерів COVAX та міжнародних фінансових установ, що працюють з фармацевтичними компаніями. Згідно з новим планом ООН та ВООЗ, необхідно як мінімум подвоїти виробництво вакцин та забезпечити їх справедливий розподіл через COVAX. Генеральний секретар ООН та Гендиректор ВООЗ упевнені, що справедливий розподіл вакцин по всьому світу та обмін технологіями їх виробництва допоможуть врятувати життя багатьох людей, відновити соціально-економічну активність, а також знизити ризик появи нових небезпечних варіантів. ООН та ВООЗ закликали всі держави об'єднати зусилля і досягти успішної реалізації цієї стратегії [17].

Нині швидке поширення варіанту VOC – Omicron відображає недостатню спроможність багатих країн справедливо розподіляти вакцини проти COVID-19 у всьому світі. Незалежно від того, чи виявиться штам «Омікрон» бурєю в чашці, чи смертельною загрозою глобальній безпеці охорони здоров'я, його поява майже через два роки після першого відкриття SARS-CoV-2 є суворим нагадуванням про те, що пандемія COVID-19 далека від завершення.

Ми запропонували такі шляхи покращення неспецифічної профілактики COVID-19 серед школярів.

Необхідним є покращення інформованості учнів середніх та старших класів про гігієніч-

ні навички та первинну профілактику захворювань на COVID-19. Одним із значущих факторів у стримуванні поширення пандемії є проведення анкетування серед школярів за допомогою Google Форм через інтернет.

Доцільними є підготовка пізнавальних лекцій або створення спеціальних промо-роликів з метою поширення гігієнічних навичок не тільки серед школярів, а й інших груп населення, зокрема студентів.

Розповсюдження загальних відомостей про профілактику COVID-19 та ГРВІ у вигляді анімаційних матеріалів до 40–50 с (саме такий час перегляду буде найбільш ефективним та дієвим) на просторі підліткових платформ (TikTok, Instagram), які зараз набирають популярності серед інших вікових груп.

Створення спеціальних конкурсів для заохочення аудиторії та підвищення рівня обізнаності громадян (наприклад, конкурс на найяскравіший і найбільш креативний дизайн захисної маски).

Поширення у соціальних мережах відповідних гіф-зображень, присвячених цій темі.

Тісна співпраця між старшокласниками та спеціалістами ІТ-галузі, блогерами (інфлюенсерами), які мають авторитет у зазначеній віковій категорії, щодо поширення в соціальних мережах інформації з профілактики коронавірусної інфекції.

Створення зовнішньої реклами (банерів) для заохочення громадян додержуватися правил профілактики COVID-19 та інших ГРВІ.

З метою ознайомлення учнів із «бактеріальним та вірусним світом», що зберігається на руках, до їх дезінфікування й миття створити можливості для розміщення мікроскопів на території навчальних закладів.

Список літератури

1. This is what Bill Gates had to say about epidemics, back in 2015. URL: <https://www.weforum.org/agenda/2020/03/bill-gates-epidemic-pandemic-preparedness-ebola-covid-19>
2. British Paediatric Society. Guidance for the clinical management of children admitted to hospital with suspected COVID-19. URL: https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-03/bprs_management_of_children_admitted_to_hospital_with_covid19_-_20200319.pdf
3. World Health Organization (WHO). COVID-19 Clinical management: living guidance, 25.01.2021. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
4. World Health Organization (WHO). Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/98/7/20-268573/en/#:~:text=The%20guidance%20does%20not%20recommend,of%20a%20bacterial%20infection%20exist.>
5. The Management of Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/53/7/e25/424286#74161858>
6. Analysis of the Delta Variant B.1.617.2 COVID-19 / Shayan Shiehzhadegan, Nazanin Alaghemand, Michael Fox, Vishwanath Venketaraman. *Clin. Pract.* 2021. Vol. 11 (4). P. 778–784. doi: 10.3390/clinpract11040093PMCID: PMC8544471
7. Recommendations pour le traitement des enfants atteints de COVID-19 Belgian Pediatric Covid-19 Task Force (Adaptation du protocole original de la KULeuven. URL: http://gbs-vbs.org/fileadmin/user_upload/Unions/PED/Belg_Recomm_COVID_ped_31mar_FR.pdf
8. Fusio fintelligent learning for COVID-19: A state-of-the-art review and analysis on real medical data / D. Weiping et al. *Neurocomputing*. 2021. № 457. P. 40–66
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
10. American College of Rheumatology. Clinical Guidance

- for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. URL: <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-MIS-C-Hyperinflammation.pdf>
11. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID-19. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennya-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19>
 12. U. S. Food and Drug Administration (FDA) Expanded Access. URL: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/expanded-access>
 13. Genomic-informed pathogen surveillance in Africa: opportunities and challenges / S. C. Inzaule et al. *Lancet Infect Dis.* 2021. № 21. e281–e289. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30939-7
 14. Emergence of new SARS-CoV-2 Variant of Concern Omicron (B.1.1.529) – highlights Africa’s research capabilities, but exposes major knowledge gaps, inequities of vaccine distribution, inadequacies in global COVID-19 response and control efforts 3 / E. Petersen et al. *Int. J. Infect. Dis.* 2021. № 114. P. 268–272. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.040
 15. Infections Diseases Society of America. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>
 16. Наказ МОЗ України від № 2234 13.10.2021 «Про введення в дію Рішення оперативного штабу Міністерства охорони здоров’я України з реагування на ситуації з поширення інфекційних хвороб, яким можна запобігти шляхом вакцинації від 01 жовтня 2021 року». URL: <https://thepharma.media/uk/law-database/3301-nakaz-moz-ukrayini-vid-13102021-2234>
 17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19. URL: <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/jb45gn>

Надійшла 08.12.2021

УДК 616.98:578.825:612.017:575.22

<https://doi.org/10.37436/2308-5274-2022-1-17>

ЕФЕКТИВНІСТЬ РИБОНУКЛЕІНОВОЇ КИСЛОТИ У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ, СПРИЧИНЕНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА – БАРР

www.imj.kh.ua

Проф. Т. І. ЛЯДОВА, К. В. ПАВЛІКОВА, проф. П. В. НАРТОВ, Н. В. КАСЬЯН, доц. О. П. КОЗЛОВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Досліджено клініко-імунологічну ефективність рибонуклеїнової кислоти в корекції імунних порушень у хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна – Барр. Обґрунтовано доцільність застосування у складі комплексної терапії захворювання препаратів «Нуклеус» та «Валацикловір».

Ключові слова: *інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна – Барр, імунна відповідь, протівірусна та імуномодуюча терапія.*

RIBONUCLEIC ACID EFFICIENCY IN COMBINED THERAPY OF PATIENTS WITH EPSTEIN – BARR VIRUS-CAUSED INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

T. I. LIADOVA, K. V. PAVLIKOVA, P. V. NARTOV, N. V. KASIAN, O. P. KOZLOV

The clinical and immunological efficiency of ribonucleic acid in the correction of immune disorders in the patients with infectious mononucleosis caused by Epstein – Barr virus has been studied. The expediency of using the “Nucleus” and “Valacyclovir” drugs in the combined therapy of the disease has been grounded.

Key words: *infectious mononucleosis, Epstein – Barr virus, immune response, antiviral and immune modulatory therapy.*

Дослідження ролі вірусної інфекції Епштейна – Барр (ВЕБ) у виникненні різноманітних патологічних станів людини має величезне значення.

Це зумовлено його значною епідеміологічною і соціальною значущістю, оскільки, згідно з епідеміологічними даними, при досягненні повноліття

більше 90 % людей є інфікованими цим вірусом [1–3]. Неухильне зростання кількості захворювань, спричинених ВЕБ, як серед дорослих, так і серед дітей пов'язане з його специфічною тропністю до імунікомпетентних клітин, довічною персистенцією й латентним перебігом та визначає необхідність всебічного вивчення й розроблення ефективних методів лікування [3–5].

За останні 10 років захворюваність на імунний мононуклеоз (ІМ) у світі зросла у 5 разів, що зумовлено як її істинним збільшенням внаслідок впливу різних екзогенних та ендогенних факторів, так і вдосконаленням методів лабораторної діагностики [4, 6].

Клінічні прояви ВЕБ-інфекції характеризуються широким поліморфізмом – це інапарантні, маніфестні, хронічні персистуючі форми. У лікарській практиці трапляються форми ІМ, при яких, окрім класичної тріади, можливі клінічні симптоми, пов'язані з ураженням серця (міо-, ендо- або перикардити), ендотелію (васкуліти), центральної та периферичної нервових систем (менінгіти, мєнінгоенцефаліти, моно- або полірадикулоневрити), нирок (нефрити), залозистих органів (панкреатити або орхіти) тощо. [7]. У теперішній час ВЕБ пов'язують із лихоманкою неясного генезу, низкою лімфопроліферативних, онкологічних, демієлінізуючих, неврологічних, аутоімунних та інших захворювань. Таке різноманіття клінічних форм ВЕБ-інфекції стає зрозумілим, якщо врахувати, що вона є хворобою з хронічною персистенцією вірусу [4, 7–9].

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

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

Мета цієї роботи – оцінити ефективність препаратів рибонуклеїнової кислоти при корекції імунних порушень у хворих на ІМ, спричинений ВЕБ.

Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету

імені В. Н. Каразіна – у відділенні диференційної діагностики, ангін, нейроінфекцій Обласної клінічної інфекційної лікарні.

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування відбувалося за критеріями наявності клінічних проявів ВЕБ-інфекції; етіологічного підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ (серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження); віку хворих від 18 до 52 років; добровільної згоди пацієнта.

Дослідники дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації [11], етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Відповідно до МКХ-10 (2007), клінічний діагноз обстежених визначався як В27. У пацієнтів, старших за 18 років, верифікація клінічного діагнозу ІМ проводилася згідно з рекомендаціями Ж. І. Возіанової і співавт. (2001).

Для виконання поставленої мети було обстежено 110 пацієнтів із ІМ, серед яких було 58 (52,7 %) жінок та 52 (47,3 %) чоловіки. Середній вік хворих становив $23,3 \pm 4,2$ року. Цей контингент увійшов до основної групи.

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

До комплексу заходів обстеження хворих на ІМ входили: клінічний аналіз крові, виявлення атипичних мононуклеарів, визначення специфічних Іg до ВЕБ методом твердофазного імуоферментного аналізу (тІФА), ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у крові й слині в динаміці захворювання. Для підтвердження діагнозу, крім загального аналізу крові, застосовували комплекс серологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Як скринінговий експрес-аналіз крові на наявність інфекції ВЕБ використовували гетерофільний тест у модифікації Гоффа – Бауера. Контрольну групу було сформовано з 20 здорових осіб молодого віку без клінічних ознак інфекційного процесу.

Специфічні противірусні антитіла до ВЕБ (VCA-IgM, EA-IgG і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом тІФА за допомогою наборів виробництва IBL (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) згідно з наведеними інструкціями. У частини пацієнтів для диференціальної діагностики проводили серологічні обстеження на вірус простого герпесу 1 (ВПГ-1), вірус простого герпесу 2 (ВПГ-2), цитомегаловірус, токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ-інфекцію, використовуючи тест-системи для тІФА: анти-VGA-IgM, анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, HBsAg, анти-HCV-total і анти-VІL-1+2-total.

Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотною транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації було

використано набори реагентів «Амплісенс» (РФ). Виділення ДНК зі зразків проводили за допомогою набору виробництва фірми «Минипреп» (РФ), застосовуючи сорбцію ДНК на сорбенті за методикою R. Boom et al. (1990). Ампліфікацію ДНК виконували за допомогою «Ампліфікація ДНК» («Силекс-М», РФ) на ампліфікаторі «БИС» (ООО «НовосибБиоПрибор», РФ).

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми Statistica 10.0 for Windows. Для кожного варіаційного ряду розраховано середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Було застосовано також методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньо- та міжсистемних кореляційних зв'язків проводився методом кореляційних структур та послідовного аналізу Вальда.

Діагноз ІМ встановлювали на підставі клінічних проявів, скарг та результатів лабораторних досліджень. Брало до уваги клінічні ознаки, що свідчать про активність вірусної інфекції: лихоманку, лімфаденопатію, наявність хронічних запальних вогнищ у рото- і носоглотці, симптоми астенизації. Крім того, оцінювалися вираженість й особливості мононуклеозоподібного синдрому, враховувалися симптоми супровідної патології. Всі хворі перенесли ІМ середнього ступеня тяжкості.

Госпіталізація хворих до стаціонару здійснювалася від 3-го до 16-го дня захворювання (здебільшого від 4-го до 11-го дня). У середньому пацієнти потрапляли до шпиталю на $8,3 \pm 3,8$ дня хвороби.

У стаціонарі хворі на ІМ отримували комплексне лікування, призначалися палатний режим, загальний стіл (дієта № 15), симптоматична терапія (дезінтоксикаційні, десенсибілізуючі, жарознижуючі засоби). За ознак активізації вторинної інфекції пацієнтам додавали антибактеріальну терапію – в основному препарати фторхінолонового та цефалоспоринового рядів (II–III покоління). Тривалість курсу антибактеріальної терапії у середньому становила $6,4 \pm 1,3$ дня. Не-

обхідність в її проведенні виникла майже у 70 % (77 хворих).

Як етіотропну противірусну терапію використано «Валацикловір» по 500–1000 мг 3 рази на добу. Ефективність лікування хворих на ВЕБ-інфекцію оцінювали на підставі клінічних даних, досягнення біохімічної, лабораторної та вірусологічної ремісії (зникнення ДНК ВЕБ або зниження рівня віремії).

Комплексний аналіз стану імунної відповіді, його характеру та інтенсивності, балансу субпопуляцій реагуючих клітин, продукції імунорегуляторних молекул має велике значення для вивчення патогенезу та клініки ВЕБ-інфекції, що врешті-решт сприяє ідентифікації противірусної стратегії організму.

Проведене дослідження субпопуляційного складу основних лімфоцитів із фенотиповими маркерами $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, $CD8^+CD28^+$, $CD8^+CD28^-$, Th1 (ІНФ γ^+), Th2 (ІЛ-4 $^+$) виявило гетерогенність вмісту цих імункомпетентних клітин у період розпаду захворювання. Під час аналізу субпопуляційного складу лімфоцитів основної групи хворих визначено певні якісні відмінності порівняно з показниками обстежених контрольної групи. У період розпаду ІМ у периферичній крові хворих на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів спостерігалася достовірне збільшення відносної кількості лімфоцитів порівняно з даними контрольної групи. Так, у хворих на ІМ зростання збільшення вмісту [$CD3^+$ – $87,21 \pm 3,34$ %; $CD4^+$ – $47,16 \pm 1,07$ %; $CD8^+$ – $44,16 \pm 3,78$ %; $CD16^+$ – $16,61 \pm 0,6$ %; $CD20^+$ – $18,91 \pm 0,9$ %; $CD8^+CD28^+$ – $17,6 \pm 1,1$ %; $CD25^+$ – $21,4 \pm 1,92$ %] ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи [$CD3^+$ – $65,85 \pm 3,5$ %; $CD4^+$ – $42,0 \pm 1,31$ %; $CD8^+$ – $29,4 \pm 1,9$ %; $CD16^+$ – $14,52 \pm 0,44$ %; $CD20^+$ – $13,5 \pm 0,5$ %; $CD8^+CD28^+$ – $14,8 \pm 0,9$ %; $CD25^+$ – $16,0 \pm 1,45$ %] ($p < 0,05$). Підвищення вмісту Th1-клітин також було достовірним і становило $15,2 \pm 0,94$ проти $11,1 \pm 1,1$ % ($p < 0,05$). Рівні $CD8^+CD28^-$ не відрізнялися від контрольних значень – $5,7 \pm 0,3$ % ($p > 0,05$), а вміст Th2-клітин

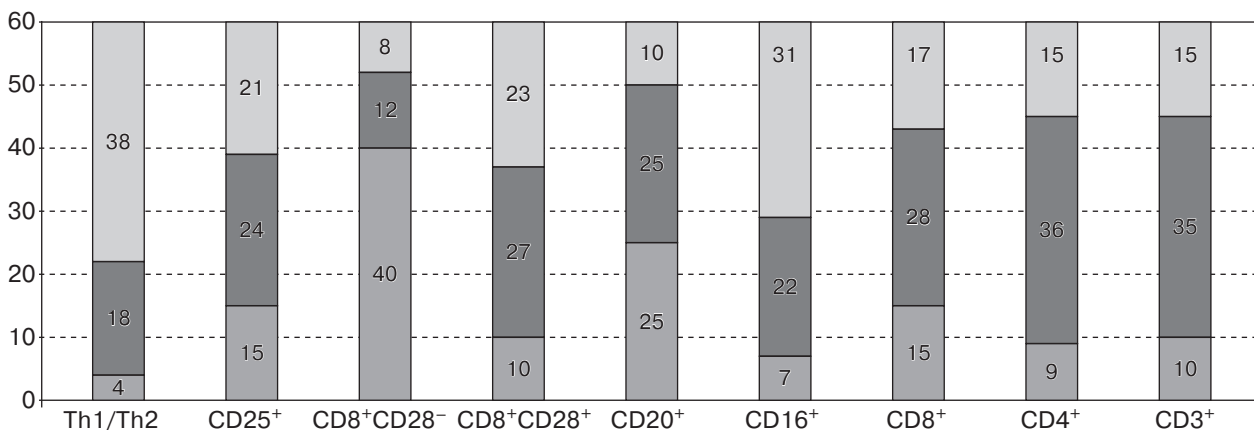


Рис. 1. Субпопуляційний склад лімфоцитів у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом у період розпаду хвороби:

■ – підвищення; ■ – норма; □ – зниження

мав тенденцію до зниження — $10,4 \pm 1,78$ проти $12,4 \pm 1,43$ ($p > 0,05$) відповідно.

При оцінюванні субпопуляційного складу лімфоцитів у пацієнтів із ІМ під час розпалу хвороби спостерігалася проліферація Т-клітин (рис. 1).

Майже у 80 % хворих виявлено підвищення показника Т-клітин, причому таке збільшення спостерігалася в основному за рахунок $CD8^+$ та $CD3^+$. У 65 % пацієнтів відзначалися збільшення вмісту $CD4^+$ та у 50 % обстежених підвищені показники НК-клітин, тобто на момент госпіталізації половина хворих відповіла на інфікування ВЕБ підвищенням кількості клітин із цитотоксичною активністю.

Підвищений вміст В-клітин відзначався у 42 % хворих, ще у 42 % він перебував у межах норми. Отже, спостерігалася проліферація В-клітин, які в подальшому повинні були перейти у плазматичні клітини й почати продукувати антиген-специфічні антитіла. З іншого боку, враховуючи, що ВЕБ має лімфотропність до В-клітин, можна дійти висновку, що збільшення кількості В-лімфоцитів сприяє розширенню «резервуара» для вірусу. У 16 % обстежених відзначалося зниження кількості $CD20^+$, що, на нашу думку, відображало перехід в анти-тілопродукуючі клітини або апоптоз інфікованих В-клітин і їх елімінацію.

Таким чином, вивчення фенотипового спектра лімфоцитів крові показало підвищення вмісту зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2)). Дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p < 0,001$), який зумовлений підвищенням відносного вмісту серед Th1-клітин Th-лімфоцитів, підтверджує, що ефективний захист та елімінація збудника формуються при трансформації Т-хелперної відповіді в бік Th1-клітин. Крім того, підвищення кількості лімфоцитів, що несуть рецептор до ІЛ-2 ($CD25^+$) у гострому періоді ІМ, вочевидь, вказує на активацію імунної системи і збільшення вмісту клітин, що відповідають на ІЛ-2.

Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на інфекційний мононуклеоз при використанні різних схем терапії ($M \pm m$), дн.

Клінічний симптом	1-ша підгрупа, $n = 20$	2-га підгрупа, $n = 20$
Лихоманка	$12,2 \pm 0,3^1$	$16,4 \pm 0,7$
Лімфаденопатія	$16,3 \pm 2,1^1$	$18,7 \pm 1,5$
Загальна слабкість	$10,6 \pm 0,5^1$	$14,7 \pm 1,6$
Збільшення мигдаликів	$15,5 \pm 1,4$	$16,6 \pm 1,3$
Біль у горлі	$10,1 \pm 0,4^1$	$14,4 \pm 0,7$
Головний біль	$7,4 \pm 0,6$	$8,2 \pm 0,5$
Гепатомегалія	$14,8 \pm 0,8^1$	$18,5 \pm 1,3$
Спленомегалія	$13,5 \pm 1,4^1$	$16,6 \pm 1,3$
Порушення сну	$9,3 \pm 0,4$	$10,5 \pm 0,5$
Нудота	$5,7 \pm 0,6$	$6,2 \pm 0,4$

¹ $p < 0,05$ — достовірна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію.

При реконвалесценції достовірно зменшення стосувалося тільки відносного вмісту лімфоцитів від $57,67 \pm 2,81$ до $45,65 \pm 2,32$ % та від $5,74 \pm 0,65$ до $3,6 \pm 0,38 \times 10^9$ ($p < 0,05$), показників $CD3^+$ — від $87,21 \pm 3,34$ до $79,21 \pm 2,29$ % ($p < 0,05$). Вміст інших кластерів лімфоцитів мав тенденцію до зниження порівняно з аналогічними показниками у розпалі ІМ ($p > 0,05$), вони не відрізнялися достовірністю порівняно з даними періоду реконвалесценції ($p > 0,05$) (рис. 2).

Слід зазначити, що в цьому періоді достовірні відмінності з показниками контрольних даних мали: відносний вміст лімфоцитів — $45,65 \pm 2,32$ проти $30,1 \pm 1,75$ та $3,6 \pm 0,38$ % проти $2,55 \pm 0,18 \times 10^9$ ($p < 0,05$); рівні $CD3^+$ — $79,21 \pm 2,29$ проти $65,85 \pm 3,5$ % ($p < 0,05$); $CD8^+$ — $36,6 \pm 2,7$ проти $29,4 \pm 1,9$ % ($p < 0,05$); $CD20^+$ — $16,11 \pm 0,6$

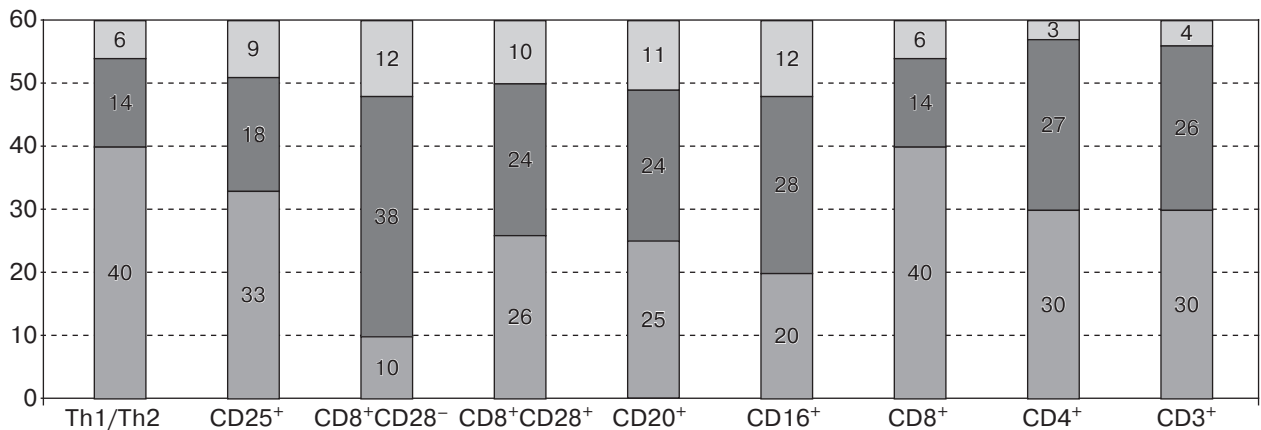


Рис. 2. Субпопуляційний склад лімфоцитів у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом у періоді реконвалесценції: ■ — підвищення; ■ — норма; □ — зниження

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

Показники	ІМ, період розпалу, n = 40	1-ша підгрупа, n = 20	2-га підгрупа, n = 20	Контроль, n = 20
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	12,7±0,82	7,35±0,34 ^{1,3}	5,38±0,2 ^{1,2}	5,37±0,18
Лімфоцити, %	57,67±2,81	38,65±2,34 ^{1,3}	33,39±1,3 ¹	30,1±1,75
Лімфоцити, ×10 ⁹ /л	5,74±0,65	3,6±0,38 ¹	2,8±0,2 ¹	2,55±0,18
CD3 ⁺ -кл., %	87,21±3,34	69,2±3,21 ¹	70,51±2,3 ¹	65,85±3,50
CD4 ⁺ -кл., %	47,16±1,07	44,1±1,05 ¹	42,28±1,1 ^{1,2}	42,0±1,31
CD8 ⁺ -кл., %	44,16±3,78	41,8±2,23 ^{1,3}	31,4±2,1 ^{1,2}	29,4±1,90
CD16 ⁺ -кл., %	16,61±0,6	16,83±0,6 ³	13,95±0,5 ^{1,2}	14,52±0,44
CD20 ⁺ -кл., %	18,91±0,9	17,67±0,8 ³	14,2±0,3 ^{1,2}	13,5±0,50
CD25 ⁺ -кл., %	21,40±0,92	17,41±0,63 ¹	15,4±0,68	15,1±0,65
Th1 (ІНФγ ⁺), %	15,2±0,94	12,3±1,2 ¹	12,7±0,6 ¹	11,1±1,10
Th2 (ІЛ-4 ⁺), %	10,4±1,78	14,6±1,35 ¹	13,5±1,13 ¹	12,4±1,43
Th1/Th2	1,46±0,06	0,84±0,05	0,94±0,06 ²	0,89±0,09

¹ $p < 0,05$ – достовірна різниця з показниками хворих до лікування;

² $p < 0,05$ – достовірна різниця з показниками 2-ї підгрупи;

³ $p < 0,05$ – достовірна різниця з показниками контрольної групи.

проти 13,5±0,5 % ($p < 0,05$) та CD25⁺ – 19,41±0,86 проти 16,0±0,65% ($p < 0,05$).

Установлені в процесі дослідження імунологічні порушення, відмінності у даних імунограми у хворих на ІМ були передумовою для вивчення їх прогностичної ролі та ефективності призначеної терапії. При плануванні цієї серії досліджень ми виходили з розуміння того, що для успішного лікування хворих велике значення має імунокоригуюча терапія. Тому як імуномодулятор було визначено терапевтичну ефективність препарату «Нуклекс» (рибонуклеїнова кислота), що має специфічну противірусну активність, в основі якої лежать механізми впливу на конформацію поверхневих антигенів та рецепторів вірусів. Рибонуклеїнова кислота стимулює міграцію стовбурових клітин у кістковому мозку, відновлює диференціювання, кількісний і якісний склад клітин кісткового мозку і периферичної крові. Вона нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів й фагоцитарну активність макрофагів, підсилюючи активність чинників неспецифічної резистентності.

В основі фармакотерапевтичних ефектів препарату лежать такі механізми: стимуляція процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних ферментів і протеїнів, посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів регенерації, підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимуляції синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ. Протизапальна активність забезпечується регуляцією аденозинового Ade1-рецептора, нормалізацією NO-синтезної активності, інгібуванням окислювальних процесів у клітинних мембранах, стабілізацією мембран клітин

і оптимізацією окислювально-відновних процесів у тканинах.

Із метою вивчення клінічної ефективності комбінованої схеми терапії було сформовано дві підгрупи пацієнтів із клінічними проявами ІМ. У 1-шу підгрупу увійшли 20 хворих, у комплексному лікуванні яких використовувалися «Нуклекс» (250 мг) по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 дн. та «Валацикловір» (500 мг) у дозі 1000 мг (2 табл.) 3 рази на добу протягом 14 дн. До 2-ї підгрупи було включено 20 пацієнтів, які одержували лише базисну (противірусну) терапію. Отримані результати щодо динаміки клінічних проявів ІМ подано в табл. 1.

Аналіз даних установив, що серед хворих на ІМ найбільш тривалим клінічним синдромом була лімфаденопатія, яка виявлялася скаргами на збільшення передньо- і задньошийних лімфатичних вузлів. У хворих, які отримували базисну терапію, цей синдром за перебігом становив 18,7±0,5 дн., тоді як у 1-й підгрупі пацієнтів, яким застосовано комбіновану терапію, – 16,3±2,1 дн. ($p < 0,05$). В осіб 2-ї підгрупи достовірно довше зберігалися прояви лихоманки – 16,4±0,7 проти 12,2±0,3 дн. ($p < 0,05$); біль у горлі – 14,4±0,7 проти 10,1±0,4 ($p < 0,05$); гепато- та спленомегалія – 18,5±1,3 проти 14,8±0,8 дн. та 16,6±1,3 проти 13,5±1,4 дн. відповідно ($p < 0,05$). Тривалість астено-вегетативного синдрому у вигляді загальної слабкості становила 14,7±1,6 дн. у підгрупі з базисною терапією, тоді як у підгрупі з комбінованим лікуванням – 10,6±0,5 дн. ($p < 0,05$). Ураження дихальних шляхів та лімфоглотки у вигляді фарингіту і тонзиліту, інші клінічні прояви не відзначалися статистичною достовірністю ($p > 0,05$).

У хворих на ІМ після проведеної терапії зафіксовано позитивну динаміку в даних імунограми з тенденцією до нормалізації окремих показників (табл. 2).

При дослідженні динаміки основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ, що отримували комбіновану терапію, було встановлено достовірне зменшення абсолютного вмісту лейкоцитів ($p < 0,05$), достовірного вмісту $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$ -лімфоцитів та відношення Th1/Th2 ($p < 0,05$) проти даних, які отримані у пацієнтів із базисною терапією. Слід зазначити, що у 2-й підгрупі динаміка нормалізації показників імунограми була значно менш вираженою порівняно з 1-ю підгрупою.

Аналіз результатів дослідження дав змогу встановити, що у хворих на ІМ були зміни у системі клітинної й гуморальної ланок імунітету та різноспрямованості імунної відповіді. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ указує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, активацію гуморальної ланки, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2-клітин. У гострому періоді ІМ встановлено достовірні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин із кілерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів

($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2) та різке підвищення Th1/Th2.

Під впливом комплексної імуномодулюючої та протівірусної терапії з призначенням рибонуклеїнової кислоти відзначається позитивна динаміка імунологічних показників порівняно з показниками хворих, які отримували лише базисну терапію, що виявляється посиленням проліферативної відповіді. Для корекції імунних порушень у хворих на ІМ, спричинених ВЕБ, обґрунтовано доцільність застосування у складі комплексного лікування «Нуклексу» (рибонуклеїнова кислота) (250 мг по 2 капсули 3 рази на добу протягом 14 дн.) та «Валацикловіру» (500 мг у дозі 1000 мг (2 таблетки) 3 рази на добу протягом 14 дн.).

Інфекційний процес, асоційований із ВЕБ, має поліморфні клінічні прояви та велику кількість негативних наслідків, що зумовлює необхідність поліпшення клінічної й лабораторної діагностики та лікування цього захворювання. Тому вивчення ефективності нових схем терапії імуномодулюючими препаратами та їх впливу на функціональну активність імунокомпетентних клітин є вельми актуальним та перспективним.

Список літератури

1. Luzuriaga K., Sullivan J. L. Infectious mononucleosis. *NEJM*. 2010. № 362 (21). P. 1993–2000. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1001116>
2. Odumade O. A., Hogquist K. A., Balfour H. H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein – Barr virus infections. *Clin. Microbiol Rev.* 2011. № 24 (1). P. 193–209. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00044-10>
3. Дроздова Н. Ф., Фазылов В. Х. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна – Барр: клиникопатогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестн. современной клинической медицины*. 2018. № 11 (3). С. 59–61. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsionnyy-mononukleoz-obuslovlennyy-virusom-epshteyna-barr-kliniko-patogeneticheskie-aspekty-obzor-literatury> doi: [https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11\(3\).59-65](https://doi.org/10.20969/vskm.2018.11(3).59-65)
4. Balfour H. H. Jr., Dunmire S. K., Hogquist K. A. Infectious mononucleosis. *Clin. Transl. Immunol.* 2015. Vol. 4 (2). e33. doi: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
5. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции / О. И. Демина и др. *Российский вестн. перинатологии и педиатрии*. 2020. № 65 (1). С. 37–44. doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44>
6. The role of children and adults as a reservoir of pathogens during the seasonal rise in the incidence of upper respiratory tract infections / T. V. Solomay et al. *Children infections*. 2020. Vol. 19 (3). P. 5–11. doi: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11>
7. Исаков В. А., Архипова Е. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013. 13 с.
8. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein – Barr virus infection in university students / H. H. Balfour et al. *J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 207. P. 80–88. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
9. Voizanova Z. H., Hley A. II. Infektsiyniy mononukleoz yak polietioliolohichne zakhvoryuvannya. *Suchasni infektsiyni*. 2004. Vol. 2. P. 37–41.
10. The pathogenesis of Epstein – Barr virus persistent infection / D. A. Thorley-Lawson, J. B. Hawkins, S. I. Tracy, M. Shapiro. *Current opinion in virology*. 2013. Vol. 3 (3). P. 227–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.04.005>
11. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини у якості об'єкта дослідження». 2008. URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005

Надійшла 09.09.2021