

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДИТЯЧИХ ХВОРОБ ІЗ ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

*Науково-практичний журнал
для педіатрів та лікарів загальної практики –
сімейної медицини*

№ 4 (58) 2022

Ужгород – 2022

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра дитячих хвороб із дитячими інфекціями

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Члени редакційної ради

Архій Е.Й. (Ужгород), Білоусова О.Ю. (Харків), Болджар П.О. (Ужгород), Девіняк О.Т. (Ужгород),
Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В. М. (Вінниця), Костенко Є.Я. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород),
Чопей І.В. (Ужгород), Kaczmarek Maciej (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Kruszewski Jerzy (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Члени редколегії

Беш Л.В. (Львів), Дебрецені О.В. (Ужгород), Коссей Г.Б. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Міцьо Т.В. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Рогач І.М. (Ужгород), Рошко І.Г. (Ужгород), Юрцева А.П. (Ів.-Франківськ).

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 22.12.2022 р. протокол № 11.

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.
Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

Адреса редакції: м.Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Сайт: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 30.12.2022 р.
Зам. № 0450. Умов. друк. арк. 16.. Тираж 300 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25
www.lira-print.com

ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475. 2022.58

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Children's Diseases with Children's Infections

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Members of the Editorial Board

Arhij E.J. (Uzhhorod), Bilousova O.Yu. (Kharkiv) Boldyzhar A.A. (Uzhhorod), Devinyak O.T. (Uzhhorod),
Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Kostenko Ye.Ya. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod),
Chopej I.V. (Uzhhorod), Kaczmariski Maciej (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Kruszewski Jerzy (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Members of the Editorial Council

Besh L.V. (Lviv), Debreceni O.V. (Uzhhorod), Kossey G.B. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Mitsio T.V. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Rohach I.M. (Uzhhorod), Roshko I.H. (Uzhhorod), Yurtseva A.P. (Ivano-Frankivsk).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659IP dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 22.12.2022 p., № 11.

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Site: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission
of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 30.12.2022.
Order №0450. Conditional Printing Sheets 300. Cambria headset

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lira Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25
www.lira-print.com



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості перебігу хронічної ішемічної хвороби серця в умовах пандемії COVID-19 (огляд літератури)

Краснова А.А., Ігнатко Я.Я., Дербак М.А., Рішко О.А. 6

Варіабельність серцевого ритму як метод оцінки адаптивних механізмів у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень

Лендел Р.В., Ростока-Резнікова М.В., Дурунда М.І., Товт-Коршинська М.І., Чінчева В.В., Петрик К.Ю. 12

Модифікація периопераційного догляду при плановій колоректальній хірургії: покращене відновлення після операції (ERAS)

Росул М.В., Шманько О.П. 18

Перебіг ранніх термінів вагітності під впливом стресу у жінок – внутрішньоопераційних осіб

Корчинська О.О., Созанська М.А., Стефанія Андращикова, Сільвія Жултакова, Алена Шлоссерова 26

Проблеми забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомогою

Остатко О.І., Голованова І.А. 32

Динаміка кореляційних взаємозв'язків між досліджуваними показниками у дітей із внутрішньоутробними інфекціями, народжених від матерів із TORCH-інфекцією

Горленко О.М., Чухран Ю.Ю. 38

SARS-COVID-19 тригерована енцефалопатія Верніке (клінічний випадок)

Карпінська К.О., Горленко О.М., Коссей Г.Б., Лешак В.І. 46

Лазеротерапія в сучасній медицині

Лучин І.І. 53

Дегенеративні захворювання хребта, особливості класифікації

Радченко В.О., Федотова І.Ф., Шманько О.П., Росул М.В. 60

Ефективність противірусної терапії препаратами прямої противірусної дії у хворих на хронічний гепатит С із різним вмістом цинку

Дербак М.А., Сіткар А.Д. 71

Патологічний континуум TORCH-інфекції матері та дитини

Горленко О.М., Сірчак Є.С., Томей А.І., Іваськевич В.З. 82



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Peculiarities of the course of chronic ischemic heart disease in the conditions of the covid-19 pandemic (literature review)

Krasnova A.A., Ihnatko Y.Y., Derbak M.A., Rishko O.A. 6

Heart rate variability as a method of assessing adaptive mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Lendel R.V., Rostoka-Reznikova M.V., Durunda M.I., Tovt-Korshynska M.I., Chincheva V.V., Petryk K.Y. 12

Modification of perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS)

Rosul M.V., Shmanko O.P. 18

The course of early pregnancy under the influence of stress in women - internally displaced persons

Korchynska O.O., Sozanska M.A., Stefania Andrashchikova, Sylvia Zhultakova, Alena Shlosserova 26

Problems of providing the children of the mountain geographical zone of residence with comprehensive dental care

Ostapko O.I., Holovanova I.A. 32

The dynamics of correlational relationships between the studied indicators in children with IUI born to mothers with TORCH infection

Horlenko O.M., Chukhran Ju.Ju. 38

SARS-COVID-19 triggered Wernicke's Encephalopathy (clinical case)

Karpinska K.O., Horlenko O.M., Kossey G.B., Leshak V.I. 46

Laser therapy in modern medicine

Luchyn I. 53

Degenerative diseases of the spine: features of classification

Radchenko V.O., Fedotova I.F., Shmanko O.P., Rosul M.V. 60

Effectiveness of DAA treatment in patients with chronic hepatitis C with different zinc content

Derbak M.A., Sitkar A.D. 71

Pathological continuum of TORCH infection of mother and child

Horlenko O.M., Sirchak Ye.S., Tomei A.I., Ivaskevych V.Z. 82



УДК 616.91:578.834.1

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.6-11

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Краснова А. А., Ігнатко Я. Я., Дербак М. А., Рішко О. А.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра факультетської терапії, м. Ужгород

Резюме. Вступ. У ситуації пандемії, спричиненої коронавірусною інфекцією (КІ), особливу групу ризику складають пацієнти із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Поширення КІ представляє особливу небезпеку щодо декомпенсації наявних хронічних захворювань, специфічного ураження серцево-судинної системи (ССС), особливо у разі тяжкого перебігу коронавірусної інфекції у хворих із хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС).

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення основних аспектів впливу коронавірусної хвороби на серцево-судинну систему, зокрема хронічну ішемічну хворобу серця.

Матеріали та методи. Проведено огляд та контент-аналіз літератури з питань впливу коронавірусної хвороби на серцево-судинну систему. Пошук інформації відбувався в англійській базі медичних публікацій PubMed.

Результати досліджень. Аналіз літературних джерел показав основні аспекти впливу коронавірусної хвороби на серцево-судинну систему, зокрема на перебіг ХІХС. Доведено, що причиною загострення ІХС є виразка атеросклеротичної бляшки з оголенням волокон колагену та наступною адгезією та агрегацією на них тромбоцитів, що веде до утворення тромбів в артеріях серця та вивільненню в кровотоку тромбоксану А2 (ТхА2), що викликає спазм коронарних артерій та зниження або припинення кровотоку в них.

При пошкодженні ендотелію одночасно з тромбоцитарним активується й плазмовий гемостаз. У хворих на ІХС за наявності коронавірусної інфекції спостерігаються суттєві порушення в системі плазмового гемостазу, які посилюються в міру прогресування захворювання. Відзначаються ознаки гіперкоагуляції крові: укорочення активованого часткового тромбопластинового часу, збільшення вмісту фібриногену, факторів VII, VIII, XIII, поява в кровотоку фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібриногену/фібрину, зниження антикоагулянтної активності, пригнічення фібринолізу.

Висновки. Аналіз опрацьованих джерел літератури показав, що пацієнти із хронічною ІХС складають групу ризику важкого перебігу COVID-19 та високого рівня смертності, а також загострення раніше стабільного перебігу ІХС. Аналіз поточних даних показав, що наявність ІХС, серцево-судинних факторів ризику та літній вік пов'язані з високим ризиком смертності від COVID-19.

Ключові слова: коронавірус, ішемічна хвороба серця, судини, інтерлейкіни, стенокардія, патогенез.

Peculiarities of the course of chronic ischemic heart disease in the conditions of the COVID-19 pandemic (literature review)

Krasnova A.A., Ihnatko Y.Y., Derbak M.A., Rishko O.A.

Abstract. Introduction. In the situation of a pandemic caused by a coronavirus infection (CI), a special risk group is made up of patients with cardiovascular diseases (CVD). The spread of CI poses a particular danger in terms of decompensation of existing chronic diseases, specific damage to the cardiovascular system (CVS), especially in the case of a severe course coronavirus infection in patients with chronic coronary heart disease (CHD).

The aim of the research. To conduct an analysis of literary sources on the study of the main aspects of the impact of the coronavirus disease on the cardiovascular system, in particular, chronic ischemic heart disease

Materials and methods. A review and content analysis of the literature on the impact of the coronavirus disease on the cardiovascular system was conducted. The search for information took place in the English-language database of medical publications PubMed.

Results. The analysis of literary sources showed the main aspects of the impact of the coronavirus disease on the cardiovascular system, in particular on the course of CHD. It has been proven that the cause of exacerbation of CHD is the ulceration of the atherosclerotic plaque with the exposure of collagen fibers and the subsequent adhesion



and aggregation of platelets on them, which leads to the formation of blood clots in the arteries of the heart and the release of thromboxane A₂ (TXA₂) into the bloodstream, which causes spasm of coronary arteries and a decrease or stopping blood flow in them. When the endothelium is damaged, plasma hemostasis is activated at the same time as the platelet one. In patients with coronary heart disease, in the presence of a coronavirus infection, significant disturbances in the system of plasma hemostasis are noted, which increase as the disease progresses. Signs of blood hypercoagulation are noted: shortening of activated partial thromboplastin time, increase in the content of fibrinogen, factors VII, VIII, XIII, appearance of fibrin-monomer complexes and fibrinogen/fibrin degradation products in the bloodstream, decrease in anticoagulant activity, inhibition of fibrinolysis.

Conclusions. The analysis of the studied sources of literature showed that patients with chronic coronary heart disease are a group at risk of a severe course of COVID-19 and a high mortality rate, as well as exacerbation of the previously stable course of CHD. Analysis of current data has shown that the presence of CHD, cardiovascular risk factors, and older age are associated with a higher risk of mortality from COVID-19.

Key words: coronavirus infection, coronary heart disease, blood vessels, interleukins, angina pectoris, pathogenesis.

Вступ

Пандемія COVID-19 сколихнула життя усієї планети і досі не втрачає своєї актуальності. Усі розвинуті країни світу намагаються не лише її приборкати медичними і адміністративними заходами, але й оцінити ступінь поширення цього серйозного за своїм перебігом і ускладненнями інфекційного захворювання. Робляться спроби визначити прямі і непрямі демографічні втрати внаслідок смертності населення через цю недугу, особливо серед старших вікових груп та й осіб молодого віку, у тому числі репродуктивного. Проблема пандемії і пов'язаної з нею коронакризою не залишає байдужими у першу чергу медиків-науковців, лікарів-практиків та адміністраторів системи охорони здоров'я.

Незважаючи на те, що COVID-19 відноситься до респіраторних вірусів, які вражають дихальні шляхи, все більше лікарів та науковців вважають нову коронавірусну інфекцію (КІ) захворюванням, що суттєво впливає на серцево-судинну систему (ССС) [1-2].

Згідно з останніми даними сучасних досліджень, коронавірус може впливати на ССС: викликати гостре ураження серцевого м'яза чи загострення хронічного захворювання; розвиток хронічного захворювання серця; призводити до декомпенсації, наявних хронічних серцево-судинних захворювань; викликати токсичний вплив препаратів, які застосовуються для лікування КІ [3].

Публікацій щодо статистики даної проблематики багато, і вони іноді досить суперечливі.

Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел з питань вивчення основних аспектів впливу коронавірусної хвороби на серцево-судинну

систему, зокрема хронічну ішемічну хворобу серця.

Матеріали та методи

Проведено огляд та контент-аналіз літератури з питань впливу коронавірусної хвороби на серцево-судинну систему. Пошук інформації відбувався в англомовній базі медичних публікацій PubMed.

Результати досліджень

Вітчизняні та іноземні науковці в сучасних літературних джерелах вказують про спостереження декомпенсації раніше наявних захворювань, збільшення ускладнень пов'язаних з ССС (ГХ, ІХС, ІМ, ХСН). Рідше доводиться мати справу з міокардитами, перикардитами чи кардіоміопатіями [4-5].

У роботі італійських учених, що включала 22 512 хворих із COVID-19, у 30% була виявлена супутня ІХС, фібриляція передсердь спостерігалася у 24%. Це свідчить про значний рівень кореляції КІ та ІХС в цілому.

У міру вивчення механізмів впливу SARS-CoV-2 на організм було доведено, що вірус проникає у клітини та прикріплюється до білка ACE2. Даний білок локалізований саме в ендотелії (клітини, які вистилають кровоносні судини), а також у легенях, серці та інших органах. Вірус, проникаючи у ці клітини, частково руйнує їх і спричиняє пошкодження міокарда, зменшуючи кровопостачання серця, що збільшує ризик виникнення запального процесу, ішемії чи порушення провідності [6].

Так, одне з найнебезпечніших ускладнень з боку ССС внаслідок КІ є міокардит. Запальний процес, що уражує міокард, може довго не давати себе знати, але в результаті стає причиною серйозних проблем. Ступінь вираженості клінічних проявів залежить від рівня



ураження серцевого м'яза. Причиною запалення міокарда також може бути підвищення температури, інтоксикація організму [7].

Запальні зміни у міокарді порушують електричну стабільність серця. Це призводить до виникнення тахіаритмії, що посилюється при фізичних навантаженнях. Тому часто пацієнти, які раніше не мали проблем із серцем, після коронавірусу скаржаться на погану переносимість фізичного навантаження [8].

Однією з причин негативного впливу КІ на серце є значне ураження легень людини. При порушенні дихальної функції кров недостатньо насичується киснем, серцевий м'яз починає працювати у посиленому режимі, щоб забезпечити всі органи живленням. Надмірне навантаження призводить до швидкої втоми серцевого м'яза. Причому, страждають пацієнти як із хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, так і абсолютно здорові люди.

Варто згадати ще про одне вкрай грізне ускладнення коронавірусу, яке згубно впливає на роботу серця та судин, викликаючи їх запалення – цитокиновий шторм [9]. Молекули-цитокіни виділяються насамперед Т-лімфоцитами для залучення до місця запалення ще більшої кількості імунних клітин. І якщо рівень цитокинів дуже високий, пошкоджуються здорові тканини і порушуються функції всіх систем організму. У пацієнтів із COVID-19 при вираженому цитокиновому штормі виникає блискавичний міокардит, у якому швидко розвивається гостра серцева недостатність, кардіогенний шок та відбувається раптове загострення вже наявних хронічних захворювань, таких як хронічна ішемічна хвороба серця (ХІХС) [10].

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – надзвичайно актуальна соціально-медична проблема та провідна причина смертності населення багатьох економічно розвинених країн. Цей прогресуючий процес включає атеросклеротичне ураження коронарного судинного русла та порушення в системі гемостазу [11].

Хронічна коронарна недостатність має періоди загострення – так звані епізоди нестабільності. Залежно від вираженості процесу внутрішньо-судинного тромбоутворення та реактивності серцево-судинної системи клінічно реєструють такі нозологічні одиниці, як нестабільна стенокардія та гострий інфаркт міокарда. З урахуванням патогенетичної основи диференціюють гострий коронарний синдром з підйомом сегмента ST (оклюзія просві-

ту вінцевої артерії серця) і його підйому (збереження антеградного кровотоку) [12].

Дослідженнями вітчизняних та зарубіжних авторів доведено, що у розвитку та прогресуванні ІХС, поряд з наявністю атеросклеротичного процесу, порушенням коронарної вазомоторики, важливе місце займають зміни у системі гемостазу.

Відомо, що причиною загострення ІХС є виразка атеросклеротичної бляшки з оголенням волокон колагену та наступною адгезією та агрегацією на них тромбоцитів. Це призводить до утворення тромбів в артеріях серця та вивільненню в кровоносне русло з тромбоцитів тромбоксану А2 (ТхА2), що викликає спазм коронарних артерій та зниження або припинення кровотоку в них.

За даними літератури, у хворих на ІХС під час COVID-19 індукована АДФ-агрегація тромбоцитів була на 29% вище, ніж у здорових осіб та людей, які не перенесли КІ. За спостереженнями інших авторів у хворих з ІХС може мати місце й зниження агрегаційної здатності тромбоцитів, а також однофазність агрегації тромбоцитів. Виявлено порушення процесів реакції звільнення біологічно активних речовин тромбоцитів. Відзначається наявність спонтанної агрегації тромбоцитів у 70% хворих, але найчастіше (у 89,4% випадків) це спостерігається у осіб із стабільною стенокардією III функціонального класу. Багато дослідників відзначають підвищення агрегаційної активності тромбоцитів у міру збільшення давності ІХС.

При пошкодженні ендотелію одночасно з тромбоцитарним активується й плазмований гемостаз. У хворих на ІХС відзначаються суттєві порушення в системі плазмового гемостазу, які посилюються в міру прогресування захворювання. Відзначаються ознаки гіперкоагуляції крові: укорочення активованого часткового тромбoplastинового часу, збільшення вмісту фібриногену, факторів VII, VIII, XIII, поява в кровотоку фібрин-мономерних комплексів та продуктів деградації фібриногену/фібрину, зниження антикоагулянтної активності, пригнічення фібринолізу [13].

12-річне спостережне дослідження за участю 25 пацієнтів, які перенесли інфекцію SARS-CoV, виявило, що 68% з них мали гіперліпідемію, 44% - порушення в роботі ССС, й в значній частці хворих спостерігається загострення ХІЗС та 60% - порушення метаболізму глюкози. Літературний аналіз показав, що у паціє-



ентів із захворюванням SARS-CoV в анамнезі було порушено регулювання метаболізму ліпідів. У цих пацієнтів сироваткові концентрації вільних жирних кислот, лізофосфатидилхоліну, лізофосфатидилетаноламіну та фосфатидилгліцеролу були значно підвищені порівняно з пацієнтами без інфекції SARS-CoV в анамнезі. Однак механізми, що призводять до порушень метаболізму жирів та глюкози при інфекції SARS-CoV, досі не зрозумілі. Враховуючи, що SARS-CoV-2 має структуру, подібну до SARS-CoV, даний новий коронавірус також може викликати хронічні пошкодження CCC, тому, неодмінно в процесі лікування COVID-19 необхідно приділяти увагу захисту CCC [14].

У фізіологічних умовах ендотеліальні клітини підтримують тонічну вазодилатацію судин, продукуючи оксид азоту (NO) через ендотеліальну синтазу оксиду азоту та секрецію простагландину I₂ (PGI₂). Деякі механізми можуть перешкоджати ендотеліально-залежній вазодилатації. Наприклад, ендотеліальна клітина може продукувати один із найпотужніших відомих вазоконстрикторів, ендотелін-1, у відповідь на ангіотензин або тромбін. Незважаючи на те, що функції здорового ендотелію відіграють ключову роль у підтримці нормального судинного гомеостазу, під час хвороби вони можуть поступитися місцем неадекватної вазоконстрикції, що сприяє ішемії тканин. Саме такий механізм характерний і розвитку ІХС при КІ. Прозапальні цитокіни можуть індукувати зміну гомеостатичної активності ендотеліальних клітин у стан, що може сприяти тромбозу та локальному пошкодженню тканин. Цитокіни, такі як інтерлейкін-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6 та фактор некрозу пухлини α (TNF α), відіграють критичну роль в нормальному захисті організму. Проте, їх неадекватно надлишкове виробництво може порушити всі ретельно сплановані захисні функції здорового ендотелію та посилити патологічні процеси. Цей безперешкодний синтез прозапальних цитокінів сприяє вищезгаданому стану – цитокіновому шторму. Крім того, IL-1, що продукується ендотеліальними клітинами і входить в лейкоцити, може викликати синтез типових молекул хемоаттрактантів, у тому числі хемокінів, що опосередковують проникнення запальних клітин тканини. Отже, прозапальний стан при COVID-19 і наступна ендотеліальна дисфункція можуть відігравати роль у прогресуванні раніше існуючої ІХС в ГКС, що можна вважати катастрофічним.

Fovino вивчав вплив КІ на ІХС шляхом оцінки вираженості кальцинозу коронарних артерій (КА) за допомогою комп'ютерної томографії (КТ). Ступінь вираженості кальцинозу КА визначався кальцієвим індексом (КІ). КІ \geq 400 був виявлений у 15,1% випадків. Лікарняна смертність пацієнтів з високим кальцієвим індексом (\geq 400) склала 75%. Смертність пацієнтів у стаціонарі при кальцієвому індексі менше 400 виявилася значно нижчою (20%).

Inciardi та ряд інших авторів світового масштабу повідомляють, що смертність з SARS-CoV2 достовірно вища саме серед кардіологічних хворих, які мають в анамнезі ІХС (35,8%; RR=2,35; 95% ДІ 1,08–5,09). Пацієнти із супутнім ССЗ при COVID-19 мають вкрай несприятливий прогноз, пов'язаний із ризиком розвитку тромбоемболічних ускладнень та септичного шоку.

Цікаво, що спільною проблемою усіх цих кардіометаболічних захворювань є ендотеліальна дисфункція, яка прогресує внаслідок КІ. Судинний ендотелій є активним паракринним, ендокринним та аутокринним органом, який незамінний для регуляції судинного тону та підтримки судинного гомеостазу [15]. Ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою дисфункції мікросудин, оскільки зміщує судинну рівновагу у бік більшого звуження судин з наступною ішемією органів, запаленням з асоційованим набряком тканин та прокоагулянтним станом. При тяжкій формі COVID-19 ознаки гострого пошкодження міокарда (підвищення серцевих тропонінів) є звичайним явищем та пов'язані з погіршенням прогнозу. У зв'язку з тканинним тропізмом SARS-CoV-2 для клітин, що експресують ACE2, інший головний орган тіла є важливою мішенню для інфекції – ендотелій судин. Дійсно, ACE2 різко експресується на ендотеліальних клітинах судин як малих, і великих артеріях, так і вен. Пошкодження ендотелію та його дисфункція можуть бути результатом прямого зараження SARS-CoV-2 (наприклад, викликаючи внутрішньоклітинний окисний стрес), а також через глибоку системну запальну відповідь. Однозначно варто замислитись про потенційний зв'язок COVID-19 з пошкодженням ендотелію і такий зв'язок є правдоподібним, оскільки пацієнти з раніше існуючою ендотеліальною дисфункцією є вкрай вразливі для більш важкого перебігу ІХС.



Висновки

Аналіз опрацьованих джерел літератури показав, що пацієнти із хронічною ІХС складають групу ризику важкого перебігу COVID-19 та високого рівня смертності, а також загострення раніше стабільного перебігу ІХС. Аналіз поточних даних показав, що наявність ІХС, серцево-судинних факторів ризику та літній вік пов'язані з високим ризиком смертності від COVID-19. ІХС в анамнезі асоційована з не-

сприятливими клінічними наслідками та ризиком тяжкого перебігу КІ.

Подальші дослідження спрямовані на вивчення закономірностей змін показників маркерів запалення у хворих на COVID-19 з ІХС. А також варто наголошувати про необхідне подальше вивчення взаємопов'язаного впливу ішемічної хвороби серця на перебіг COVID-19, та навпаки – вплив КІ на перебіг ХІХС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou Ch, He J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 2020:28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G. et al Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020:19. Epublished Doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Yu. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;11:1-8 doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
4. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F Ya. Han et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Mortality GBD. Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1459-1544.
7. Szabo S. COVID-19: new disease and chaos with panic, associated with stress. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet].* 2020;59(1). Available from: <https://mspss.org.ua/index.php/journal/article/view/281>
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
9. Коваленко СВ. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* 2020;13-14:481-482.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e 201017. doi: 10.1001/Jamacardio. 2020.1017.
11. Рудик ЮС, Пивова СМ. COVID-19 і захворювання серцево-судинної системи: у фокусі – серцева недостатність. *Здоров'я України.* 2021;4:42-4.
12. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk H, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100589. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100589.
13. Hemmat N, Derakhshani A, Bannazadeh Baghi H, Silvestris N, Baradaran B, De Summa S. Neutrophils, Crucial, or Harmful Immune Cells Involved in Coronavirus Infection: A Bioinformatics Study. *Front Genet.* 2020;11:641. DOI: 10.3389/fgene.2020.00641. 7
14. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:301. DOI:10.3389/fmed.2020.00301.
15. Gatti A, Radrizzani D, Viganò P, Mazzone A, Brando B. Decrease of Non-Classical and Intermediate Monocyte Subsets in Severe Acute SARS-CoV-2 Infection. *Cytometry A.* 2020;97(9):887-90. DOI: 10.1002/cyto.a.24188.



REFERENCES

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou Ch, He J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 2020:28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G. et al Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020:19. Epublished Doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Yu. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;11:1-8 doi: 10.1007/s00392-020-01626-9
4. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F Ya. Han et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. Mortality GBD. Causes of Death C. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and causespecific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016;388:1459-1544.
7. Szabo S. COVID-19: new disease and chaos with panic, associated with stress. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci [Internet].* 2020;59(1). Available from: <https://mspss.org.ua/index.php/journal/article/view/281>
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.
9. Kovalenko SV. Dosvid zastosuvannya metodiv syndromno-patohenetychnoyi terapiyi pry pnevmoniyi, sprychyneniy COVID-19, v umovakh pul'monolohichnoho viddilennya. *Medychna hazeta «Zdorov"ya Ukrayiny 21 storichchya».* 2020;13-14:481-482. [in Ukrainian].
10. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e 201017. doi: 10.1001/Jamacardio. 2020.1017.
11. Rudyk YUS, Pyvova SM. COVID-19 i zakhvoryuvannya sertsevo-sudynnoyi systemy: u fokusi – sertseva nedostatnist'. *Zdorov"ya Ukrayiny.* 2021;4:42-4. [in Ukrainian].
12. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk H, Yadav S, Chowdhury M, et al. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020;29:100589. DOI: 10.1016/j.ijcha.2020.100589.
13. Hemmat N, Derakhshani A, Bannazadeh Baghi H, Silvestris N, Baradaran B, De Summa S. Neutrophils, Crucial, or Harmful Immune Cells Involved in Coronavirus Infection: A Bioinformatics Study. *Front Genet.* 2020;11:641. DOI: 10.3389/fgene.2020.00641. 7
14. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:301. DOI:10.3389/fmed.2020.00301.
15. Gatti A, Radrizzani D, Viganò P, Mazzone A, Brando B. Decrease of Non-Classical and Intermediate Monocyte Subsets in Severe Acute SARS-CoV-2 Infection. *Cytometry A.* 2020;97(9):887-90. DOI: 10.1002/cyto.a.24188.

Отримано 02.12.2022 р.



УДК 616.24-007.272:616.12-008.3:612.017
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.12-17

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЯК МЕТОД ОЦІНКИ АДАПТИВНИХ МЕХАНІЗМІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

*Лендел Р. В.¹, Ростока-Резнікова М. В.¹, Дурунда М. І.¹, Товт-Коршинська М. І.¹,
Чінчева В. В.¹, Петрик К. Ю.²*

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет №2, ¹кафедра
внутрішніх хвороб; ²кафедра фундаментальних медичних дисциплін, м. Ужгород*

Резюме. *Вступ.* Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – поширене захворювання, яке окрім ураження органів дихання, також сприяє виникненню ускладнень, не тільки з боку дихальної, а й інших систем організму, в першу чергу серцево-судинної, скелетно-м'язової та ендокринної, що впливає на психоемоційний стан та якість життя пацієнтів. Серед хворих на ХОЗЛ найбільш частою коморбідною патологією з боку серцево-судинної системи є: ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба та порушення серцевого ритму. Окрім того, перебіг ХОЗЛ нерідко призводить до психоемоційних розладів, таких як депресія чи тривожність, що в свою чергу може впливати на ефективність лікування і якість життя. Для інтегральної оцінки стану вегетативної регуляції серцево-судинної системи й організму в цілому серед хворих на ХОЗЛ було використано метод визначення варіабельності серцевого ритму (ВСР), з метою виявлення можливого діагностичного та прогностичного значення цього методу в контексті як коморбідності, так і психосоматичних взаємозв'язків.

Мета дослідження. Проаналізувати особливості показників ВСР у пацієнтів з ХОЗЛ в порівнянні зі здоровими людьми.

Матеріали та методи. Дизайн дослідження – випадок-контроль. Для дослідження були сформовані 2 вибірки: контрольна група (К) із 25 здорових добровольців, серед яких було 16 чоловіків та 9 жінок, середній вік яких становив 53,2±9,7 року, та дослідна група (Д) з пацієнтів зі встановленим діагнозом ХОЗЛ GOLD 2-3 ст., група В та С, що проходили лікування на базі пульмонологічного відділення КНП «Ужгородська центральна міська клінічна лікарня», з них 16 чоловіків і 9 жінок, середній вік пацієнтів становив 56,9±11,4 року. У всіх обстежуваних осіб були виміряні антропометричні показники, проведена спірометрія, знято ЕКГ та ВСР. Для статистичної обробки даних був використаний Т-тест Манна-Уїтні. Розрахунки проводилися в програмах MS Excel та Jamovi.

Результати досліджень. При статистичній обробці даних, було виявлено, що в групі пацієнтів з ХОЗЛ показники ВСР загалом мали більшу амплітуду в порівнянні з контрольною групою, разом з тим показники стандартного відхилення N-N-інтервалів (SDNN) ($p=0,0042$), та дуже низькі частоти спектру ВСР (VLF) були достовірно нижчими ($p<0,001$). Зниження SDNN може вказувати на виснаження адаптивних можливостей організму в цілому, а нижчий показник VLF очевидно асоційований з хронічним запальним процесом і може призвести до виникнення та важчого перебігу серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та порушення серцевого ритму. Була визначена кореляція між $ОФВ_1$ у пацієнтів досліджуваної групи та показником VLF, виявлений позитивний зв'язок середньої сили ($\rho=0,523$, $p<0,001$), тобто у хворих на ХОЗЛ із більш вираженими обструктивними змінами та важчим перебігом спостерігалися менші значення VLF.

Висновки. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ виявлено вірогідне зниження, порівняно зі здоровими людьми, деяких показників ВСР, а саме – SDNN і VLF, що може бути асоційоване з хронічним запальним процесом і свідчить про виснаження адаптивних можливостей організму та може призвести до виникнення та важчого перебігу серцево-судинних захворювань. Виявлено позитивну кореляцію між значеннями $ОФВ_1$ та показниками VLF, вказуючи на можливість застосування параметрів ВСР як додаткового маркеру визначення важкості ХОЗЛ.

Ключові слова: ХОЗЛ, ВСР, адаптивні механізми, коморбідність, серцево-судинні захворювання.



Heart rate variability as a method of assessing adaptive mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Lendel R.V., Rostoka-Reznikova M.V., Durunda M.I., Tovt-Korshynska M.I., Chincheva V.V., Petryk K.Y.

Abstract. Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common lung disease, which, in addition to affecting the respiratory system, also contributes to the emergence of complications, not only from the respiratory side but also from other body systems, primarily cardiovascular, musculoskeletal and endocrine, which affects the psycho-emotional state and quality of life of patients. Among patients with COPD, the most common comorbid pathology of the cardiovascular system is ischemic heart disease, heart failure, hypertension, and heart rhythm disorders. In addition, the course of COPD often leads to psycho-emotional disorders, such as depression or anxiety, which in turn can affect the effectiveness of treatment and quality of life. For an integral assessment of the state of vegetative regulation of the cardiovascular system and the body as a whole, among patients with COPD, the method of determining heart rate variability (HRV) was used, with the aim of identifying the possible diagnostic and prognostic value of this method in the context of both comorbidity and psychosomatic relationships.

The purpose of the study. is to analyze the features of HRV indicators in patients with COPD compared to healthy people.

Materials and methods. The research design is case-control. 2 samples were formed for the study: a control group (K) of 25 healthy volunteers, among whom were 16 men and 9 women, whose average age was 53.2 ± 9.7 years, and an experimental group (D) of patients with an established diagnosis GOLD 2-3 stage COPD, group B, and C, who were treated at the pulmonology department of the Uzhgorod Central City Clinical Hospital, of which 16 were men and 9 were women, the average age of the patients was 56.9 ± 11.4 years. Anthropometric indicators were measured, spirometry was performed, and ECG and HRV were recorded in all the examined persons. Mann-Whitney T-test was used for statistical data processing. Calculations were made in MS Excel and Jamovi programs.

Results. In the statistical processing of the data, it was found that in the group of patients with COPD, the HRV indicators in general had a greater amplitude compared to the control group, together with the indicators of the standard deviation of the N-N-intervals (SDNN) ($p=0.0042$), and very low frequencies of the HRV spectrum (VLF) were significantly lower ($p<0.001$). A decrease in SDNN may indicate the exhaustion of the adaptive capabilities of the body as a whole, and a lower VLF value is obviously associated with a chronic inflammatory process and may lead to the occurrence and more severe course of cardiovascular diseases, such as arterial hypertension, coronary heart disease, and heart rhythm disorders. A correlation was found between FEV1 in the patients of the study group and the VLF indicator, and a positive relationship of medium strength was found ($\rho=0.523$, $p<0.001$), i.e., lower VLF values were observed in COPD patients with more pronounced obstructive changes and a more severe course.

Conclusion. Thus, in patients with COPD, compared to healthy people, a probable decrease in some indicators of HRV, namely, SDNN and VLF, was found, which may be associated with chronic inflammation and indicate exhaustion of the body's adaptive capabilities and so may lead to the occurrence and more severe course of cardiovascular diseases. A positive correlation was found between FEV1 values and VLF indicators, indicating the possibility of using HRV parameters as an additional marker for determining the severity of COPD.

Key words: COPD, HRV, adaptive mechanisms, comorbidity, cardiovascular diseases.

Вступ

ХОЗЛ як і будь-яка інша хронічна патологія вимагає від організму ввічкнення адаптивних механізмів, включаючи активізацію нейрогуморальної адаптації для підтримки гомеостазу, роками виснажуючи ці ресурси, що призводить до виникнення коморбідних розладів, в першу чергу до серцево-судинної патології [1], негативно впливаючи на якість життя пацієнтів. Серед хворих на ХОЗЛ найбільш частою коморбідною патологією зі сторони серцево-судинної системи є ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба та порушення серцевого ритму [2, 3]. Окрім того, перебіг ХОЗЛ нерідко призводить

до психоемоційних розладів, таких як депресія чи тривожність, що в свою чергу може впливати на ефективність лікування і якість життя.

Для оцінки адаптивних можливостей організму та особливостей автономної регуляції застосовується оцінка варіабельності серцевого ритму. Цей метод діагностики дозволяє оцінити функціональний стан організму на основі визначення параметрів вегетативного балансу і нейрогуморальної регуляції; виміряти вираженість адаптаційної відповіді організму на вплив різних стресових факторів; визначити стан вегетативної регуляції окремих ланок кровообігу; розробити прогностичні висновки на основі



оцінки поточного функціонального стану організму, вираженості його адаптаційних відповідей і стану окремих ланок регуляторного механізму [4].

Враховуючи ці особливості перебігу захворювання, було припущено, що показники ВСР у пацієнтів із ХОЗЛ будуть суттєво відрізнятися від результатів у здорових осіб, так як в них наявне постійне задіяння адаптивних механізмів, що з плином часу виснажує компенсаторні можливості організму і може мати відображення у кардіоінтервалограмі

ВСР – це природні зміни інтервалів між серцевими скороченнями (тривалості кардіоциклів) нормального синусового ритму серця. Їх називають NN-інтервалами (Normal to Normal). Послідовний ряд кардіоінтервалів не є набором випадкових чисел, а має складну структуру, що відображає регуляторний вплив на синусний вузол серця вегетативної нервової системи і різних гуморальних факторів [5, 6, 7]. Тому аналіз структури ВСР надає важливу інформацію про стан вегетативної регуляції серцево-судинної системи й організму в цілому. Також відомо, про зміни ВСР у людей з деякими серцево-судинними захворюваннями [8, 9]. Даний діагностичний метод є недорогим, неінвазійним, швидким у застосуванні і, разом з тим, є інформативним. Водночас його застосування є обмеженим, цей метод мало досліджувався як в діагностичному, так і в прогностичному плані при ХОЗЛ [10, 11], незважаючи на тісний зв'язок між дихальною та серцево-судинною системами.

Мета дослідження

Проаналізувати особливості показників ВСР у пацієнтів із ХОЗЛ порівняно зі здоровими людьми.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження випадок-контроль. Було сформовано 2 вибірки по 25 добровольців, у кожній з яких було по 16 чоловіків та 9 жінок. Перша група – контрольна (К), де були здорові люди, середній вік яких становив $53,2 \pm 9,7$ року, без наявних хронічних захворювань та без патології серцево-судинної системи та ХОЗЛ в анамнезі. Друга група дослідна (Д) – пацієнти пульмонологічного від-

ділення КНП «Ужгородська центральна міська клінічна лікарня» зі встановленим діагнозом ХОЗЛ GOLD 2–3 ст., група В, С [12] у стадії загострення. Середній вік пацієнтів склав $56,9 \pm 11,4$ року. У всіх було зібрано антропометричні дані, показники АТ, ЧСС, знята ЕКГ, після чого проведено вимірювання ВСР протягом 5 хвилин і проаналізовано часові та спектральні показники:

1. SDNN (стандартне відхилення N-N-інтервалів) – відображає сумарний ефект вегетативної регуляції кровообігу.

2. RMSSD – стандартне (середнє-квадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N-N – відображає фізіологічні відновні можливості організму.

3. pNN50 – частка суміжних інтервалів N-N, різниця між якими >50 мс-показник ступеня переважання парасимпатичної ланки регуляції над симпатичною.

4. VLF (дуже низькі частоти в діапазоні $<0,04$ Гц – низькочастотна складова спектру) – Гуморальна регуляція (ренін-ангіотензин тощо).

5. LF (низькі частоти в діапазоні $0,04-0,15$ Гц) – характеризує симпатичний тонус.

6. HF відображає високочастотну складову, що характеризує парасимпатичний тонус.

7. LF/HF відображає симпато-парасимпатичний баланс.

Визначені показники були систематизовані, проаналізовані, сформовані таблиці в програмі Microsoft Excel, та проведений статистичний аналіз даних за допомогою програми Jamovi. Відмінність між групами оцінювалася за допомогою Т-тесту за Манном-Уїтні.

Результати досліджень

Проаналізувавши отримані дані було виявлено, що показники, які відповідають за автономну нервову регуляцію серед хворих на ХОЗЛ були близькі до нормальних, разом із тим у досліджуваній групі параметри ВСР мали значно більший діапазон значень в порівнянні з контрольною групою, а сумарна ВСР була достовірно нижчою, що свідчить про зниження адаптивних можливостей організму на фоні загострення захворювання. Отримані значення представлені в таблиці 1.



Таблиця 1

Показники ВСР в обстежуваних осіб

	Група	SDNN мс	RMSSD мс	pNN50 %	VLF мс2	LF мс2	HF мс2	LF/HF
Середня величина	К	48,4	27,4	6,84	1380	606	325	1,83
	Д	41,3	30,6	12,2	943	725	443	2,58
Медіана	К	50	27	6	1444	688	362	1,87
	Д	34	23	4	421	414	207	1,96
Стандартне відхилення	К	5,74	2,22	5,30	224	160	114	0,159
	Д	24,7	26,6	19,4	1261	1164	597	2,17
Амплітуда	К	21	11	27	747	482	599	0,670
	Д	108	112	69	5058	5909	2739	9,31
Мінімум	К	41	24	4	1094	399	2	1,36
	Д	13	6	0	36	41	7	0,460
Максимум	К	62	35	31	1841	881	601	2,03
	Д	121	118	69	5094	5950	2746	9,77

Примітка: К - контрольна група, Д - дослідна група.

При аналізі отриманих даних було виявлене достовірне зниження двох параметрів ВСР: SDNN ($p=0,0042$), який в цілому характеризує ВСР, та VLF ($p<0,001$) (табл. 2). Виявлені нами результати не суперечать даним літератури, згідно яких зниження параметра SDNN може спостерігатися при ХОЗЛ, апное уві сні та деяких захворюваннях серцево-судинної системи. Показник VLF, який відображає активність гормональної регуляції ВСР має високу статистичну до-

стовірність, це дозволяє нам запідозрити вагоме значення саме цієї частини спектру ВСР, яка асоціюється з такими гормонами, як ренін та ангіотензин, вони в свою чергу можуть призвести до виникнення, чи погіршення перебігу артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних патологій. Також зміни показників VLF пов'язані з гіршим перебігом серцево-судинних захворювань, що може мати важливе прогностичне значення і для пацієнтів з ХОЗЛ.

Таблиця 2

Статистичний аналіз відмінності показників ВСР між групами

Показник	Статистичний показник	p
SDNN, мс	208	0.042*
RMSSD, мс	253	0.247
pNN50%	237	0.140
VLF, мс2	124	<.001***
LF, мс2	239	0.154
HF, мс2	251	0.233
LF-norm %	275	0.473
HF-norm %	282	0.560
LF/HF	296	0.749

Примітка: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ – статистично-достовірні показники.

Для перевірки зв'язку між важкістю ХОЗЛ та рівнем дуже низьких частот була обчислена кореляція між $ОФВ_1$ у пацієнтів досліджуваної групи та показником VLF, виявлений позитивний зв'язок середньої сили ($p=0,523$, $p<0,001$), тобто у пацієнтів з більш вираженими обструктивними змінами та важчим пере-

бігом ХОЗЛ спостерігалися менші значення VLF, можливо як результат тривалої гіпоксії.

Був також оцінений можливий вплив інших факторів на ритмограму, таких як: стать, вік, індекс маси тіла, тривалість захворювання на ХОЗЛ, але достовірного впливу цих чинників нами не було виявлено.



Виразених змін інших показників ВСР серед пацієнтів із ХОЗЛ у доступній літературі не виявлено [13], разом з тим деякі дослідження вказують на зниження активності парасимпатичної нервової системи у вигляді зменшення показника HF, що веде до збільшення LF/HF індексу, на початку загострення захворювання, і нормалізацію HF після лікування [14, 15]. У нашому дослідженні не було зафіксовано таких змін у симпатичній та парасимпатичній активності нервової системи, що може бути пов'язано з малою вибіркою пацієнтів і потребує подальшого вивчення показників ВСР серед хворих на ХОЗЛ, їх діагностичного та прогностичного значення.

Висновки

1. Таким чином, у хворих на ХОЗЛ виявлено вірогідне зниження, порівняно зі здоровими людьми, деяких показників ВСР, а саме – SDNN і VLF, що може бути асоційоване з хронічним запальним процесом і свідчить про виснаження адаптивних можливостей організму й може призвести до виникнення та важчого перебігу серцево-судинних захворювань.

2. Серед хворих на ХОЗЛ спостерігалася позитивна кореляція між значеннями ОФВ₁ та показниками VLF, вказуючи на можливість застосування параметрів ВСР як додаткового маркера визначення важкості ХОЗЛ та підбору нових терапевтичних стратегій.

ЛІТЕРАТУРА

1. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1163-1178. doi: 10.1378/chest.12-2847. PMID: 23722528
2. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 335
3. Simons SO, Elliott A, Sastry M, Hendriks JM, Arzt M, Rienstra M, Kalman JM, Heidbuchel H, Nattel S, Wesseling G, Schotten U, van Gelder IC, Franssen FME, Sanders P, Crijns HJGM, Linz D. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532-540. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa822. PMID: 33206945.
4. Marquis K, Maltais F, Poirier P. Les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'une BPCO [Cardiovascular manifestations in patients with COPD]. *Rev Mal Respir*. 2008 Jun;25(6):663-73. French. doi: 10.1016/s0761-8425(08)73796-3. PMID: 18772824.
5. Baevskiy R, Yvanov H. Varyabelnost serdechnoho rytma: teoreticheskie aspekti i vozmozhnomy klynycheskoho prymerenyia. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. М.: Medysyna, 2000. 295.
6. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 335
7. Bilge AR., Jobin E., Jerard et al. (1998) Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 19 (Suppl.): 369
8. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. (1999) Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 20 (Suppl.): 117.
9. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26208998.
10. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0182611. doi: 10.1371/journal.pone.0182611. PMID: 28806776; PMCID: PMC5555691.
11. Wang, X., Liu, Y., Zhang, H., & Li, Y. (2018). Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(2), 335-342.
12. Dominguez, J.A., Alba, E., Pons, J., & Agusti, A. (2010). Heart rate variability in COPD: A marker of disease severity. *Chest*, 137(4), 822-828.
13. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41
14. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, de Almeida Junior AD, Lacerda SN, Pinasco GC, Nascimento VG, Granja Filho LG, de Abreu LC, Garner DM, Ferreira C. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014 Oct 3;7:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. PMID: 25945125; PMCID: PMC4414304.



14. Zamarrón C, Lado MJ, Teijeiro T, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol Health Care*. 2014;22(1):91-8. doi: 10.3233/THC-140777. PMID: 24561881.
15. Tseng CY, Chang JC, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, Yen DH. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan;81(1):47-52. doi: 10.1016/j.jcma.2017.10.003. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29254670.

REFERENCES

1. Müllerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013 Oct;144(4):1163-1178. doi: 10.1378/chest.12-2847. PMID: 23722528
- Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J*, 20 (Suppl.): 335
2. Simons SO, Elliott A, Sastry M, Hendriks JM, Arzt M, Rienstra M, Kalman JM, Heidbuchel H, Nattel S, Wesseling G, Schotten U, van Gelder IC, Franssen FME, Sanders P, Crijns HJGM, Linz D. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532-540. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa822. PMID: 33206945.
3. Marquis K, Maltais F, Poirier P. Les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'une BPCO [Cardiovascular manifestations in patients with COPD]. *Rev Mal Respir*. 2008 Jun;25(6):663-73. French. doi: 10.1016/s0761-8425(08)73796-3. PMID: 18772824.
4. Baevskyi R, Yvanov H. Varyabelnost serdechnoho rytma: teoretycheskie aspekty i vozmozhnosty klynycheskoho prymerenyia. [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Medytssyna, 2000. 295.
5. Sosnovski M., Latif S., Clark E. et al. (1999) A new index of heart rate variability. *Eur. Heart J*, 20 (Suppl.): 335
6. Bilge AR., Jobin E., Jerard et al. (1998) Circadian variation of autonomic tone assessed by heart rate variability analysis in healthy subjects and in patients with chronic heart failure. *Eur. Heart J*, 19 (Suppl.): 369
7. Galmier M., Fourcade J., Androdias Ch. et al. (1999) Depressed frequency domain measures of heart rate variability as a independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur. Heart J*, 20 (Suppl.): 117.
8. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Aug;3(8):631-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00241-6. Epub 2015 Jul 22. PMID: 26208998.
9. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLoS One*. 2017 Aug 14;12(8):e0182611. doi: 10.1371/journal.pone.0182611. PMID: 28806776; PMCID: PMC5555691.
10. Wang, X., Liu, Y., Zhang, H., & Li, Y. (2018). Heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 32(2), 335-342.
11. Dominguez, J.A., Alba, E., Pons, J., & Agusti, A. (2010). Heart rate variability in COPD: A marker of disease severity. *Chest*, 137(4), 822-828.
12. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41
13. Roque AL, Valenti VE, Massetti T, da Silva TD, Monteiro CB, Oliveira FR, de Almeida Junior AD, Lacerda SN, Pinasco GC, Nascimento VG, Granja Filho LG, de Abreu LC, Garner DM, Ferreira C. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int Arch Med*. 2014 Oct 3;7:43. doi: 10.1186/1755-7682-7-43. PMID: 25945125; PMCID: PMC4414304.
14. Zamarrón C, Lado MJ, Teijeiro T, Morete E, Vila XA, Lamas PF. Heart rate variability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease in a home care program. *Technol Health Care*. 2014;22(1):91-8. doi: 10.3233/THC-140777. PMID: 24561881.
15. Tseng CY, Chang JC, Chen YC, Huang HH, Lin CS, How CK, Yen DH. Changes of heart rate variability predicting patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization after Emergency Department treatment. *J Chin Med Assoc*. 2018 Jan;81(1):47-52. doi: 10.1016/j.jcma.2017.10.003. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29254670.

Отримано 05.12.2022 р.



УДК 617-089.844

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.18-25

МОДИФІКАЦІЯ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ДОГЛЯДУ ПРИ ПЛАНОВІЙ КОЛОРЕКТАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ: ПОКРАЩЕНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ (ERAS)

Росул М. В., Шманько О. П.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра хірургічних дисциплін, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Покращене відновлення після хірургічного втручання (Enhanced recovery after surgery)(ERAS) – це мультимодальні шляхи періопераційного догляду, розроблені для досягнення раннього відновлення після хірургічних процедур шляхом підтримки передопераційної функції органів і зменшення відповіді на стрес після операції та зосереджені на тих ключових факторах, які зазвичай утримують пацієнтів у лікарні та роблять їх залежними від ліків та допомоги спеціалістів після нескладної операції. Незважаючи на те, що протокол ERAS використовується на практиці в різних країнах, він все ще не дуже широко дотримується в нашій країні. Це пов'язано з тим, що багато хірургів вважають за краще вибирати традиційні методи, а не приймати нові протоколи, засновані на доказах. Модифіковано протокол для пацієнтів після колоректальних операцій.

Мета дослідження: проаналізувати та впровадити в практику модифікований протокол ERAS для колопроктологічних хворих.

Матеріали та методи: аналіз даних проспективних клінічних досліджень, аналіз баз даних PubMed, Embase і Cochrane. Якість доказів і рекомендацій оцінювали відповідно до системи класифікації рекомендацій, розвитку та оцінки (GRADE), враховуючи лише ті рекомендації, що базуються на високій якості доказів.

Результати досліджень. На основі числених доказових досліджень та рекомендацій модифіковано швидкі протоколи для оптимізації періопераційного лікування пацієнтів, яким проводять колоректальну хірургію, які доводять зменшення ускладнень, скорочення використання лікарняних ресурсів і покращення загальної якості медичної допомоги. Більшість швидких протоколів включають ретельний відбір пацієнтів і передопераційне планування, уникнення підготовки кишечника, уникнення надмірної рідини, лапароскопічний доступ до хірургічного втручання, мультимодального лікування болю, раннього та швидкого переходу на харчування. Незважаючи на швидше повернення до нормальної функції та виписку, реадмісія вища ніж очікуваний показник, хоча загальна кількість днів перебування в стаціонарі все ще менша, ніж при традиційних підходах періопераційного лікування.

Висновки. Таким чином, застосування протоколу покращеного відновлення пацієнтів дозволяє значно зменшити частоту ускладнень, зменшує використання лікарняних ресурсів і покращує загальну якість медичної допомоги, скорочує тривалість перебування в стаціонарі, знижує витрати на лікування та відновлює працездатність хворих у більш короткі терміни.

Ключові слова: протокол ERAS, колопроктологічна операція, швидка хірургія (fast track surgery).

Modification of perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS)

Rosul M.V., Shmanko O.P.

Abstract. *Introduction.* Enhanced recovery after surgery (ERAS) is a multimodal perioperative care pathway, designed to achieve early recovery after surgical procedures, by maintaining preoperative organ function and reducing the postoperative stress response, and focused on those key factors that usually keep patients in hospital and make them dependent on drugs and specialist care after minor surgery. Despite the fact that the ERAS protocol is used in various countries, it is still not widely spread in our country. This is because many surgeons prefer choosing traditional methods, rather than adopting the new evidence-based protocols. The protocol for patients after colorectal surgery has been modified.

The aim is to analyze and put into practice the modified ERAS protocol for colorectal patients.

Materials and methods: data analysis of prospective clinical researches, analysis of PubMed, Embase and Cochrane databases. The quality of evidence and recommendations was assessed according to the Grading of



Recommendations, Development and Evaluation (GRADE) system, considering only strong recommendations based on high-quality evidence.

Research results. Based on numerous evidence-based studies and recommendations, rapid protocols, which prove the reducing complications, decreasing the use of hospital resources, and improving the overall quality of medical assistance, have been modified to optimize the perioperative management of patients undergoing colorectal surgery. Most rapid protocols include careful patient selection and preoperative planning, avoidance of bowel preparation, avoidance of excess fluids, laparoscopic access to surgery, multimodal pain management, and early and rapid transition to nutrition. Despite the faster return to normal function and discharge, readmission rates are higher than expected, although total days of hospital stay are still fewer than with traditional perioperative management approaches.

Conclusion. Thus, the application of the improved recovery protocols allows a significant reduction in the frequency of complications, reduces the use of hospital resources and improves the overall quality of medical assistance, shortens the length of hospital stay, reduces treatment costs and restores the working capacity of patients in a shorter time.

Key words: ERAS protocol, colorectal surgery, fast track surgery.

Вступ

Покращене відновлення після хірургічного втручання (Enhanced recovery after surgery) (ERAS) було концепцією, яку пропагував професор Генрік Кехлет у 1990-х роках. Протоколи ERAS або «швидка хірургія» — це мультимодальні шляхи периопераційного догляду, розроблені для досягнення раннього відновлення після хірургічних процедур шляхом підтримки передопераційної функції органів і зменшення відповіді на стрес після операції [1].

Протокол ERAS зосереджений на тих ключових факторах, які зазвичай утримують пацієнтів у лікарні та роблять їх залежними від ліків та допомоги спеціалістів після нескладної операції. Основи протоколів ERAS охоплюють усі післяопераційні фази, усуваючи або зменшуючи вплив таких факторів і сприяючи добрим звичкам та відновленню фізіологічної функції [2].

У новому підході є спроба «протоколізувати» догляд за пацієнтами, які перенесли планові колоректальні операційні втручання. Незважаючи на те, що протокол ERAS використовується на практиці в різних країнах, він все ще не дуже широко дотримується в нашій країні. Це пов'язано з тим, що багато хірургів вважають за краще вибирати традиційні методи, а не приймати нові протоколи, засновані на доказах. Модифіковано протокол для пацієнтів після колоректальних операцій.

Мета дослідження

Проаналізувати та впровадити в практику модифікований протокол ERAS для колопроктологічних хворих.

Матеріали та методи

Аналіз даних проспективних клінічних досліджень, аналіз баз даних PubMed, Embase

і Cochrane. Якість доказів і рекомендацій оцінювали відповідно до системи класифікації рекомендацій, розвитку та оцінки (GRADE), беручи до уваги лише ті рекомендації, що базуються на високій якості доказів.

Результати досліджень

Цілями протоколу ERAS є рання активізація та рухова активність, рання та належна виписка з стаціонару з швидким поверненням до продуктивного активного життя. Підходи, задіяні в протоколі, націлені на пацієнта та охоплюють периопераційні аспекти, включаючи передопераційне планування, інтраопераційне ведення та післяопераційний догляд. Успіх досягається шляхом прийняття цілеспрямованих управлінських рішень, заснованих на доказах прискорення одужання і мінімізацію ускладнень після операції, що в кінцевому підсумку зменшує використання лікарняних ресурсів і витрати на охорону здоров'я.

Правильний відбір пацієнтів є першим і, можливо, найважливішим компонентом протоколу ERAS. Найкращими кандидатами на протокол ERAS є перш за все здорові люди, які потребують прості процедури при дивертикуліті, поліпах або необструктивних злоякісних новоутвореннях. Однак це не виключає можливості і переваги застосування протоколу для інших категорій пацієнтів.

У ході проведених досліджень із вивчення традиційних методів периопераційного ведення пацієнтів виявлено, що механічна передопераційна підготовка кишечника, обов'язкове застосування назогастрального зонда, тривалий післяопераційний ліжковий режим, виявилися не тільки безкорисливі, але в ряді випадків і шкідливі. Протокол ERAS спрямований на максимальне зниження хірургічного стресу і збереження резервів орга-



нізму, що дозволяє значно скоротити час, необхідний пацієнту для відновлення після операції [3, 4, 5, 6].

Перевага даного протоколу підтверджується безліччю рандомізованих клінічних досліджень в абдомінальній хірургії, ортопедії, колоректальній хірургії, урології, гінекології. На початку впровадження ведення хворих згідно з програмами прискореної реабілітації було однаковим, але потім з'явилася необхідність у створенні стандартизованих протоколів для кожної операції або когорт хворих з урахуванням вихідного стану пацієнта [7].

Програма прискореної реабілітації є комплексною – вона повинна включати не менше 6–8 принципів із рекомендованих, і мультидисциплінарною – в її реалізації задіяні всі спеціалісти, робота яких пов'язана з проведенням периопераційного періоду [8]. Пацієнти та родичі/опікуни повинні зустрітися з мультидисциплінарною командою, до складу якої входять хірург, анестезіолог і, що особливо важливо, медсестра або суміжний медичний працівник, тобто з усіма, хто відіграє роль у супроводі пацієнта [9]. Пацієнт повинен отримати інформацію від спеціалістів, які беруть участь у периопераційному веденні, про поточну операцію, варіанти обезболювання, перебіг післяопераційного періоду, переваги протоколу ERAS. В ідеалі інформація повинна бути отримана в усній і письмовій формі. Пацієнт повинен бути повноправним учасником лікувального процесу, що сприяє зниженню стресу [5, 6, 8].

Необхідно звернути увагу на психологічний статус пацієнта і його настрої щодо ставлення до поточної операції. При виявленні підвищеної тривожності слід призначити щоденні транквілізатори коротким курсом, ефективність якого вище, ніж при одно- або двократному їх призначенні перед операцією в складі премедикації. Як наслідок такої психологічної підтримки, у Кокранівському аналізі повідомлялося про позитивний вплив передопераційної інформації на психологічний статус та післяопераційні результати [10, 11].

Анемія є фактором ризику всіх ускладнень і смертності, пов'язаних з операційним втручанням [12, 13]. Проте введення препаратів крові під час операції також може збільшити кількість ускладнень і мати довготерміновий вплив на виживання пацієнтів з колоректальним раком [14]. Одна ретроспективна се-

рія 23 388 пацієнтів, які перенесли колоректальну хірургію, показала, що 7,9% пацієнтів отримали переливання крові. За статистичними даними не спостерігалось збільшення частоти поверхневих або глибоких ранових інфекцій, але спостерігалось збільшення інфікування простору органів у місці хірургічного втручання та септичного шоку [15]. У плановій ортопедичній хірургії переливання препаратів крові підвищувало 4-річну смертність на 10% [13]. При резекції печінки з приводу метастатичного колоректального раку переливання крові є незалежним ризиком поганих короткострокових і віддалених результатів [16, 17].

Тому важливо оптимізувати концентрацію гемоглобіну пацієнта перед операцією, зокрема, залежить від показань і терміновості операції, а також від того, наскільки швидко відбувається крововтрата.

За даними рандомізованих досліджень необхідність механічної підготовки кишечника перед операцією необґрунтована. Раніше вважалося, що підготовка кишечника перед операціями покращує візуалізацію і скорочує операційний час, але дослідженнями це не доведено. Метааналіз 5 досліджень не виявив користі від очищення кишечника перед гінекологічними операціями [8]. Кокранівський огляд 13 проспективних досліджень пацієнтів після резекції товстої кишки не показали різниці в спроможності анастомозу залежно від того, проводили пацієнтам механічну підготовку кишечника перед операцією або ні [5]. Механічна підготовка кишечника сама по собі разом із системною антибіотикопрофілактикою не має клінічних переваг і може спричинити зневоднення та дискомфорт, тому її не слід використовувати в рутинній хірургії товстої кишки, але її можна використовувати при хірургії прямої кишки. Крім того, не було виявлено різниці між пероральною підготовкою кишечника та клізми [18]. Мета-аналізи численних випробувань дійшли висновку, що підготовка кишечника не потрібна, не зменшує інфекційні ускладнення або покращує результати після колоректального лікування хірургії [18, 19, 20]. Деякі хірурги можуть віддати перевагу підготовці кишечника перед лапароскопічними операціями, коли місце ураження є невизначеним і ручна пальпація неможлива або якщо може виникнути необхідність у проведенні інтраопераційної колоноскопії [21].



Відповідно до концепції ERAS, допустимий прийом 150 мл декстрози (глюкози) за 2 год до операції що сприяє зниженню стресу. Кокрановський огляд 22 рандомізованих контрольованих досліджень не виявив зв'язку між скороченим терміном голодування перед операцією та підвищеним ризиком аспірації, регургітації та післяопераційних ускладнень, як це вважалося раніше [8]. Голодування призводить до зниження резервів глікогену, післяопераційної інсулінорезистентності, гіперглікемії та зниження рН шлункового вмісту, що підвищує ризик аспірації [8].

Рекомендується використання анестетиків короткої дії, церебральний моніторинг для покращення відновлення та зниження ризику післяопераційного марення, моніторинг рівня та повне усунення нервово-м'язової блокади [22].

Мультимодальне знеболювання являє собою комбінацію нестероїдних протизапальних засобів та подовженої епідуральної анестезії як базисного методу. Більшість випробувань показали користь подовженої епідуральної анестезії для кінцевого контролю болю, відновлення харчування та кишкової функції, але не демонструють зменшення тривалості перебування в лікарні [23, 24].

Застосування регіонарної епідуральної та спінальної анестезії супроводжується поліпшенням функцій легень, зниженням навантаження на серцево-судинну систему, меншим парезом кишечника, поліпшенням кровотоку в нижніх кінцівках і попереджає розвиток тромбоемболічних ускладнень, знижує потребу в опіоїдах [5].

Метааналіз рандомізованих досліджень показав, що регіонарна анестезія у хворих після операцій дозволяє досягти зниження ускладнень на 30% порівняно із загальними анестезіями.

Адекватний об'єм інфузії в периопераційному періоді, спрямований на підтримку нормоволемії [6]. Об'єм інфузійної терапії визначається індивідуально [5]. Можливість використання рідини за 3–4 години до операції, ризик відмови від підготовки кишечника, мініінвазивні доступи знижують гіповолемію та потребу в інтраопераційній інфузії. Однак, коли показана механічна підготовка кишечника, як наслідок, пацієнти можуть втратити до 2 л загальної води в організмі [25], а також можуть виникнути порушення водно-електролітного балансу, навіть якщо пацієн-

там дозволено приймати рідину перорально. Отже, деяким із цих пацієнтів може знадобитися відповідна внутрішньовенна рідинна терапія, щоб компенсувати ці дефіцити [26].

Надмірна інфузія кристалоїдів може призвести до набряків, порушення оксигенації і сповільненню репарації тканин. При гіперволемії відбувається накопичення рідини в інтерстиційному просторі, що сприяє набряку легень і стінок кишечника, а це призводить до сповільнення відновлення функцій кишечника [8].

Метааналіз 9 рандомізованих досліджень показав, що зменшення об'єму інфузій дозволяє зменшити кількість ускладнень з боку серцево-судинної та дихальної систем, прискорити відновлення після операції та скоротити тривалість госпіталізації пацієнтів [8]. Надлишок доведено введеної рідини сприяє руйнуванню анастомозу й інфікуванню рани [27]. Тому деякі установи прийняли протокол обмеження рідини під час периопераційного лікування колоректальних хворих. Кілька рандомізованих клінічних досліджень пацієнтів, які перенесли колоректальні операції виявили менше ускладнень у пацієнтів з обмеженням доведено введеної рідини [28, 29].

Застосування мініінвазивних хірургічних доступів зменшує вираженість запального компонента стресової відповіді, сприяє ранній мобілізації, скорочує терміни перебування в стаціонарі [8]. Принципам ERAS максимально відповідають лапароскопічний доступ. Впровадження лапароскопії привело до зменшення інтраопераційної крововтрати, скорочення термінів госпіталізації та раннє відновлення працездатності. При лапароскопії біль виникає в результаті подразнення очеревини вугільною кислотою, що утворюється при гідратації вуглекислого газу, використовуюваного для карбоксиперитонеума. У пацієнтів, прооперованих при відсутності газової інсуфляції із застосуванням ізопневматичного режиму з лапароліфтингом, болю після операції майже не було. Правильно виконана лапароскопія хірургії товстої кишки забезпечує відповідні хірургічні межі, точне визначення стадії та еквівалент виживання порівняно з відкритою хірургією [30]. Метааналіз віддалених результатів порівняння лапароскопічної та відкритої колоректальної хірургії для резекції раку не виявив різниці в рецидиві пухлини, смертності від раку, а також повторних операціях, формуванні гриж або злук [31]. При роз-



гляді питання про включення в прискорений протокол лапароскопічного підходу до резекцій товстої кишки має кілька переваг. У дослідженнях, що порівнюють лапароскопічну та відкриту хірургію товстої кишки, пацієнти, які піддаються лапароскопічній резекції товстої кишки, мають менший післяопераційний біль, менше ранових інфекцій, коротший час для відновлення функції кишечника та перебування в лікарні. Немає різниці в частоті повторних чи післяопераційних ускладнень, але тривалість операції довше при лапароскопічних процедурах [32].

Попередження гіпотермії має важливе значення для зниження післяопераційних ускладнень. Інтраопераційна гіпотермія (нижче 36° C) тягне за собою порушення гемостазу зі збільшенням крововтрати, посилення післяопераційного ознобу з підвищеною потребою в кисні та посилення болю, підвищення ризику ішемії міокарда, що призводить до виникнення аритмії, зокрема шлуночкової тахікардії в післяопераційному періоді, підвищення ризику післяопераційних інфекційних ускладнень, сповільнення медикаментозного метаболізму. Гіпотермія є стресовим фактором, тому що препарати для загальної анестезії порушують роботу терморегуляторного центру гіпоталамуса. В результаті неспецифічної реакції на стрес відбувається виділення катехоламінів і глюкокортикоїдів, що може призвести до вказаних вище наслідків. Попередження інтраопераційної гіпотермії дозволяє знизити рівень інфекційних ускладнень із боку операційної рани і скоротити тривалість госпіталізації. Нормотермію під час операції підтримують шлях укриття неоперованих частин тіла пацієнта, призначення підігрітих інфузійних засобів [6, 33].

Причиною ранньої післяопераційної гіпоксії є порушення вентиляційної функції легень, викликане дією міорелаксантів і наркотичних анальгетиків. Пізня післяопераційна гіпоксія (більше 5 діб після операції) може стати причиною серцево-судинних (виникнення серцевої аритмії, зокрема фібриляції передсердь та шлуночкової тахікардії), інфекційних і неврологічних ускладнень. Також пізня післяопераційна гіпоксія може призвести до інфекційних ускладнень, передусім із боку післяопераційної рани, тому що недостатнє споживання кисню значно знижує регенерацію та знижує стійкість до патогенних мікроорганізмів. Серед неврологічних усклад-

нень, пов'язаних з гіпоксією, найбільш частими є порушення когнітивних функцій і делірій. Оксигенотерапія може ефективно усунути ускладнення, до яких призводить післяопераційна гіпоксія. Для попередження пізньої післяопераційної гіпоксії рекомендується рутинна пульсоксиметрія. Периопераційне використання спірометрії та ранньої мобілізації є профілактикою ателектазу та пневмонії [5].

Знеболювання після операції має важливе значення для ранньої мобілізації, початку годування, зниження частоти післяопераційних ускладнень. Призначення опіоїдів призводить до збільшення часу післяопераційного парезу кишечника, негативно впливає на роботу серцево-судинної системи та обмежує можливість ранньої мобілізації хворого. Альтернативою опіоїдній анальгезії є мультимодальне знеболювання (призначення 2–3 препаратів, що потенціюють дію один одного) [8].

Рекомендованими засобами для мультимодальної анальгезії є нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори циклооксигенази-2, парацетамол, α 2-адреноміметики, кетамін, глюкокортикоїди в мінімальних дозах, декстрометорфан, габапентин, прегабалін. Огляд 27 досліджень за участю 2314 пацієнтів показав, що у хворих, які отримували кеторолак, біль був менш виражений порівняно з тими, хто отримував тільки опіоїди [8].

В останні роки концепція профілактичного дренивання черевної порожнини істотно змінилася в користуванні відмовою від нього. Ряд рандомізованих досліджень, які порівнювали результати лікування пацієнтів, після резекції ободової кишки яким рутинно виконано дренивання черевної порожнини, і тих, яким дана маніпуляція була проведена за показами [22]. Частота ускладнень із боку дихальної системи виявилася вище у пацієнтів після рутинного дренивання. За даними дослідження D. Urbach і співавт., тільки в 1 випадку з 20 при неспроможності кишкового анастомозу були виділення через дренаж, що свідчить про низьку ефективність дренивання черевної порожнини як метод діагностики неспроможності анастомозу. Рутинне застосування назогастрального зонду призводить до підвищення ризику аспіраційної пневмонії (3 і 6% відповідно). При відсутності показань назогастральний зонд необхідно видалити після операції ще до завершення анестезії, його післяопераційне використання обґрунтовано лише у пацієнтів, які перенесли резек-



цію шлунка. Крім того, рутинне застосування дренажа і назогастрального зонда не сприяє ранній мобілізації пацієнтів [8, 34].

Сечовий катетер оптимально видалити відразу після завершення операції. Подальше використання катетера пов'язано з підвищеною частотою розвитку інфекції сечовивідних шляхів. Раннє видалення сечового катетера (1 день після операції) порівняно зі стандартним (4 дні) знижує поширення інфекції сечовивідних шляхів на 12% [8, 33, 35].

Використання прокінетиків значно покращує і прискорює відновлення функції шлунково-кишкового тракту (стимулює моторику кишечника, сприяє його ранньому опорожненню після операції) без збільшення частоти післяопераційного тошноти і блювоти, сприяє ранньому ентеральному харчуванню пацієнта [5, 36, 37].

Традиційні погляди на ведення хворих після операції передбачають відносно пізній початок ентерального харчування, іноді лише на 2–3-й добу (після абдомінального хірургічного доступу). Однак встановлено, що для повноцінного функціонування кишечника ранній післяопераційний період не завада, особливо в разі комплексного підходу до ведення пацієнтів. Раннє пероральне харчування (6 годин після операції) пов'язане з швидким відновленням функцій кишечника, зменшенням частоти післяопераційного ілеусу і серцево-легеневих ускладнень [38, 39, 40, 41, 42]. Упродовж першого дня після операції разом з рідким харчуванням доцільно призначити тверду їжу. При наявності тошноти і блювоти показана фармакологічна терапія (дроперидол, антисеротонінергічні препарати) [5].

Рання мобілізація знижує частоту легеневих ускладнень, резистентність до інсуліну, втрату м'язової маси, прискорює відновлення моторики кишечника та появу самостійного стільця, позитивно впливає на психоемоційний стан пацієнта, знижує ризик тромбоутворення та злук [5, 8]. Для ранньої мобілізації необхідно адекватне післяопераційне обезболення. Активізація пацієнта за прото-

колом починається відразу після відновлення його орієнтації у власній особистості, просторі та часі.

Одним із недоліків впровадження протоколу ERAS була повторна госпіталізація після виписки після колоректальної операції. Кілька досліджень, у яких порівнювали швидкі й традиційні шляхи лікування, продемонстрували вищі показники повторної госпіталізації пацієнтів після швидкої хірургії [43, 44, 45, 46].

Важливо, що незважаючи на збільшення кількості повторних госпіталізацій, загальна кількість лікарняних днів для пацієнтів була нижчою. Загалом важко передбачити повторну госпіталізацію після колоректальних операцій [47] і тому при прийнятті прискореного протоколу слід передбачити вищий рівень реадмісії, про що доцільно повідомити пацієнту про це перед операцією переконавшись, що пацієнт має надійну структуру соціальної підтримки, щоб мати можливість вчасно повернутися до лікарні, якщо проблеми або ускладнення виникнуть.

Жоден периопераційний протокол ведення не є ідеальним для всіх пацієнтів. Рекомендації, наведені в цій статті, базуються на найвищій ступені доказовості та покликані служити базою для розробки стандартизованого протоколу периопераційного лікування, з метою мінімізації ускладнень і скорочення витрат і терміну перебування в лікарні. Протокол ERAS не повинен узурповувати правильне клінічне судження про кожного пацієнта індивідуально.

Висновки

Таким чином, застосування протоколу покращеного відновлення пацієнтів дозволяє значно зменшити частоту ускладнень, зменшує використання лікарняних ресурсів і покращує загальну якість медичної допомоги, скорочує тривалість перебування в стаціонарі, знижує витрати на лікування та відновлює працездатність хворих у більш короткі терміни.

REFERENCES

1. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: Time to change practice? *Can Urol Assoc J.* 2011;5:342–8.
2. Gravante G, Elmussareh M. Enhanced recovery for colorectal surgery: Practical hints, results and future challenges. *World J Gastrointest Surg.* 2012;4:190–8.
3. Crawford RAF, Acheson N, Nordin AJ., Torbé EJ. Enhanced recovery in gynaecology scientific. *Impact Paper.* 2013; (36): 2-8.



4. Song W, Wang K, Run-jin Zhang, Qi-xin Dai, Shu-bing Zou. The enhanced recovery after surgery (ERAS) program in liver surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Springer Plus*. 2016; 5: 207. doi: 10.1186/s40064-016-1793-5.
5. Carter J. Fast-Track Surgery in gynaecology and gynaecologic oncology: a review of a rolling clinical audit. *ISRN Surgery*. 2012; 2012: Article ID 368014. doi: 10.5402/2012/368014.
6. Nelson G, Altman AD., Nick A, Meyer LA., Ramirez PT. et al. Guidelines for pre- and intra-operative care in gynecologic/oncology surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Part I. *Gynecol. Oncol.* 2016; 140(2): 313-22.
7. Paton F, Chambers D, Wilson P, Eastwood A, Craig D et al. Effectiveness and implementation of enhanced recovery after surgery programmes: a rapid evidence synthesis. *B.M.J. Open*. 2014; 4: e005015. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005015.
8. Barber EL, Van Le L. Enhanced recovery pathways in gynecology and gynecologic oncology. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2015; 70(12): 780-92. doi: 10.1097/OGX.0000000000000259.
9. Aasa A, Hovback M, Bertero CM (2013) The importance of preoperative information for patient participation in colorectal surgery care. *J Clin Nurs* 22:1604–1612.
10. Forsmo HM, Pfeffer F, Rasdal A et al (2016) Compliance with enhanced recovery after surgery criteria and preoperative and postoperative counselling reduces length of hospital stay in colorectal surgery: results of a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 18:603–611
11. Powell R, Scott Neil W, Manyande A, Bruce Ju, Vögele C, Byrne-Davis L M T, Unsworth M, Osmer C, Johnston M. Psychological preparation and postoperative outcomes for adults undergoing surgery under general anaesthesia *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 26;2016(5):CD008646 doi: 10.1002/14651858.CD008646.pub2.
12. Baron DM, Hochrieser H, Posch M et al (2014) Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 113:416–423.
13. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S et al (2016) Association between anemia, bleeding, and transfusion with long-term mortality following noncardiac surgery. *Am J Med* 129(315–323): e312
14. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR (2012) Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 256:235–244.
15. Mazzeffi M, Tanaka K, Galvagno S (2017) Red blood cell transfusion and surgical site infection after colon resection surgery: a cohort study. *Anesth Analg* 125:1316–1321.
16. Bennett S, Baker LK, Martel G et al (2017) The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review. *HPB (Oxford)* 19:321–330.
17. Schiergens TS, Rentsch M, Kasperek MS et al (2015) Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 58:74–82.
18. Guenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD001544.
19. Pineda CE, Shelton AA, Hernandez-Boussard T, et al. Mechanical bowel preparation in intestinal surgery: a meta-analysis and review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2008;12:2037–44.
20. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, et al. Updated systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg* 2009;249:203–9.
21. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. Guidelines for laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. 2005. Available at:<http://www.sages.org/publication/id/32/>.
22. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018 U O Gustafsson, M J Scott, M Hubner, J Nygren, N Demartines, N Francis, T A Rockall, T M Young-Fadok, A G Hill, M Soop, H D de Boer, R D Urman, G J Chang, A Fichera, H Kessler, F Grass, E E Whang, W J Fawcett, F Carli, D N Lobo, K E Rollins, A Balfour, G Baldini, B Riedel & O Ljungqvist *World Journal of Surgery* volume 43, pages659–695 (2019).
23. Carli F, Trudel JL, Belliveau P. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001;44: 1083–9.
24. Taqi A, Hong X, Mistraletti G, et al. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program. *Surg Endosc* 2007;21:247–52.



25. Sanders G, Mercer SJ, Saeb-Parsey K et al (2001) Randomized clinical trial of intravenous fluid replacement during bowel preparation for surgery. *Br J Surg* 88:1363–1365.
26. Sanders G, Arthur CH, Hosie KB et al (2007) Is patient outcome affected by the administration of intravenous fluid during bowel preparation for colonic surgery? *Ann R Coll Surg Engl* 89:487–489
27. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002;89:622–32.
28. Abraham-Nordling M, Hjern F, Pollack J, et al. Randomized clinical trial of fluid restriction in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99:186–91.
29. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens. A randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238: 641–8.
30. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2050–9.
31. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003432.
32. Schwenk W, Haase O, Neudecker JJ, et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD003145.
33. Carter J, Philp Sh, Arora V. Fast track gynaecologic surgery in the overweight and obese patient. *J. Clin. Med.* 2010; 1(2): 64-9. doi: 10.4236/ijcm.2010.12011.
34. Verma R, Nelson RL. Prophylactic nasogastric decompression after major abdominal surgery [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004929.
35. Kalogera E, Bakkum-Gamez JN, Jankowski CJ, Trabuco E, Lovely JK et al. Enhanced recovery in gynecologic surgery. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(2, Pt. 1): 319-28. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829aa780.
36. Barletta JF, Asgeirsson T, El-Badawi KI, et al. Introduction of Alvimopan into an enhanced recovery protocol for colectomy offers benefit in open but not laparoscopic colectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21:887–91.
37. Jones RS, Brown C, Opelka F. Surgeon compensation: “Pay for performance,” the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, the Surgical Care Improvement Program, and other considerations. *Surgery* 2005;138:829.
38. Zhou T, Wu XT, Zhou YJ, et al. Early removing gastrointestinal decompression and early oral feeding improve patients’ rehabilitation after colectostomy. *World J Gastroenterol* 2006;12:2459–63.
39. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, et al. Randomized controlled trial evaluating early versus traditional oral feeding after colorectal surgery. *Clinics* 2011;66: 2001–5.
40. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, et al. Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007;94: 555–61.
41. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, et al. Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? *Ann Surg* 1995;222:73–7.
42. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD004080.
43. Jakobsen DH, Sonne E, Basse L, et al. Convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care. *Scand J Surg* 2004;93:24–8.
44. Feo CV, Lanzara S, Sortini D, et al. Fast track postoperative management after elective colorectal surgery: a controlled trial. *Am Surg* 2009;75:1247–51.
45. Basse L, Thorbøl JE, Løssl K, et al. Colonic surgery with accelerated rehabilitation or conventional care. *Dis Colon Rectum* 2004;47:271–8.
46. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, et al. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007;245:867–72.
47. Azimuddin K, Rosen L, Reed JF III, et al. Readmissions after colorectal surgery cannot be predicted. *Dis Colon Rectum* 2001;44:942–6.

Отримано 07.12.2022 р.



УДК 618.2-055.2:314.151(1-191):612.018:159.944.4]-036-072.8
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.26-31

ПЕРЕБІГ РАННІХ ТЕРМІНІВ ВАГІТНОСТІ ПІД ВПЛИВОМ СТРЕСУ У ЖІНОК - ВНУТРІШНЬОПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

Корчинська О. О.^{1,2}, Созанська М. А.^{1,2}, Стефанія Андращикова³, Сільвія Жултакова³, Алена Шлоссерова³

¹ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; ²КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської ради, Ужгород;

³Пряшівський університет, Пряшів, Словаччина

Резюме. Вступ. Складні соціально-економічні умови, екологічні негаразди, перебування в умовах персистуючого стресу внаслідок військового конфлікту потребують особливого супроводження під час вагітності, адже саме гормони стресу зумовлюють зрив адаптації, метаболічні розлади і, як наслідок, загрозу переривання вагітності, активацію інфекцій та хронічних захворювань.

Мета дослідження: вивчити перебіг ранніх термінів вагітності під психоемоційним впливом у жінок-внутрішньо переміщених осіб.

Матеріали та методи. Обстежили 63 жінок – внутрішньо переміщених осіб із загрозою переривання вагітності у терміні до 22 тижнів. З метою діагностики тривожності застосовували шкалу С.Д. Спілбергера в адаптації Ю.А. Ханіна та визначали рівень депресії за шкалою Бека.

Результати досліджень. Встановлено наявність стресогенного оточення у 47 (74,6%) жінок. У 43% вагітних появи клінічної картини загрози переривання вагітності передували психічний стрес, які вони оцінювали як значний. За даними тесту Спілбергера-Ханіна, низький рівень реактивної тривоги (РТ) мали 14 (22,3%), помірний – 22 (34,9%) і високий – 27 (42,8%) вагітних. Показники особистісної тривоги (ОТ): низький рівень – 16 (25,4%), помірний – 21 (33,3%), високий – 26 (41,3%). Згідно зі шкалою Бека, прояви депресії виявлено у 54 (85,7%) жінок, із них: легка депресія – 17 (26,9%), помірна – 23 (36,5%), виражена – 11 (17,5%), вкрай виражена – 3 (4,8%). Вміст пролактину і кортизолу в сироватці крові досліджуваних жінок виявився підвищеним. Серед 63 випадків загрози переривання вагітності виявлено: викидень, що не відбувся – 24 (38%), неповний самовільний аборт – 16 (25,4%), завмерла вагітність – 14 (22,3%), анембріонія – 6 (9,5%), істмікоцервікальна недостатність – 3 (4,8%).

Висновки. В комплексі первинного обстеження всіх вагітних рекомендовано проводити оцінку психологічного стану жінки за шкалою Спілбергера-Ханіна та Бека. При потребі – консультація психотерапевта, психіатра з призначення відповідного лікування.

Ключові слова: стрес, вагітні-переміщені особи, психодіагностика, гормони.

The course of early pregnancy under the influence of stress in women - internally displaced persons
Korchynska O.O., Sozanska M.A., Stefania Andrashchikova, Sylvia Zhultakova, Alena Shlosserova

Abstract. Introduction. Difficult socio-economic conditions, environmental troubles, persistent stress as a result of a military conflict require special support during pregnancy, because stress hormones lead to disruption of adaptation, metabolic disorders and, as a result, the threat of pregnancy termination, activation of infections and chronic diseases.

Aim is to study the influence of psycho-emotional state on the course of early pregnancy in internally displaced women.

Materials and methods: 63 internally displaced women with a threat of abortion up to 22 weeks of pregnancy were examined. In order to diagnose anxiety, the Spielberger scale was used in Hanin's adaptation, and the level of depression was determined according to the Beck scale.

Results. The presence of a stressful environment was established in 47 (74.6%) women. In 43% of pregnant women, the appearance of a clinical picture of the threat of abortion was preceded by mental stress, which they assessed as significant. According to the Spielberger-Khanin test, 14 (22.3%) had a low level of reactive anxiety (RA), 22 (34.9%) had a moderate level, and 27 (42.8%) had a high level of it. Indicators of personal anxiety (PA) were: low level - 16 (25.4%), moderate - 21 (33.3%), high - 26 (41.3%). According to the Beck scale, manifestation of depression was found in 54 (85.7%) women, in whom: mild depression – 17 (26.9%), moderate – 23 (36.8%), severe – 11 (17.5%), extremely pronounced - 3 (4.8%). The content of prolactin and cortisol in the blood serum of the studied women turned out to be elevated. Among 63 cases of threat of termination of pregnancy, the



following data were found: threatened abortion – 24 (38%), incomplete spontaneous abortion – 16 (25,4%), missed abortion – 14 (22,3%), anembryonia – 6 (9,5%), cervical insufficiency – 3 (4,8%).

Conclusion. It is recommended to assess the psychological state of a woman according to the Spielberger-Hanin and Beck scale, as a part of the primary examination of all pregnant women. If necessary, the consultation of psychotherapist or psychiatrist to prescribe the appropriate treatment must be prescribe.

Key words: stress, pregnant-displaced persons, psychodiagnostics, hormones.

Вступ

Особливістю українського сьогодення є наявність абсолютно нового прошарку населення – внутрішньо переміщених осіб, основна частина серед яких – це жінки та діти. Ці люди тією чи іншою мірою зазнали прямої військової агресії. Складні соціально-економічні умови, екологічні негаразди, перебування в умовах персистоючого стресу внаслідок військового конфлікту потребують особливого супроводження під час вагітності, адже саме гормони стресу зумовлюють зрив адаптації, метаболічні розлади і, як наслідок, загрозу переривання вагітності, активацію інфекцій та хронічних захворювань [1].

Проблема стресу набула першорядного значення в житті сучасної людини, а частота психологічного стресу безперервно збільшується. Для сучасної людини стан стресу стало практично нормою. Він набуває масштабів епідемії і являє собою основну психологічну проблему сучасного суспільства. Найбільш вразливими до руйнацій, пов'язаних із посттравматичним синдромом, звичайно, є вагітні жінки та діти. Сьогодні не викликає сумнівів наявність зворотного зв'язку між психоемоційним і фізичним станом вагітної, а також внутрішньоутробним розвитком плода [2]. Негативні емоції, психічна напруга, страх, тривога, депресія підвищують ризик акушерських ускладнень. Доведено, що провідними гормонами, що формують стресову реакцію є адреналін і норадреналін. Інший важливий клас гормонів реакції на стрес – глюкокортикоїди, серед яких найбільш відомим є кортизол, який покликаний допомагати організму вистояти в стресовій ситуації. Підвищений рівень кортизолу може бути пов'язаний не тільки з явною небезпекою для людини, але і з деякими змінами в умовах життя, які організм сприймає як небезпеку [3]. Несприятливими соціальними й екологічними факторами, погіршенням здоров'я жінок, а також психологічними проблемами зумовлена висока частота невиношування вагітності в Україні.

Під невиношуванням вагітності (НВ) розуміють її переривання до розвитку життє-

здатного плода, тобто в термін до 22 тижнів. На жаль, частота переривання вагітності в Україні залишається досить високою і становить від 15 до 23% усіх зареєстрованих вагітностей, при цьому понад 92% з них відбувались у термін до 12 тижнів. Тому сьогодні як ніколи гостро стоїть питання збереження вагітності на ранніх термінах (до 12 тижнів), коли вона найчастіше переривається.

З цієї причини питання вивчення психоемоційного стану вагітних та його вплив на розвиток вагітності в жінок, які перебували у зоні військової агресії, привернуло до себе нашу увагу.

Мета дослідження

Вивчити перебіг ранніх термінів вагітності під психоемоційним впливом стресу в жінок – внутрішньо переміщених осіб.

Матеріали та методи

Для досягнення поставленої мети проведено динамічне обстеження 63 вагітних – переміщених осіб у терміні гестації до 22 тижнів, які знаходилися на лікуванні у гінекологічному відділенні КНП «Ужгородський міський пологовий будинок». Усім вагітним було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження, гінекологічний огляд, ультразвукова діагностика органів малого тазу, визначення концентрації стрес-асоційованих гормонів у сироватці крові.

З метою діагностики тривожності застосовували шкалу С.Д. Спілбергера в адаптації Ю.А. Ханіна. Опитувальник складається із 40 тверджень, перші 20 з яких направлені на виявлення ступеня реактивної тривожності (РТ), інші 20 – на виявлення особистісної тривожності (ОТ). Результат <30 балів відповідає низькому, 31–44 бали — середньому, >45 балів – високому рівню тривоги (Ханін Ю.Л., 1978).

Опитувальник Бека дозволяє визначити рівень депресивних проявів і складається з 21 групи тверджень, у кожній з яких треба вибрати одне, що відповідає певному балу. Результат оцінюють за сумою балів. Нормальне значення становить 0–9, легка депресія – 10–15,



помірна – 16–19, виражена – 20–29, вкрай виражена — ≥ 30 балів (Beck A.T. et al., 1961).

Результати досліджень

Середній вік пацієнок становив $27 \pm 1,5$. В анамнезі 1 пологи – 19 (30,2%), 2 пологів – 12 (19%), 3 і більше пологів – 6 (9,5%), не народжували – 26 (41,3%). Вагітність із використанням допоміжних репродуктивних технологій – 19 (30,2%). Серед жінок переважали скарги на біль внизу живота і попереку – 54 (85,7%), кров'янисті виділення із статевих шляхів – 45 (71,4%) порушення сну – 40 (63,5%). У 23 (36,5%) пацієнок виявлено урогенітальні інфекції: кандидоз – 9 (14,3%), уреоплазмоз – 7 (11,1%), хламідіоз – 4 (6,3%), мікоплазмоз – 3 (4,8%).

При первинному опитуванні вагітних встановлена наявність стресогенного оточення у 47 (74,6%) жінок. Більшість вагітних відзначали, що в їхньому житті має місце хронічний стрес, а саме: постійне емоційне напруження на роботі, сімейні конфлікти, невирішені проблеми із житлом, низький соціальний рівень, маленька заробітна платня, тривале лікування тощо. У 43% вагітних появі клінічної картини загрози переривання вагітності передували психічний стрес, які вони оцінювали як значний, а саме: військова агресія, загибель близької людини, втрата домівки, розлучення тощо.

Наслідками потужного стресу при вагітності є запаморочення, прискорення серцебиття, тремор кінцівок, підвищення артеріального тиску, а також невмотивоване підвищення нервозності та тривожності, порушення сну, депресія, які призводять до погіршення загального стану майбутньої матері. Деякі дослідники пов'язують зниження працездатності, погіршення апетиту, млявість, апатію, порушення сну у вагітних з довготривалим негативним впливом хронічного стресу [4, 5].

Шкала тривоги Спілбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) є інформативним способом самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна тривожність як стан) та особистісної тривожності (як стійка характеристика людини). Шкала Спілбергера через свою відносну простоту й ефективність широко застосовується у клінічній практиці з різною метою – для визначення вираженості тривожних переживань, оцінки стану пацієнта в динаміці та ін. Методика була адаптована Ю. Л. Ханіним, тому дана методика діагности-

ки тривожних станів також має назву «Шкала Спілбергера-Ханіна».

Більшість із відомих методів оцінки рівня тривожності дозволяють оцінити тільки або особистісну тривожність, або поточний стан тривожності, або більш специфічні реакції. Єдиним способом, що може диференціювати тривожність і як особистісну властивість, і як стан, є методика, запропонована Спілбергером.

Вимірювання тривожності як властивості особистості має важливе значення, адже ця властивість багато в чому обумовлює поведінку людини. Певний рівень тривожності – природна і обов'язкова особливість активної діяльносної особистості. У індивідуума існує свій оптимальний (або бажаний) рівень тривожності, так звана корисна тривожність. Оцінка людиною свого стану в цьому відношенні є для неї істотним компонентом самоконтролю.

У рамках цього тесту створені 2 підшкали. Перша, шкала стану тривоги (ситуативної тривожності), оцінює поточний стан тривоги, вимірюючи, як респонденти відчувають себе «прямо зараз», використовуючи суб'єктивні відчуття страху, напруження, нервозності, неспокою та збудження вегетативної нервової системи. Ситуативна, або реактивна тривожність як стан характеризується суб'єктивно пережитими емоціями: напруженням, занепокоєнням, заклопотаністю, нервозністю. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різним за інтенсивністю та динамічністю в часі.

Друга, шкала особистісної тривожності, оцінює відносно стабільні аспекти особистості, її схильність до занепокоєння, оцінює відчуття/стан спокою, впевненості та безпеки. Під особистісною тривожністю розуміють стійку індивідуальну характеристику, яка відображає схильність суб'єкта до тривоги і передбачає наявність у нього тенденції сприймати досить широке «віяло» ситуацій як загрозливі, відповідаючи на кожен з них певною реакцією.

Особистісна тривожність являє собою конституційну межу, яка обумовлює схильність сприймати загрозу в широкому діапазоні ситуацій. При високій особистісній тривожності кожна з цих ситуацій є стресом для індивідуума й викликає у нього виражену тривогу. Як властивість особиста тривожність активізується при сприйнятті певних стимулів, що розцінюються людиною як не-



безпечні (у т.ч. для самооцінки, самоповаги). Особи, які належать до категорії високотривожних, схильні сприймати загрозу своїй самооцінці й життєдіяльності у великому діапазоні ситуацій та реагувати дуже вираженим станом тривожності.

За даними тесту Спілбергера-Ханіна, низький рівень реактивної тривоги (РТ) мали 14 (22,3%), помірний – 22 (34,9%) і високий – 27 (42,8%) вагітних. Показники особистісної тривоги (ОТ): низький рівень – 16 (25,4%), помірний – 21 (33,3%), високий – 26 (41,3%). Згідно зі шкалою Бека, прояви депресії виявлено у 54 (85,7%) жінок, із них: легка депресія – 17 (26,9%), помірна – 23 (36,5%), виражена – 11 (17,5%), вкрай виражена – 3 (4,8%).

Головною функцією глюкокортикоїдів є забезпечення адаптації організму та стабілізації його гомеостазу в умовах дії стрес-факторів, тому кортизол прямо або опосередковано регулює майже усі фізіологічні процеси. Рецепторну чутливість до нього мають усі тканини в організмі. Як провідна ланка в адаптаційній реакції до дії стрес-фактору, кортизол зазнає досить швидкого збільшення за короткий термін, що забезпечує мобілізацію головних пристосувальних механізмів організму та виживання у критичних ситуаціях. Підвищення його рівня у крові спостерігається за психоемоційного стресу, безсоння, фізичного навантаження, переохолодження та перегрівання, опіків, травм, гострого болю. Проте у випадку надмірної секреції кортизолу або розвитку хронічного стресу його дія набуває патогенного характеру [3].

Враховуючи той факт, що концентрація кортизолу в міометрії зростає в 9 разів при підвищенні його концентрації в плазмі крові втричі [6], більшість ускладнень при вагітності на фоні хронічного стресу доцільно пов'язувати з порушенням біосинтезу саме цього гормону.

При визначенні кортизолу і пролактину у жінок було достовірно збільшення рівнів цих гормонів у 1,5–2,5 разу порівняно із значеннями характерними для фізіологічного перебігу вагітності. Наявність постійного довготривалого стресу, підвищених концентрацій кортизолу і пролактину у вагітних із числа переміщених осіб є безумовною. Водночас не викликає сумніву роль гіперпролактинемії в патогенезі недостатності жовтого тіла на ранніх термінах гестації та пов'язаної з нею загрози переривання вагітності [7]. Основною

морфологічною ознакою при гіперпролактинемії є зниження рівня інвазивної активності цитотрофобласта. При цьому спостерігається зменшення матково-плацентарного бар'єру та посилення гіпоксії, що призводить до дистрофічних і некротичних процесів в децидуальній тканині ворсинок хоріону [8].

За даними скарг, об'єктивного обстеження та ультразвукової діагностики серед 63 випадків загрози переривання вагітності виявлено: загроза самовільного аборт – 24 (38%) випадки, вагітні отримували зберігаючу терапію. Неповний самовільний аборт – у 16 (25,4%) пацієнток, завмерла вагітність – 14 (22,3%), анембріонія – 6 (9,5%), діагностовані при УЗД стали причиною проведення аборт за медичними показаннями, підтверджені у подальшому результатами патоморфологічного дослідження зскрібків із порожнини матки, що встановили зупинку розвитку ембріона. Істміко-цервікальна недостатність була діагностована лише у 3 (4,8%) вагітних, яким було накладено циркулярний шов на шийку матки.

Обговорення. Результати дослідження свідчать про перебування вагітних жінок – внутрішньо переміщених осіб у стані постійного стресу. За даними тесту Спілбергера-Ханіна та шкали Бека, вагітним були більш притаманні помірний і високий рівень РТ і ОТ, легка і помірна депресія, що, на думку авторів, є результатом активації вісі гіпокамп-гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози на фоні персистуючого хронічного стресу [9]. Як свідчать результати наших досліджень, концентрація кортизолу та пролактину в сироватці крові вагітних була достовірно збільшена у 1,5–2,5 разу порівняно із значеннями характерними для фізіологічного перебігу вагітності. Наші результати та дані літератури свідчать про вагомий вплив кортизолу, біосинтез якого підвищується під час стресу, на погане самопочуття, тривожність, порушення сну, дратівливість та депресію в обстежуваних вагітних – переміщених осіб [10]. Таким чином, результати проведених досліджень підтверджують факт перебігу вагітності у жінок на фоні значного підвищення концентрації кортизолу та пролактину, що є наслідком стресу.

Висновки

1. В умовах війни стресові ситуації ведуть до зростання частоти загрози переривання вагітності. У комплексі первинного обстежен-



ня всіх вагітних ще на етапі постановки на облік рекомендовано в умовах жіночої консультації проводити оцінку психологічного стану жінки за шкалою Спілбергера-Ханіна та Бека, щоб не пропустити прогресування симптоматики і розвитку тривожно-депресивних розладів.

2. В умовах стаціонару повторна оцінка психологічного стану за шкалою Спілбергера-Ханіна та Бека. При потребі – консультація психотерапевта, психіатра з призначення відповідного лікування. Відносна нормалізація психологічного стану – ефективне купірування симптомів загрози.

3. Своєчасна корекція відхилень у першому триместрі вагітності – це профілактика акушерських ускладнень у другій половині вагітності (пreekлампсія, передчасні пологи, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти).

Перспективи подальших досліджень. Розроблення та впровадження спеціальної комплексної програми медико-психологічного супроводу вагітних жінок в умовах воєнного стану. Активне залучення до співпраці фахівців психологічного профілю, що сприятиме створенню гармонійних умов для реалізації безпечного материнства у складних умовах сьогодення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тертична-Телюк СВ. Особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода й новонародженого у вагітних-переміщених осіб (Ретроспективний аналіз). Семейная медицина. 2018;2(76):83-88. DOI: <https://doi.org/10.15574/hw.2018.129.88>
2. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тертична-Телюк СВ. Стан гормонального та мікронутрієнтного обміну у вагітних-переміщених осіб та методи корекції. Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України 2019;1(43):33-42. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.177833](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.177833)
3. Elwenspoek MMC, Kuehn A, Muller CP, Turner JD. The effects of early life adversity on the immune system. Psychoneuroendocrinology. 2017;82:140–154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.012>
4. Анчева, ІА. Психопрофілактика стресу під час вагітності та пологів. Здоров'я жінчини. 2017;5(121):32–34. DOI: <https://doi.org/10.15574/hw.2017.121.32>
5. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тертична-Телюк СВ, Коваленко ТМ. Особливості психоемоційного стану вагітних жінок-переміщених осіб. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1):99-103. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19)
6. Жабченко ІА, Олешко ВФ, Бондаренко ОМ, Сюдмак ОР. Особливості гормонального гомеостазу вагітних із функціональним порушенням обтураційної функції шийки матки. Репродуктивна ендокринологія. 2016;31(5):85-89. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.85-89>
7. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тертична-Телюк СВ, Коваленко ТМ. Перинатальні аспекти збереження вагітності на тлі хронічного стресу. Репродуктивна ендокринологія. 2019;1(45):29-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.29-33>
8. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тертична-Телюк СВ. Особливості гормональної функції у вагітних – переміщених осіб. Медичні перспективи. 2019;24(2):52-58. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170146>
9. Жабченко ІА, Корнієць НГ, Тертична-Телюк СВ. Гормонально-метаболичні особливості фетоплацентарного комплексу у вагітних-переміщених осіб. Запорізький медичний журнал. 2020;22,1(118):79–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194541>
10. Жук СІ., Щуревська ОД. Перебіг вагітності і пологів у жінок-вимушених переселенок. Здоров'я жінчини 2016;2(108):16-19. <http://dx.doi.org/10.15574/hw.2016.108.16>

REFERENCES

1. Zhabchenko IA, & Korniiets NH, & Tertychna-Teliuk SV. Osoblyvosti perebihu vahitnosti, polohiv, stanu ploda y novonarodzheno ho u vahitnykh- peremishchenykh osib (Retrospektyvnyi analiz). [Peculiarities of course of pregnancy, labors, conditiotion of a fetus and a newborn in pregnant women–displaced ones (Retrospective analysis).] SEMEINAI A MEDYTSYNA - HEALTH OF WOMAN, 2018;3(129):83–88. <https://doi.org/10.15574/hw.2018.129.88>
2. Zhabchenko IA, & Korniiets NH, & Tertychna-Teliuk SV. Stan hormonalno ho ta mikronutriientno ho obminu u vahitnykh-peremishchenykh osib ta metody korektsii. [State the hormonal and micro-



- nutrient metabolism in pregnant women displaced persons and methods of correction.] Zbirnyk naukovykh prats asotsiatsii akusheriv-hinekoloziv Ukrainy - Scientific Digest of Association of Obstetricians and Gynecologists of Ukraine, 2019;1(43):33–42. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(43\).2019.177833](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(43).2019.177833)
3. Elwenspoek, MMC, Kuehn A, Muller C P, & Turner JD. (2017). The effects of early life adversity on the immune system. *Psychoneuroendocrinology*, 2017;82:140–154. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.012>
 4. Ancheva, IA. Psykhoprofilaktyka stresu pid chas vahitnosti ta polohiv. [Psycho-prevention of stress during pregnancy and childbirth.] *Zdorove zhenshchynu - HEALTH OF WOMAN*, 2017;5(121):32–34. <https://doi.org/10.15574/hw.2017.121.32>
 5. Zhabchenko IA, & Korniiets NH, & Tertychna-Teliuk SV, & Kovalenko TM. Osoblyvosti psykhoemot-siinoho stanu vahitnykh zhinok-peremishchenykh osib. [Peculiarities of psychoemotional condition of pregnant women-displaced persons.] *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu - Reports of Vinnytsia National Medical University*, 2018;22(1):99-103. DOI: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19)
 6. Zhabchenko IA, & Oleshko VF, & Bondarenko OM, & Siudmak OR. Osoblyvosti hormonalnoho homeostazu vahitnykh iz funktsionalnym porushenniam obturatsiinoi funktsii shyiky matky. [Features of hormonal homeostasis in pregnant women with functional disorders of the cervix obstructive function.] *Reproduktyvna endokrynolohiia - Reproductive Endocrinology*, 2016;31:85–89. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2016.31.85-89>
 7. Zhabchenko IA, & Korniiets NH, & Tertychna-Teliuk SV, & Kovalenko TM. Perynatalni aspekty zberezhennia vahitnosti na tli khronichnoho stresu. [Perinatal aspects of preservation of pregnancy with chronic stress.] *Reproduktyvna endokrynolohiia - Reproductive Endocrinology*, 2019;1(45):29–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.29-33>
 8. IA Zhabchenko, NH Korniiets, SV Tertychna-Teliuk. Osoblyvosti hormonalnoi funktsii u vahitnykh – peremishchenykh osib. [Features of hormonal function in pregnant women - displaced persons.] *Medychni perspektyvy - Medical perspectives*, 2019;24(2):52-58. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.2.170146>
 9. IA Zhabchenko, NH. Korniiets, SV Tertychna-Teliuk. Hormonalno-metabolichni osoblyvosti fetoplatsentarnoho kompleksu u vahitnykh-peremishchenykh osib. [Hormonal and metabolic features of the placental complex in pregnant women-displaced persons]. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal - Zaporozhye medical journal*, 2020;22(1):79–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2020.1.194541>
 10. SI Zhuk, & OD Shchurevska. Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinok-vymushenykh pereselenok. [The course of pregnancy and childbirth in women – forced migrants.] *Zdorove zhenshchynu - HEALTH OF WOMAN*, 2016;2(108):16–19. DOI: <https://doi.org/10.15574/hw.2016.108.16>

Отримано 07.12.2022 р.



УДК 616.31-053.2/.5(23)

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.32-37

ПРОБЛЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ ГІРСЬКОЇ ГЕОГРАФІЧНОЇ ЗОНИ ПРОЖИВАННЯ КОМПЛЕКСНОЮ СТОМАТОЛОГІЧНОЮ ДОПОМОГОЮ

Остапко О. І.¹, Голованова І. А.²

¹ВНЗ «Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця», м. Київ

²ВНЗ «Полтавський державний медичний університет», м. Полтава

Резюме. Вступ. В Україні реєструється у дітей незадовільний стан стоматологічного здоров'я та гігієни порожнини рота. У зв'язку з гірською географічною зоною розташування Закарпаття має свої особливості в забезпеченні дітей комплексною стоматологічною допомогою.

Мета дослідження: вивчити та проаналізувати проблеми забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомогою.

Матеріали та методи. Матеріали: дані державної та галузевої статистичної звітності по Закарпатській області, а також наукові, міжнародні та вітчизняні інформаційні джерела за темою дослідження. Методи: системного підходу, бібліосемантичний, медико-статистичний, узагальнення.

Результати досліджень. У ході проведеного дослідження встановлені такі проблеми забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомогою: організаційного характеру (низький рівень спроможності системи охорони здоров'я регіону забезпечити дітей комплексною стоматологічною допомогою, що робить її умовно доступною для відповідного дитячого населення); поведінкового характеру (низький рівень санітарної культури батьків і дітей та їх прихильності до профілактичних заходів зі збереження та зміцнення стоматологічного здоров'я); проблеми природно-біологічного характеру, які характеризуються дефіцитом фтору та високим рівнем загальної жорсткості питної води.

Висновки. Результати дослідження вказують на необхідність формування спроможної мережі до забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомогою та формування у батьків і дітей мотивованого відповідального ставлення до збереження та зміцнення стоматологічного здоров'я.

Ключові слова: діти, гірська географічна зона, стоматологічне здоров'я, стоматологічна допомога, профілактика, проблеми.

Problems of providing the children of the mountain geographical zone of residence with comprehensive dental care

Ostapko O.I., Holovanova I.A.

Abstract. *Introduction.* In Ukraine, the unsatisfactory state of dental health and oral hygiene is registered among children. Transcarpathia, in connection with the mountainous geographical area, has its own peculiarities in providing children with comprehensive dental care.

Purpose: to study and analyze the problems of providing comprehensive dental care to the children of the mountainous geographical area of residence.

Materials and methods. *Materials:* data from state and industry statistical reporting on the Transcarpathian region, as well as scientific international and domestic information sources on the topic of the study. *Methods:* systemic approach, bibliosemantic, medical-statistical, generalization.

Results. In the course of the conducted research, the following problems of providing the children's population of the mountainous geographical area of residence with comprehensive dental care were established. *Organizational nature:* the low level of capacity of the health care system of the region to provide children with comprehensive dental care, which makes it conditionally available for the corresponding child population. *Behavioral:* low level of sanitary culture of parents and children and their commitment to preventive measures to preserve and strengthen dental health. *Problems of a natural and biological nature,* which are characterized by a fluorine deficiency and a high level of general hardness of drinking water.

Conclusion. The results of the study indicate the need for the formation of a capable network to provide the children's population of the mountainous geographical area of residence with comprehensive dental care and the



formation of parents and children with a motivated and responsible attitude to maintaining and strengthening dental health.

Key words: children, mountainous geographical area, dental health, dental care, prevention, problems.

Вступ

Проведені в Україні епідеміологічні обстеження дитячого населення показали незадовільний стан стоматологічного здоров'я та гігієни порожнини рота у дітей усіх вікових груп [1]. При цьому в Україні, як і в інших країнах світу спостерігається зростання стоматологічної патології в цілому і в першу чергу реєструється зростання серед дитячого населення показників поширеності та інтенсивності карієсу зубів [2, 3].

Високий рівень захворюваності дітей на хвороби зубів та порожнини рота з тенденцією до погіршення стоматологічного здоров'я в першу чергу стосується регіонів окремих географічних зон зі складними фізичними й соціальними умовами проживання та природним дефіцитом важливих для формування стоматологічного здоров'я мікро- та макроелементів, до яких відноситься і Закарпатська область, близько 75% території якої займає гірська місцевість із природним дефіцитом фтору та йоду [4–6], що негативно впливає на стан формування стоматологічного здоров'я у дітей вказаної території проживання. Дані статистичних звітів та наукової літератури вказують на те, що поширеність карієсу у дітей Закарпатської області реєструється в межах 92–99% та є максимально високою. За результатами дослідження стоматологічного здоров'я дітей гірської географічної зони Закарпатської області проживання було виявлено, що поширеність карієсу тимчасових зубів у дитячого населення становить 98,3% при інтенсивності ураження 14,9; а показники у постійних зубів відповідно склали 91,4% та 11,3 [7, 8].

Проведений аналіз доступних інформаційних джерел дозволив встановити, що на другому місці в структурі стоматологічних захворювань дітей знаходяться захворювання тканин пародонта [9], а третє місце посідають зубощелепні аномалії [10]. Проведене співставлення показників та аналіз отриманих даних вказують на статистично достовірно гірші показники стоматологічного здоров'я дітей, які проживають у гірській географічній зоні ніж у дітей низинної географічної зони проживання. При цьому також відмічається недостатній рівень гігієни порожнини рота і зубів у дітей

та низький рівень їх звернень із метою профілактики каріозних уражень зубів [11].

Вивчення досвіду провідних країн світу з організації надання стоматологічної допомоги дитячому населенню показало, що в країнах, із подібними умовами, наприклад у Швейцарії, Канаді та Словаччині діють державні цільові профілактичні програми результатом реалізації яких є значне покращення стоматологічного здоров'я дітей [12, 13]. Позитивним прикладом є те, що результатом проведення організаційно-профілактичних заходів у Словаччині стало зниження у п'ять разів показника інтенсивності карієсу постійних зубів у дітей [14].

Необхідно відзначити, що світовий досвід, узагальнений ВОЗ, та результати значної кількості наукових досліджень вказують на те, що на сьогоdnішньому етапі розвитку і досягнень сучасної стоматологічної науки та практики існують реальні можливості зведення показників стоматологічної захворюваності і, зокрема, карієсу до мінімуму [15].

Мета дослідження

Вивчити та проаналізувати проблеми забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомогою.

Матеріали та методи

Матеріали: дані державної та галузевої статистичної звітності по Закарпатській області [16–18], а також наукові, міжнародні та вітчизняні інформаційні джерела за темою дослідження. Методи: системного підходу, бібліосемантичний, медико-статистичний, узагальнення.

Результати досліджень

Закарпатська область відноситься до регіонів України, в якій значна кількість населення проживає в гірській географічній зоні. За рішенням КМУ 214 населених пунктів області має статус гірських. Це означає, що вони розташовані на висоті 400 метрів над рівнем моря та вище.

Проблеми забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомо-



гою нами розділено на чотири групи: проблеми природно-біологічного характеру, які пов'язані з гірською географічною зоною проживання; проблеми, рішення яких залежить від органів державної влади різного рівня управління; проблеми, які пов'язані із спроможністю системи охорони здоров'я регіонального та територіального рівня, та проблеми поведінкового характеру, які викликані діями батьків дітей та самими дітьми. Розглянемо вказані групи проблем.

Проблеми природно-біологічного характеру, які пов'язані з гірською географічною зоною проживання. Вказана проблема характеризується природним дефіцитом фтору та високим рівнем загальної жорсткості питної води. При цьому необхідно зазначити, що на розвиток стоматологічних захворювань у дітей геохімічні чинники серед всіх негативних чинників займають 35%, а кліматичні чинники 19%. Серед всіх вказаних чинників дефіцит фтору є найважливішим [19].

Проблеми, рішення яких залежить від органів державної влади різного рівня управління:

- високий рівень трудової незайнятості призводить до трудової міграції значної частки населення працездатного віку гірської географічної зони проживання (батьків), коли діти залишаються на тривалий час під опікою бабусь і дідів, або інших родичів [20];

- умовна прохідність або непрохідність доріг гірської географічної зони області більшу частину року (осінь, зима, весна) при відсутності роботи спроможного до проїзду громадського транспорту унеможлиблює проїзд дітей до закладів охорони здоров'я, в яких надається спеціалізована стоматологічна допомога, що робить її умовно територіально доступною. Такими є до 80% доріг гірської географічної зони області.

Проблеми, які пов'язані зі спроможністю системи охорони здоров'я регіонального та територіального рівня до забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною стоматологічною допомогою:

- відсутність штатних посад лікарів-стоматологів дитячих у закладах охорони здоров'я гірської географічної зони комунальної форми власності;

- відсутність у гірській географічній зоні приватних стоматологічних закладів дитячих лікарів-стоматологів та дитячих лікарів-стоматологів – фізичних осіб підприємців;

- відсутність підготовки лікарів загальної практики-сімейних лікарів до надання стоматологічної допомоги дитячому населенню, навіть при гострому болю;

- лікарі-стоматологи, які надають спеціалізовану стоматологічну допомогу дорослому населенню не мають спеціальної підготовки з надання медичної допомоги дитячому населенню, а відповідно не мають юридичного права її надавати.

Вищенаведене свідчить про неспроможність системи охорони здоров'я територіального рівня до забезпечення дитячого населення гірської географічної зони проживання комплексною, як лікувальною, так і профілактичною, стоматологічною допомогою.

На регіональному рівні вказана медична допомога надається дитячими лікарями-стоматологами обласної клінічної стоматологічної поліклініки.

Таким чином порушується законодавство України про забезпечення населення медичною допомогою при визначенні в регіоні забезпечення дитячого населення стоматологічною допомогою неперіоритетним розділом охорони здоров'я.

Проблеми поведінкового характеру, які викликані діями батьків дітей та самими дітьми щодо збереження та зміцнення стоматологічного здоров'я дітей. Аналіз доступних нам інформаційних джерел дозволив при узагальненні даних виділити такі проблеми [21]:

- низький рівень прихильності батьків до забезпечення комплексної профілактики захворювань слизової оболонки порожнини рота та зубів у дітей;

- недостатній рівень можливостей регулярного забезпечення гігієни порожнини рота у дітей гірської географічної зони;

- не проводиться санація порожнини рота, яка рекомендована лікарем-стоматологом;

- високий рівень нераціонального харчування дітей;

- невикористання зубних паст зі збільшеним вмістом фтору;

- непоінформованість (недостатня інформованість) щодо правил догляду за порожниною рота у дітей.

Висновки

У ході проведеного дослідження встановлено чотири групи причин, які негативно впливають на стан забезпечення дитячого



населення гірської географічної зони комплексною стоматологічною допомогою. До них відносяться проблеми природно-біологічного характеру, які пов'язані з гірською географічною зоною проживання; проблеми, рішення яких залежить від органів державної влади різного рівня управління із забезпечення територіальної та економічної доступності; проблеми, що пов'язані зі спроможністю сис-

теми охорони здоров'я регіонального та територіального рівня, та проблеми поведінкового характеру, які викликані діями батьків дітей і самими дітьми.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із вивченням впливу подальших кроків реформи охорони здоров'я на стан організації стоматологічної допомоги в регіоні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Павленко ОВ, Вороненко ЮВ, Мазур ІП. Стоматологічна допомога в Україні: основні показники діяльності за 2008–2018 роки. Кропивницький: Поліум, 2016; с. 212.
2. Klitynska O V, Kostenko Y, Mukhina YA, Vasko AA, Layosh N V. Efficiency estimation of using phased program of caries prevention in children domiciled in Transcarpathian region. *Acta Stomatol Naissi*. 2016;32(74):1635–49.
3. Смоляр НІ, Безвушко ЕВ, Чухрай НЛ. Стоматологічне здоров'я дітей. Проблеми і перспективи. Матеріали ІІІ конгресу стоматологів Європи; 2009; Київ. Україна; 2009, с. 34–35.
4. Гаргин ВВ, Кривенко ЛС, Назарян РС. Морфофункціональні особливості стану ротової порожнини при моделюванні атопічної патології; Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю; 2017 квіт. 20; Харків. Україна; 2017, с. 54.
5. Клітинська ОВ, Васько АА. Аналіз якості контролю за індивідуальною гігієною порожнини рота школярів, які проживають в умовах мікроелементозів фтору та йоду. *Молодий вчений*; №5(08); 2014, с. 164–166
6. Клітинська ОВ, Бутрій НВ. Аналіз дослідження мікроелементного складу волосся у дітей, які проживають у біогеохімічному регіоні з мікроелементозами фтору та йоду. *Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення: збірник матеріалів міжнар. наук.-практ. конференції*; 2013 жовт.4–5; Дніпропетровськ, Україна; 2013, с. 30–33.
7. Безвушко ЕВ, Чухрай НЛ, Гутор ТГ. Взаємозв'язок карієсу зубів, захворювань тканин пародонта та зубощелепних аномалій у дітей шкільного віку Львівської області. *Практична медицина*. 2010;16(1): 35–40.
8. Клітинська ОВ. Аналіз стану твердих тканин зубів у дітей, які проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду. Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання стоматології сьогодення»; 2010; Тернопіль, Україна; 2010, с. 20–1.
9. Поворознюк ВВ, Задорожна ІВ, Павлюк ТД. Структурно-функціональний стан зубів і пародонта у дітей, що проживають у різних регіонах України (клініко-епідеміологічне дослідження). *Вісник стоматології*. 2011;(4): 105–6.
10. Костенко ЄЯ, Мельник ВС. Поширеність та структура зубощелепних аномалій у дітей Закарпатської області. *Науковий вісник Ужгородського університету; Серія: Медицина*; 2016; Вип. 1 (53):102–105.
11. Смоляр НІ, Чухрай НЛ. Оцінка визначення ступеня активності карієсу зубів у дітей шкільного віку як одного із показників санації. *Вісник стоматології*. 2012;(4):97–100.
12. Чухрай НЛ, Лещук СЄ. Оцінка стану твердих тканин зубів у дітей з бронхіальною астмою в світлі нового індексу ВООЗ–Significant Index of Caries. *Вісник стоматології*. 2019;107(2):54–7.
13. Елизарова ВМ. Множественный кариес как фактор, отягощающий соматическую патологию у детей. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2014;1:33–4.
14. Про співробітництво територіальних громад: Закон України від 17 черв. 2014 р. [Internet] № 1508-VII. [цитовано 2023. лютий 27]. Доступно на : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1508-18>
15. WHO | WorldHealthOrganization. Global Information System on Alcohol and Health. [Internet]. 2021. [цитовано 2023. лютий 27]. Доступно на: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-information-system-on-alcohol-and-health>
16. Статистичний щорічник Закарпаття. Ужгород за 2020. [Internet]. 2021. [цитовано 2023. лютий 27]. Доступно на: <https://www.uz.ukrstat.gov.ua/>
17. Статистичний щорічник Закарпаття. Ужгород за 2019. [Internet]. 2020. [цитовано 2023. лютий 27]. Доступно на: <https://www.uz.ukrstat.gov.ua/>



18. Статистичний довідник. Мережа закладів та основні показники діяльності системи охорони здоров'я Закарпатської області за 2020 рік. [Internet]. 2021. [цитовано 2023. лютий 27]. Доступно на: <https://www.uz.ukrstat.gov.ua/>
19. Казакова РВ, Мельник ВС, Білищук МВ. Порівняльний аналіз показників карієсу зубів і захворювань тканин пародонта у підлітків, які проживають у різних екологічних умовах. *Новини стоматології*; 2013; №. 1 ; с. 78 – 79
20. Миронюк ІС. Результати оцінки масштабів та напрямків трудової міграції як одного із факторів поширення ВІЛ в Закарпатті. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2011; №2; с. 5-9.
21. Пішковці А-М. Результати соціологічного опитування батьків щодо збереження стоматологічного здоров'я дітей. *Україна Здоров'я нації*. 2020; 2(84); с. 10-16.

REFERENCES

1. Pavlenko OV, Voronenko YuV, Mazur IP. Stomatolohichna dopomoha v Ukraini: osnovni pokaznyky diialnosti za 2008–2018 roky. [Dental care in Ukraine: main activity indicators for 2008–2018]. *Кропивницький: Polium*, 2016; 212. [in Ukrainian]
2. Klitynska O V, Kostenko Y, Mukhina YA, Vasko AA, Layosh N V. Efficiency estimation of using phased program of caries prevention in children domiciled in Transcarpathian region. *Acta Stomatol Naissi*. 2016;32(74):1635–49.
3. Smoliar NI, Bezvushko EV, Chukhrai NL. Stomatolohichne zdorovia ditei. Problemy i perspektyvy. [Dental health of children, problems, prospects]. *Materialy III konhresu stomatolohiv Yevropy*; 2009; Kyiv. Ukraina; 2009, 34-35. [in Ukrainian]
4. Harhyn VV, Kryvenko LS, Nazarian RS. Morfofunktsyonalnye osobennosti sostoianiya rotovoi polosty pry modelyrovanny atopycheskoi patolohyy. [Morphological and functional features of the state of the oral cavity The state of the soft tissues of the oral cavity in the modeling of atopic pathology]. *Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu*; 2017 kvit. 20; Kharkiv. Ukraina; 2017, 54. [in Russian]
5. Klitynska OV, Vasko AA. Analiz yakosti kontroliu za indyvidualnoiu hihienoiu porozhnyny rota shkoliariiv, yaki prozhyvaiut v umovakh mikroelementoziv fтору ta yodu. [Analysis of the quality of control over individual oral hygiene of schoolchildren living in conditions of microelementosis of fluorine and iodine]. *Molodyi vchenyi*; №5(08); 2014, 164-166. [in Ukrainian]
6. Klitynska OV, Butrii NV. Analiz doslidzhennia mikroelementnoho skladu volossia u ditei, yaki prozhyvaiut u bioheokhimichnomu rehioni z mikroelementozamy fтору ta yodu. [Analysis of the microelement composition of hair in children living in a biogeochemical region with fluoride and iodine microelementosis]. *Vitchyzniana ta svitova medytsyna: vymohy sohodennia: zbirnyk materialiv mizhnar. nauk.-prakt. konferentsii*; 2013 zhovt.4–5; Dnipropetrovsk, Ukraina; 2013, 30–33. [in Ukrainian]
7. Bezvushko EV, Chukhrai NL, Hutor TH. Vzaiemozviazok kariiesu zubiv, zakhvoriuvan tkanyn parodonta ta zuboshchelepnykh anomalii u ditei shkilnoho viku Lvivskoi oblasti. [Relationship between dental caries, periodontal tissue diseases, and maxillofacial anomalies in school-aged children of the Lviv Region]. *Praktychna medytsyna*. 2010;16(1):35–40. [in Ukrainian]
8. Klitynska OV. Analiz stanu tverdykh tkanyn zubiv u ditei, yaki prozhyvaiut v umovakh bioheokhimichnoho defitsytu fтору ta yodu. [Analysis of the state of hard dental tissues in children living in conditions of biogeochemical deficiency of fluorine and iodine]. *Materialy naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni pytannia stomatolohii sohodennia»*; 2010; Ternopil, Ukraina; 2010, 20–1. [in Ukrainian]
9. Povorozniuk VV, Zadorozhna IV, Pavliuk TD. Strukturno-funktsionalnyi stan zubiv i parodonta u ditei, shcho prozhyvaiut u riznykh rehionakh Ukrainy (kliniko-epidemiolohichne doslidzhennia). [Structural and functional condition of teeth and periodontium in children living in different regions of Ukraine (clinical-epidemiological study)]. *Visnyk stomatolohii*. 2011;(4):105–6. [in Ukrainian]
10. Kostenko YeIa, Melnyk VS. Poshyrenist ta struktura zuboshchelepnykh anomalii u ditei Zakarpatskoi oblasti. [Prevalence and structure of maxillofacial anomalies in children of the Zakarpattia region]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu; Seria: Medytsyna*; 2016; Vyp. 1 (53):102-105. [in Ukrainian]
11. Smoliar NI, Chukhrai NL. Otsinka vyznachennia stupeniu aktyvnosti kariiesu zubiv u ditei shkilnoho viku, yak odnogo iz pokaznykiv sanatsii. [Assessment of determining the degree of



- dental caries activity in school-age children as one of the indicators of remediation]. *Visnyk stomatolohii*. 2012;(4):97–100. [in Ukrainian]
12. Chukhrai NL, Leshchuk SE. Otsinka stanu tverdykh tkanyn zubiv u ditei z bronkhialnoiu astmoiu v svitli novoho indeksu VOOZ–Significant Index of Caries. [Assessment of the state of hard dental tissues in children with bronchial asthma in the light of the new WHO index–Significant Index of Caries]. *Visnyk stomatolohii*. 2019;107(2):54–7. [in Ukrainian]
 13. Yelizarova VM. Mnozhestvennii karies kak faktor, otyagoshchayushchii somaticheskuyu patologiyu u detei. [Multiple caries as a factor aggravating somatic pathology in children]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika*. 2014;1:33–4. [in Ukrainian]
 14. Pro spivrobitnytstvo terytorialnykh hromad: Zakon Ukrainy vid 17 cherv. 2014 r. [Internet] № 1508-VII. [tsytovano 2023. liutyi 27]. Dostupno na : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1508-18>. [in Ukrainian]
 15. WHO | WorldHealthOrganization. Global Information System on Alcohol and Health. [Internet]. 2021. [tsytovano 2023. liutyi 27]. Dostupno na: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-information-system-on-alcohol-and-health>
 16. Statystychni shchorichnyk Zakarpattia. Uzhhorod za 2020. [Internet]. 2021. [tsytovano 2023. liutyi 27]. Dostupno na: <https://www.uz.ukrstat.gov.ua/>. [in Ukrainian]
 17. Statystychni shchorichnyk Zakarpattia. Uzhhorod za 2019. [Internet]. 2020. [tsytovano 2023. liutyi 27]. Dostupno na: <https://www.uz.ukrstat.gov.ua/>. [in Ukrainian]
 18. Statystychni dovidnyk. Merezha zakladiv ta osnovni pokaznyky diialnosti systemy okhorony zdorovia Zakarpatskoi oblasti za 2020 rik. [Internet]. 2021. [tsytovano 2023. liutyi 27]. Dostupno na: <https://www.uz.ukrstat.gov.ua/>. [in Ukrainian]
 19. Kazakova RV, Melnyk VS, Bilyshchuk MV. Porivnialnyi analiz pokaznykiv kariiesu zubiv i zakhvoriuvan tkanyn parodonta u pidlitkiv, yaki prozhyvaiut u riznykh ekolohichnykh umovakh. [Comparative analysis of dental caries and periodontal tissue diseases in adolescents living in different environmental conditions]. *Novyny stomatolohii*; 2013; № 1; 78–79. [in Ukrainian]
 20. Myroniuk IS. Rezultaty otsinky masshtabiv ta napriamkiv trudovoi mihratsii yak odnogo iz faktoriv poshyrennia VIL v Zakarpatti. [The results of the assessment of the scale and directions of labor migration as one of the factors of the spread of cattle in Transcarpathia.]. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2011; №2; 5–9. [in Ukrainian]
 21. Pishkovtsi A-M. Rezultaty sotsiolohichnoho opytuvannia batkiv shchodo zberezhenia stomatolohichnoho zdorovia ditei. [Results of a sociological survey of parents regarding the preservation of children's dental health]. *Ukraina Zdorovia natsii*. 2020; 2(84); 10-16. [in Ukrainian]

Отримано 08.12.2022 р.



УДК 6183.3-06:616.9:578.825.11]-036.1-07
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.38-45

ДИНАМІКА КОРЕЛЯЦІЙНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ДОСЛІДЖУВАНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ДІТЕЙ ІЗ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ, НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ ІЗ TORCH-ІНФЕКЦІЄЮ

Горленко О. М., Чухран Ю. Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра дитячих хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) і неонатальний сепсис є найбільш актуальними і дискусійними проблемами сучасної неонатології, зважаючи, що інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2].

Мета дослідження. Вивчити та проаналізувати динаміку кореляційних взаємозв'язків у досліджуваних показниках при оптимізованому лікуванні немовлят з ВУІ, народжених від матерів з ідентифікованою TORCH-інфекцією.

Матеріали та методи. Обстежувана група включала: досліджуваних новонароджених із діагнозом ВУІ (n=109), народжених від матерів (вік 31,31±2,08 рр.) із діагностованою TORCH-інфекцією та контрольна група (n=31 немовлят). Для проведення наукового дослідження група немовлят була розподілена на 2 частини з метою проведення оптимізованого лікування з додаванням препарату фармакотерапевтичної групи «Імуноглобулін людини нормальний» (2 група дослідження) з наступним порівнянням з групою немовлят (1 група), які отримували стандартне лікування.

Результати досліджень. У досліджуваній групі немовлят, народжених від TORCH-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеня важкості, респіраторний дистрес синдром, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, бронхолегенева дисплазія, вроджена пневмонія, некротичний ентероколіт. За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньошлуночкові крововиливи головного мозку, 1–4 ступенів. Тривалість респіраторної підтримки (ШВЛ) у групі немовлят тривала в діапазоні від 2,2 дня до 21 дня. При проведенні дослідження та аналізі даних імунологічних показників та факторів запальної відповіді дитячого організму були виявлені патологічні зміни рівнів. За даними кореляційного аналізу простежуються позитивні кореляційні зв'язки середнього ступеня: Іл-1 та прокальцитонін (r=0,33); Іл-6 та Іл-10 (r=0,44); Іл-10 та простагландин Е2 (r=0,44); неоптерин та простагландин Е2 (r=0,39), що свідчить про синергізм у виконанні біологічно активних процесів. Спостерігалися негативні кореляційні зв'язки середнього ступеня між такими параметрами: Іл 1 та гестаційний вік немовлят (r=-0,36); Іл-6 та Іл-8 (r=-0,34); γ-ІФН та ФНП-α (r=-0,43), що свідчить про різнонаправленість взаємодій учасників запальної відповіді дитячого організму. Динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків свідчить про наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 (r=0,43; p<0,01) у групі 2, яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою терапії, що підтверджує активність цитокинової ланки до захисних процесів.

Висновки. Значення параметрів цитокинового профілю (Іл-1, Іл-6, Іл-8, Іл-10) варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2; 14, 10;6 разів відповідно. Динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків надає інформацію про наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 (r=0,43; p<0,01) у групі 2, яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою терапії. Проведене лікування свідчить про ефективне спрямування проведеного лікування оптимізованою терапією з включенням ІgG, що включає нівелювання патологічного механізму підтримки запального процесу та активність цитокинової ланки до захисних процесів у дитячому організмі.

Ключові слова: внутрішньоутробна інфекція, цитокиновий профіль, медіатори запалення, імуноглобулін G, новонароджені.

The dynamics of correlational relationships between the studied indicators in children with IUI born to mothers with TORCH infection

Horlenko O.M., Chukhran Ju.Ju.

Abstract. Introduction. Intrauterine infections (IUI) and neonatal sepsis are the most urgent and debatable problems of modern neonatology, considering that infectious pathology determines the high level of morbidity and mortality of newborns.



Aim. To investigate the dynamics of correlational relationships in the studied indicators during the optimized treatment of infants with IUI, born to mothers with an identified TORCH infection.

Materials and methods. The examined group included: examined newborns with a diagnosis of IUI (n=109), born to mothers (age 31.31 ± 2.08 years) diagnosed with TORCH infection and a control group (n=31 infants). To conduct a scientific study, a group of infants was divided into 2 subgroups in order to carry out optimized treatment with the addition of a drug from the pharmacotherapeutic group «Human normal immunoglobulin» (study group 2), followed by a comparison with a group of infants (group 1) who received standard treatment.

The results. Respiratory disorders of varying degrees of severity, respiratory distress syndrome, hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system, bronchopulmonary dysplasia, congenital pneumonia, necrotizing enterocolitis were observed in the studied group of infants born to TORCH-infected mothers. Intraventricular hemorrhages of the brain, 1-4 degrees, were identified, according to neurosonogram data. The duration of respiratory support in the group of infants was ranged from 2.2 days to 21.0 days.

During the study and analysis of the data of immunological indicators and factors of the inflammatory response of the child's organism, pathological changes in the levels were found. According to correlation analysis, positive correlations of medium degree are noted: IL-1 and Procalcitonin ($r=0.33$); IL-6 and IL-10 ($r=0.44$); IL-10 and Prostaglandin E2 ($r=0.44$); Neopterin and Prostaglandin E2 ($r=0.39$), which indicates synergism in the performance of biologically active processes. Moderate negative correlations were observed between the following parameters: IL-1 and gestational age of babies ($r=-0.36$); IL-6 and IL-8 ($r=-0.34$); γ -IFN and TNF- α ($r=-0.43$), which indicates multidirectional interactions of the participants of the inflammatory response in the child's organism. The dynamic analysis of correlation relationships indicates the existence of reliable relationships between IL-6 and IL-10 ($r=0.43$; $p<0.01$) in group 2, which persists even after treatment with an optimized therapy scheme, which confirms the activity of cytokine links for the protective processes.

Conclusion. The values of the cytokine profile parameters (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10) varied within the reference values, but with significant differences with the values of the control group, which amounted to 1.2; 14; 10; 6 times, respectively. The dynamic correlation analysis of relationships provides information about the presence of reliable relationships between IL-6 and IL-10 ($r=0.43$; $p<0.01$) in group 2, which persists even in the patients after treatment with using an optimized therapy scheme. The carried out treatment shows the effective direction of the using treatment with optimized therapy (which include IgG), We had leveling of the pathological mechanism of supporting the inflammatory process and the activity of the cytokine link to the protective processes in the child's body, as a results.

Key words: Intrauterine infection, Cytokine profile, inflammatory mediators, immunoglobulin G, newborns.

Вступ

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) і неонатальний сепсис є найбільш актуальними і дискусійними проблемами сучасної неонатології, адже інфекційна патологія визначає високий рівень захворюваності та смертності новонароджених [1, 2]. Проблеми ВУІ набули особливої актуальності, оскільки досягнення сучасної реаніматології дозволяють забезпечити виживання новонароджених, у яких була ідентифікована важка форма ВУІ [3, 4]. Отримані дані досліджень, проведених в акушерсько-гінекологічних і неонатальних клініках, продемонстрували, що різноманітні умовно-патогенні мікроорганізми не лише викликають гострі і хронічні запальні процеси органів малого тазу вагітної, але й є причиною важких ВУІ плода і новонародженого, а також можуть формувати патологію, безпосередньо не пов'язану з розвитком запального процесу [5, 6]. ВУІ – це встановлений факт внутрішньоутробного проникнення до плода мікроорганізмів, при якому спостерігаються характерні для інфекційної патології патофізіологічні зміни, що виявляються пренатально або незаба-

ром після народження, а під внутрішньоутробним інфікуванням плода і новонародженого розуміють патологічний стан, що формується під впливом інфекційної патології матері та пов'язаного з нею інфікування навколоплідних вод, плаценти, пуповини, плода на тлі зміни імунологічної реактивності новонародженого без ознак інфекційної хвороби [7, 6]. Частота виявлення ВУІ остаточно не встановлена, проте, за даними літератури, поширеність ВУІ може досягати 10–15 % усіх вагітностей, а внутрішньоутробне інфікування коливається в межах від 6 до 55 %, досягаючи 80 % серед недоношених дітей. У структурі ВУІ вірусні і/або вірус-асоційовані інфекції є найбільш небезпечними і важко прогнозованими. Вірусні інфекції під час вагітності призводять до цілого ряду наслідків для матері та плода, починаючи від безсимптомного перебігу захворювання й закінчуючи критичними станами, що спричинюють важку материнську захворюваність, мертвонародження, передчасні пологи, обмеження внутрішньоутробного розвитку та вроджені аномалії плода, що стає очевидним при народженні або пізніше [5, 8]. Найбільш



значимий ризик інфікування плода виникає у разі первинної інфекції вагітної [9]. Отже, ВУІ, особливо вірусні, залишаються майже некерованою причиною репродуктивних втрат, дитячої захворюваності та інвалідності. Патологічний вплив мікроорганізмів на плід під час вагітності призводить до різноманітних порушень, у тому числі переривання вагітності, формування органних вад, розвитку важкого інфекційного запалення або латентно процесу з елементами персистенції в постнатальному періоді. ВУІ інфікування нерідко супроводжується розвитком станів, загрозливих для життя новонароджених, що визначає медико-соціальну значимість проблеми і потребує подальших поглиблених досліджень.

Мета дослідження

Вивчити та проаналізувати динаміку кореляційних взаємозв'язків у досліджуваних показниках при оптимізованому лікуванні немовлят із ВУІ, народжених від матерів з ідентифікованою ТОРЧ-інфекцією.

Матеріали та методи

Обстежувана група включала новонароджених з діагнозом ВУІ (n=109), народжених від матерів (вік $31,31 \pm 2,08$ рр.) із діагностованою ТОРЧ-інфекцією. Для проведення наукового дослідження група немовлят була розподілена на 2 частини з метою оцінки проведення оптимізованого лікування, з додаванням препарату фармакотерапевтичної групи «Імуноглобулін людини нормальний» (2 група дослідження) з наступним порівнянням із даними групи немовлят (1 група), які отримували

стандартне лікування. Середня вага новонароджених $1877,69 \pm 981,78$ г (min – 600 г; max – 4000 г). Спостереження та лікування новонароджених проводилось у відділенні невідкладної допомоги НКП «Ужгородський міський пологовий будинок» Ужгородської міської Ради. Обстеження включало загально-клінічні, імунологічні дослідження, дослідження маркерів запальної відповіді дитячого організму. Статистичний аналіз результатів обстеження хворих здійснювався за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA). Оцінка отриманих результатів виконувалася з використанням параметричних і непараметричних методів.

Результати досліджень

У досліджуваній групі немовлят, народжених від ТОРЧ-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеня важкості, респіраторний дистрес синдром, гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС, вроджену пневмонію, некротичний ентероколіт. За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньо-шлуночкові крововиливи головного мозку, 1–4 ступенів. Тривалість респіраторної підтримки (ШВЛ) у групі немовлят тривала в діапазоні від 2,2 дня до 21 дня.

При вивченні та аналізі даних імунологічних показників і факторів запальної відповіді дитячого організму були виявлені патологічні зміни рівнів показників. Проведено кореляційний аналіз взаємозв'язків між досліджуваними параметрами на старті дослідження, та було виявлено достовірні кореляційні коефіцієнти різного ступеня (табл. 1).

Таблиця 1

Статистично значимі кореляційні зв'язки між досліджуваними лабораторними параметрами

Параметри	Коефіцієнт кореляції Пірсона, r	Статистична достовірність, p
Іл-1 Прокальцитонін	0,33	0,04
Іл-1 Гестаційний вік	-0,36	0,02
Іл-6 Іл-8	-0,34	0,03
Іл-6 Іл-10	0,44	0,005
γ-ІФН ФНП-α	-0,43	0,006
Пг E2 Іл-10	0,44	0,006
Пг E2 Неоптерин	0,39	0,02



Отже, за даними таблиці 2, спостерігається кореляційний зв'язок середнього рівня Іл-6 - Іл-10 ($r=0,44$) та Іл-6 - Іл-8 ($r=-0,34$), що відповідає фізіологічним закономірностям взаємовпливів між інтерлейкінами. Іл-1, 6 складають групу прозапальних інтерлейкінів, а Іл-10 відноситься до складу проти-запальних. Іл-10 викликає супресію продукції практично всіх прозапальних цитокінів та перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелія та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (Іл-6, Іл-8, ФНП- α) [8]. За даними провідних вчених доведено, що Іл-10 інгібує ефект інтерферона- γ та синтез неоптерина моноцитами/макрофагами [2, 6, 9].

Повноцінна імунна відповідь забезпечена лише за активної взаємодії між цитокінами. Біологічний ефект одного цитокіна, зазвичай, реалізується разом із дією інших.

Відомо, що цитокіни володіють широким спектром біологічних властивостей – взаємодіють між собою, утворюють універсальну мережу, яка запускає і регулює каскад запальних, імунних, метаболічних процесів – як локальних, так і системних, направлених на нейтралізацію і елімінацію патогенних агентів. До медіаторів запалення, які беруть участь у розвитку запальної відповіді, крім цитокінів, включені інтерферони. Головними прозапальними медіаторами є ФНП- α та Іл-1. Роль ФНП- α у розвитку сепсису пов'язана з: підвищенням прокоагуляційних властивостей ендотелію, активацією адгезії нейтрофілів, індукції виділення інших прозапальних цитокінів, стимуляції катаболізму, лихоманки, синтезу гострофазних білків.

Важливість ІФН- γ в імунній системі частково зумовлена його здатністю безпосередньо інгібувати реплікацію вірусів, а також здатністю імуностимулюючого та імуномодельючого характеру. За нашими даними різнонаправлена кореляційна залежність між рівнями γ -ІФН та ФНП- α у крові обстежених новонароджених складає $r=-0,43$, яка зумовлена характерологічними даними розглянутих показників.

Інтерлейкіни – це цитокіни, відповідальні за передачу інформації між лейкоцитами. При їх застосуванні одна група лейкоцитів може впливати на іншу. Інтерлейкін 6 (Іл-6) є різноспрямованим. Він продукується моноцитами та макрофагами. Іл-6 безпосередньо і дієво стимулює запальні процеси. Однак висока концентрація цієї речовини може

обмежити розвиток запалення. Це пов'язано з тим, що інтерлейкін-6 блокує синтез запальних цитокінів через механізм інгібування зворотного зв'язку. Іл-6 є прозапальним цитокіном із двома напрямками дії. З одного боку, він інгібує продукцію макрофагами прозапальних цитокінів, з іншого – індукує продукцію гострофазових білків, сприяє активації Т-лімфоцитів антигенпрезентуючими клітинами, посилює В-клітинну проліферацію та індукує утворення імуноглобулінів, стимулює гемопоез та утворення тромбоцитів. Синтезується активованими макрофагами і Т-клітинами [9, 10]. Підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів. Іл-10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів (Іл-6, Іл-8, ФНП- α) Позитивно направлений коефіцієнт кореляції між інтерлейкінами 6 та 10 ($r=0,44$) продемонстрував відповідність перебігу класичним правилам.

Інтерлейкін 1 (Іл-1) – це назва, яка визначає цілу групу цитокінів, які мають вирішальне значення в процесі запалення, є основним тригерним механізмом для ініціації продукції інших прозапальних цитокінів. І як наслідок розвивається біохімічний та функціональний каскад запальних патобіохімічних процесів. Він виробляється у відповідь на різноманітні антигени. Тест на прокальцитонін має також високий діагностичний потенціал, який простежується у наших дослідженнях і дозволяє максимально діагностувати захворювання, визначати важкість, перебіг і подальший прогноз.

Важливою віхою у дослідженнях відіграє гестаційний вік немовлят, який має вагомий вплив на розвиток захворювання та характеристику запального процесу. Заслужують на увагу особливості неспецифічної резистентності у плода та новонародженого. Внутрішньоутробно здатність фагоцитуючих клітин порівняно незначна. Після народження дитини фагоцитарна здатність лейкоцитів збільшується. У той же час і нейтрофіли, і моноцити в перші 6 місяців життя дитини не справляються із завершальною фазою фагоцитозу – знищенням ліганду, що особливо проявляється по відношенню до



патогенних мікроорганізмів. У цьому віці фагоцити дитини не здатні боротися з пневмококами, що пояснює досить часто виникнення пневмоній і відносно високу летальність у немовлят. У новонародженої дитини, поряд з недосконалістю фагоцитозу, відзначається низька здатність синтезувати інтерферони [1, 8]. У зв'язку з цим у новонародженого є схильність до генералізації бактеріального запалення та виникнення сепсису. Дані закономірності спостерігаються і в наших дослідженнях. Взаємозв'язки Іл-1 та гестаційний вік мають зворотний кореляційний зв'язок середнього рівня ($r=-0,36$). Даний факт можна оцінювати таким чином: чим менший гестаційний вік, тим більше буде продукція Іл-1 у зв'язку із фізіологічними віковими особливостями.

Дія Іл-6 реалізується після взаємодії з двома компонентами специфічного гетеродимерного рецептора (gp130 і Іл-6Р). Інтерлейкін 8 (Іл-8) один із основних прозапальних хемокінів, утворений макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Іл-8 – це цитокін, який стимулює міграцію імунних клітин по всьому тілу. Це означає, що він стимулює рух і поширення Т-лімфоцитів, нейтрофілів та моноцитів. Ця дія має оборонний характер [8]. За нашими даними спостерігається кореляційний взаємозв'язок середнього рівня ($r=0,44$), що презентує однапраленість взаємодії біологічно активних субстратів.

У запальному процесі важлива роль належить медіаторам запалення – цитокінам. Але концентрація окремих цитокінів відображає лише обмежений погляд на взаємодію між ними та імунокомпетентними клітинами. Тому найоптимальнішим є вимірювання рівня неоптерину (НП). Неоптерин – речовина, яка синтезується моноцитами та макрофагами під впливом інтерферону γ та меншою мірою активованими клітинами судинного ендотелію. НП грає певну роль у реалізації механізму цитотоксичної дії активованих макрофагів. Його концентрація відображає спільну дію різних цитокінів на популяцію моноцитів/макрофагов.

Простагландини мають надзвичайно широкий спектр фізіологічних ефектів, відносяться до найактивніших біогенних речовин, які виконують в організмі три основні функції: підтримуючу, молекулярну, медіаторну. Доведена участь простагландинів у запальному процесі. Вони здатні змінювати активність ферментів, впливати на синтез гормонів та коригувати їхню дію на різні органи та тканини. Дисбаланс у тому синтезі призводить до розвитку багатьох захворювань. Так, у тканинах дихальних шляхів утворюються простагландини F2 і E2, зокрема E синтезується в легеневій тканині у бронхах і здатний викликати скорочення м'язу бронхів. Простагландини можна віднести до внутрішньоклітинних низькомолекулярних регуляторів, але є активними і в позаклітинному просторі. Кореляційний аналіз отриманих результатів показав позитивні залежності середнього рівня концентрації НП від Простагландину E2 ($r=0,39$, $p=0,02$).

За нашими даними спостерігаються достовірні кореляційні взаємозв'язки також між рівнями Іл-10 та простагландином E2. При запальному процесу Простагландин E2 бере участь у всіх процесах, що призводять до класичних ознак запалення: почервоніння, набряк, біль, також має імуномодельючі властивості та вплив на ріст, структуру кісток, що дуже важливо для немовлят. Іл-10 супресує продукцію практично всіх прозапальних цитокінів, перешкоджає адгезії лейкоцитів до ендотелію та інгібує секрецію супероксидних радикалів і цитокінів, інгібує ефект інтерферону на синтез неоптерину моноцитами/макрофагами. Підвищення рівня протизапального цитокіну Іл-10 можна пояснити збільшенням секреції цього цитокіну у відповідь на підвищений вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів [8, 9].

За результатами кореляційного аналізу презентовано позитивний середнього ступеня взаємозв'язок Простагландину E2 до Іл-10 ($r=0,44$, $p=0,006$).

Також проведено динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків з урахуванням різних схем лікування у немовлят (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка кореляційних зв'язків залежно від схеми терапії

Параметри	Немовлята до лікування (кореляційний коефіцієнт Пірсона (r); статистична достовірність (p))	1 група (n=40) після лікування (кореляційний коефіцієнт Пірсона (r); статистична достовірність (p))	2 група (n=40) після лікування (кореляційний коефіцієнт Пірсона (r); статистична достовірність (p))
Іл-1 Прокальцитонін	r=0,33; p=0,04	r=0,15; p=0,31	r=0,28; p=0,03
Іл-6 Іл-8	r=-0,34; p=0,03	r=-0,26; p=0,09	r=-0,18; p=0,14
Іл-6 Іл-10	r=0,44; p=0,005	r=0,17; p=0,29	r=0,43; p<0,01
γ-ІФН ФНП-α	r=-0,43; p=0,006	r=0,03; p=0,87	r=0,03; p=0,82
Пг E2 Іл-10	r=0,44; p=0,006	r=0,12; p=0,43	r=0,15; p=0,23
Пг E2 Неоптерин	r=0,39; p=0,02	r=-0,15; p=0,32	r=-0,08; p=0,53
Іл-1 Гестаційний вік	r=-0,36; p=0,02	-	-

За даними таблиці 2 можна припускати, про ефективне спрямування проведеного лікування оптимізованою терапією з включенням імуноглобулінів G. Підтвердженням є наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 (r=0,43; p<0,01), яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою лікування, що свідчить про готовність цитокінової ланки до активних захисних процесів. За умовного поділу цитокін залежно від індукованих ним біологічних ефектів розподіляють на групи. Іл-6 відноситься до групи регуляторів природної резистентності. У плані активації і регуляції неспецифічних реакцій організму із захисту від колонізації носіїв чужорідної генетичної інформації. Іл-6 бере участь у регуляції майже у всіх фізіологічних захисних реакціях та сприяє розвитку імунної відповіді дитячого організму.

Іл-10 відноситься до групи, які регулюють запальний процес та мають протизапальні властивості. Основним напрямком дії є сприяння розвитку гуморальної імунної відповіді та виражена протизапальна дія [10]. Інші динамічні кореляційні взаємозв'язки між показниками є недостовірними та свідчать про нівелювання патологічного механізму підтримки запального процесу в дитячому організмі.

Сучасні дослідження демонструють, що найчастіше внутрішньоутробне зараження

плода викликають саме вірусні інфекції матері. Спектр вірусів, що зумовлюють вроджену патологію, постійно розширюється. Окрім вірусу краснухи, ВПГ, ЦМВ, її можуть викликати віруси вітряної віспи, гепатиту В і С, грипу, аденовіруси, парво- і ентеровіруси та деякі інші. Для плода особливо небезпечні збудники інфекційних захворювань матері під час вагітності, оскільки у плода відсутній як активний, так і пасивний імунітет щодо мікроорганізмів, що визначає розвиток інфекційного процесу. Оскільки більша частина захворювань вагітних, що призводять до ВУІ, перебігає в субклінічній, латентній формі з активацією процесу при будь-якому порушенні гомеостазу, це утрудняє клінічну діагностику. При цьому діагностика щодо клінічних проявів, без залучення специфічних мікробіологічних досліджень, призводить до діагностичних помилок у 90–95% випадках. Імунологічна незрілість новонародженого може призвести до порушення реакції на збудники інфекції. Різні інфекційні збудники є своєрідним «первинним афектом» сепсису як комплексного патологічного процесу, що охоплює організм, і кожна з інфекцій відрізняється своїми особливостями розвитку патологічного процесу, а сучасні зміни інфектологічних обставин висувають нові вимоги для дослідження. Доведено, що внутрішньоутробна



інфекція має негативний вплив на гомеостатичні показники немовлят, зокрема, на показники запальної відповіді дитячого організму.

Симптоматичні запальні біомаркери можуть бути використані для ідентифікації патологічного стану немовляти як доповнення для допланових лабораторних досліджень, з метою ранньої корекції наслідків ВУІ. Ця затримка у виявленні уражених немовлят може призвести до тривалої та непотрібної терапії, виникнення стійких штамів мікроорганізмів, зростання витрат на лікування та, зокрема, більш високий ризик ускладнень, таких як церебральний параліч або внутрішньовисхідний крововилив.

Висновки

1. Значення параметрів цитокинового профілю (Іл-1, Іл-6, Іл-8, Іл-10) варіювали у межах референтних величини, але з достовірними відмінностями зі значеннями контрольної групи, що складало 1,2;14, 10;6 разів відповідно

2. Рівні запальних медіаторів (γ -ІFN, Прокальцитоніна, Неоптерина, ФНП- α , Пг Е2) достовірно відрізнялися від даних контрольної групи немовлят та перевищували верхню межу референтних величин у 1,3,3;25;4 рази відповідно.

3. За даними кореляційного аналізу відмічаються позитивні кореляційні зв'язки середнього ступеня: Іл-1 та прокальцитонін ($r=0,33$); Іл-6 та Іл-10 ($r=0,44$); Іл-10 та простагландин Е2 ($r=0,44$); неоптерин та простагландин Е2 ($r=0,39$), що свідчить про синергізм у виконанні біологічно активних процесів.

4. Спостерігалися негативні кореляційні зв'язки середнього ступеня між такими параметрами: Іл-1 та гестаційний вік немовлят ($r=-0,36$); Іл-6 та Іл-8 ($r=-0,34$); γ -ІFN та ФНП- α ($r=-0,43$), що свідчить про різнонаправленість взаємодій учасників запальної відповіді дитячого організму.

5. Динамічний аналіз кореляційних взаємозв'язків надає інформацію про наявність достовірних взаємозв'язків Іл-6 та Іл-10 ($r=0,43$; $p<0,01$) у групі 2, яка зберігається і після лікування оптимізованою схемою терапії, що свідчить про готовність цитокинової ланки до активних захисних процесів.

6. Проведене лікування свідчить про ефективне спрямування оптимізованої терапії з додаванням препарату фармакотерапевтичної групи «Імуноглобулін людини нормальний», що презентує нівелювання патологічного механізму підтримки запального процесу в дитячому організмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. 2012 Dec; 27 (6): 616-22. doi: 10.1016 / j.jcrr.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12; 22 (2): 707. doi: 10.3390 / ijms22020707.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-30. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. [Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy]. *J Virol*. 2020 Dec 22; 95 (2): e01381-19. doi: 10.1128 / JVI.01381-19.
5. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, Andalus-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014 Oct; 276 (4): 404-12. doi: 10.1111 / joim.12265.
6. Семеняк АВ, Андрієць ОА, Ніцович ІР, Коляндрицька СВ, Волошинович НС. Внутрішньоутробне інфікування плода – реалії діагностики та лікування. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021;Том 11;2(40): 27-32. doi: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5
7. Aidyn G, Salmanov1,2, Oleg M. Ishchak3, Serhii A. Dobarin4 et alt. Perinatal Infections in Ukraine: Results of Multicenter Study. *Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 9 PART 1, SEPTEMBER 2021;2025-2032*. doi: 10.36740/WLek202109101
8. Кузнецова ЛВ., Бабаджан ВД., Харченко НВ. *Імунологія: підручник*. 2013; Вінниця Меркьюрі Поділля: 565.
9. Пипа ЛВ., Мургіна ММ. Сучасні уявлення про патогенез і діагностику гнійно-септичних станів у дітей (частина 1). *Інфекційні хвороби*; 2017,2(88):32-40. doi: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998



10. Шаповал СД, Савон ІЛ, Трибушний ОВ., Максимова О.О., Софілканич М.М. Цитокиновий статус хворих на сепсис. Запорізький медичний журнал. 2020, Т. 22, 4 (121):515-519 doi:10.14739/2310-1210.2020.4.208375

REFERENCES

1. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care*. 2012 Dec; 27 (6): 616-22. doi: 10.1016 / j.jcrc.2012.08.004.
2. Danladi J, Sabir H. Perinatal infection: A major contributor to the efficacy of cooling in newborns following birth asphyxia. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 12; 22 (2): 707. doi: 10.3390 / ijms22020707.
3. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kisssoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):223-30. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
4. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. [Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy]. *J Virol*. 2020 Dec 22; 95 (2): e01381-19. doi: 10.1128 / JVI.01381-19.
5. Bermejo-Martín JF, Rodriguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andalus-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014 Oct; 276 (4): 404-12. doi: 10.1111 / joim.12265.
6. Semenyak AV, Andriyets' OA, Nitsovych IR, Kolyandrets'ka SV, Voloshynovych NS. Vnutrishn'outrobne infikovannya plodu – realiyi diahnostryky ta likuvannya. [Intrauterine infection of the fetus - the realities of diagnosis and treatment Neonatology, surgery and perinatal medicine]. 2021 Vol 11 ;2(40): 27-32. doi: 10.24061/2413-4260.XI.2.40.2021.5(in Ukrainian).
7. Aidyn G. Salmanov^{1,2}, Oleg M. Ishchak³, Serhii A. Dobarin⁴ et al. Perinatal Infections in Ukraine: Results of Multicenter Study. *Wiadomości Lekarskie, VOLUME LXXIV, ISSUE 9 PART 1, September 2021;2025-2032*. doi: 10.36740/WLek202109101
8. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV. Immunolohiya : pidruchnyk. [Immunology: a textbook]. 2013; Vinnytsya Merk'yuri Podillya: 565. (in Ukrainian).
9. Pyra LV, Murhina MM. Suchasni ufvlenyia pro patohenez i diahnostryku hniyno-septychnykh staniv u ditey (chastyna 1). *Infektsiyni khvoroby*. [Modern information on the pathogenesis and diagnosis of purulent-septic conditions in children (part 1). Infectious diseases]. 2017;2(88):32-40. doi: 10.11603/1681-2727.2017.2.7998 10. (in Ukrainian).
10. Shapoval SD, Savon IL, Trybushnyy OV, Maksymova O.O., Sofilkanych M.M. Tsytokinovy status khvorykh na sepsys. *Zaporozhskyy medychnyy zhurnal*. [Cytokine status of patients with sepsis. Zaporozhye Medical Journal]. 2020, T 22, 4 (121):515-519. doi:10.14739/2310-1210.2020.4.208375.(in Ukrainian).

Отримано 09.12.2022 р.



УДК 616.831.55-002.151-03

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.46-52

SARS-COVID-19 ТРИГЕРОВАНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ВЕРНІКЕ (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Карпінська К. О.¹, Горленко О. М.², Коссей Г. Б.², Лешак В. І.²

¹КНП «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології» ЗОР;

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* На сьогоднішній день COVID-19 продовжує залишатись важливою медико-соціальною проблемою. Серед основних факторів ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 найважливішими є похилий вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання. Досить поширеною є енцефалопатія при COVID-19, особливо в разі тяжких випадків перебігу хвороби. Енцефалопатія пов'язана із системним гіперзапаленням, головним чином спровокованим аномально надмірною вродженою імунною відповіддю.

Мета дослідження. Проаналізувати анамнестичні, клініко-лабораторні та інструментальні дані хворого для обґрунтування розвитку енцефалопатії Верніке, ініційованої SARS-COVID-19

Матеріали та методи. Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і динамічних лабораторно-інструментальних методів дослідження пацієнта П. Аналіз перебігу та лікування.

Результати досліджень. Хворий П., 1956 р.н., знайдений родичами в стані сплутаної свідомості, зафіксовано акт мимовільного сечовипускання та дефекації, оніміння та ослаблення сили обох нижніх кінцівок. Каретою швидкої медичної допомоги доставлений в приймальний покій Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології. З анамнезу життя відомі такі супутні захворювання: фібриляція передсердь, подагра, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет II типу інсулінонезалежний. Об'єктивний статус: загальний стан середньої важкості, Тофуси дрібних суглобів кистей та стоп, колінних і ліктьових суглобів. Виражена деформація рук і ніг внаслідок подагричного ураження. Тони серця ослаблені. Дихання ослаблене. Живіт м'який, при пальпації не болючий. Шкала ком Глазго 14–15 балів. Свідомість сплутана, дезорієнтований у часі, просторі та власній особі.

Для уточнення діагнозу були застосовані клініко-лабораторні та інструментальні методи діагностики.

Висновки. Неврологічні ускладнення, зокрема гостра енцефалопатія, на тлі коронавірусної інфекції можуть розвинути у пацієнтів з наявністю таких факторів ризику, як похилий вік, серцево-судинні захворювання, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, подагра. Більшість неврологічних ускладнень при COVID-19, ймовірно, не пов'язані з прямим проникненням вірусу в ЦНС, але є тригером розвитку патології. Нейровізуалізація в таких випадках не виявляє патологічних змін або відображає неспецифічні порушення.

Ключові слова: гостра енцефалопатія, коронавірусна інфекція, пацієнт.

SARS-COVID-19 triggered Wernicke's Encephalopathy (clinical case)

Karpinska K.O., Horlenko O.M., Kossey G.B., Leshak V.I.

Abstract. *Introduction.* COVID-19 continues to remain an important medical and social problem. Among the main risk factors for the development of a severe course of COVID-19, the most important are advanced age, arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases. Encephalopathy with COVID-19 is quite common, especially in severe cases. It is associated with systemic hyperinflammation, mainly triggered by an abnormally excessive innate immune response.

The aim. To analyze the patients' results of clinical and laboratory examination, course and treatment of the disease, based on modern literature data and diagnostic possibilities.

Results. Patient P., born in 1956, was found by relatives in a state of confused consciousness, an act of involuntary urination and defecation, numbness and weakening of the strength of both lower limbs were recorded. He was taken by ambulance to the reception room of the Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology. The following concomitant diseases are known from the life anamnesis: Atrial fibrillation, gout, hypertension and type II non-insulin-dependent diabetes mellitus. Objective status: general condition of medium severity, tophuses



of small joints of hands and feet, knee and elbow joints. Pronounced deformity of hands and feet due to gouty lesions. Heart tones are weakened. Breath sounds are weakened. The abdomen is soft, not painful on palpation. Glasgow coma scale 14-15 points. Consciousness is confused, disoriented in time, space and own person. To clarify the diagnosis, clinical and laboratory and instrumental diagnostic methods were used.

Conclusions. Neurological complications, in particular, acute encephalopathy, on the background of coronavirus infection can develop in patients with the presence of such risk factors as advanced age, cardiovascular diseases, hypertension, diabetes. Most of the neurological complications of COVID-19 are probably not related to direct entry of the virus into the CNS. Neuroimaging in such cases does not reveal pathological changes or reflects non-specific disorders.

Key words: Wernice's Encephalopathy, coronavirus infection, patient.

Вступ

На сьогоднішній день COVID-19 продовжує залишатися важливою медико-соціальною проблемою [1, 2]. Кількість повідомлень про тяжкі неврологічні ураження, енцефаліти/менінгоенцефаліти, енцефалопатії, епілептичний статус, ішемічні/геморагічні інсульти, тяжкі нейропатії, на тлі COVID-19 зростає, що робить цю проблему особливо актуальною.

Наявні повідомлення про документально підтверджені стійкі ушкодження багатьох органів і систем (легені, серце, мозок, нирки та судинна система тощо) у пацієнтів, які перенесли COVID-19 [3]. Серед основних факторів ризику розвитку тяжкого перебігу COVID-19 найважливішими є похилий вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання [4, 5].

Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) пропонує таку термінологію щодо COVID-19 [6]:

- гострий COVID-19: ознаки та симптоми, що зберігаються до 4 тижнів;
- тривалий симптомний COVID-19: ознаки та симптоми зберігаються від 4 до 12 тижнів;
- пост-COVID-19-синдром: ознаки та симптоми, що зберігаються під час і після інфекційного захворювання (>12 тижнів) і не мають альтернативного діагнозу.

Американське товариство з інфекційних захворювань (IDSA) виділяє «тривалий COVID», «пост-COVID-синдром» і «пост-гострий COVID-19 синдром».

Серед причин, які зумовлюють розвиток постковідного синдрому, виокремлюють такі: стійка вірусемія через слабку чи відсутню відповідь антитіл, рецидиви чи повторне інфікування; запальні або інші імунні реакції; психічні чинники (посттравматичний стрес); наявність супутніх хвороб.

Здатність до нейровірулентності у коронавірусів, включаючи SARS-CoV-2, може сприяти відносно високій поширеності неврологічних ускладнень у пацієнтів з COVID-19, особливо серед госпіталізованих пацієнтів з важкими або критичними захворюваннями [7]. Ранні звіти оцінювали частоту неврологічних ускладнень приблизно в 37% [8, 9].

Неврологічні прояви, що виникають при коронавірусній інфекції, можна розділити на дві категорії: центральні та периферичні [10]. Центральні прояви включають головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, енцефалопатію, марення, непритомність, судоми, труднощі ходи, цереброваскулярні події, енцефаліт і розвиток постінфекційних аутоімунних розладів. До периферичних розладів відносяться ізольовані дисфункції черепних нервів (порушення нюху та смакових відчуттів), синдром Гійєна-Барре та міозит-подібне ураження м'язів. Хоча більшість неврологічних симптомів розвивається протягом хвороби, інші, такі як гострий інсульт, можуть бути і початковими проявами.

Досить поширеною є енцефалопатія при COVID-19, особливо в разі тяжких випадків перебігу хвороби. Енцефалопатія – збірне поняття однотипних уражень головного мозку з порушенням його функції, яка може бути як синдромом, що супроводжує інші захворювання (вторинна), так і самостійною нозологічною одиницею (первинна) [11]. Як відомо, симптоми та клінічний перебіг цього стану можуть бути дуже неоднорідними.

Патологічними механізмами енцефалопатій, спричинених SARS-CoV-2, є: гіпоксія, сепсис, тяжке системне запалення, ниркова недостатність, цитокіновий шторм. Відсутність запальної реакції в спинномозковій рідині та ураженій тканині мозку свідчить про те, що захворювання не є запальним [12].

Госпіталізовані пацієнти, позитивні на SARS-CoV-2, демонструють характерну форму енцефалопатії, пов'язану із системним гіпер-



запаленням, головним чином спровокованим аномально надмірною вродженою імунною відповіддю. Така енцефалопатія характеризується генералізованою мозковою дисфункцією зі сплутаною свідомістю, часто в поєднанні з гіперактивним маренням і збудженням або, навпаки, пригніченням та кататоноподібним станом [13]. Прояви часто більш інтенсивні, нейропсихіатричні ознаки більш виражені (марення, збудження, зміни настрою та дратівливість) і, як правило, менше піддаються корекції традиційними антипсихотичними препаратами порівняно зі звичайним спектром енцефалопатій при критичних захворюваннях.

Рекомендовано проводити аналіз спинно-мозкової рідини для виключення менінгоенцефаліту або виявлення деструктивних маркерів після гіпоксії. Слід відзначити, що аналіз спинномозкової рідини в таких випадках або знаходиться в межах референтних величин, або вказує на помірне підвищення рівня білка без плеоцитозу. Це свідчить про те, що більшість неврологічних ускладнень, пов'язаних із SARS-CoV-2, ймовірно, не пов'язані з прямим проникненням вірусу в ЦНС.

За допомогою комп'ютерної (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ) можливо виявити структурні ураження, набряк мозку, а також геморагічні й некротичні зміни. Рекомендовано проводити аналіз спинно-мозкової рідини для виключення менінгоенцефаліту або виявлення деструктивних маркерів після гіпоксії.

Поєднання загального та неврологічного обстежень із відповідними діагностичними дослідженнями (серологічні, СМР, ЕЕГ та нейровізуалізація) дає змогу встановити діагноз такого типу запальної енцефалопатії, спричиненої посиленою вродженою імунною відповіддю. Часто повідомлялося про енцефалопатію у пацієнтів із гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС), пов'язаним із COVID-19, і її етіологія залишається невизначеною. У цих пацієнтів спостерігається гіперкатаболічний стан, втрата ваги, що є факторами ризику дефіциту тіаміну. Діагноз енцефалопатії Верніке (WE) є складним і базується на факторах ризику виснаження тіаміну. Є інформація, що дефіцит тіаміну може представляти відповідну етіологію енцефалопатії, пов'язаної з COVID-19 [14].

Загальні рекомендації щодо обстеження та основних принципів догляду за пацієнтами

з постковідним синдромом описані в Консенсусі Стенфорд Холл (Stanford Hall Consensus, 2020) [15].

Мета дослідження

Проаналізувати анамнестичні, клініко-лабораторні та інструментальні дані хворого для обґрунтування розвитку енцефалопатії Верніке, ініційованої SARS-COVID-19

Матеріали та методи

Огляд літератури та аналіз клініко-анамнестичних і динамічних лабораторно-інструментальних методів дослідження пацієнта П. Аналіз перебігу та лікування.

Результати досліджень

Опис клінічного випадку

Хворого П., 22.01.1956 р.н., 28.10.22. вранці знайдено родичами в стані сплутаної свідомості, зафіксовано акт мимовільного сечовипускання та дефекації, оніміння та ослаблення сили обох нижніх кінцівок. Зі слів родичів, востаннє бачили пацієнта здоровим о 02:00 28.10.22.

Каретою швидкої медичної допомоги о 15:30 доставлений в приймальний pokій Обласного клінічного центру нейрохірургії та неврології. В ургентному порядку виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) головного мозку. Ознак крововиливу не виявлено. Госпіталізований поза межами терапевтичного вікна системної тромболітичної терапії (сТЛТ).

Рідні напередодні (останні 2 тижні) відмічають наявність у родині коронавірусної інфекції, проте пацієнт не тестувався, за медичною допомогою не звертався. Рідні також відмічають у пацієнта відмову від їжі останні 2 тижні, появу загальної слабкості, загальноклінічні аналізи.

З анамнезу життя відомі такі супутні захворювання: Фібриляція передсердь (кардіоверсія в 2017 р.) подагра, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет II типу інсулінонезалежний. З лікарських препаратів приймає: небівалол 5 мг/д; аденурік; метформін 500 мг/д.

Об'єктивний статус: загальний стан середньої важкості, пацієнт нормальної вгоданості. АТ 170/100 мм рт. ст., температура тіла 36,7° С. Шкіра ніг та рук суха, з вираженими трофічними змінами. Тофуси дрібних суглобів кистей та стоп, колінних і ліктьових суглобів. Виражена деформація рук та ніг вна-



слідок подагричного ураження. Серцева діяльність аритмічна. ЧСС – в межах 80–100 уд/хв. Тони серця ослаблені. Дихання ослаблене. Живіт м'який, при пальпації не болючий.

Неврологічний статус: Шкала ком Глазго 14–15 балів. Свідомість сплутана, дезорієнтований у часі, просторі та власній особі, на питання відповідає вибірково, односкладно. Виконує прості команди. ЧМН: ізокорія, реакція зіниць на світло жвава. Офтальмодинаміка в повному обсязі. Дрібно-розмашистий ністагм при погляді в обидві сторони. Поверхневу чутливість на обличчі об'єктивно оцінити не можливо. Обличчя симетричне. Ковтання не порушене. Язик за серединною лінією. СПР з рук та ніг: знижені, дистально-торпідні. Патологічні стопні знаки від'ємні. М'язова сила у всіх кінцівках до 5 балів, об'єктивно оцінити неможливо через некооперативність пацієнта. Поверхневі та глибокі види чутливості через сплутаність свідомості оцінити не можливо.

Для уточнення діагнозу проведено такі лабораторні та інструментальні методи діагностики:

МСКТ ГМ від 28.10.22: за даними КТ церебральний атеросклероз з явищами ангіопатії.

МСКТ ОГК від 28.10.22: за даними КТ двобічна полісегментарна пневмонія. Дилатаційна кардіоміопатія. Коронаросклероз

МРТ ГМ 0,36 Тл від 28.10.22 МР-ознаки вогнищового пошкодження паренхіми обох півкуль головного мозку, судинного характеру церебральна мікроангіопатія, Fazekas 1. Опосередковані МР-ознаки порушення ліквородинаміки помірного ступеня вираженості. Атрофічні зміни кори обох півкуль головного мозку (CGA 3) -ddx з нейродегенеративними захворюваннями.

С-реактивний білок: більше 100 нг/мл.

Станом на 29.10.22 стан пацієнта з незначним покращенням свідомості, проте у пацієнта зареєстровано підвищення температури тіла до 37,8 гр. Максимальні значення 38,6 гр.

29.10.22 зроблено аналіз на виявлення РНК до COVID-19 методом ПЛР – результат позитивний.

Дослідження системи гемостазу: 856,0 нг/мл.

Електроліти крові: натрій – 133 ммоль/л, калій – 3 ммоль/л, хлор – 94 ммоль/л.

Сечова кислота: 422 мкмоль/л.

За результатами обстеження встановлено діагноз: G93.4 Гостра енцефалопатія на тлі коронавірусної інфекції.

У зв'язку із позитивними результатами ПЛР-тестування коронавірусної інфекції пацієнт переведений у КНП «Центр легеневих хвороб» ЗОР.

В умовах КНП «Центр Легеневих хвороб» ЗОР отримано такі результати лабораторних обстежень:

31.10.22 ЗАК: ШОЕ 70 мм/год, гемоглобін 95 г/л еритроцити 2,9 Т/л лейкоцити 8,9 Т/л (лімфоцити 12,6% моноцити 2,2% гранулоцити 85,2%) тромбоцити 231Т/л.

31.10.22 Біохімічний аналіз крові АЛТ – 15 U/л, АСТ 16,3 U/л, амілаза 26,3 U/l, альбумін 33'1 г/л, загальний білок 49,6 г/л, сечовина 5,87 ммоль/л, креатинін 61,5 ммоль/л, загальний білірубін 13,53 мкмоль/л, кальцій 1,77 ммоль/л, калій 2,5 ммоль/л, цукор крові 7,6 ммоль/л, ЛДГ 172.0 U/л. Цукор крові 12,00–14,00 к.ч – 9,3–9,0 ммоль/л.

01.11.22 Біохімічний аналіз крові: АЛТ – 15,0 U/л, АСТ 17,5 U/л, амілаза 23,9 U/l, альбумін 53,1 г/л, загальний білок 53,7 г/л, сечовина 7,06 ммоль/л, креатинін 63,9 ммоль/л, загальний білірубін 12,00 мкмоль/л, кальцій 1,91 ммоль/л, калій 3,3 ммоль/л, цукор крові 8,5 ммоль /л, ЛДГ 224,5 U/л.

31.10.22 Коагулограма: протромбіновий індекс 113% /11,8 сек, АЧТЧ- 27,6 сек, тромб. час 12,6' МНО-0,90 гематокрит 0,33 г/л, фібриноген 5,52

01.11.22 Коагулограма: протромбіновий індекс 102 % / 13,1 сек, АЧТЧ-28,6 сек, тромб. час 14,0' МНО - 0,98, гематокрит 0,32 г/л, фібриноген 5,70. Група крові В(III)Rh(+).

Ультразвукове обстеження серця (31.10.22): МК рег 1-2+, AoЛ рег+. Помірна гіпертрофія ЛШ. Дилатація лівих відділів. СЗМ незначно знижена за рахунок дифузного гіпокінезу. ДР тип 1. Незначна легенева гіпертензія.

Ультразвукове обстеження органів грудної клітки (31.10.22): При сонографії передніх, бокових відділів обох легень - А-профіль (норма). В задніх відділах обох легень S6,S9,S10 лінія плеври нерівна, потовщена з дрібними субплевральними консолідаціями на фоні множинних дифузних В-ліній – помірний інтерстиціальний синдром міжплевральної мін кількості рідини. Висновок: ознаки полісегментарної двобічної пневмонії, ускладненої мін двобічним плевритом.

Проведено ретестування на SARS-CoV-2 (ПЛР) «негативний» від 01.11.22, у зв'язку з чим 02.11.22 пацієнт переведений у КНП



«ОКЦНН» ЗОР у відділення Цереброваскулярної патології.

УЗД екстракраніальних судин (02.11.2022): Ехо-ознаки атеросклеротичного ураження екстракраніальних судин шиї, без гемодинамічно значимих стенозів. Гіпоплазія правої хребцевої артерії.

03.11.22 МРТ ГМ 1,5 ТЛ: з огляду на отриману сукупність радіологічних даних, більше даних за дисметаболічне ураження паренхіми супра- та інфратенторіальних відділів головного мозку за типом енцефалопатії Верніке. МР-ознаки церебральної мікроангіопатії (Fazekas II), зі змінами мозкової паренхіми за ішемічно-гліотичним типом, помірними ліквородинамічними порушеннями у вигляді замісного розширення зовнішніх та внутрішніх лікворних просторів. Явища церебральної атрофії.

З метою дообстеження пацієнту проведено люмбальну пункцію (04.11.): направлено зразки ліквору для дослідження на загальний аналіз, TORCH-інфекції.

Загальний аналіз ліквору (04.11.): колір – безбарвний, прозорість – прозорий, білок – 1,61 г/л (норма 0,15–0,45 г/л), глюкоза – 4,5 ммоль/л (2,20–3,90 ммоль/л), еритроцити – 0–1 в полі зору незмінні, цитоз – 0.

Рівень ціанкобаламіну (02.11.22): 343,0 (норма 311,0–911,0 пг/мл), фолієвої кислоти – 20 нг/мл (норма 3,0–17,0 пг/мл), оцінено на тлі прийому препаратів.

Діагностика TORCH-інфекцій в лікворі методом ПЛР (02.11.22): ДНК *Toxoplasma gondii*, ДНК цитомегаловірусу, ДНК вірусів простого герпесу типів 1 та 2, ДНК вірусу Епштейна-Барр не виявлено.

Вітамін В1 у цільній крові (02.11.22): 11,5 мкг/л (норма 28–85 мкг/л).

У зв'язку із виявленою попередньо анемією, виконано дообстеження крові (12.11.22): сатурація трансферину – 14,98% (норма 8,00–45,00%), залізо – 7,10 мкмоль/л, (норма 11,60–31,30 мкмоль/л), залізов'язуюча здатність сироватки – 47,4 мкмоль/л (норма 44,8–80,6 мкмоль/л).

Загальний аналіз крові: ШОЕ – 130 мм/год, гемоглобін – 95 г/л, гематокрит – 29,0%, еритроцити – $3,17 \times 10^{12}$ /л, лейкоцити – $14,0 \times 10^9$ /л (норма 3,9–10,2), тромбоцити – 436×10^9 /л, тромбоцит – 0,430%, середній об'єм еритроцитів – 91,7 fL, середній вміст гемоглобіну в одному еритроциті – 30,0 pg, середня концентрація гемоглобіну в еритроцитах – 327 г/л, шири-

на розподілу еритроцитів за об'ємом – 17,2 %, середній об'єм тромбоцитів – 9,8 fL; нейтрофіли – 88,2%, лімфоцити – 6,6%, моноцити – 4%, уозинофіли – 0,2%, базофіли – 0,1%, великі недиференційовані клітини – 0,8%, бласти – не виявлено, реактивні лімфоцити – не виявлено, незрілі гранулоцити – не виявлено, зсув лейкоцитарної формули вліво +, індекс сегментованості – 1,90, мікроцити +, макроцити – не виявлено, анізоцитоз +, гіпохромні еритроцити +, гіперхромні еритроцити – не виявлено, фрагменти еритроцитів – не виявлено, тині еритроцитів – не виявлено, великі тромбоцити – не виявлено.

ЕхоКС (12.11.2022): Гіпертрофія ЛШ, дилатація ЛП, ПШ. Незначне розширення висхідного відділу аорти. Дегенеративні зміни АК, МК. Незначна недостатність АК. Помірна недостатність МК (МН 2+), ТК (ТН 2+). Легенева гіпертензія 1–2 ст. тяжкості. Незначна кількість рідини в перикарді з фібриновим нашаруванням без ознак колабування правих відділів серця. Помірний гіпокінез МШП, передньо-септальної стінки ЛШ. Незначний дифузний гіпокінез інших стінок. ЗСМ – дещо знижена. В динаміці – зменшення кількості рідини в перикарді.

16.12.22 консультований кардіологом, переглянуто ЕхоКС, дані ЕКГ. Поставлено супутній діагноз І30.8 Гострий перикардит. Рекомендовано: ібупрофен 600мг кожні 8 год 1–2 тижні, з подальшим поступовим зниженнями дози, колхіцин 0,5 мг x 2 р / добу з подальшим поступовим зниженням дози; Ехо-КС в динаміці CRP, ЗАК. Антибіотикотерапія.

Контроль ЕхоКС від 24.11.22 – зменшення кількості рідини в перикарді.

Контроль ЗАК від 25.11.22: зменшення рівня ШОЕ (95 мм/год), рекомендовано продовжити лікування анемії в амбулаторних умовах.

На момент виписки: Свідомість сплутана, порівняно з попередніми днями – покращення комунікації з оточуючими. Інструкції виконує. Дрібнорозмашистий ністагм при погляді в обидві сторони. СПР з рук та ніг: знижені, дистально-торпідні. М'язова сила в усіх кінцівках – 5 б. Патологічні ступневі знаки від'ємні. Менінгеальні знаки не викликаються. Заключний діагноз: SARS-COVID-19 тригерована Енцефалопатія Верніке. Гіпертонічна хвороба II ст., ступінь 3. СН Іа зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 48%). Фібриляція передсердь, постійна форма, нормосис-



толія. Подагра, реваматоїдно подібна форма. Поліартритичний напад. Множинні тофуси. Цукровий діабет II типу, інсулінонезалежний. Анемія легкого ступеня. Дисфагія. Окорухові розлади. Глибокий когнітивний дефіцит.

Висновки

Неврологічні ускладнення, зокрема гостра енцефалопатія, на тлі коронавірусної інфекції можуть розвинутиися у пацієнтів з наяв-

ністю таких факторів ризику, як похилий вік, серцево-судинні захворювання, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, подагра. Більшість неврологічних ускладнень при COVID-19, ймовірно, не пов'язані з прямим проникненням вірусу в ЦНС, але є тригером розвитку патології. Нейровізуалізація в таких випадках не виявляє патологічних змін або відображає неспецифічні порушення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Проскура ТО. Потенційні органи-мішені постковідного синдрому. Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського. 2019;9(1-2):22-28.
2. Пальян ЗО, Золотенкова ОІ, Савченко АС. Пандемія COVID-19 в Україні: аналіз думок, оцінювання перебігу. Статистика України. 2021;2:67-68.
3. Голубовська ОА. Постковідний синдром: патогенез та основні напрями реабілітації. Здоров'я України. 2020;2(495):16-18.
4. Галушко ОА, Лоскутов ОА, Тріщинська МА, Кучинська ІА, Болюк МВ. Аналіз причин ускладненого перебігу COVID-19 у пацієнтів з цукровим діабетом. Медицина невідкладних станів. 2021;17(4):23-31.
5. Kosinski C, Zanchi A, Wojtusciszyn A. Diabetes and COVID-19 infection. Rev. Med. Suisse. 2020;May 6. 16(692):939- 943.
6. Стрільчук Л. Постковідний синдром: новий мультидисциплінарний виклик. Здоров'я України 21 сторіччя. 2021;5(498): 3-4.
7. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. Cureus. 2020;12:e7352.
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77:1-9.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;92:552-5.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020;382:2268-70.
11. Коробко О. Клінічні настанови щодо ведення пацієнтів з COVID-19. НейроNews. 2021;4(25):48-55.
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11:995-8.
13. Najjar S, Najjar A, Chong DJ et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. Journal of Neuroinflammation. 2020;17:231.
14. Marcus Vinicius Branco de Oliveira, Daniel Galera Bernabé, Sergio Irikura, Rodrigo Batista Irikura, Antônio Mendes Fontanelli, Marcus Vinicius Magno Gonçalves. Wernicke Encephalopathy in COVID-19 Patients: Report of Three Cases. Front Neurol. Published online 2021 Feb 26 2021; 12: 629273. doi: 10.3389/fneur.2021.629273 access:PMCID: PMC82428516, PMID: 33990978
15. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KP et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med. 2020;54:949-959.

REFERENCES

1. Proskura TO. Potentsiini orhany-misheni postkovidnoho syndromu. Zhurnal nevrolonii im. B.M. Mankovskoho. [Potential target organs of post-covid syndrome. Journal of neurology named after B.M. Mankovsky]. 2019;9(1-2):22-28. (inUkrainian)
2. Palian ZO, Zolotenkova OI, Savchenko AS. Pandemiia COVID-19 v Ukraini: analiz dumok, otsiniuvannia perebihu. Statystyka Ukrainy [The COVID-19 pandemic in Ukraine: analysis of opinions, evaluation of the course. Statistics of Ukraine]. 2021;2:67-68. (inUkrainian)



3. Holubovska OA. Postkovidnyi syndrom: patohenez ta osnovni napriamy rehabilitatsii. *Zdorovia Ukrainy* [Post-acute syndrome: pathogenesis and main directions of rehabilitation. *Health of Ukraine*]. 2020;2(495):16-18. (inUkrainian)
4. Halushko OA, Loskutov OA, Trishchynska MA, Kuchynska IA, Boliuk MV. Analiz prychny uskladnenoho perebihu COVID-19 u patsiientiv z tsukrovym diabetom. *Medytsyna nevidkladnykh staniv* [Analysis of the causes of the complicated course of COVID-19 in patients with diabetes. *Emergency medicine*]. 2021;17(4):23-31. (inUkrainian)
5. Kosinski C, Zanchi A, Wojtuszczyz A. Diabetes and COVID-19 infection. *Rev. Med. Suisse*. 2020;May 6. 16(692):939- 943.
6. Strilchuk L. Postkovidnyi syndrom: novyi multydystryplinarynyi vyklyk. *Zdorovia Ukrainy 21 storichchia*. [Post-covid syndrome: a new multidisciplinary challenge. *Health of Ukraine of the 21st century*]. 2021;5(498): 3-4. (inUkrainian)
7. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12:e7352.
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:1–9.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552–5.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382:2268–70.
11. Korobko O. Klinichni nastanovy shchodo vedennia patsiientiv z COVID-19 *NeuroNews* [Clinical guidelines for the management of patients with COVID-19. *NeuroNews*]. 2021;4(25):48-55. (inUkrainian)
12. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:995–8.
13. Najjar S, Najjar A, Chong DJ et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17:231.
14. Marcus Vinicius Branco de Oliveira, Daniel Galera Bernabé, Sergio Irikura, Rodrigo Batista Irikura, Antônio Mendes Fontanelli, Marcus Vinícius Magno Gonçalves. Wernicke Encephalopathy in COVID-19 Patients: Report of Three Cases. *Front Neurol*. Published online 2021 Feb 26 2021; 12: 629273. doi: 10.3389/fneur.2021.629273 access:PMCID: PMC82428516, PMID: 33990978
15. Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KP et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54:949-959.

Отримано 12.12.2022 р.



УДК 615.849.19:544/.546:616.15:616.311.2]-08
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.53-59

ЛАЗЕРОТЕРАПІЯ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Лучин І. І.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», стоматологічний факультету, кафедра стоматології післядипломної освіти, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Квантові генератори генерують когерентні електромагнітні хвилі за рахунок вимушеного випромінювання, або розсіювання світла активним середовищем. В даний час в клініці використовуються опромінення біологічно активних точок сфокусованим променем, зовнішній вплив на рефлексогенні зони, ділянку ураження розфокусованим променем і внутрішньовенне опромінення крові.

Мета дослідження. На основі наявних клініко-експериментальних даних, оцінити можливе застосування лазерних апаратів в медичній практиці та при різних патологічних станах, що супроводжується порушенням мікроциркуляції.

Матеріали та методи. Проведений аналітичний огляд зарубіжної літератури, щодо використання лазерних апаратів в медичній практиці.

Результати досліджень. Лазери мають різноманітний сприятливий вплив на організм людини. Внутрішньосудинне лазерне опромінення крові (ВЛОК) сприяє покращенню мікроциркуляції і має протизапальну та анальгезуючу дію.

Висновки. Проаналізувавши літературу, на даний час проведено безліч експериментальних та клінічних досліджень з використанням лазерів при багатьох захворюваннях. У той же час у доступній літературі немає відомостей щодо застосування лазеротерапії на основні патогенетичні механізми захворювання, що відрізняється вираженими мікроциркуляторними порушеннями, і про вплив цього методу лікування у хворих на пародонтит при системному червоному вовчаку.

Ключові слова: лазер, лазеротерапія, внутрішньосудинне лазерне опромінення крові, гелій-неонова лазерна терапія.

Laser therapy in modern medicine

Luchyn I.

Abstract. Introduction. Quantum generators generate coherent electromagnetic waves due to forced radiation, or scattering of light by an active medium. Currently, in the clinic, irradiation of biologically active points with a focused beam, external influence on reflexogenic zones, the affected area with a defocused beam and intravenous irradiation of blood are used.

Methods. On the basis of the available clinical and experimental data, evaluate the possible use of laser devices in medical practice and in various pathological conditions accompanied by microcirculation disorders.

Materials and methods. An analytical review of foreign literature on the use of laser devices in medical practice was conducted.

Results. Lasers have various beneficial effects on the human body. Intravascular laser irradiation of blood (ILIB) improves microcirculation and has an anti-inflammatory and analgesic effect.

Conclusions. Having analyzed the literature, many experimental and clinical studies using lasers for many diseases have been conducted to date. At the same time, in the available literature there is no information on the use of laser therapy on the main pathogenetic mechanisms of the disease, which differs in pronounced

Key words: laser, laser therapy, intravascular laser irradiation of blood, helium-neon laser therapy.

Вступ

В останні роки в клінічній медицині широко використовують оптичні квантові генератори (лазери) різної потужності, що випромінюють хвилі різної довжини [1–3].

Лазер – це пристрій, що генерує когерентні електромагнітні хвилі за рахунок вимушеного випромінювання або розсіювання світла активним середовищем, що знаходиться

в оптичному резонаторі. Назва «Лазер» походить від перших букв англійського словосполучення – Light amplification by stimulated emission of radiation, що у перекладі означає «посилення світла стимульованим випромінюванням». Перші квантові генератори були створені у 50-х роках. А у 1960 році було створено лазер на рубіні, який генерував видиме світло, надалі з'явилися оптичні лазери на га-



зах (1961) та напівпровідниках (1962). У даний час розроблено велику кількість різноманітних лазерів, що відрізняються робочими речовинами: кристали, скло, пластмаси, рідини, гази, напівпровідники. Лазерне випромінювання охоплює діапазон хвиль від ультрафіолетової до інфрачервоної ділянки спектру, що примикає до міліметрових хвиль. Унікальними властивостями електромагнітного випромінювання лазерів є такі, як монохроматичність – одночастотність хвиль, когерентність збігу всіх фаз світлових хвиль у просторі і часі, мала розбіжність потоку випромінювання і можливість при фокусуванні отримувати дуже високу щільність потужності на поверхні, що опромінюється [4].

У даний час в основному використовують три способи застосування лазерного опромінення в клініці: опромінення біологічно активних точок сфокусованим променем, зовнішній вплив на рефлексогенні зони і ділянку ураження розфокусованим променем і внутрішньовенне опромінення крові (рідше екстракорпоральне з наступною реінфузією). При цьому, незважаючи на широке використання гелій-неонового лазера в клінічній практиці, механізми його біологічної дії поки що до кінця не з'ясовані [5].

Мета дослідження

На основі наявних клініко-експериментальних даних дослідити вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на різні ланки патогенезу та оцінити можливе застосування лазерної техніки в медичній практиці, у тому числі й при різних патологічних станах, що супроводжується порушенням мікроциркуляції.

Матеріали та методи

У медицині найчастіше використовують такі параметри лазерного випромінювання: експозиція (Дж/см), густина потужності (Вт/см), енергія (Дж), потужність (Вт), площа поверхні, що опромінюється (см) і тривалість опромінення (Сек.).

Лазери були впроваджені в медицину порівняно недавно, тим часом успіхи, досягнуті в лікуванні хворих, на сьогодні очевидні, при цьому лазери все ширше використовуються в різних галузях медицини [6–7].

Слід зазначити, що доза лазерного опромінення в основному визначається емпіричним шляхом, при цьому методи, що дозволя-

ють знаходити оптимальні дози та найбільш раціональні схеми лікування конкретного хворого, не розроблені [8].

Лазер широко використовується і в гнійній хірургії для хірургічної обробки ран [9–11], у хірургії кісткових ран – для лікування остеомиєліту. Використовуються лазери у лікуванні ревматоїдного артриту [12].

Найбільш широко лазерні технології використовуються у кардіології [13–14]. Так, автор [15] використовував ВЛОК при вроджених вадах серця, ускладнених септичним ендокардитом, при цьому вже після 3–5 сеансів відзначалося клініко-лабораторне покращення стану хворих.

Результати досліджень

Широко використовується опромінення лазером для відновлення ефективності мікроциркуляції у лікуванні ішемічної хвороби серця [16]. Зокрема, широку популярність здобули дослідження Tantawy SA, які вже стали класичними, показав ефективність гелій-неонового лазера в лікуванні різних форм ішемічної хвороби серця на більш ніж 2000 пацієнтів. При цьому порівняння ефективності застосування гелій-неонового лазера по зонах Захар'їна-Геда та традиційних методів лікування показало суттєві переваги лазеротерапії.

Fallahnezhad S також показав, що застосування ВЛОК у 1,6 разу знижує частоту розвитку інфаркту міокарда у хворих із прогресуючою стенокардією. Тривалість клінічного ефекту у хворих на нестабільну стенокардію зберігалася протягом 3 місяців. Слід зазначити, що лазеротерапія сприяла зменшенню кількості ліків і, зокрема, нітрогліцерину аж до повного припинення застосування цього препарату.

Широко лазерне випромінювання використовується і в гастроентерології. У лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки застосовують зовнішнє опромінення гелій-неоновим лазером, інфрачервоним лазером, а також лазером на парах міді. Автор показав можливість використання випромінювання з довгою хвилі як 0,63 мкм (червоного кольору) та 0,48–0,51 мкм (зелено-блакитного кольору) у лікуванні виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки [17].

З успіхом гелій-неоновий лазер застосовувався і в нефрології [18], при цьому на фоні



лікування відзначалося зниження концентрації холестерину, досягався гіпотензивний та діуретичний ефект та зменшувалися ознаки нефротичного синдрому.

Значна кількість робіт присвячена ефективності лазеротерапії при захворюваннях легень (пневмонії, абсцеси), при цьому включення ВЛОК до терапії дозволяло достовірно скоротити терміни перебування хворих у стаціонарі та зменшити тривалість прийому антибактеріальних препаратів [19]. Успішно лазеротерапія використовується і при інших захворюваннях: системних васкулітах, бронхіальній астмі, у комплексному лікуванні гнійних захворювань та ускладнень, при хронічному декомпенсованому тонзиліті та отитах [20].

Ефективність лазеротерапії показана і в дерматологічній практиці, у хворих з екземами, нейродермітами та при рецидивному герпесі.

Виявлено позитивний вплив лазеротерапії у хворих із різними проявами атеросклерозу та при інших захворюваннях.

Ефективність лікування лазерним випромінюванням при багатьох захворюваннях автори пов'язують з багатофункціональним впливом цього методу на організм, який виражається в активації метаболізму клітин, стимуляції репаративних процесів, активації мікроциркуляції крові, аналгезуючій, протизапальній та імуностимулюючій дії [21], впливі на стан.

Значна кількість робіт присвячена вивченню впливу лазерного випромінювання на клітинному рівні. Було показано, що після опромінення спостерігається активація внутрішньоклітинних метаболічних процесів із прискоренням синтезу ДНК, посилення гліколізу та підвищення продукції АТФ у клітинах на 70%, стимуляція Т-клітинних функцій [22].

Проте у питанні думки вчених сильно розділилися. Не претендуючи на повноцінне висвітлення цієї проблеми, наведемо лише окремі думки. Так, автор [23] розглядають як акцептор випромінювання гелій-неонового лазера каталазу, активація якої призводить до регуляторних зрушень процесів обміну речовин в організмі.

Ряд авторів висунув гіпотезу про існування особливої системи вільних зарядів (біоплазми), на стан якої впливають фотони червоного кольору. Взагалі багато авторів вважають, що найбільша біологічна активність ла-

зерів на живі клітини проявляється в основному в діапазонах червоної та фіолетової частин спектру [24]. Інші автори [15–17] вважають, що процеси окислення відбуваються внаслідок збудження світлом до триплетного стану такої речовини, як аденін чи вітамінів групи [21] доводить, що біостимулююча дія гелій-неонового лазера пов'язана з виділенням у середу біологічно активного фактора, що є фрагментом ДНК, який стимулює розмноження і функціональну активність клітин. Інші автори [17, 19] відзначали активацію глутатіонредуктазної системи організму та активність ферментів антиоксидантної системи. Інші теорії пояснюють біостимулюючу дію лазерного опромінення із позицій сучасної фотобіологічної науки [11]. Біостимулюючий ефект – активацією особливої фоторегулюючої системи і вважав, що процеси фоторегуляції опосередковані мембранозв'язаним фотоакцептором порфіринового типу. При цьому було встановлено, що клітини реагують зміною цитомембрани, що призводить до функціональної активації клітин та виходу з них рістстимулюючого ДНК-фактора. У свою чергу передбачили можливе структурно-функціональне оновлення біомембран під впливом випромінювання гелій-неонового лазера. З іншого боку, застосування низькоенергетичних лазерів не викликає суттєвих змін у температурі тканин, які піддаються впливу, тому біологічні ефекти не можна пов'язувати з фототермічними діями [8].

Гелій-неоновий лазер впливає на різні системи організму людини [19, 21, 24]; зокрема, зменшуються реактивні зміни у шкірі після травм, термічних впливів, що усуваються випромінюванням гелій-неонового лазера. Авторі встановили докладні морфофункціональні зміни у тканинах.

Імунокоригуючий ефект внутрішньосудинного лазерного опромінення крові у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки. У ряді робіт виявлено стимуляцію фагоцитозу та підвищення його ефективності під впливом гелій-неонового лазера [13].

Таким чином, лазерне опромінення надає виражений позитивний вплив на систему клітинного та гуморального імунітету як в експерименті, так і у хворих з різною патологією [6].

Значна кількість робіт присвячена впливу лазерного випромінювання на мікроциркуляцію в тканинах. У класичних роботах



використовувалося ВЛОК до і після кардіохірургічних операцій, а також при різних критичних станах, викликаних важкими поразками внутрішніх органів з гарним клінічним ефектом. Виявлено покращення деформуючої здатності еритроцитів на фоні випромінювання гелій-неонового лазера [5]. Автор вперше показав, що динамічні показники мозкового та ниркового кровотоку нормалізуються у 60% хворих після проведення курсу низькоінтенсивного лазерного опромінення. В експерименті [8] продемонструвала сприятливий вплив лазеротерапії на підвищення гіперкоагуляційного потенціалу та зниження фібринолізу.

Лазерне випромінювання впливає також на клітинні мембрани: так, Zhao С виявив зміну функціонального стану і поверхневого заряду клітинних мембран, ступінь виразності яких прямо залежав від дози лазерного опромінення. Показано, що лазерне опромінення сприяє прискоренню метаболічних процесів у клітинах: посилення гліколізу та підвищення продукції АТФ. В експерименті та в клінічній практиці було переконливо показано, що випромінювання гелій-неонового лазера гальмує процеси перекисного окислення ліпідів [13].

Таким чином, можна сказати, що лазери широко застосовуються в багатьох галузях медицини завдяки тому, що мають різноманітний сприятливий вплив на організм людини. У цьому необхідно виділити таке:

- стимуляцію репаративних процесів, активацію метаболізму клітин та підвищення їх функціональної активності;

- імуностимулюючу дію, що виражається у зниженні кількості циркулюючих імунних комплексів, збільшенні фагоцитарної активності лейкоцитів, нормалізації Т- та В-клітинної ланки імунітету та збільшенні продукції імуноглобулінів;

- протизапальну дію;

- активацію мікроциркуляції крові через покращення деформуючої здатності еритроцитів та появу нових колатералей;

- посилення метаболізму клітин та підвищення їх функціональної активності, а також аналгетичну дію внаслідок збільшення продукції енкефалінів та ендорфінів.

ВЛОК – перспективний метод сучасної терапії та корекції мікроциркуляторних порушень, який покращує кисневотранспортної функції крові, а також енергетичний стан клітин, посилюючи синтез АТФ [13].

Універсальність дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання обумовлена тим, що мішенню лазерного впливу є субклітинні структури незалежно від тканинної приналежності. А з клітин, як відомо, складаються всі органи та тканини людини. Саме тому ВЛОК як високоефективний лазерний вплив широко застосовується в кардіології, пульмонології, ендокринології, гастроентерології, гінекології, урології, анестезіології, дерматології та інших галузях медицини [3, 7, 12, 14]. Загальноприйнятим є проведення ВЛОК за допомогою моноволоконного оптичного кварцполімерного світловоду діаметром від 50 до 600 мкм, який вводять у магістральні вени (частіше в ліктьову або підключичну). Рекомендується використовувати гелій-неоновий лазер (довжина хвилі 0,63 мкм, потужність на кінці світловода 1–2 мВт, з експозицією від 30 хвилин до 1 години).

ВЛОК широко застосовується в лікуванні мікроциркуляторних розладів у зв'язку з позитивним впливом лазерного світла на згортання та протизгортання системи крові [17]. Крім того, він має тромболітичну дію [16].

Лікувальний ефект ВЛОК обумовлений імунокоригувальним ефектом, поліпшенням мікроциркуляції [20], протизапальною та аналгезуючою дією, а також активацією метаболізму клітин та підвищення їх функціональної активності. Виражена дія ВЛОК щодо транспорту та віддачі кисню спостерігали багато дослідників, при цьому відзначається підвищення вмісту кисню та зменшення парціальної напруги вуглекислого газу. Очевидно, в основі лікувального ефекту ВЛОК лежить вплив на гемоглобін і переведення його в вигідніший конформаційний стан для транспорту кисню. При цьому збільшення артеріовенозної різниці по кисню свідчить про ліквідацію гіпоксії та покращення оксигенації. При цьому визначалися дегідрогенази, що беруть участь у процесах гліколізу, циклу Кребса та термінального окиснення. Було виявлено збільшення активності ферментів за рахунок зростання у популяції числа кардіоміоцитів з вищою порівняно з контролем активністю.

ВЛОК зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів, активує фібриноліз, підвищує метаболізм тканин організму, посилює окислення глюкози, пірувату, лактату. Лазерне опромінення підвищує синтез АТФ у клітинах, нормалює згортання та протизгортання системи крові [23–25].



ВЛОК має такі ж протипоказання, як і інші методи лазеротерапії, а саме: захворювання крові, туберкульоз, гострі порушення мозкового кровообігу, печінкова та ниркова недостатність у стадії декомпенсації, вагітність у всі терміни, злякисні новоутворення. З іншого боку, ВЛОК значно сильніший і швидший вплив на органи і системи людини в порівнянні з іншими методами лазеротерапії [10–12].

Таким чином, у результаті тісної взаємодії науково-технічної та медичної спільноти лазеротерапія все ширше застосовується в практичних галузях медицини. На зміну лазерній «екзотиці» приходять стандарт і доцільність, а сучасні технології пропонують не лише альтернативні, а й у більшості випадків унікальні за клінічним та економічним ефектом підходи до лікування багатьох захворювань [5].

Аналіз літератури показує, що на даний час проведено численні експериментальні та клінічні дослідження з використанням різних типів лазерів при багатьох захворюван-

нях. У той же час у доступній літературі немає відомостей щодо застосування лазеротерапії у хворих на пародонтит при системному червоному вовчаку і про вплив цього методу лікування на основні патогенетичні механізми захворювання, що відрізняється вираженими мікроциркуляторними порушеннями.

Висновки

Лікувальний ефект ВЛОК обумовлений імунокоригувальним ефектом, поліпшенням мікроциркуляції, протизапальною та анальгезуючою дією, а також активацією метаболізму клітин та підвищення їх функціональної активності.

В основі свого лікувального ефекту ВЛОК позитивно впливає на гемоглобін з переводом його в комформаційний стан для транспорту кисню, збільшуючи артеріально-венозну різницю щодо кисню та покращуючи оксигенацію, зменшуючи нераціональне порушення вуглекислого газу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Pekyavas NO, Baltacı G. Short-term effects of high-intensity laser therapy, manual therapy, and Kinesio taping in patients with subacromial impingement syndrome. *Lasers in medical science*. 2016 Aug;31(6):1133-1141.
Available from: <http://www.revitallebrasil.com.br/gerenciador/wp-content/uploads/2020/06/artigo4.pdf>
DOI: 10.1007/s10103-016-1963-2
2. Litscher G. History of laser acupuncture: a narrative review of scientific literature. *Medical Acupuncture*. 2020 Aug 1;32(4):201-208.
Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acu.2020.1438>
DOI: 10.1089/acu.2020.1438
3. Litscher G. Definition of laser acupuncture and all kinds of photo acupuncture. *Medicines*. 2018 Oct 30;5(4):117.
Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6320/5/4/117/htm>
DOI: 10.3390/medicines5040117
4. Parker S. Introduction, history of lasers and laser light production. *British dental journal*. 2007 Jan;202(1):21-31
Available from: <https://www.nature.com/articles/bdj.2006.113>
DOI: 10.1038/bdj.2006.113
5. Tiktinsky R, Chen L, Narayan P. Electrotherapy: yesterday, today and tomorrow. *Haemophilia*. 2010 Jul;16:126-131.
Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2516.2010.02310.x>
DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02310.x
6. Dinara T, Bayan N, Samat Z, Adil M, Asiya I. Using the Laser in Modern Medicine: World Trends. *Journal of Complementary Medicine Research*. 2021 Nov 2;11(4):322.
Available from: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/55/55-1613047640.pdf?1671451112>
7. Eid MA, Aly SM. LASER versus electromagnetic field in treatment of hemarthrosis in children with hemophilia. *Lasers in medical science*. 2015 Nov;30(8):2179-2187.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306883/>
DOI: 10.1007/s10103-015-1794-6
8. Tomé RF, Silva DF, Dos Santos CA, de Vasconcelos Neves G, Rolim AK, de Castro Gomes DQ. ILIB (intravascular laser irradiation of blood) as an adjuvant therapy in the treatment of patients with



- chronic systemic diseases—An integrative literature review. *Lasers in medical science*. 2020 Dec;35(9):1899-1907.
Available from: <https://europepmc.org/article/med/32656732>
DOI: 10.1007/s10103-020-03100-4
9. Azadgoli B, Baker RY. Laser applications in surgery. *Annals of translational medicine*. 2016 Dec;4(23).
Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/12910/html>
DOI: 10.21037/atm.2016.11.51
10. Proebstle TM, Sandhofer M, Kargl A, Gül D, Rother W, Knop J, Lehr HA. Thermal damage of the inner vein wall during endovenous laser treatment: key role of energy absorption by intravascular blood. *Dermatologic surgery*. 2002 Jul;28(7):596-600.
Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1524-4725.2002.01309.x>
DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.01309.x
11. Momenzadeh S, Abbasi M, Ebadifar A, Aryani M, Bayrami J, Nematollahi F. The intravenous laser blood irradiation in chronic pain and fibromyalgia. *Journal of lasers in medical sciences*. 2015;6(1):6.
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4329142/>
12. Ansari F. The Hypoglycemic Effect of Intravenous Laser Therapy in Diabetic Mellitus Type 2 Patients; A Systematic Review and Meta-analyses. *Archivos De Medicina*. 2015;1(1):7.
Available from: <https://medical-clinical-reviews.imedpub.com/the-hypoglycemic-effect-of-intravenous-lasertherapy-in-diabetic-mellitus-type-2-patients-a-systematic-review-and-metaanalyses.php?aid=7573>
DOI: 10.21767/2471-299X.1000007
13. Xu QH, Zhao C, Zhu JG, Chen MJ, Liu QH. Helium-neon laser therapy in the treatment of hydroxyapatite orbital implant exposure: A superior option. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2015 Sep 1;10(3):1074-1078.
Available from: <https://www.spandidos-publications.com/etm/10/3/1074>
DOI: 10.3892/etm.2015.2589
14. Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, Szuba A, Andrzejak R. Usefulness of intravascular low-power laser illumination in preventing restenosis after percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2010 Oct 15;106(8):1113-1137.
Available from: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(10\)01200-2/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(10)01200-2/fulltext)
DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.017
15. Huang SF, Tsai YA, Wu SB, Wei YH, Tsai PY, Chuang TY. Effects of intravascular laser irradiation of blood in mitochondria dysfunction and oxidative stress in adults with chronic spinal cord injury. *Photomedicine and laser surgery*. 2012 Oct 1;30(10):579-586.
Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/pho.2012.3228>
DOI: <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3228>
16. Tantawy SA, Abdelbasset WK, Kamel DM, Alrawaili SM. A randomized controlled trial comparing helium-neon laser therapy and infrared laser therapy in patients with diabetic foot ulcer. *Lasers in medical science*. 2018 Dec;33(9):1901-1906.
Available from: <https://www.proquest.com/openview/b58c12236badab7825bdba172162ea3f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=46654>
DOI: 10.1007/s10103-018-2553-2
17. Fallahnezhad S, Piryaei A, Tabeie F, Nazarian H, Darbandi H, Amini A, Mostafavinia A, Ghorishi SK, Jalalifirouzkouhi A, Bayat M. Low-level laser therapy with helium-neon laser improved viability of osteoporotic bone marrow-derived mesenchymal stem cells from ovariectomy-induced osteoporotic rats. *Journal of Biomedical Optics*. 2016 Sep;21(9):098002.
Available from: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-biomedical-optics/volume-21/issue-9/098002/Low-level-laser-therapy-with-heliumneon-laser-improved-viability-of/10.1117/1.JBO.21.9.098002.full?SSO=1>
DOI: 10.1117/1.JBO.21.9.098002
18. Espinoza KR. HELIUM NEON LASERS. Department of Chemistry. Willamette University. 2017 May 2:1-16.
Available from: https://www.researchgate.net/profile/Kricia-Ruano-2/publication/329717995_Helium_neon_lasers_literature_research_paper/links/5c17fdcc92851c39ebf51fb5/Helium-neon-lasers-literature-research-paper.pdf
DOI: 10.13140/RG.2.2.12816.87049
19. Elkholy MA, Waked IS, Afify NA, Rashied AN. HELIUM NEON LASER VERSUS GALLIUM ARSENIDE



- LASER IN HEALING OF VENOUS ULCERS. Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation.;32:3.
Available from: https://scholar.cu.edu.eg/sites/default/files/intsarwaked/files/32-1-1765_0.pdf
20. RUAN R, LIU Q, JIN H, WANG C. Effect of pregabalin combined with Helium-neon laser therapy on pain and sleep of patients with herpes zoster and postherpetic neuralgia. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2017 Jul 26;22(7):795.
Available from: http://manu41.magtech.com.cn/Jweb_clyl/EN/abstract/abstract10092.shtml
21. Eysteinnsson T, Hardarson SH, Bragason D, Stefánsson E. Retinal vessel oxygen saturation and vessel diameter in retinitis pigmentosa. Acta ophthalmologica. 2014 Aug;92(5):449-453.
Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aos.12359>
DOI: 10.1111/aos.12359
22. Yang WH, Lin SP, Chang ST. Case report: Rapid improvement of crossed cerebellar diaschisis after intravascular laser irradiation of blood in a case of stroke. Medicine. 2017 Jan;96(2).
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5266159/>
DOI: 10.1097/MD.0000000000005646
23. de Santana FC, dos Santos AC, da Luz Padinha CP, Lenz SN, de Melo TA, Korelo RI. Intravascular laser irradiation of blood in the treatment of fibromyalgia: integrative literature review. Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal. 2022 Oct 3;20:1-7.
Available from: <https://mtprehabjournal.emnuvens.com.br/revista/article/view/1248>
DOI: 10.17784/mtprehabjournal.2022.20.1248
24. Isabella AP, Silva JT, da Silva T, Rodrigues MF, Horliana AC, Motta LJ, Bussadori SK, Pavani C, da Silva DD. Effect of irradiation with intravascular laser on the hemodynamic variables of hypertensive patients: study protocol for prospective blinded randomized clinical trial. Medicine. 2019 Jun;98(14).
Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6455989/>
DOI: 10.1097/MD.0000000000015111

Отримано 12.12.2022 р.



УДК 616.711 – 007.17

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.60-70

ДЕГЕНЕРАТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ХРЕБТА, ОСОБЛИВОСТІ КЛАСИФІКАЦІЇ

Радченко В. О.¹, Федотова І. Ф.¹, Шманько О. П.², Росул М. В.²

¹ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М. І. Ситенка НАМН України», м. Харків;

²ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра хірургічних дисциплін, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Оцінити результати лікування і якість життя хворих з дегенеративними захворюваннями хребта надзвичайно важко, оскільки з урахуванням наявного різноманіття патологічних станів, що входять в цю групу, різноманіття методів лікування і реабілітації, відсутність єдиного підходу до їх вибору в кожному конкретному випадку, абсолютно відсутня стандартизація критеріїв ефективності лікування. Крім того, відсутність уніфікованої класифікації дегенеративної патології хребта призводить до варіабельності формулювань діагнозів і результатів лікування пацієнтів.

Мета дослідження: визначити сучасний стан та перспективи напрямів досліджень в області класифікаційної діяльності дегенеративних захворювань хребта.

Матеріали та методи. Публікації у фахових виданнях, тематика яких присвячена різним поглядам щодо принципів класифікації дегенеративних захворювань хребта.

Результати досліджень. Представлені класифікації різноманітних дегенеративних захворювань хребта. Представлений аналіз різних класифікацій, оцінені їх позитивні і негативні сторони.

Висновки. Практично всі класифікації несуть в собі певну інформацію, але для індивідуалізації підходу до пацієнта необхідно їх компіювати. Аналіз наявних на сьогоднішній день класифікацій свідчить про необхідність створення класифікації з урахуванням сучасних уявлень про етіологію і патогенез дегенеративних захворювань хребта, які за останні десятиліття зазнали значних змін, а так само дозволяють визначити прогноз патологічного стану, що допоможе визначити правильну тактику лікування пацієнтів.

Ключові слова: дегенеративні захворювання хребта, класифікація, статистика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, стандартизація

Degenerative diseases of the spine: features of classification

Radchenko V.O., Fedotova I.F., Shmanko O.P., Rosul M.V.

Abstract. *Introduction.* It is extremely difficult to assess the results of the treatment and the quality of life of the patients with degenerative diseases of the spine, since, taking into account the existing variety of pathological conditions included in this group, the variety of treatment and rehabilitation methods, the absence of a single approach to their selection in each specific case, there is absolutely no standardization criteria for the effectiveness of treatment. In addition, the absence of a unified classification of degenerative spinal pathologies leads to variability in the formulation of diagnoses and the results of patient treatment.

Purpose: to determine the current state and prospects of research directions in the field of classification of degenerative diseases of the spine.

Materials and methods: publications in specialized journals, the topics of which are devoted to different views on the principles of classification of degenerative diseases of the spine.

Research results. Classifications of various degenerative diseases of the spine are presented. The analysis of various classifications is presented, their positive and negative aspects are evaluated.

Conclusion. Almost all classifications contain certain information, but to individualize the approach to the patient, it is necessary to compile them. The analysis of classifications, available today, indicates the need to create a classification, that takes into account modern ideas about the etiology and pathogenesis of degenerative diseases of the spine, which have undergone significant changes in recent decades, and also allows to determine the prognosis of the pathological condition, what will help to determine the correct tactics of patients treatment.

Key words: degenerative diseases of the spine, classification, statistics, computer tomography, magnetic resonance imaging, standardization



Вступ

Оцінити результати лікування та якість життя хворих на дегенеративні захворювання хребта надзвичайно важко, оскільки з урахуванням наявного різноманіття патологічних станів, що входять до цієї групи, різноманіття методів лікування та реабілітації, відсутності єдиного підходу до їх вибору у кожному конкретному випадку, абсолютно відсутня стандартизація критеріїв ефективності лікування. Крім того, відсутність уніфікованої класифікації дегенеративної патології хребта призводить до варіабельності формулювань діагнозів та результатів лікування у пацієнта [1].

Мета дослідження

Визначити сучасний стан та перспективи напрямів досліджень в області класифікаційної діяльності дегенеративних захворювань хребта.

Матеріали та методи

Публікації у фахових виданнях, тематика яких присвячена різним поглядам щодо принципів класифікації дегенеративних захворювань хребта.

Результати досліджень

Дегенерація міжхребцевого диска (МПД) добре візуалізується при магнітно-резонансної томографії (МРТ). Тому МРТ один із основних інструментів, застосовуваних при дегенеративних захворюваннях хребта (ДЗХ). Крім того, у діагностиці ДЗХ широко використовуються комп'ютерна томографія (КТ) та рентгенографічне дослідження. Стандартизація змін на МРТ, КТ, рентгенографічному дослідженні з погляду має ключове значення для правильної постановки діагнозу [2].

У МКХ 10 дегенеративні захворювання хребта включені до класу "хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини (M00-M99)", при цьому виділені: "артропатії (M00-M25); системні ураження сполучної тканини (M30-M36); дорсопатії (M40-M54); хвороби м'яких тканин (M60-M79); остеопатії та хондропатії (M80-M94); інші порушення м'язової системи та сполучної тканини (M95-M99)". МКХ – провідна статистична і класифікаційна основа в охороні здоров'я всього світу, що забезпечує єдність методичних підходів та міжнародну сумісність матеріалів. Але

ця класифікація переважно використовується для кодування даних про смертність, а також під час проведення основних міжнародних порівнянь. Вона не враховує патогенезу захворювань, не показує синдромологічної картини захворювань і дегенеративні захворювання тут не виняток.

Втім, класифікувати загалом і дегенеративні захворювання хребта зокрема – це по суті «осягнути неосяжне». Потрібно врахувати етіологію, патогенез, клініку, локалізацію процесу тощо. Тому абсолютно очевидно, що в основу будь-якої класифікації має бути покладена схема розуміння дегенеративного процесу. Як така схема багато років використовує принцип дегенеративного каскаду, запропонований канадськими вченими - Kirkaldy-Willis і Farfan в 1987 [3, 4]. Дегенеративний каскад представляє морфологічні зміни у хребті у вигляді трьох послідовних стадій: дисфункціональної, стадії сегментарної нестабільності та завершальної стадії – рестабілізації. При дисфункціональній стадії відбувається дегенерація ядра, радіальні розриви фіброзного кільця, внутрішні надриви диска, формування пролапсів та гриж дисків. У стадії сегментарної нестабільності на фоні дегенерації диска та зниження його висоти відбувається втрата його жорсткості, зміни в суглобах хребців, і, як наслідок – поява надмірної, а іноді – патологічної рухливості між хребцями, аж до спондилостезу. Для третьої заключної стадії характерні – виражене зниження висоти диска, формування остеофітів, осифікація задньої та передньої поздовжніх зв'язок, гіпертрофія суглобів. Усі ці процеси мають на меті: усунути патологічну рухливість між хребцями, стабілізувати хребці. Але, ця стабілізація чи правильніше – рестабілізація досягається гіпертрофією суглобів, кістковими розростаннями, що зрештою призводить до формування спінального стенозу. Всі ці стадії дегенеративного каскаду в різних поєднаннях та комбінаціях відбуваються у всіх людей без винятку.

Спроби класифікувати дегенеративні захворювання хребта робилися давно. L. Armstrong (1952) запропонував таку класифікацію остеохондрозу хребта [5]:

I стадія. Початкові дистрофічні зміни в драглистому ядрі та задній частині фіброзного кільця, яке набухає, випинається у напрямку до хребетного каналу, подразнюючи рецептори задньої поздовжньої зв'язки твер-



дої мозкової оболонки; при цьому з'являється біль у спині.

II стадія. Зміщене пульпозне ядро розташовується в частині фіброзного кільця, що вип'ялася, через дефект якого вона випадає - грижа диска; клінічно характеризується появою корінцевих симптомів та, нерідко, грубих анталгічних компонентів вертебрально-го синдрому.

III стадія. Дегенерація пролабованого диска, можлива як підзв'язково, так і в епідуральному просторі за межами перфорованого заднього поздовжнього зв'язування. Починається розсмоктування або звапніння частин диска, його фіброз. В області розриву задньої поздовжньої зв'язки можуть утворитися кісткові розростання (остеофіти). Випадання секвестрів часто спричиняє рубцево-спайковий асептичний епідурит. Безпосередній тиск на корінець зменшується, перебіг хвороби набуває хронічного характеру. Секвестр диску автори вважають ідеальним показанням для оперативного втручання. Важливо, що у своїй класифікації автор не виділяє етап нестабільності і не надає цьому чиннику клінічного значення, що на наш погляд неправильно - нестабільність є значною проблемою, вимагає особливого підходу і лікувальної тактики.

Клініко-патогенетична класифікація О.І. Осна [6], що відображає дегенеративно-дистрофічного ураження у вигляді чотирьох послідовних стадій:

1. Стадія внутрішньодискового патологічного процесу (хондрозу), що створює патологічну імпульсацію з ураженого диска. У цей час відбувається внутрішньодискове переміщення пульпозного ядра. Пульпозне ядро через тріщини у фіброзному кільці проникає в його багато іннервовані зовнішні волокна. У результаті відбувається подразнення нервових закінчень і розвиваються болючі відчуття, що формують рефлекторні синдроми остеохондрозу.

2. Стадія нестабільності або втрати фіксаційної здатності ураженого диска, динамічне зміщення вищележачого хребця по відношенню до нижче лежачого (у зв'язку з розтріскуванням не тільки пульпозного ядра, а й елементів фіброзного кільця). У цей період можуть формуватися синдром нестабільності, рефлекторні та навіть деякі компресійні синдроми.

3. Стадія формування гриж міжхребцевих дисків у зв'язку з порушенням цілісності

фіброзного кільця (протрузії або пролапсу), які можуть здавлювати прилеглі судинно-нервові утворення, у тому числі корінець спинномозкового нерва.

4. Стадія фіброзу міжхребцевого диска та формування крайових кістково-хрящових розростань тіл хребців є переважно саногенною, так як виникає компенсаторне збільшення площі опори хребців на неповноцінні диски. У ряді випадків ці кісткові розростання, як і грижі дисків, можуть стискати прилеглі нервово-судинні утворення.

Ще одну класифікацію дегенеративних захворювань хребта представив Modic (Modic et al. 1988). Слід зазначити, що ця класифікація використовується в рутинній лікарській практиці і передбачає три типи змін на МРТ [7].

Тип I. Характеризується зменшенням інтенсивності сигналу на T1 зважених зображень хребта і збільшенням інтенсивності сигналу на T2 зображеннях, що вказує на набряк кісткового мозку, викликаний гострими або підгострими запальними змінами. Така картина, характерна для хворих із болем у спині на етапі гострого запального процесу.

Тип II. Вказує на хронічне запалення і характеризується збільшеною інтенсивністю сигналу на T1 зважених зображеннях та ізотенсивним або зі зменшеною інтенсивністю сигналом на T2 зважених зображеннях, що вказує на заміщення нормального кісткового мозку жировою тканиною. Ця картина асоціюється з більш біомеханічно стабільною стадією розвитку дегенеративного процесу ніж перша. Додатковий стрес може повернути процес до першої стадії.

Тип III. Вказує на хронічне запалення та характеризується зменшенням інтенсивності сигналу на T1 та T2 зважених зображеннях, що вказує на реактивний остеохондроз. Походження такого роду змін та їх патогенетичне значення невідомі.

Одна з класифікацій стадій дегенерації диска заснована на аналізі магнітно-резонансних томограм, належить D. Schlenska і співавт. (1992) [8]:

- M-0 - норма: пульпозне ядро кулястої чи овоїдної форми;
- M-1 - локальне (сегментарне) зниження ступеня свічення;
- M-2 - дегенерація диска: зникнення свічення пульпозного ядра.

Дегенеративні зміни в диску можуть бути класифіковані і за допомогою спін-луна зва-

жених зображень, з використанням класифікації Pfirrmann (Pfirrmann et al. 2001). Ця система оцінювання застосовується переважно у наукових дослідженнях і мало використовується у практичній медицині [9].

Ступінь I. Диск є гомогенною масою і виробляє гіперінтенсивний яскравий білий сигнал, висота диска нормальна

Ступінь II. Диск не однорідний, але все ще виробляє гіперінтенсивний яскравий сигнал. Ядро та фіброзне кільце чітко помітні і горизонтальна сіра смуга може бути присутня (horizontal gray band). Висота диска нормальна.

Ступінь III. Диск не однорідний, робить уривчастий сірий сигнал. Розмежування між ядром і фіброзним кільцем не чітке. Висота диска нормальна або знижена незначною мірою.

Ступінь IV. Диск не однорідний, виробляє гіпоінтенсивний темно-сірий сигнал. Немає розмежування між ядром та фіброзним кіль-

цем. Висота диска знижена незначно чи помірно.

Ступінь V. Диск не однорідний, виготовляє гіпоінтенсивний чорний сигнал. Немає розмежування між ядром та фіброзним кільцем. Дискосий простір відсутній (the disc space is collapsed).

Наведені вище класифікації не враховують симптомний та асимптомний перебіг гриж міжхребцевих дисків. Саме з цієї причини було розроблено класифікацію, яка враховує «залученість» невральних структур – класифікацію Pfirrmann (Pfirrmann et al. 2004). Натомість ця класифікація не передбачає питання стабільності хребетно-рухового сегменту.

Стадія 0 (normal): жодних змін з боку корінця немає. Немає явного контакту речовини диска з нервовим корінцем, і епідуральний жировий прошарок між корінцем і диском збережено (рис. 1).

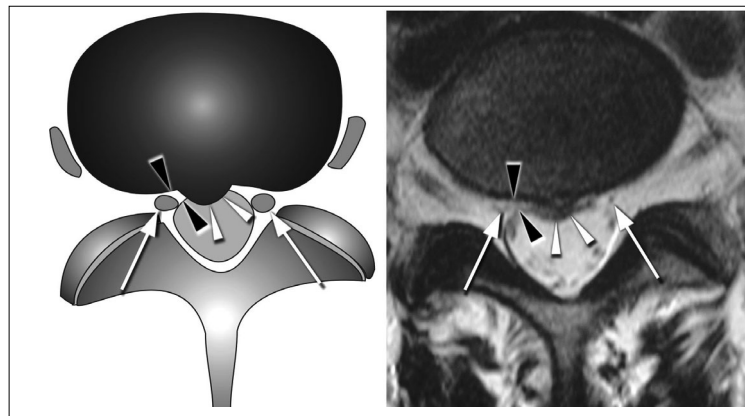


Рис. 1. Діаграма (ліворуч) та трансверзне T2 МР зображення (праворуч) показують відсутність контакту диска з корінцем. Нормальний епідуральний жировий прошарок (покажчики чорного кольору) візуалізується між нервовим корінцем (стрілки) та речовиною диска (покажчики білого кольору).

Стадія 1 (contact): це видимий контакт речовини диска з корінцем. Епідурального жирового прошарку між корінцем і диском

не видно. Нервовий корінець має нормальну позицію і немає дорзальної девіації (рис. 2).

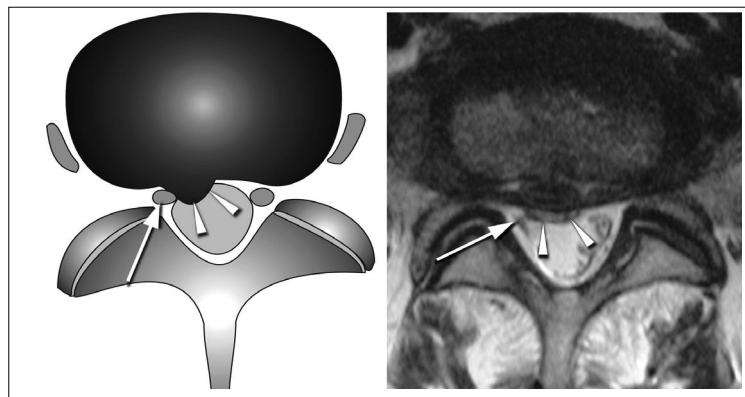


Рис. 2. Діаграма (ліворуч) та трансверзне T2 МР зображення (праворуч) показують контакт речовини диска (білі покажчики) з нервовим корінцем (стрілки). Епідурального жирового прошарку між корінцем і диском не видно. Нервовий корінець має нормальну позицію і не має дорзальної девіації.



Стадія 2 (deviation): нервовий корінець розташовується дорзально речовини диска (рис. 3).

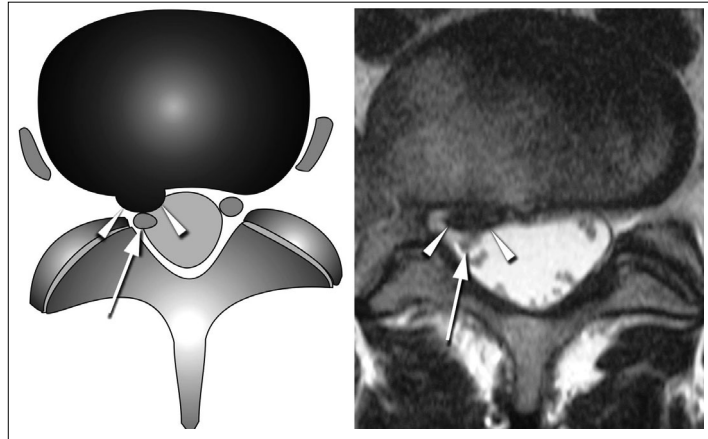


Рис. 3. Діаграма (ліворуч) та трансверзне T2 МР зображення (праворуч) показує дорзальну девіацію правого корінця (стрілка), викликану контактом із речовиною диска (білі покажчики).

Стадія 3 (compression): нервовий корінець компресований між речовиною диска та стінкою хребетного каналу (рис. 4).

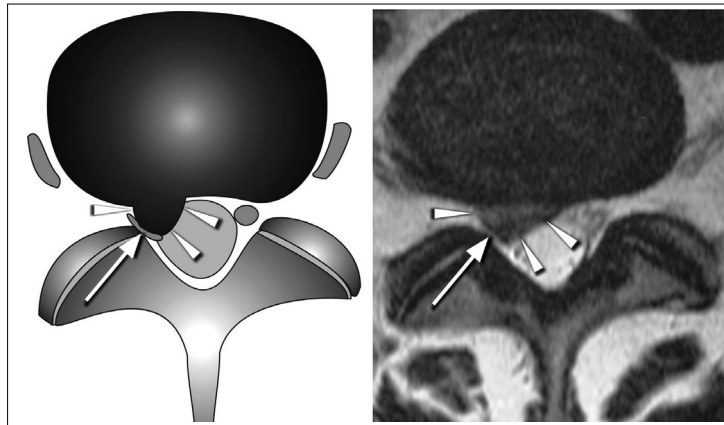


Рис. 4. Діаграма (ліворуч) та трансверсні T2 МР зображення (праворуч) показують компресію правого нервового корінця (стрілка) між матеріалом диска (білі покажчики) та стінкою хребетного каналу.

На наш погляд, практичне значення має класифікація гриж дисків, заснована на їх локалізації: медіанна, задньолатеральна, латеральна (інтра-/екстрафорамінальна), і враховує наявність двох типів гриж з урахуванням пенетрації фіброзного кільця та задньої поздовжньої зв'язки: не виходить за контакт з епідуральною тканиною) та виходить за межі (контактує з епідуральною тканиною). Такого роду класифікація мала б практичне значення при виборі тактики малоінвазивних хірургічних втручань (дискектомія, хемонуклеація).

Окремо хочеться зупинитися на спондилолітезі, історія вивчення якого налічує вже

понад два сторіччя. Незважаючи на це, залишається велика кількість не вирішених до кінця питань, пов'язаних із етіопатогенезом даного захворювання, механізмами та причинами його виникнення. Цей факт проявляється в тому, що на даний момент у світі не існує однієї єдиної загальноприйнятої класифікації спондилолітезу [10, 11].

Єдиною загальноприйнятою на даний момент є класифікація спондилолітезу за ступенем усунення, запропонована Meyerding у 1932 році і заснована на визначенні ступеня щодо розділеної на чотири частини верхньої замикаючої пластинки хребця нижчележачого [12].

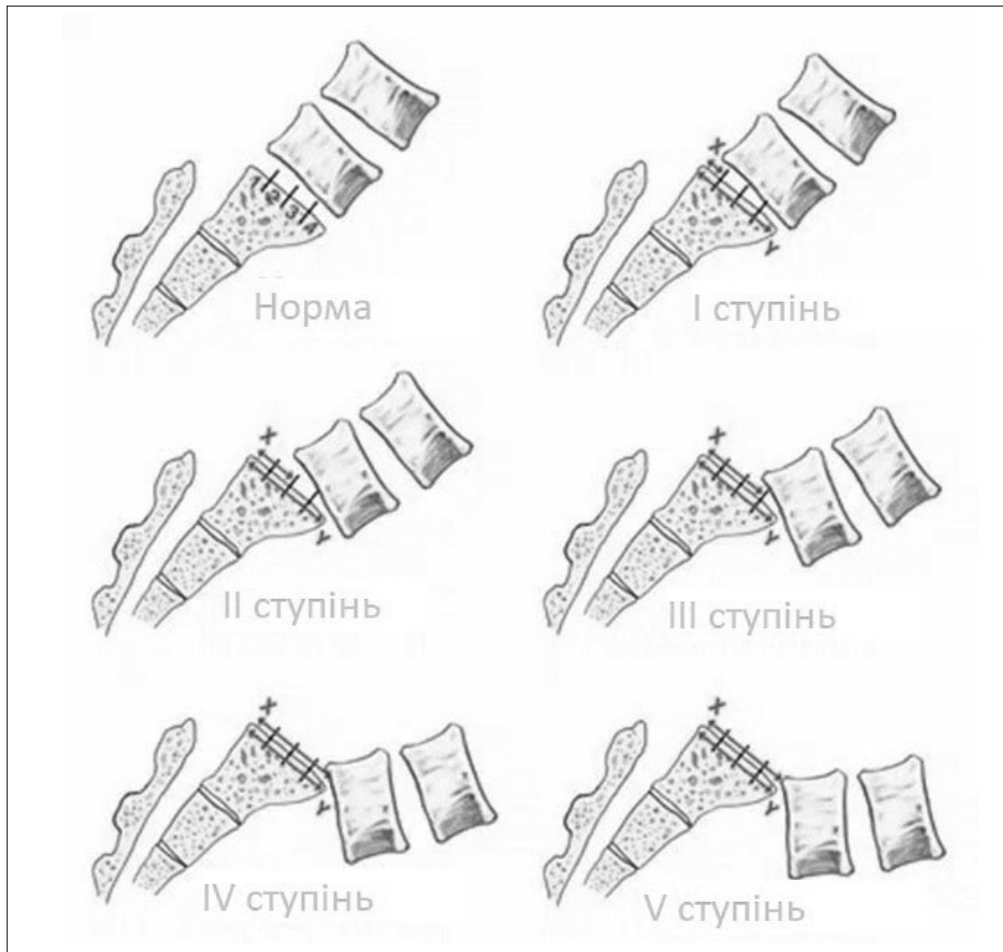


Рис. 5. Класифікація спондилолістезу з Meyerding (с) British-Neurosurgical-Trainees'-Association-(BNTA)

Досить відомою є класифікація, запропонована групою авторів – Wiltse, Newman та Macnab у 1976 році на з'їзді Міжнародного товариства з вивчення поперекового відділу хребта (ISSLS). Класифікація була заснована на 15-річному досвіді авторів з вивчення понад 300 клінічних випадків та виділяла п'ять типів спондилолістезу: диспластичний, істмічний, дегенеративний, травматичний та патологічний [13]. Однак недоліком даної класифікації є те, що вона заснована на змішуванні етіологічних причин спондилолістезу та анатомографічних критеріїв. При цьому часом важко точно визначити вид спондилолістезу, утруднено прогнозування прогресування зміщення та ефекту від оперативного лікування.

Італійськими вченими Marchetti і Bartolozzi в 1982 році була запропонована оригінальна класифікація, в якій наявність або відсутність спондилолістезного дефекту не є основним фактором, а першорядне значення надається тому, чи є спондилолістез наслідком диспластичних процесів у поперековому відділі по хребцевому відділі. Від-

повідно виділено дві групи – вроджений або онтогенетичний спондилолістез і набутий спондилолістез [14]. У першій групі, залежно від виразності диспластичних процесів, автори виділяють дві підгрупи, в яких також уточнюється наявність або відсутність спондилолісту. У другій групі також виділяється ряд етіологічних підгруп.

Н.І. Хвісюк із співавторами (1986) вважають, що одним із основних недоліків існуючих класифікацій є те, що хворі розподіляються на групи лише по одному з компонентів клінічної картини – наявності чи відсутності зон лізису у дужці хребця, що веде до діагностичних помилок із неправильним визначенням клінічних груп, та в результаті до неадекватної тактики ведення хворих. На їхню думку, виділення «спондилолістезного спондилолістезу» в самостійну групу лише на підставі наявності анатомічної перерви в дужці хребця є необґрунтованим, оскільки ця ознака може супроводжувати будь-який вид переднього зміщення хребця або існувати самостійно, не призводячи до спондилолістезу [15].



За останню декаду велика увага приділена показникам хребетно-тазової морфології та сагітальному балансу хребта загалом. У зв'язку з цим була розроблена і користується широкою популярністю класифікація Spinal Deformity Study Group Classification (SDSG) (2006), заснована на крижово-тазової орієнтації, яка дозволяє оцінити прогноз прогресування зміщення хребців і тактику лікування. При цьому дана класифікація не передбачає етіології процесу:

Низький ступінь: <50%

Тип 1: Нахил тазу <45°

Тип 2: Нахил тазу =45-60°

Тип 3: Нахил тазу >60°

Високий ступінь: >50%

Тип 4: Збалансований таз

Ретроверсія тазу

Тип 5: Збалансований хребет

Тип 6: Розбалансований хребет

На окрему увагу, на наш погляд, заслугоує поперековий спинальний стеноз, який діагностується в даний час набагато якісніше через доступність магнітно-резонансної томографії. NASS запропоновані деякі параметри у визначенні поперекового стенозу: параметри кісткових меж хребетного каналу та дурального мішка, площа поперечного перерізу каналу, коефіцієнт стенозу (SR). Однак слабка кореляція між клінічною симптоматикою та візуалізаційними даними вимагає чіткого вимірювання кількісних параметрів за допомогою інструментів, які не завжди доступні у повсякденній клінічній практиці.

З метою покращення наявних візуалізаційних критеріїв діагностики спинального стенозу. Constantin Schizas та співавт. розробили якісну класифікацію, засновану на морфо-

логічному стані дурального мішка, яке визначаються на T2-зважених МРТ-зображеннях, і з урахуванням стану спинномозкової рідини (CSF) (рис. 6).

Ступінь А: ясно видно всередині дурального мішка цереброспинальна рідина, але вона представлена не гомогенно.

А1: корінці кінського хвоста розташовані дорзально і займають менше половини дурального мішка.

А2: корінці кінського хвоста розташовані дорзально в контакт з дуральним мішком, але у формі підкови.

А3: корінці кінського хвоста розташовані дорзально і займають більше половини дурального мішка.

А4: корінці лежать у центрі і займають більшу частину дурального мішка.

Ступінь В: корінці займають весь дуральний мішок, але вони все ще можуть бути індивідуалізовані. Деякі кількість спинномозкової рідини все ще присутній надаючи дурному мішку зернистий вигляд.

Ступінь С: корінці не можуть бути візуалізовані, дуральний мішок виробляє сірий однорідний сигнал без видимого сигналу цереброспинальної рідини. Визначається епідуральний жир.

Ступінь D: корінці не можуть бути візуалізовані, дуральний мішок виробляє сірий однорідний сигнал без видимого сигналу цереброспинальної рідини. Епідуральний жировий шар відсутній.

Ця класифікація, що враховує вміст хребетного каналу, має ту перевагу, що легко використовується в повсякденній клінічній практиці без використання спеціальних вимірювальних інструментів. Це, мабуть, краще відбиває сутність стенозу, ніж численні виміри самого каналу.

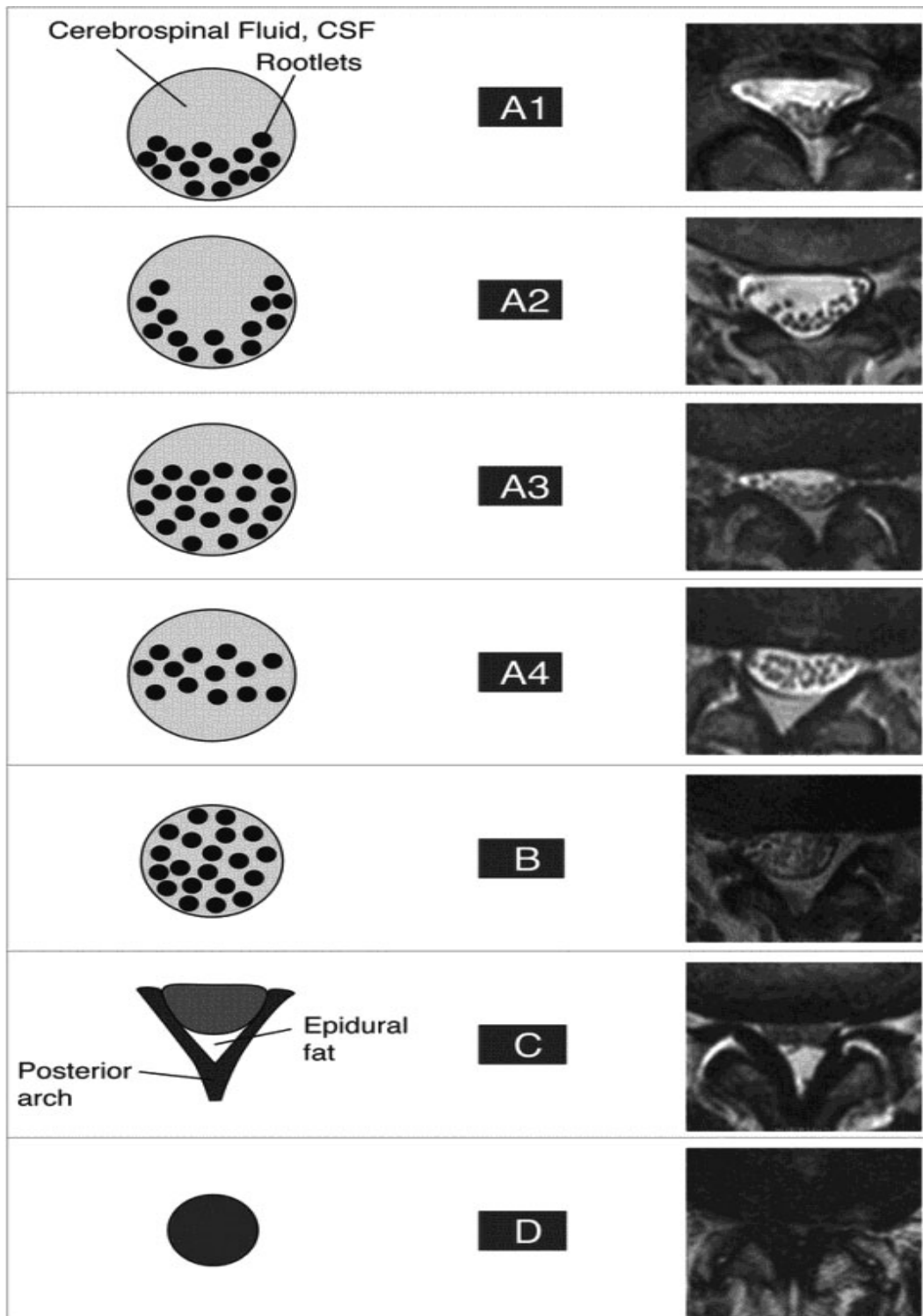


Рис. 6. Якісна класифікація стенозу (Constantin Schizas та співавт.).

Для форамінального стенозу найбільш уживана класифікація Lee (Lee et.al. 2010). Ця класифікація чотири ступеня форамінального стенозу і заснована на сагітальних МРТ зображення [16].

Ступінь 0 передбачає відсутність форамінального стенозу (рис. 7 (А);

Ступінь 1 передбачає легкий форамінальний стеноз, при цьому периневральна жирова облітерація можлива у двох протилежних напрямках – вертикально або поперечно (в один бік) (рис. 7 (В, С));

Ступінь 2 передбачає форамінальний стеноз середньої тяжкості, при цьому, пери-



невральна жирова облітерація можлива у чотирьох напрямках без морфологічних змін вертикально або поперечно (в обидва боки) (рис. 7 (D));

Ступінь 3 передбачає важкий форамінальний стеноз, при цьому відзначається колапс нервового корінця та/або морфологічні зміни в ньому (рис. 7 (E)).

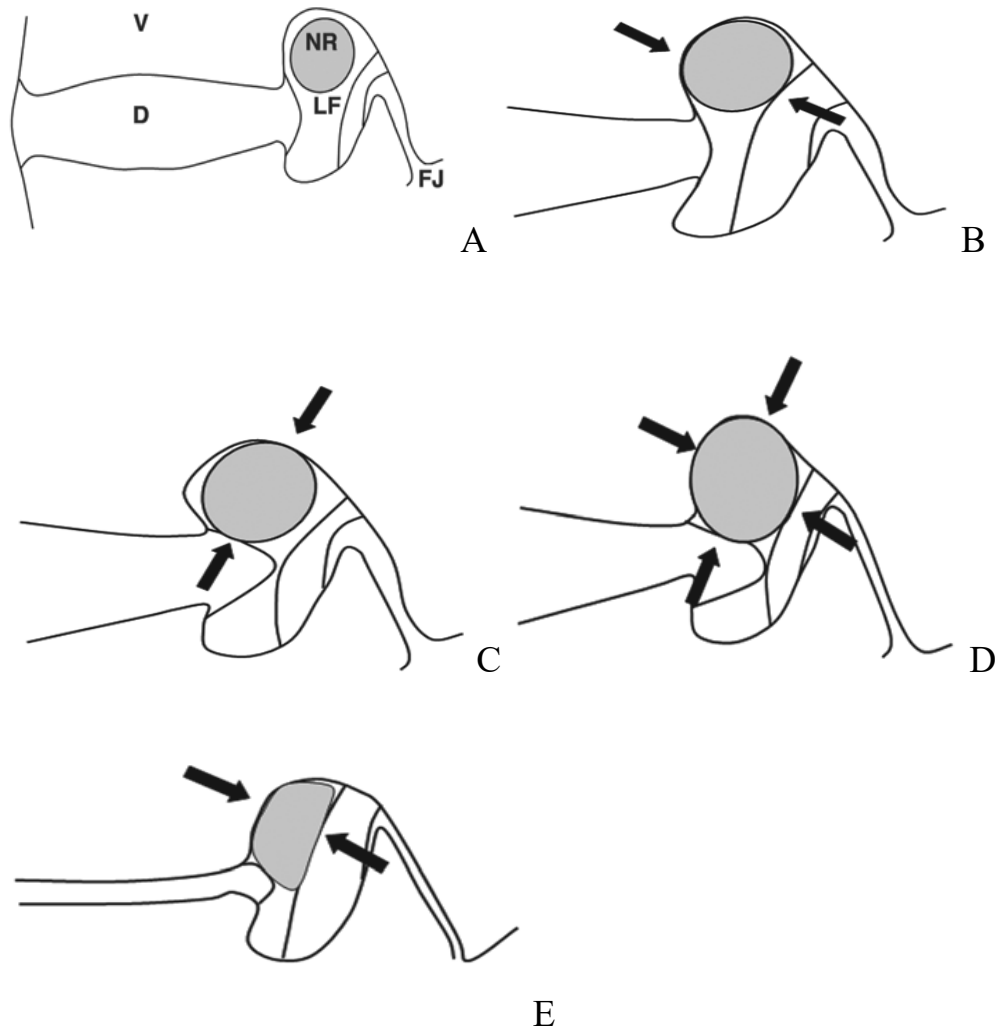


Рис. 7. Схематична ілюстрація 4-х ступенів форамінального стенозу за сагітальним МРТ зрізом.

А Ступінь 0 (норма). «Нормальні» взаємовідношення міжхребцевого отвору та навколишніх структур. NR = корінець, V = тіло хребця, D = міжхребцевий диск, LF = жовта зв'язка, FJ = фасетковий суглоб.

В Ступінь 1 (легкий ступінь форамінального стенозу). Периневральна жирова облітерація у поперечному напрямку – (стрілки). Жодних морфологічних змін у корінці.

С Ступінь 2 (середньо важкий ступінь форамінального стенозу). Периневральна жирова облітерація у вертикальному напрямку (стрілки). Потовщення жовтої зв'язки, остеофіти. Жодних морфологічних змін у корінці.

Д Ступінь 3 (важкий ступінь форамінального стенозу). Периневральна жирова облітерація як у вертикальному, і у поперечному напрямі (стрілки) без морфоло-

гічних змін у корінці. Потовщення жовтого зв'язування, змінені фасеткові суглоби, остеофіти. Жодних морфологічних змін у корінці.

Е Ступінь 3 (важкий форамінальний стеноз). Колапс нервового корінця та/або морфологічні зміни в ньому (стрілки) внаслідок грубого потовщення жовтої зв'язки, грубих змін у фасеткових суглобах, грубих остеофітів.

Практично всі класифікації поперекового спінального стенозу несуть певну інформацію, але для індивідуалізації підходу до пацієнта необхідно їх компіювати.

На наш погляд, найбільш повною є класифікація дегенеративних захворювань хребта, розроблена D.F. Fardon, P.C. Milette на замовлення Північноамериканського товариства дослідників хребта, Американського товари-



ства спінальної радіології та Американського товариства нейрорадіології, але акцент у ній робиться переважно на патологічні зміни міжхребцевого диска. Вперше цю класифікацію було запропоновано 2001 року [17]. Будьякі зміни в диску в цій класифікації представлені таким чином:

- норма (за винятком вікових змін)
- вроджені/варіант розвитку
- дегенеративні/травматичні ушкодження (розрив фіброзного кільця, грижа, протрузія/екструзія, дегенерація, деформуючий спондиліоз, остеохондроз)
- запалення/інфекція
- неоплазія
- невідомі морфологічні зміни

Запропонована в ІПХС у 2004 році патогенетична структурно-функціональна класифікація ДЗХ, заповнює цю прогалину та дозволяє розглядати патологічні зміни ХРС у

єдності та біомеханічному взаємозв'язку всіх складових компонентів. Представляючи цю загальну патогенетичну класифікацію порушень опорної, рухової та захисної функції хребта внаслідок його дегенеративних захворювань із позицій ортопедів-травматологів, автори очікували на її подальшу розробку компетенцією переважно неврологів та нейрохірургів, якої ще не сталося [18].

Висновки

Аналіз наявних на сьогоднішній день класифікацій свідчить про необхідність створення класифікації з урахуванням сучасних уявлень про етіологію та патогенез дегенеративних захворювань хребта, які за останні десятиліття зазнали значних змін, а також дозволяють визначити прогноз патологічного стану, що допоможе визначити правильну тактику лікування пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. National Center for Health Statistics. National hospital discharge survey. Report № PB 92–500818. — Washington, DC: US Department of health and human services center for disease control. 1997. 46.
2. Thalgott JS, Albert TJ, Vaccaro AR, Aprill CN, Giuffre JM, Drake JS et al. A new classification system for degenerative disc disease of the lumbar Spine based on magnetic resonance imaging, provocative discography, plain radiographs and anatomic considerations. *Spine J.* 2004; 4(6 Suppl):167-172.
3. Mazel C. Etiology of isthmic spondylolisthesis. *ArgoSpine News & Journal.* 2011; 23: 85–87
4. Myun Whan Ahn. Degenerative Instability of the Lumbar Spine. *J Korean Society of Spine Surgery.* 2007 Dec;14(4):292-304.
5. Попелянский ЯЮ. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МЕ Дпресс-информ. 2003: 627.
6. Осна АИ. Новые взгляды на патогенетическое хирургическое лечение. *Остеохондрозы позвоночника.* Новокузнецк. 1973; 2: 233–240.
7. Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, Niinimäki J, Leboeuf-Y de C. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2008; 17: 1407-1422.
8. Marcos Antonio Tebet. Current concepts on the sagittal balance and classification of spondylolysis and spondylolisthesis. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition),* January–February. 2014; V. 49, I. 1:3-12.
9. Pfirrmann CWA, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001;26:1873–1878
10. Curylo LJ, Edwards C, De Wald RW. Radiographic markers in spondyloptosis: implications for spondylolisthesis progression. *Spine.* Philadelphia, PA, 1976. 2002;27(18):2021–5.
11. Jae Chul Lee, Byung-Joon Shin. Current Concept on the Classification and Treatment of Spondylolisthesis. *Korean Soc Spine Surg.* 2010 Mar;17(1):38-48.
12. Ezekial Koslosky, David Gendelberg. Classification in Brief: The Meyerding Classification System of Spondylolisthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2020 May; 478(5): 1125–1130
13. Jae-Won You, Young-Lae Moon. Spondylolisthesis – Anatomy, Classification, and Natural History. *Journal of Korean Spine Surg.* 2001;8(3):336-344.
14. Camino Willhuber, Gonzalo Kido. Classifications in Brief: The Spinal Deformity Study Group Classification of Lumbosacral Spondylolisthesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 01 Mar 2020;. 478(3):681-684
15. Хвисьюк НИ, Корж НА, Маковоз ЕМ. Нестабильность позвоночника. *Ортопедия, травматология.* 1984;3: 1-7.



16. Lee W. Classification consistency and accuracy for complex assessments using Item Response Theory. *Journal of Educational Measurement*. 2010; 47:1-17.
17. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *The Spine Journal*, 1 November. 2014; V.14, I. 11: 2525-2545
18. Корж НА, Продан АИ, Барыш АЕ. Дегенеративные заболевания позвоночника и их структурно-функциональная классификация. *Український нейрохірургічний журнал*. 2004;3:71-80.

REFERENCES

1. National Center for Health Statistics. National hospital discharge survey. Report № PB 92-500818. — Washington, DC: US Department of health and human services center for disease control. 1997: 46.
2. Thalgott JS, Albert TJ, Vaccaro AR, Aprill CN, Giuffre JM, Drake JS et al. A new classification system for degenerative disc disease of the lumbar Spine based on magnetic resonance imaging, provocative discography, plain radiographs and anatomic considerations. *Spine J*. 2004 4(6 Suppl):167-172.
3. Mazel C. Etiology of isthmic spondylolisthesis. *ArgoSpine News & Journal*. 2011; 23:85-87
4. Myun Whan Ahn. Degenerative Instability of the Lumbar Spine. *J Korean Society of Spine Surgery*. 2007 Dec;14(4):292-304.
5. Popelianskyi YaLu. Ortopedycheskaia nevrolohiya (vertebronevrolohiya): Rukovodstvo dlia vrachei. 3-e yzd., pererab. y dop. [Orthopedic Neurology (Vertebroneurology): A Guide for Physicians]. M.: MEDpress-inform. 2003: 627. [In Russian]
6. Osna AY. Novye vzgliady na patohenetycheskoe khyrurhycheskoe lechenye [New views on pathogenetic surgical treatment]. *Osteokhondrozy pozvonochnyka*. [Spinal osteochondrosis]. Novokuznetsk, 1973; 2: 233-240. [In Russian]
7. Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, Niinimäki J, Leboeuf-Y de C. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. *Eur Spine J*. 2008; 17: 1407-1422.
8. Marcos Antonio Tebet. Current concepts on the sagittal balance and classification of spondylolysis and spondylolisthesis. *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, January-February 2014; V. 49, I. 1: 3-12.
9. Pfirrmann CWA, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N (2001) MR classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 26:1873-1878.
10. Curylo LJ, Edwards C, De Wald RW. Radiographic markers in spondyloptosis: implications for spondylolisthesis progression. *Spine (Philadelphia, PA, 1976)*. 2002;27(18):2021-5.
11. Jae Chul Lee, Byung-Joon Shin. Current Concept on the Classification and Treatment of Spondylolisthesis. *Korean Soc Spine Surg*. 2010 Mar;17(1):38-48.
12. Ezekial Koslosky, David Gendelberg. Classification in Brief: The Meyerding Classification System of Spondylolisthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 2020 May; 478(5): 1125-1130
13. Jae-Won You, Young-Lae Moon. Spondylolisthesis – Anatomy, Classification, and Natural History. *Journal of Korean Spine Surg*. 2001;8(3):336-344.
14. Camino Willhuber, Gonzalo Kido. Classifications in Brief: The Spinal Deformity Study Group Classification of Lumbosacral Spondylolisthesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 01 Mar 2020, 478(3):681-684
15. Khvysiuk NY, Korzh NA, Makovoz EM. Nestabylnost pozvonochnyka [Spinal instability]. *Ortopediya, travmatolohiya* [Traumatology and Orthopaedics]. 1984; 3: 1-7. [In Russian]
16. Lee W. Classification consistency and accuracy for complex assessments using Item Response Theory. *Journal of Educational Measurement*, 2010; 47:1-17.
17. Lumbar disc nomenclature: version 2.0: Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, the American Society of Spine Radiology and the American Society of Neuroradiology. *The Spine Journal*, 1 November 2014; V.14, I. 11: 2525-2545.
18. Korzh NA, Prodан AY, Barysh AE. Deheneratyvnye zabolevaniya pozvonochnyka y yikh strukturalno-funktsyonalnaia klasyfykatsiya [Degenerative diseases of the spine and their structural and functional classification]. *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal* [Ukrainian neurosurgery journal] 2004;3:71-80 [In Russian].

Отримано 14.12.2022 р.



УДК 616.36-002.2:577.118:612.017.1+615.281.8
DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.71-81

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ДІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ІЗ РІЗНИМ ВМІСТОМ ЦИНКУ

Дербак М. А.¹, Сіткар А. Д.²

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра факультетської терапії, ²кафедра біохімії та фармакології, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* За даними ВООЗ 2019 року, близько 58 млн людей мають хронічний гепатит С (ХГС), що щорічно призводить до 400 тис. смертей. Після гострої HCV-інфекції приблизно у 70% людей розвивається ХГС, що характеризується стійкою вірусемією і запаленням печінки. Дослідження показують, що при ХГС виникає стійкий дефіцит цинку (Zn) внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, окислювального стресу та впливу прозапальних цитокінів. Активація макрофагів-моноцитів, зумовлена окислювальним стресом на фоні дефіциту Zn, веде до збільшення генерації прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α , та до зниження рівня ІФН- γ . Порушення гомеостазу Zn може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність противірусної терапії.

Мета дослідження. Оцінити ефективність противірусної терапії ПППД (препаратами прямої противірусної дії) за динамікою рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) та колагену IV у хворих на хронічний гепатит С із різним вмістом Zn.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходились 88 амбулаторних пацієнтів з верифікованим діагнозом ХГС. Залежно від рівня Zn сироватки пацієнти були розподілені на 2 групи: I група – пацієнти зі зниженим рівнем Zn (n=42), II група – пацієнти з нормальним рівнем Zn (n=46). Всі хворі отримували специфічну противірусну терапію: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів, із оцінкою ефективності лікування та визначенням вірусного навантаження в динаміці. Біохімічні лабораторні показники, рівні Zn, цитокінів та колагену IV визначали до лікування та через 8 і 12 тижнів після початку лікування. Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5.

Результати досліджень. Встановлено, що ефективність противірусної терапії препаратами прямої противірусної дії (ПППД) у вигляді стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn у сироватці склала 90,5%, а у пацієнтів з нормальним рівнем Zn – 95,7%. У хворих на ХГС із дефіцитом Zn в результаті проведеної противірусної терапії рівень Zn зростає на 35,4% (p<0,001), однак у 23,1% пацієнтів залишається нижче норми. Встановлено більш швидку і виражену нормалізацію рівнів цитокінів у динаміці у пацієнтів II групи, порівняно із пацієнтами I групи (p<0,001). У пацієнтів I групи на 12 тижні рівень ІЛ-1 β знизився у 3,8 разу, порівняно з вихідним рівнем, а у пацієнтів II групи у 2,7 разу. Рівень ІЛ-6 на 12-му тижні знизився у 3,2 разу у пацієнтів I групи і у 2,4 разу у пацієнтів II групи, порівняно з вихідним рівнем. Рівень ІЛ-4 на 12 тижні у пацієнтів I групи знизився у 20,2 разу, а у пацієнтів II групи у 34,7 разу. У результаті проведення ПППД зареєстровано суттєве зниження рівня ФНП- α порівняно з вихідним рівнем у пацієнтів II групи у порівнянні з хворими I групи (у 31,3 разу та у 4,2 разу відповідно, (p<0,001)). Показано вірогідну тенденцію до зниження рівня колагену IV у обох групах пацієнтів (p<0,001). Рівень колагену IV у пацієнтів I групи через 12 тижнів знизився на 28,9%, порівняно з вихідним рівнем, а у II групи на 19,2%. Однак, рівень колагену IV до лікування та через 8 тижнів після лікування був вірогідно вищим у пацієнтів I групи, порівняно пацієнтами II групи (p=0,036 та p=0,045 відповідно). На 12-му тижні нормалізацію рівня колагену IV спостерігали у 33,3% (13/39) пацієнтів I групи, порівняно з 47,7% (21/44) пацієнтів II групи.

Висновки. Ефективність противірусної терапії ПППД у вигляді СВВ у хворих на ХГС зі зниженим рівнем Zn є нижчою, ніж у хворих із нормальним рівнем Zn (90,5% і 95,7%, відповідно), а у 76,9% хворих на ХГС із дефіцитом Zn супроводжується нормалізацією його рівнів. У хворих на ХГС із нормальним рівнем Zn противірусна терапія веде до більш швидкого та вірогідного усунення дисбалансу цитокінів та зниження рівня колагену IV, ніж у хворих на ХГС із дефіцитом Zn.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цинк, цитокіни, противірусна терапія.



Effectiveness of DAA treatment in patients with chronic hepatitis C with different zinc content

Derbak M.A., Sitkar A.D.

Abstract. Introduction. According to WHO data in 2019, about 58 million people have chronic hepatitis C (CHC), which leads to 400000 deaths annually. After acute HCV infection, approximately 70% of people develop CHC, which is characterized by persistent viremia and inflammation of the liver. Studies show that chronic zinc (Zn) deficiency occurs in CHC due to HCV-mediated mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and exposure to pro-inflammatory cytokines. Activation of monocyte macrophages caused by oxidative stress in the background of Zn deficiency leads to an increase in the generation of pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α , and to a decrease in the level of IFN- γ . Disruption of Zn homeostasis can increase HCV replication and liver fibrosis and reduce the effectiveness of antiviral therapy.

Aim of study. To evaluate the effectiveness of DDA treatment based on the dynamics of cytokine levels (IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α) and collagen IV in patients with chronic hepatitis C with different Zn content.

Materials and methods. 88 outpatients with a verified diagnosis of CHC were under observation. Depending on the serum Zn level, the patients were divided into 2 groups: Group I – patients with a reduced level of Zn (n=42), Group II – patients with a normal level of Zn (n=46). All patients received specific antiviral therapy: sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg once a day for 12 weeks, with an assessment of the effectiveness of the treatment and determination of the viral load in dynamics. Biochemical laboratory parameters, Zn, cytokine and collagen IV levels were determined before treatment and 8 and 12 weeks after the start of treatment. Statistical analysis was performed in the jamovi 2.2.5 program.

Results. It was established that the effectiveness of antiviral therapy with direct-acting antivirals (DAA) in the form of sustained virologic response (SVR) in patients with a reduced level of Zn in the serum was 90,5%, and in patients with a normal level of Zn – 95,7%. In CHC patients with Zn deficiency as a result of antiviral therapy, the level of Zn increases by 35,4% (p<0,001), but in 23,1% of patients it remains below normal. A faster and more pronounced normalization of cytokine levels in dynamics was established in patients of the II group, compared to patients of the I group (p<0,001). In group I patients, at week 12, the level of IL-1 β decreased by 3,8 times, compared to the initial level, and in group II patients by 2,7 times. The level of IL-6 on the 12th week decreased by 3,2 times in patients of group I and by 2,4 times in patients of group II, compared to the initial level. The level of IL-4 at week 12 in group I patients decreased by 20,2 times, and in group II patients by 34,7 times. As a result of DAA, a significant decrease in the level of TNF- α compared to the initial level was registered in patients of the II group compared to the patients of the I group (by 31,3 times and by 4,2 times, respectively, (p<0,001). A probable tendency to decrease was shown levels of collagen IV in both groups of patients (p<0,001). After 12 weeks, the level of collagen IV in patients of group I decreased by 28,9% compared to the baseline level, and in group II by 19,2%. However, the level of collagen IV before treatment and 8 weeks after treatment was significantly higher in patients of group I compared to patients of group II (p=0,036 and p=0,045, respectively). At week 12, normalization of collagen IV levels was observed in 33,3% (13/39) of group I patients, compared to 47,7% (21/44) of group II patients.

Conclusions. The effectiveness of DDA treatment in the form of SVR in patients with CHC with a reduced level of Zn is lower than in patients with a normal level of Zn (90,5% and 95,7%, respectively), and in 76,9% of patients with CHC with a deficiency Zn is accompanied by the normalization of its levels. In CHC patients with normal Zn levels, antiviral therapy leads to a faster and more likely resolution of cytokine imbalance and collagen IV decline than in CHC patients with Zn deficiency.

Key words: chronic hepatitis C, zinc, cytokines, antiviral therapy.

Вступ

За даними ВОЗ 2019 року, близько 58 млн людей мають хронічний гепатит С (ХГС), що щорічно призводить до 400 тис. смертей. Після гострої HCV-інфекції ХГС розвивається приблизно у 70% людей та характеризується стійкою вірусемією і запаленням печінки [1]. Стійкість HCV зумовлена, насамперед, його здатністю перешкоджати імунній відповіді хазяїна на інфекцію та інгібувати шляхи апоптозу, що веде до безперервної реплікації вірусу [2]. Постійна реплікація вірусу призводить до запальної відповіді, що характеризується великою кількістю активованих імунних клітин у

печінці, а також підвищеними рівнями сироваткових амінотрансфераз і прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) [2]. Водночас дослідження показують, що при ХГС виникає стійкий дефіцит цинку (Zn), який відноситься до групи есенціальних мікроелементів [3, 4, 5]. Вважається, що внаслідок опосередкованої HCV мітохондріальної дисфункції, наявність окислювального стресу та вплив прозапальних цитокінів порушують гомеостаз Zn [4, 6]. Дефіцит Zn подовжує час одужання при багатьох інфекційних захворюваннях, оскільки він відіграє значну роль в імунитеті [7]. Зо-



крема, активація макрофагів-моноцитів, зумовлена окислювальним стресом на фоні дефіциту Zn, веде до збільшення генерації прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α , та до зниження рівня інтерферону- γ (ІФН- γ) [8]. Підвищення рівня ІЛ-6 у хворих на ХГС спричинює транслокацію Zn з позаклітинного середовища до цитоплазми, зменшуючи таким чином його концентрацію в сироватці крові, і при цьому сприяє підвищенню активності металотіонеїну, який має протівірусну дію щодо HCV [9, 10]. Білок NS3, неструктурна ділянка HCV, є ферментом, а білок NS5A є металотіонеїном Zn та компонентом реплікази. Обидва ці білки беруть участь у реплікації HCV, і для повноцінного функціонування потребують Zn [11]. Zn пригнічує експресію прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α та ІЛ-1 β , які, як відомо, генерують активні форми кисню [12]. Важливо, що після елімінації вірусу після лікування інтерферонами або протівірусними препаратами прямої дії (ПППД), рівень Zn в сироватці крові значно підвищується, ймовірно, внаслідок зменшення запального процесу в печінці та покращення його всмоктування у кишечнику [13]. Важливо також, що рівень Zn в сироватці крові нижчий у безсимптомних носіїв HCV, ніж у нормальних здорових людей [14]. Порушення гомеостазу Zn може посилювати реплікацію HCV і фіброз печінки та знижувати ефективність протівірусної терапії [15], що і зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета дослідження

Оцінити ефективність протівірусної терапії ПППД за динамікою рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) та колагену IV у хворих на хронічний гепатит С з різним вмістом Zn.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходились 88 пацієнтів з діагнозом ХГС. Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, що погодилися на спостереження. Критеріями виключення були: алкогольні, автоімунні й токсичні ураження печінки, цироз печінки, перенесений інфаркт міокарда в перші 6 місяців, захворювання органів дихання і шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери й ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження

та рішення хворого припинити свою участь у дослідженні. У досліджуваних хворих були відсутні маркери інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, D, G, TT), високоспецифічні маркери автоімунного гепатиту/ перекресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів.

Усім пацієнтам були проведені клініко-лабораторні обстеження згідно стандарту медичної допомоги при гепатиті С у дорослих [16]. ХГС був виставлений за МКХ 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG+) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з вірусним навантаженням та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», BioRad, США. Загальні клінічні, біохімічні, серологічні та молекулярно-генетичні дослідження виконувалися у акредитованих лабораторіях: клініко-діагностичних лабораторіях обласної клінічної інфекційної лікарні (КНП «ОКІЛ» ЗОР) м. Ужгорода та приватних лабораторіях «Діла» та «Астра-Діа». Також визначали рівень Zn у сироватці крові пацієнтів, де за норму вважали рівень 0,553-1,046 мг/л. Залежно від рівня Zn пацієнти були розподілені на 2 групи: до I групи увійшли хворі зі зниженим рівнем Zn (n=42, частка чоловіків – 52,4% (22/42), жінок – 47,6% (20/42), середній вік – 47,0 \pm 11,8 року) і до II групи – хворі, у яких рівень Zn сироватки був у межах норми (n=46, частка чоловіків – 43,5% (20/46), жінок – 56,5% (26/46), середній вік – 49,0 \pm 10,7 року). Досліджувані групи були однорідні за статтю ($\chi^2=0,386$, df=1, p=0,534) та віком (U=888, p=0,514). Тривалість ХГС у 76,4% хворих складала в середньому 9,8 \pm 0,3 року, а у 23,6% хворих – ХГС виявлений вперше. У всіх пацієнтів був 1b генотип HCV.

Аналізували такі біохімічні показники крові: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), γ -глутамілтранспептидази (γ -ГТП), лужної фосфатази (ЛФ), загальний білірубін (ЗагБіл), загальний білок (ЗагБ), альбумін (Альб). Ступінь фіброзу печінки у 52,3% (46/88) пацієнтів визначали неінвазивним методом діаг-



ностики Fibro/ActiTest (проводився в акредитованій лабораторії «Діла» згідно критеріїв, запропонованих розробниками методу), а у 47,7% (42/88) пацієнтів за результатами методу непрямої фіброеластометрії печінки (діагностичний апарат «FibroScan» 502 F01261 з датчиком M 7 70129, (Echosens, Франція), що проводився на базі КНП «Обласної клінічної інфекційної лікарні» ЗОР м. Ужгород). Фіброз печінки оцінювали по шкалі METAVIR, де ступінь F0 відповідає відсутності фіброзу, ступінь F1 – портальний фіброз без утворення септ, F2 – портальний фіброз із поодинокими септами, F3 – множинні порто-центральної септи без ознак цирозу, F4 – цироз печінки. Ступінь активності патологічного процесу визначали за рівнем підвищення АлАТ за міжнародною класифікацією захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994 р.). У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ФНП- α) у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі "STATFAX" за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США), згідно інструкцій, що є в наборах із реагентами. Рівень колагену IV (КолIV) у сироватці крові досліджували імуноферментним методом з використанням наборів Argutus Collagen IV (Німеччина) для його кількісного визначення, згідно інструкцій, що є в наборах із реагентами.

Усі хворі отримували специфічну противірусну терапію: софосбувір 400 мг + даклатасвір 60 мг x 1 раз на добу протягом 12 тижнів, із оцінкою ефективності лікування та визначенням вірусного навантаження в динаміці. Біохімічні лабораторні показники, рівні Zn, цитокінів та колагену IV визначали до лікування та через 8 і 12 тижнів після початку лікування.

Дослідження виконувалися за особою підписаною згодою хворих та згідно методичних рекомендацій Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.), законам України, відповідним положенням ВООЗ та схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/4 від 07.09.2021 р.), а всі хто брав участь були ознайомленими і, як наслідок, дали згоду у погоджувальному листі, структура якого відповідала офіційно узгодженій.

Статистичний аналіз виконали у програмі jamovi 2.2.5 із використанням U-критерію Манна-Уїтні, критерію Фрідмана та критерію Дарбіна-Коновера. Нормальність розподілу інтервальних змінних оцінювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Середні значення зображали у вигляді $M \pm SD$ та $Me (Q_1; Q_3)$ залежно від розподілу даних. За критичний рівень вірогідності вважали $\alpha=0,05$.

Результати досліджень

У обстежених хворих мав місце латентний перебіг ХГС з наступними клінічними синдромами та симптомами: астеновегетативний, диспептичний, артралгії, загальна слабкість, зниження працездатності, періодично важкість в правому підребер'ї, свербіж шкіри, та з різним ступенем активності печінкових ферментів.

Після завершення терапії препаратами прямої противірусної дії (ПППД), на 12 тижні лікування 3 пацієнти з I групи та 2 пацієнти з II групи не змогли досягти стійкої вірусологічної відповіді (СВВ), а в одного пацієнта I групи до 24 тижнів лікування з'явився рецидив захворювання. Таким чином, ефективність ПППД у вигляді СВВ у I групі хворих склала 90,5%, а у II групі – 95,7%. Зміну біохімічних параметрів та рівня Zn у динаміці у досліджуваних групах наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Середні значення біохімічних лабораторних показників та рівня Zn у динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень	Через 8 тижнів	Через 12 тижнів
Zn мг/л	I	0,494 (0,440; 0,531)	0,558 (0,503; 0,664)*	0,669 (0,558; 0,836)*
	II	0,710 (0,629; 0,839)#	0,787 (0,661; 0,902)#	0,754 (0,644; 0,861)
АлАТ Од/л	I	88,2 (48,4; 139,7)	30,1 (22,4; 42,2)*	25,8 (18,7; 32,7)*
	II	49,7 (35,4; 98,7)#	29,6 (19,8; 36,5)*	24,5 (16,7; 33,1)*
АсАТ Од/л	I	72,1 (43,8; 120,4)	27,0 (17,2; 35,1)*	28,6 (15,6; 32,4)*
	II	44,8 (34,9; 83,7)#	24,7 (18,8; 34,5)*	23,2 (18,4; 29,9)*
ЗагБіл мкмоль/л	I	13,7 (11,1; 15,6)	11,1 (7,8; 13,8)*	11,6 (8,5; 16,9)
	II	12,8 (10,1; 19,5)	14,6 (11,5; 17,9)#	12,8 (10,3; 16,3)



Продовження табл. 1

γ-ГТП Од/л	I	46,3 (25,3; 85,3)	42,8 (23,5; 53,9)	43,6 (26,8; 50,9)
	II	33,0 (20,3; 53,5)	37,0 (26,8; 46,2)	35,2 (24,0; 48,1)
ЛФ Од/л	I	86,2 (64,8; 107,2)	77,8 (60,6; 91,1)	69,0 (56,0; 88,0)*
	II	77,2 (52,4; 94,1)	72,4 (57,3; 88,7)	71,5 (49,9; 85,7)
ЗагБ г/л	I	68,6 (65,4; 75,0)	73,3 (68,8; 79,6)*	75,8 (71,0; 80,2)*
	II	72,2 (67,8; 77,3)#	75,1 (69,3; 81,3)	75,4 (68,9; 79,7)
Альб г/л	I	37,3 (32,6; 44,3)	40,3 (36,7; 44,3)*	44,0 (38,4; 47,1)*
	II	41,7 (37,5; 44,5)	41,9 (38,1; 45,9)	41,4 (38,4; 44,2)

Примітка: # – статистично вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$), * – статистично вірогідна зміна показників у динаміці, порівняно з вихідним рівнем у кожній групі ($p < 0,05$).

Загалом спостерігали зниження активності амінотрансфераз та підвищення рівнів Zn, загального білку та альбуміну в обох гру-

пах. Частка пацієнтів із нормалізацією лабораторних показників у динаміці зображена у таблиці 2.

Таблиця 2

Частка пацієнтів із нормальним рівнем лабораторних показників у динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень	Через 8 тижнів	Через 12 тижнів
		I (n=42), II (n=46)	I (n=42), II (n=46)	I (n=39), II (n=44)
		абс/%	абс/%	абс/%
Zn	I	0/0	22/52,4	30/76,9
	II	46/100	46/100	44/100
АлАТ	I	11/26,2	35/83,3	38/97,4
	II	23/50,0	40/87,0	44/100
АсАТ	I	10/23,8	33/78,6	36/92,3
	II	19/41,3	38/82,6	42/95,5
ЗагБіл	I	35/83,3	39/92,9	38/97,4
	II	37/80,4	44/95,7	43/97,7
γ-ГТП	I	25/59,5	33/78,6	35/89,7
	II	38/82,6	43/93,5	44/100
ЛФ	I	30/71,4	38/90,4	36/92,3
	II	40/87,0	44/95,7	44/100
ЗагБ	I	35/83,3	39/92,9	37/94,9
	II	43/93,5	46/100	44/100
Альб	I	26/61,9	32/76,2	35/89,7
	II	38/82,6	44/95,7	43/97,7

Встановлено, що рівень Zn сироватки у пацієнтів I групи мав тенденцію до підвищення як на 8-му, так і 12-му тижні спостереження ($\chi^2=61,7$, $df=2$, $p < 0,001$). Так через 8 тижнів лікування рівень Zn зріс на 13,0%, а через 12 тижнів на 35,4% від вихідного рівня. Однак у 9 із 39 (23,1%) хворих I групи рівень Zn на 12 тижні спостереження залишався нижче нор-

ми, з найнижчим показником 0,440 мг/л та всі вони мали ступінь фіброзу печінки F3-F4. Навпаки, у пацієнтів II групи середній рівень Zn знаходився на постійному рівні без змін у динаміці ($\chi^2=1,14$, $df=2$, $p=0,567$), однак був статистично вірогідно вищим до початку лікування ($p < 0,001$) та через 8 тижнів від початку лікування ($p < 0,001$), порівняно із пацієнтами



I групи. На 12 тижні спостереження відзначали відсутність статистично вірогідної різниці щодо рівня Zn сироватки між досліджуваними групами ($p=0,075$).

Отримані дані щодо рівня Zn частково узгоджуються із рядом інших досліджень. Так, у дослідженні Suda et al. 2019 [17] дефіцит Zn спостерігався у 87,1% (27/31) пацієнтів із ХГС та HCV-асоційованим цирозом печінки у стадії компенсації. До початку лікування ПППД у даних пацієнтів сироватковий Zn сильно корелював з сироватковим альбуміном. Однак після завершення лікування рівень Zn в сироватці крові швидко зріс, порівняно із рівнем альбуміну, а під час контрольного обстеження через 12 тижнів після лікування кореляція між Zn та альбуміном стала слабкою. Тобто підвищення рівня Zn в сироватці крові не є результатом збільшення рівня альбуміну, транспортного білка Zn, а безпосередньо пов'язано з лікуванням ПППД. Такі ж результати були продемонстровані авторами в іншому подібному дослідженні [18]. Отже, інгібування неструктурних білків NS3 і NS5A HCV ПППД може бути пов'язане з підвищенням рівня Zn в сироватці крові у пацієнтів з ХГС. Результати дослідження Ko et al. 2018 [3], де було оцінено зміну рівня Zn та його зв'язок із іншими параметрами крові у пацієнтів із ХГС, які отримували терапію ПППД і які досягли стійкої вірусологічної відповіді, показали, що 48,4% (46/95) пацієнтів мали дефіцит Zn до початку терапії, а після проведеного лікування знижений рівень Zn залишався у 16,8% (16/95) пацієнтів. У нашому дослідженні знижений рівень до початку лікування спостерігали у 47,7% пацієнтів (42/88), а після лікування – у 10,8% (9/83) пацієнтів.

Нормалізацію рівня амінотрансфераз на 12 тижні лікування спостерігали у більш ніж 90% пацієнтів у обох групах. Встановлено статистично вірогідне зниження активності АлАТ у динаміці у пацієнтів I групи ($\chi^2=39,7$, $df=2$, $p<0,001$): у 2,9 разу через 8 тижнів ($p<0,001$) та у 3,4 разу через 12 тижнів ($p<0,001$), порівняно з вихідним рівнем. Аналогічно знижувалась активність АсАТ ($\chi^2=45,1$, $df=2$, $p<0,001$): у 2,7 разу через 8 тижнів ($p<0,001$) та у 2,5 разу через 12 тижнів ($p<0,001$), порівняно з вихідним рівнем. Хоча у пацієнтів I групи вихідні рівні АлАТ та АсАТ були вірогідно вищі, ніж у пацієнтів II групи ($p=0,019$ та $p=0,024$

відповідно), у пацієнтів II групи також спостерігали вірогідне зниження активності АлАТ ($\chi^2=44,2$, $df=2$, $p<0,001$) та АсАТ ($\chi^2=51,5$, $df=2$, $p<0,001$) у динаміці.

Істотних змін у середніх рівнях загального білірубину, активності γ -ГТП та ЛФ у динаміці в обох групах при множинному порівнянні не спостерігали ($p>0,05$). Однак було виявлено статистично вірогідну тенденцію до зниження активності ЛФ ($\chi^2=6,54$, $df=2$, $p=0,038$) і загального білірубину ($\chi^2=6,05$, $df=2$, $p=0,049$) у пацієнтів I групи.

Спостерігали вірогідне підвищення рівня загального білка у динаміці у пацієнтів I групи ($\chi^2=11,4$, $df=2$, $p=0,003$): на 6,9% через 8 тижнів ($p=0,005$) та на 10,5% через 12 тижнів ($p=0,002$), порівняно з вихідним рівнем. Аналогічно підвищувався рівень альбуміну ($\chi^2=12,3$, $df=2$, $p=0,002$): на 8,0% через 8 тижнів ($p=0,012$) та на 18,0% через 12 тижнів ($p<0,001$), порівняно з вихідним рівнем. Навпаки, у пацієнтів II групи статистично вірогідного підвищення рівнів загального білку ($\chi^2=3,76$, $df=2$, $p=0,153$) та альбуміну ($\chi^2=0,0455$, $df=2$, $p=0,978$) не встановлено, однак вихідний рівень загального білку у пацієнтів II групи був вищим на 5,2%, порівняно з пацієнтами I групи ($p=0,020$). Такі дані узгоджуються з результатами ряду досліджень, де вказано, що ПППД пригнічують запалення печінки та вироблення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, що призводило до підвищення рівня альбуміну та Zn в сироватці крові [11, 19].

За час спостереження відзначали нормалізацію рівнів цитокінів у динаміці в обох групах (табл. 3). Встановлено статистично вірогідне зниження рівня ІЛ-1 β в динаміці як у пацієнтів I групи ($\chi^2=60,7$, $df=2$, $p<0,001$), так і у пацієнтів II групи ($\chi^2=57,5$, $df=2$, $p<0,001$). Рівень ІЛ-1 β у пацієнтів I групи знизився у 1,8 разу на 8 тижні спостереження та у 3,8 разів на 12 тижні, порівняно з вихідним рівнем. У пацієнтів II групи зниження було у 1,9 разу на 8-му тижні та у 2,7 разу на 12-му тижні, порівняно з вихідним рівнем. Однак вихідний рівень ІЛ-1 β був у 1,5 разу вищим у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn (30,44 (25,29; 38,83) пг/мл проти 20,32 (18,87; 22,72) пг/мл, $p<0,001$), порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем Zn.



Таблиця 3

Середні значення рівнів цитокінів і колагену IV у динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень	Через 8 тижнів	Через 12 тижнів
ІЛ-1 β пг/мл	I	30,44 (25,29; 38,83)	16,81 (6,53; 27,56)*	7,93 (5,51; 12,53)*
	II	20,32 (18,87; 22,72)#	10,29 (5,42; 18,70)*	7,40 (3,99; 10,79)*
ІЛ-4 нг/мл	I	6,05 (4,52; 7,09)	2,06 (0,25; 4,99)*	0,30 (0,22; 0,40)*
	II	9,02 (7,68; 10,45)#	0,37 (0,22; 4,93)*	0,26 (0,18; 0,33)*
ІЛ-6 пг/мл	I	18,55 (16,44; 20,38)	8,59 (5,36; 15,40)*	5,72 (4,25; 8,78)*
	II	13,63 (10,88; 15,38)#	6,92 (4,19; 13,26)*	5,75 (3,32; 7,77)*
ФНП- α пг/мл	I	145,1 (133,5; 163,8)	88,7 (25,0; 134,3)*	34,9 (4,1; 107,5)*
	II	128,5 (111,4; 137,0)#	51,7 (3,7; 106,9)#*	4,1 (2,2; 52,6)#*
Колаген IV мкг/л	I	182,9 (135,2; 227,0)	165,3 (126,3; 213,1)*	141,9 (111,9; 208,6)*
	II	148,4 (127,0; 198,7)#	137,6 (112,2; 195,9)#*	124,5 (103,1; 172,1)*

Примітка: # – статистично вірогідна різниця між групами ($p < 0,05$), * – статистично вірогідна зміна показників у динаміці, порівняно з вихідним рівнем у кожній групі ($p < 0,05$).

Вихідний рівень ІЛ-6 у пацієнтів I групи був статистично вірогідно вищим у 1,4 разу, порівняно з пацієнтами II групи (18,55 (16,44; 20,38) пг/мл проти 13,63 (10,88; 15,38), $p < 0,001$). Спостерігали зниження рівня ІЛ-6 у динаміці як у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn ($\chi^2 = 53,3$, $df = 2$, $p < 0,001$), так і у пацієнтів з нормальним рівнем Zn ($\chi^2 = 50,9$, $df = 2$, $p < 0,001$): на 8-му тижні спостереження у 2,2 разу в пацієнтів I групи і у 1,9 разу в пацієнтів II групи, та на 12-му тижні – у 3,2 разу в пацієнтів I групи і у 2,4 разу в пацієнтів II групи, порівняно з вихідним рівнем.

Більш виражену тенденцію до зниження в динаміці відзначали щодо рівня ІЛ-4, особливо у II групі, при тому, що у пацієнтів II групи вихідний рівень ІЛ-4 був у 1,5 разу вищим, ніж у пацієнтів I групи (9,02 (7,68; 10,45) нг/мл проти 6,05 (4,52; 7,09) нг/мл, $p < 0,001$). Для пацієнтів I групи через 8 тижнів зниження рівня ІЛ-4 було у 2,9 разу, а через 12 тижнів у 20,2 разу, порівняно з вихідним рівнем ($\chi^2 = 54,2$, $df = 2$, $p < 0,001$). Напроти, у пацієнтів II групи спостерігали зниження рівня ІЛ-4 через 8 тижнів у 24,4 разу

та через 12 тижнів у 34,7 разу, порівняно з вихідним рівнем ($\chi^2 = 66,3$, $df = 2$, $p < 0,001$).

Зміни рівня ФНП- α у динаміці, порівняно з вихідним рівнем, були такими: у пацієнтів I групи через 8 тижнів спостерігали його зниження у 1,6 разу і через 12 тижнів у 4,2 разу ($\chi^2 = 60,7$, $df = 2$, $p < 0,001$), та у пацієнтів II групи – зниження через 8 тижнів у 2,4 разу і через 12 тижнів у 31,3, разу ($\chi^2 = 66,5$, $df = 2$, $p < 0,001$). Слід зазначити, що на відміну від рівнів досліджуваних інтерлейкінів, у яких статистичну різницю між групами через 8 і 12 тижнів не відзначали ($p > 0,05$), середній рівень ФНП- α вірогідно відрізнявся між групами в динаміці як на вихідному рівні (145,1 (133,5; 163,8) пг/мл проти 128,5 (111,4; 137,0) пг/мл, $p < 0,001$), так і на 8-му і 12-му тижнях спостереження (88,7 (25,0; 134,3) пг/мл проти 51,7 (3,7; 106,9) пг/мл, $p = 0,044$ та 34,9 (4,1; 107,5) пг/мл проти 4,1 (2,2; 52,6) пг/мл, $p = 0,012$, відповідно).

Загалом спостерігали більш швидку і виражену нормалізацію рівня цитокінів у динаміці у пацієнтів із нормальним рівнем Zn, порівняно із пацієнтами із зниженим рівнем Zn (табл. 4).



Таблиця 4

Частка пацієнтів із нормальним рівнем цитокінів та колагену IV в динаміці

Показник	Група	Вихідний рівень I (n=42), II (n=46)	Через 8 тижнів I (n=42), II (n=46)	Через 12 тижнів I (n=39), II (n=44)
		abc/%	abc/%	abc/%
ІЛ-1 β	I	0/0	19/45,2	29/74,4
	II	0/0	24/52,3	36/81,1
ІЛ-6	I	0/0	22/52,4	31/79,5
	II	5/10,9	29/63,0	39/88,6
ІЛ-4	I	0/0	19/45,2	30/76,9
	II	0/0	26/56,5	37/84,1
ФНП- α	I	0/0	10/23,8	18/46,2
	II	0/0	20/43,5	28/63,6
КолIV	I	5/11,9	8/19,0	13/33,3
	II	11/23,9	17/36,9	21/47,7

Отримані нами результати щодо зниження рівнів ІЛ-6 та ФНП- α частково узгоджуються з дослідженням Villani et al. 2016 [19], де у хворих на ХГС після проведеної терапії ПППД відзначали зниження рівнів ІЛ-10 та ФНП- α в динаміці, зниження рівня ІЛ-6 (однак статистично незначиме), а рівень ІЛ-8 знаходився на стаціонарному рівні. У дослідженні Radmanić et al. 2022 [20] у 56 хворих на ХГС вивчали цитокіновий профіль (12 показників) та 13 факторів росту до, під час лікування ПППД та після стійкої вірусологічної відповіді. Було продемонстровано, що більшість цитокінів мали однакові концентрації до лікування, через 4 та 8 тижнів терапії та через 12 тижнів після лікування ПППД (у тому числі ІЛ-6 та ФНП- α), за винятком ІЛ-10, який демонстрував стійке зниження у динаміці, однак вихідні концентрації досліджуваних цитокінів були відносно низькими. У подібному дослідженні Ribeiro et al. 2021 [21], де вивчали рівні прозапальних та регуляторних цитокінів, факторів росту і хемокінів, було продемонстровано раннє зниження (8-12 тижнів під час лікування ПППД) рівня ІЛ-6 та пізнє зниження (12-24 тижні після лікування ПППД) ІЛ-1 β , ІЛ-4 і ФНП- α у хворих на ХГС, що частково узгоджується з результатами нашого дослідження.

На фоні лікування відзначали вірогідну тенденцію до зниження рівня колагену IV як у пацієнтів I групи ($\chi^2=26,9$, $df=2$, $p<0,001$), так і

у пацієнтів II групи ($\chi^2=20,2$, $df=2$, $p<0,001$). Рівень колагену IV у пацієнтів зі зниженим вмістом Zn сироватки через 8 тижнів знизився на 10,6%, а через 12 тижнів на 28,9%, порівняно з вихідним рівнем. У пацієнтів з нормальним вмістом Zn сироватки рівень колагену IV знизився на 7,8% через 8 тижнів та на 19,2% через 12 тижнів, порівняно з вихідним рівнем. Проте рівень колагену IV до лікування та через 8 тижнів після лікування був вірогідно вищим у пацієнтів I групи, порівняно пацієнтами II групи (182,9 (135,2; 227,0) мкг/л проти 148,4 (127,0; 198,7) мкг/л, $p=0,036$ та 165,3 (126,3; 213,1) мкг/л проти 137,6 (112,2; 195,9) мкг/л, $p=0,045$, відповідно). Слід зазначити, що на 12-му тижні спостереження нормалізацію рівня колагену IV спостерігали у 33,3% (13/39) пацієнтів I групи, порівняно з 47,7% (21/44) пацієнтів II групи.

Висновки

Ефективність противірусної терапії ПППД у вигляді СВВ у пацієнтів зі зниженим рівнем Zn є нижчою, ніж у хворих із нормальним рівнем Zn (90,5% і 95,7% відповідно). У 76,9% хворих на ХГС із дефіцитом Zn успішна ПППД супроводжується нормалізацією його рівнів.

У хворих на ХГС із нормальним рівнем Zn противірусна терапія ПППД веде до більш швидкого та вірогідного усунення дисбалансу цитокінів, ніж у хворих на ХГС із дефіци-



том Zn ($p < 0,05$). Успішна противірусна терапія ППД супроводжується вірогідною тенденцією до зниження рівня колагену IV в усіх хворих на ХГС ($p < 0,001$), з частішим його переважанням у хворих з нормальним рівнем Zn (47,7% проти 33,3%).

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані свідчать про ймовірну залежність ефективності противірусної терапії ППД у хворих на ХГС від рівнів Zn, що потребує подальших досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, Hepatitis C, World Health Organization, viewed 5 February 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis*. 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
3. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients*. 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
4. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells*. 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
5. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research*. 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
6. Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SF, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo-Shady RA, Zakaria D. The interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease. *Journal of immunology research*. 2015 Oct 4;2015. doi: 10.1155/2015/846348
7. Abbasnazar M, Alavian SM, Behnava B, Asgharinia M, Salimi S, Keshvari M, Mehrnoush L, Karim P. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and Beta thalassemia major, a pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2014 Dec;8(12):HC16. doi: 10.7860/JCDR/2014/10403.5305
8. Sevastianos VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;14(1):27-37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191
9. Aydemir T.B., Cousins R.J. The Multiple Faces of the Metal Transporter ZIP14 (SLC39A14) *J. Nutr*. 2018;148:174–184. doi: 10.1093/jn/nxx041.
10. Yuasa K., Naganuma A., Sato K., Ikeda M., Kato N., Takagi H., Mori M. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int*. 2006;26:1111–1118. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01352.x.
11. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The Significance of Zinc in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 2022 Nov 17;14(22):4855. doi: 10.3390/nu14224855.
12. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr*. 2022 Dec 8;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500. PMID: 36570149; PMCID: PMC9772031.
13. Gupta SHH, Read S, Wijaya R, George J, Ahlenstiel G. The effect of fibrosis and direct-acting antiviral therapy on serum zinc levels in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2018, 33, 34-81.
14. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr. Res*. 2020;74:1–9. doi: 10.1016/j.nutres.2019.11.009
15. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104
16. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 № 51 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>
17. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatol Res*. 2019 Nov;49(11):1353-1356. doi: 10.1111/hepr.13409



18. Shirahashi R, Suda T, Tamano M. Hypozincemia in Chronic Hepatitis C Is Improved with Viral Clearance by Direct-acting Antiviral Agents. *Intern Med.* 2021;60(5):675-680. doi: 10.2169/internalmedicine.5738-20
19. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, Tamborra R, Piscazzi A, Landriscina M, Vendemiale G, Serviddio G. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment. *PLoS ONE.* 2016;11:e0167934. doi: 10.1371/journal.pone.0167934
20. Radmanić L, Bodulić K, Šimičić P, Vince A, Lepej SŽ. The Effect of Treatment-Induced Viral Eradication on Cytokine and Growth Factor Expression in Chronic Hepatitis C. *Viruses.* 2022 Jul 24;14(8):1613. doi: 10.3390/v14081613
21. Ribeiro IG, Coelho-Dos-Reis JGA, Fradico JRB, Costa-Rocha IAD, Silva LD, Fonseca LADS, Stancioli RCS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira R. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy. *Antiviral Res.* 2021 Jun;190:105073. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105073

REFERENCES

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021, Hepatitis C, World Health Organization, viewed 5 February 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
2. Read SA, Parnell G, Booth D, Douglas MW, George J, Ahlenstiel G. The antiviral role of zinc and metallothioneins in hepatitis C infection. *Journal of viral hepatitis.* 2018 May;25(5):491-501. doi: 10.1111/jvh.12845
3. Ko YL, Morihara D, Shibata K, Yamauchi R, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K, Tanaka T, Inomata S, Yokoyama K, Takeyama Y. Factors attenuating zinc deficiency improvement in direct-acting antiviral agent-treated chronic hepatitis C virus infection. *Nutrients.* 2018 Nov 2;10(11):1620. doi: 10.3390/nu10111620
4. Gupta S, Read SA, Shackel NA, Hebbard L, George J, Ahlenstiel G. The role of micronutrients in the infection and subsequent response to hepatitis C virus. *Cells.* 2019 Jun 17;8(6):603. doi: 10.3390/cells8060603
5. Pourhassan A, Fouladi DF, Samani SM, Morshedi Asl S. Serum Zinc and Haptoglobin in Noncirrhotic Azeri Patients with Chronic Active Hepatitis C: a Case-Control Study. *Biological trace element research.* 2015 Oct;167(2):187-93. doi: 10.1007/s12011-015-0309-4
6. Reda R, Abbas AA, Mohammed M, El Fedawy SF, Ghareeb H, El Kabarity RH, Abo-Shady RA, Zakaria D. The interplay between zinc, vitamin D and, IL-17 in patients with chronic hepatitis C liver disease. *Journal of immunology research.* 2015 Oct 4;2015. doi: 10.1155/2015/846348
7. Abbasnazari M, Alavian SM, Behnava B, Asgharina M, Salimi S, Keshvari M, Mehrnoush L, Karim P. Effect of zinc supplementation on viral response in patients with chronic hepatitis C and Beta thalassemia major; a pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR.* 2014 Dec;8(12):HC16. doi: 10.7860/JCDR/2014/10403.5305
8. Sevastianos VA, Voulgaris TA, Dourakis SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;14(1):27-37. doi: 10.1080/17474124.2020.1708191
9. Aydemir T.B., Cousins R.J. The Multiple Faces of the Metal Transporter ZIP14 (SLC39A14) J. *Nutr.* 2018;148:174–184. doi: 10.1093/jn/nxx041.
10. Yuasa K, Naganuma A, Sato K, Ikeda M, Kato N, Takagi H, Mori M. Zinc is a negative regulator of hepatitis C virus RNA replication. *Liver Int.* 2006;26:1111–1118. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01352.x.
11. Nishikawa H, Asai A, Fukunishi S. The Significance of Zinc in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients.* 2022 Nov 17;14(22):4855. doi: 10.3390/nu14224855.
12. Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr.* 2022 Dec 8;9:1082500. doi: 10.3389/fnut.2022.1082500. PMID: 36570149; PMCID: PMC9772031.
13. Gupta SHH, Read S, Wijaya R, George J, Ahlenstiel G. The effect of fibrosis and direct-acting antiviral therapy on serum zinc levels in chronic hepatitis C infection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018, 33, 34-81.
14. Katayama K. Zinc and protein metabolism in chronic liver diseases. *Nutr. Res.* 2020;74:1–9. doi: 10.1016/j.nutres.2019.11.009
15. Guo CH, Chen PC, Ko WS. Status of essential trace minerals and oxidative stress in viral hepatitis



- C patients with nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Medical Sciences*. 2013;10(6):730. doi: 10.7150/ijms.6104
16. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.01.2021 № 51 «Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u doroslykh» [On the approval of health care standards for viral hepatitis C in adults] <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>
 17. Suda T, Okawa O, Shirahashi R, Tokutomi N, Tamano M. Changes in serum zinc levels in hepatitis C patients before and after treatment with direct-acting antiviral agents. *Hepatology Res*. 2019 Nov;49(11):1353-1356. doi: 10.1111/hepr.13409
 18. Shirahashi R, Suda T, Tamano M. Hypozincemia in Chronic Hepatitis C Is Improved with Viral Clearance by Direct-acting Antiviral Agents. *Intern Med*. 2021;60(5):675-680. doi: 10.2169/internalmedicine.5738-20
 19. Villani R, Facciorusso A, Bellanti F, Tamborra R, Piscazzi A, Landriscina M, Vendemiale G, Serviddio G. DAAs Rapidly Reduce Inflammation but Increase Serum VEGF Level: A Rationale for Tumor Risk during Anti-HCV Treatment. *PLoS ONE*. 2016;11:e0167934. doi: 10.1371/journal.pone.0167934
 20. Radmanić L, Bodulić K, Šimičić P, Vince A, Lepej SŽ. The Effect of Treatment-Induced Viral Eradication on Cytokine and Growth Factor Expression in Chronic Hepatitis C. *Viruses*. 2022 Jul 24;14(8):1613. doi: 10.3390/v14081613
 21. Ribeiro IG, Coelho-Dos-Reis JGA, Fradico JRB, Costa-Rocha IAD, Silva LD, Fonseca LADS, Stancioli RCS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Teixeira R. Remodeling of immunological biomarkers in patients with chronic hepatitis C treated with direct-acting antiviral therapy. *Antiviral Res*. 2021 Jun;190:105073. doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105073

Отримано 14.12.2022 р.



УДК 616.98/99-053.86-055.2

DOI 10.24144/1998-6475.2022.58.82-87

ПАТОЛОГІЧНИЙ КОНТИНУУМ TORCH-ІНФЕКЦІЇ МАТЕРІ ТА ДИТИНИ

Горленко О. М.¹, Сірчак Є. С.², Томей А. І.¹, Іваськевич В. З.³

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра дитячих хвороб, ²кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ³кафедра стоматології дитячого віку стоматологічного факультету

Резюме. Вступ. Хоча TORCH-інфекції можуть викликати лише незначні симптоми у майбутніх матерів, вони здатні бути руйнівними для плода. Інфікування, вид збудника й шляхи передачі є визначальними для презентації клінічних проявів ВУІ.

Мета дослідження. Виявити характерні ознаки змін організму у жінок із TORCH-інфекцією та у дітей, народжених від матерів з ідентифікованою TORCH-інфекцією.

Матеріали та методи. Проведено дослідження, яке включало обстеження матерів та новонароджених з ідентифікованою TORCH-інфекцією.

Результати досліджень. Дослідження соматичного стану здоров'я матерів показало, що характерною ознакою в більшості обстежених жінок була наявність анемії, ГРЗ, захворювання ШКТ. Також часто діагностувалися диспепсичний та астеновегетативний синдроми.

Всі новонароджені, залучені до програми дослідження, народилися за фізіологічного терміну гестації у матерів – від 38 до 41 тижня. У наступній вибірці немовлят, народжених від TORCH-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеня важкості (n=30 - 75%), респіраторний дистрес синдром (n=18 - 45%), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (n=16 - 40%), вроджена пневмонія (n=5 - 12,5%), некротичний ентероколіт (n=3 - 7,5%). За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньошлуночкові крововиливи головного мозку, 1–4 ступенів (1 ст - n=6; 15%; 2 ст - n=3; 7,5%; 3 ст - n=2; 5%; 4 ст - n=1; 2,5%). Невідповідність нормі антопометричних показників у дітей з ВУІ та відсутність в них мальформацій може свідчити про інфікування плода в більш пізні терміни вагітності, коли вже сформовані основні органи і системи.

Висновки. У жінок із серологічно підтвердженим інфікуванням, незважаючи на відсутність специфічної клінічної картини, можна було чітко виділити два синдроми: диспепсичний та астеновегетативний.

У більшості немовлят з ВУІ спостерігалась неспецифічність клінічної симптоматики, реєструвались прояви порушення адаптивних механізмів, що сприяли розвитку певних патологічних станів: дихальних розладів різного ступеня важкості, гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС, некротичному ентероколіту, крововиливів у головний мозок. Такі порушення будуть мати негативний вплив на постнатальний розвиток дитини.

Pathological continuum of TORCH-infection of mother and child

Horlenko O.M., Sirchak Ye.S., Tomei A.I., Ivaskevych V.Z.

Abstract. Introduction. Although TORCH-infections may cause only minor symptoms in expectant mothers, but they can be devastating to the fetus. Infection, the type of pathogen and the ways of transmission are decisive for the presentation of the clinical manifestations of IUI.

The aim of the study. To identify characteristic signs of body changes in the women with TORCH-infection and in the children born to mothers with identified TORCH-infection.

Materials and methods. A study was conducted, which included examination of mothers and newborns with identified TORCH-infection.

Results. The study of the mothers somatic state of health showed that a the majority of the examined women characteristic features were the presence of Anemia, Acute Coronary syndrome, and Gastrointestinal diseases. Also, Dyspeptic and Asthenovegetative syndromes were often diagnosed.

All studied newborns were born of the mothers in fisiological gestation period - from 38 to 41 weeks. In this babies contingent born from TORCH-infected mothers were identified next pathologies: Respiratory disorders of varying degrees of severity (n=30 - 75%), Respiratory distress syndrome (n=18 - 45%), Hypoxic-ischemic lesions of the Central Nervous system (n=16 - 40 %), Congenital Pneumonia (n=5 - 12.5%), Necrotizing Enterocolitis



(n=3 - 7.5%). According to the Neurosonogram, Intraventricular hemorrhages of the brain, 1-4 degrees, were identified (1 st - n=6; 15%; 2 st - n = 3; 7.5%; 3 st - n = 2; 5%; 4 st - n = 1 ; 2.5%). The discordance of antropometric indicators norm in children with IUI and the malformations absence in them can testify that the fetus infecting was in the later stages of pregnancy, when the main organs and systems have already been formed.

Conclusions. In women with serologically confirmed infection two syndromes, as Dyspeptic and Asthenovegetative, were possible to diagnosed, despite the specific clinical picture absence.

In the majority of infants with IUI, the non-specificity of clinical symptoms was observed, the manifestations of a violation of adaptive mechanisms were registered, which contributed to the follow certain pathological conditions development: Respiratory disorders of various degrees of severity, Hypoxic-ischemic lesions of the Central Nervous system, Necrotic Enterocolitis, hemorrhages in the brain. Such violations will have a negative impact on the postnatal development of the child.

Вступ

Відчуття виношування дитини, а потім і пологів має бути радісним. На жаль, за наявності невиявленої материнської інфекції цей радісний досвід може швидко обернутися трагічним [1, 2, 3].

Кожен тип інфекції може по-різному впливати на вагітних жінок і плід, що розвивається. Доведено, що термін інфікування, вид збудника й шляхи передачі є визначальними для презентації клінічних проявів ВУІ [4, 5, 6]. Найбільш небезпечними та важко прогнозованими при процесі інфікування є вірусні і/або вірус-асоційовані інфекції, що займають ключові позиції та зумовлюють від 11 до 45 % втрат новонароджених з ВУІ [7]. Високий ризик інфікування плода найбільш часто спостерігається у випадках первинної інфекції вагітної [8]. Прогностичні дані багатьох вчених свідчать, що ТОРЧ-інфекції можуть бути причиною до 15 % ранніх і до 66 % пізніх викиднів [9].

Також існують дані про те, що у жінок підвищується тяжкість захворювання, якщо вони мають певні інфекції під час вагітності. Це пояснюється гормональними та фізичними змінами, які відбуваються під час вагітності. У міру розвитку вагітності рівень жіночих гормонів (таких як естрадіол, прогестерон) постійно зростає. Ці високі гормональні рівні призводять до імуносупресивної дії на імунну систему. Взаємодія між статевими гормонами та імунною системою є складною та багатофакторною. Вважається, що ці зміни вражають багато органів [1, 4, 10, 11].

Під час вагітності в імунній системі матері відбуваються основні адаптації, щоб захистити матір та її майбутню дитину від патогенів, уникаючи при цьому шкідливих імунних реакцій проти алогенного плода. Хоча є мало доказів на підтримку того, що імунна система матері глобально пригнічується під час вагіт-

ності, підвищений ризик певних типів інфекцій вказує на важливі якісні імунологічні зміни [1, 2, 5, 6, 11].

Хоча ці інфекції можуть викликати лише незначні симптоми у майбутніх матерів, вони здатні бути руйнівними для плода. А в окремих випадках, неліковані або недіагностовані інфекції у матері можуть призводити й до несприятливих наслідків для самої матері [2, 4, 6, 7, 10].

Отже, явні та субклінічні інфекції матері під час вагітності можуть мати значні патологічні наслідки для плода, що призводить до гострих перинатальних ускладнень та/або хронічних захворювань протягом постнатального життя.

Актуальність даної проблеми зумовлена не тільки перинатальними втратами, але й частим розвитком у дітей, що вижили, серйозних порушень здоров'я [2, 5, 7].

Мета дослідження

Виявити характерні ознаки змін організму у жінок із ТОРЧ-інфекцією та у дітей, народжених від матерів з ідентифікованою ТОРЧ-інфекцією.

Матеріали та методи

На клінічній базі кафедри дитячих хвороб (КНП МДКЛ м. Ужгород) та пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР було проведено дослідження, яке включало обстеження матерів та новонароджених з ідентифікованою ТОРЧ-інфекцією. Обстежувана група жінок (n=60) була віком 28,1±5,9 року. В контрольну групу ввійшли 20 здорових жінок ідентичних за віком та вихідними параметрами. Паралельно проведено обстеження та аналіз окремої вибірки даних дитячого контингенту, який складав групу з 40 новонароджених від матерів з ідентифікованою



TORCH-інфекцією. Контрольну групу їм склали практично здорові діти. Вік досліджуваних дітей становив $7,2 \pm 1,1$ дня.

Під час дослідження використано загально-клінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методики.

У обстежених хворих за допомогою імуноферментного аналізу визначено рівні антитіл класу IgM та IgG до інфекцій TORCH групи (краснухи, герпесу 1 та 2 типу, токсоплазми, цитомегаловірусу). Також проводили дослідження для визначення вірусів гепатитів В і С (при їх позитивних результатах пацієнтів виключали із даного дослідження).

Оцінку клінічної адаптації дітей при народженні проводили з використанням бальної системи шкали Апгар.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Проведено аналіз даних матерів з ідентифікованою TORCH-інфекцією.

Дослідження соматичного стану здоров'я матерів показало, що характерною ознакою у більшості обстежених жінок була наявність анемії, ГРЗ, захворювання ШКТ. Також часто діагностувалися диспепсичний та астеновегетативний синдроми (рис. 1).

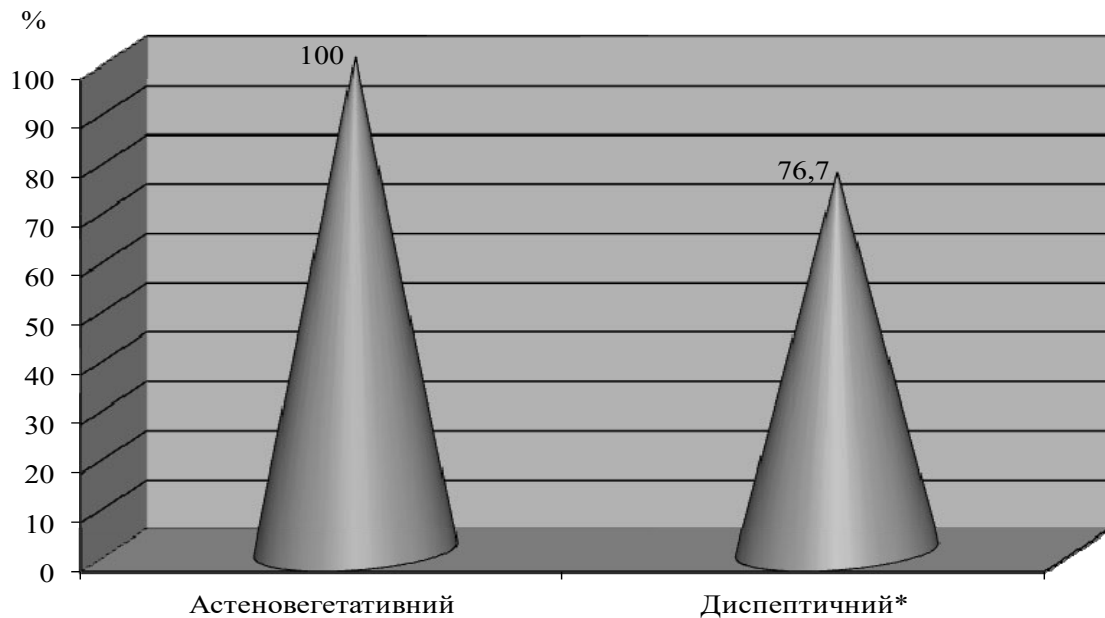


Рис. 1. Частота виявлення клінічних синдромів у обстежених хворих.

За даними обстеження та графічного зображення на діаграмах рисунка 1 спостерігається наявність у пацієнтів астеновегетативного синдрому (100%), диспепсичного (76,7%).

У переважної кількості матерів (66,0%), вагітність була другою. З них мешканців села було 16 (40,07%), міста – 24 (60,0%). З вищою освітою та працювали за спеціальністю – 22 (55,0%), домогосподарки – 10 (22,00%), некваліфіковані працівники – 8 (13,0%).

За даними репродуктивного анамнезу в 14 (35,0%) жінок мали місце порушення функціонування репродуктивної систе-

ми: хронічні запальні захворювання статеві системи, дисфункція яєчників, штучне переривання вагітності, викидні, полікістоз. Патологічний перебіг вагітності мав місце у 39 (69,64%) випадків. Ідентифіковані ускладнення вагітності у досліджуваних жінок: токсикоз – 17 (30,36%), загроза переривання вагітності – 29 (51,79%), нефропатія – 7 (12,50%), ХФПН – 7 (12,50%) жінок. Ускладнень перебігу післяпологового періоду у пацієнток досліджуваної групи не спостерігалось. Дані імунологічного дослідження матерів представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика імунологічних змін у матерів (n=80)

Показник	Досліджуваний контингент	
	Контрольна група (n=20)	Матері з ідентифікованою TORCH-інфекцією (n=60)
Антитіла Ig M до токсоплазми (Од/мл)	0,50±0,09	0,72±0,04*
Антитіла Ig G до токсоплазми (Од/мл)	0,85±0,12	55,7±2,26**
Антитіла Ig M до цитомегаловірусу (Од/мл)	0,44±0,07	0,58±0,12
Антитіла Ig G до цитомегаловірусу (Од/мл)	0,35±0,07	4,7±0,23**
Антитіла Ig M до вірусу простого герпесу, тип 1 (Од/мл)	0,66±0,04	0,71±0,08
Антитіла Ig G до вірусу простого герпесу, тип 1 (Од/мл)	0,45±0,05	3,31±0,18**
Антитіла Ig M до вірусу простого герпесу, тип 2 (Од/мл)	0,51±0,06	0,62±0,11
Антитіла Ig G до вірусу простого герпесу, тип 2 (Од/мл)	0,60±0,04	5,4±0,12**

Підвищення IgM з паралельно значним підвищенням IgG, що перевищують референтні значення тест-систем порівняно з контрольною групою підтверджує інфікування матерів відповідними інфекційними агентами. Антитіла IgM зазвичай виявляються у пацієнтів з первинним недавнім інфікуванням, можуть спостерігатися також у осіб з вторинним інфікуванням або реактивацією інфекції. Ризик захворювання у дитини вищий при первинному інфікуванні матері, ніж при реактивованому інфікуванні.

Хоча антитіла IgM до *Toxoplasma gondii* з'являються в крові в гострий період інфекції (на першому тижні захворювання), досягаючи піку до 2–3 тижнів захворювання, також можуть зберігати можливість персистувати в організмі в низьких титрах до 2 років. Рецидив захворювання при хронічній чи латентній інфекції, як правило, не дає значного підвищення титру IgM, а відразу супроводжується збільшенням титру IgG.

Цитомегаловірусні специфічні антитіла IgM мають високий рівень хибнопозитивних результатів, проте низька авідність IgG є чутливим і специфічним маркером первинної інфекції.

Наявність антитіл класу IgG до вірусу простого герпесу (ВПГ) типів 1 або 2 вказує на попередній контакт і не обов'язково вка-

зує на те, що ВПГ є збудником гострого захворювання.

Слід зауважити, що специфічні IgG часто персистують в інфікованих пацієнтів і не інформують про термін інфікування або про гостроту процесу. Крім того, в дітей перших місяців життя можуть циркулювати материнські антитіла цього класу, що були отримані трансплацентарно та з грудним молоком. Наявність специфічних IgM у новонародженого більш переконливо свідчить про вроджену інфекцію тому, що вони не можуть проходити через плацентарний бар'єр.

Всі новонароджені, залучені до програми дослідження, народилися за фізіологічного терміну гестації у матерів – від 38 до 41 тижня. У наступній вибірці немовлят, народжених від TORCH-інфікованих матерів, спостерігали дихальні розлади різного ступеня важкості (n=30 - 75%), респіраторний дистрес синдром (n=18 - 45%), гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (n=16 - 40%), вроджена пневмонія (n=5 - 12,5%), некротичний ентероколіт (n=3 - 7,5%). За даними нейросонограми було ідентифіковано внутрішньо шлуночкові крововиливи головного мозку, 1–4 ступенів (1 ст. - n=6; 15%; 2 ст. - n=3; 7,5%; 3 ст. - n=2; 5%; 4 ст. - n=1; 2,5%).

Результати оцінки за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині представлені в таблиці 2.



Таблиця 2

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині

Показники	Діти з ВУІ (n=40)	Контрольна група (n=20)
Апгар на першій хвилині M±m	5,69±0,27*	8,31±0,1
Апгар на п'ятій хвилині M±m	6,63±0,21*	9,42±0,1

* - вірогідна відмінність порівняно з контролем, $p < 0,001$.

У дітей із ВУІ спостерігалися достовірно нижчі оцінки за шкалою Апгар порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,001$).

Параметри фізичного розвитку досліджуваного контингенту дітей після народження представлено в таблиці 3.

Таблиця 3

Антропометричні показники новонароджених

Показники (M±m)	Діти з ВУІ (n=40)	Контрольна група (n=20)
Вага, г	2810,43±869,14*	3064,32±91,12
Довжина тіла, см	49,18±0,32	50,12±0,31
Окружність голови, см	32,96±0,21	33,27±0,29
Окружність грудної клітки, см	31,09±0,22	32,17±0,36

Невідповідність нормі антропометричних показників у дітей із ВУІ та відсутність у них мальформацій може свідчити про інфікування плода в більш пізні терміни вагітності,

коли вже сформовані основні органи і системи.

Результати біохімічного обстеження немовлят подано в таблиці 4.

Таблиця 4

Оцінка біохімічних показників крові дітей

Показник	Діти з ВУІ (n=40)	Контрольна група (n=20)	Достовірність відмінностей
1	2	4	5
Загальний білок, г/л	48,07±7,39	60,99±5,19	$p_1 < 0,001$;
Сечовина, ммоль/л	8,07±3,02	3,59±0,59	$p_1 < 0,001$;
Глюкоза, ммоль/л	4,28±1,27	4,10±1,02	$p_1 = 0,51$;
АСТ, мкмоль/л	48,04±18,82	10,22±3,17	$p_1 < 0,001$;
АЛТ, мкмоль/л	38,98±28,94	10,49±3,63	$p_1 < 0,001$;
Лужна фосфатаза, Од/л	162,96±54,72	88,99±20,95	$p_1 < 0,001$;
Креатинфос-фокіназа, Од/л	152,18±58,55	108,95±9,51	$p_1 < 0,001$;
СРБ, мг/л	9,91±7,60	2,70±1,19	$p_1 < 0,001$;

Примітки: p – вірогідність відмінності між параметрами 1 та 2 груп; p_1 – вірогідність відмінності між параметрами 1 та контрольної груп; p_2 – вірогідність відмінності між параметрами 2 та контрольної груп.



Нижчі показники загального білка, вищі показники лужної фосфатази порівняно з контрольною групою (високі показники характерні для цитомегалії) та підвищення СРБ у дітей із ВУІ можуть свідчити про включення в патологічний процес печінки, що може посилити обмінні порушення та призвести до зриву адаптаційних можливостей новонароджених у постнатальних умовах.

Висновки

Інфекції плода не завжди призводять до невиношування.

У жінок із серологічно підтвердженим інфікуванням, незважаючи на відсутність специфічної клінічної картини, можна було чітко

виділити два синдроми: диспепсичний та астеновегетативний.

Реєстрація низьких антропометричних показників при народженні свідчить про порушення трофічних та обмінних функцій, спричинених інфекційними агентами в плаценті й організмі плода. Крім того, у більшості немовлят з ВУІ спостерігалася неспецифічність клінічної симптоматики, реєструвалися прояви порушення адаптивних механізмів, що сприяли розвитку певних патологічних станів: дихальних розладів різного ступеня важкості, гіпоксично-ішемічному ураженні ЦНС, некротичному ентероколіту, крововиливів у головний мозок. Такі порушення будуть мати негативний вплив на постнатальний розвиток дитини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chudnovets A, Liu J, Narasimhan H, Liu Y, Burd I. Role of inflammation in virus pathogenesis during pregnancy. *J Virol.* 2020 Dec 22;95(2):e01381-19. doi: 10.1128/JVI.01381-19.
2. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Prevalence of early-onset neonatal infection among newborns of mothers with bacterial infection or colonization: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 7;15:118. doi: 10.1186/s12879-015-0813-3.
3. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021 Oct 1;1867(10):166198. doi: 10.1016/j.bbadis.2021.166198.
4. Lee MY, Kim MH, Lee WI, Kang SY, Jeon YL. Prevalence and antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in pregnant women. *Yonsei Med J.* 2016 Sep;57(5):1271-5. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1271.
5. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr.* 2011 Jan;78(1):88-95. doi: 10.1007/s12098-010-0254-3.
6. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Jun;27(3):251-7. doi: 10.1097/QCO.000000000000066.
7. Williams EJ, Embleton ND, Clark JE, Bythell M, Ward Platt MP, Berrington JE. Viral infections: contributions to late fetal death, stillbirth, and infant death. *J Pediatr.* 2013 Aug;163(2):424-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.004.
8. James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection: epidemiology and treatment. *Clin Perinatol.* 2015 Mar;42(1):47-59, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.005.
9. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016 Jan-Feb;22(1):116-33. doi: 10.1093/humupd/dmv041.
10. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction.* 2013 Oct 1;146(5):R151-62. doi: 10.1530/REP-13-0232.
11. Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014 Jun;27(3):251-7. doi: 10.1097/QCO.000000000000066.

Отримано 16.12.2022 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx).

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. Таблиці повинні мати заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). Рисунки повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (аббревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.

2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали і методи, результати досліджень, висновки, список літератури, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами) Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

Список літератури, наведений мовою оригіналу відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності у ньому англійських джерел.

REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури.

Для опису в переліку літератури статей із україномовних і російськомовних журналів потрібно у REFERENCES дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко С.М. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг / С.М. Ілляшенко, Ю.С. Шипуліна // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2012. – №1. – С. 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Komunikatsiina efektyvnist web- tekhnolohii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations, 1, 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided. If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing - 1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file. The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls). The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. Tables must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), drawings - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to drawings (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes). All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, drawings and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini views - 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages). A separate file is required to provide information about the authors in two languages (in Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail. The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript. After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board. If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version! After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail. The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, references.

Summary and keywords (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References must be given in the original language in accordance with the requirements of the Vancouver style, regardless of the availability of English-language sources.

References must be submitted in a completely separate block, repeating the list of literature.

In order to describe articles from Ukrainian and Russian-language journals, References should follow the following structure of bibliographic references:

- the name of the authors (transliteration);
- the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
- source name (transliteration) and translation of the source name into English [];
- source data with English notation or only digital (the latter - depending on the used standard of the description).

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (magazines, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English]. Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Ilyashenko SM Communication efficiency of web-technologies in the marketing of scientific and educational services / SM Ilyashenko, Yu.S. Shipulina // Marketing and management of innovations. - 2012. - No. 1. - P. 69-78.

Ilyashenko, S.M., & Shypulina, Yu.S. (2012). Communicating Effectiveness of Web-based Technology and the Marketplace of Naukovo-osvitnikh posluh [Communication Efficiency of WEB-technologies in the marketing of research and educational services]. *Marketing i menedzhment innovatsii - Marketing and Management of Innovations*, 1, 69-78 [in Ukrainian].

On the site <http://ukrlit.org/transliteratsiia> you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.