

# УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

ISSN 1562-1146

ЗАСНОВАНИЙ У 1997 РОЦІ

№ **1-2** **147**  
2022 **148**

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

- Лікування хронічної хвороби нирок: дапагліфлозин в дослідженні DAPA-CKD
- Механізми виникнення нейропатичного болю при розсіяному склерозі
- Безпека фармакотерапії афективних розладів: нові можливості
- «Західна» дієта і розвиток атеросклерозу

## ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

- Набута гемофілія А: ключові принципи діагностики та менеджменту

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Топічні назальні кортикостероїди в лікуванні медикаментозного риніту
- Застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи
- Корекція стресасоційованих розладів у студентів закладів вищої освіти з психотравмуючими подіями в анамнезі
- Особливості нейропсихологічних показників у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки
- Ранолозин у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням
- Мітохондріальна дисфункція у загальному континумі неінфекційних захворювань
- Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак
- Імуномодуюча і кардіометаболічна терапія у корекції ризику розвитку госпітальних ускладнень при гострому інфаркті міокарда
- Стоматологічний супровід хворих з високим та дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань у питаннях гігієнічного догляду за порожниною рота

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС  
Науково-медичний інформ-портал Незалежної України

**ЖИТТЯ. ЗДОРОВ'Я. ВІЛЬНА УКРАЇНА  
ЦІНУЄМО. ЗБЕРІГАЄМО. ЗАХИЩАЄМО**



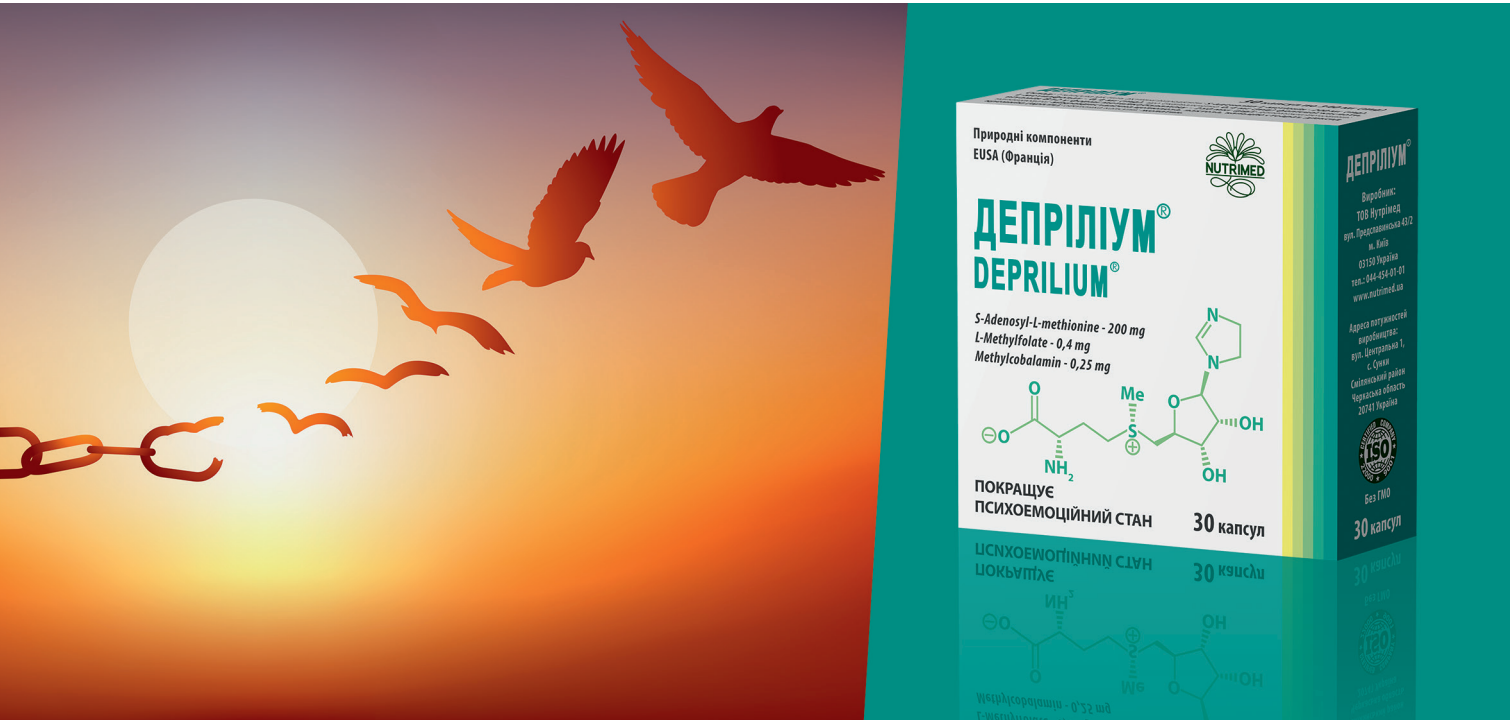
**Слава Україні!  
Героям слава!**



Підтримуємо  
українську медицину  
інформаційно

# ДЕПРІЛІУМ®

## ПРИРОДНЕ ПОКРАЩАННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ



- СПРИЯЄ ПОМІРНИЙ АНТИДЕПРЕСИВНІЙ ТА ТИМОСТАБІЛІЗУЮЧІЙ ДІЇ
- СТИМУЛЮЄ БІОСИНТЕЗ НЕЙРОМЕДІАТОРІВ
- ВОЛОДІЄ ВИСОКИМ ПРОФІЛЕМ БЕЗПЕКИ

**Склад:** 1 капсула містить: активні інгредієнти: **S-аденозил-L-метіонін – 200 мг (mg)**, **L-метилфолат – 0,4 мг (mg)**, що еквівалентно **0,4 мг (mg)** фолієвої кислоти, вітамін B12 у формі метилкобаламіну – **250 мкг (µg)**.

**ДЕПРІЛІУМ®** рекомендований як додаткове джерело амінокислот та вітамінів для нормалізації функціонування нервової системи при пригніченому психоемоційному стані, апатії, зниженій концентрації уваги та працездатності, пов'язаними з порушенням обміну центральних нейромедіаторів (серотоніну, норадреналіну тощо).

**ВИГОТОВЛЕНО З ПРИРОДНИХ КОМПОНЕНТІВ (EUSA, ФРАНЦІЯ)**

**ВІДПОВІДНО ДО МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ ISO/НАССР**

ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна  
Тел. (044) 454-01-01 ■ [INFO@NUTRIMED.UA](mailto:info@nutrimed.ua) ■ [WWW.NUTRIMED.UA](http://www.nutrimed.ua)



Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.  
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2.-18-2/28713 від 22.12.2020 р.



ФІТОФАРМАЦЕВТИЧНА  
КОМПАНІЯ

# УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний загальномедичний журнал

**Ukrainian Medical Journal**  
Scientific and practical journal

1562-1146 (Print)  
1680-3051 (Online)

**Засновник і видавець**  
ТОВ «МОРІОН»

Свідцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

**Співзасновник**  
Національний університет  
охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика

Виходить 6 разів на рік  
Заснований у жовтні 1997 р.

**№ 1–2 (147–148) 2022**

**Затверджено**

Вченою радою Національного університету  
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
Протокол № 3 від 20.04.2022 р.

**Редакційна колегія:**

Зозуля Іван Савович (Україна)  
Березін Олександр Євгенійович (Україна)  
Валіпур Аршанг (Австрія)  
Гіббс Тревор (Великобританія)  
Губергріц Наталя Борисівна (Україна)  
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)  
Логановський Костянтин Миколайович (Україна)  
Фльор-Генрі П'єр (Канада)

**Редакційна рада:**

Губенко Віталій Павлович (Україна)  
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)  
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)  
Корнацький Василь Михайлович (Україна)  
Морозова Ольга Григорівна (Україна)  
Негрич Тетяна Іванівна (Україна)  
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)  
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)  
Слонетський Борис Іванович (Україна)  
Соколова Лариса Іванівна (Україна)

**Завідуюча редакцією**

Хоморецька Івета Борисівна

**Editorial board:**

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)  
Berezin Alexander E. (Ukraine)  
Valipour Arshang (Austria)  
Gibbs Trevor (Great Britain)  
Gubergrits Natalya B. (Ukraine)  
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)  
Loganovsky Konstantin N. (Ukraine)  
Flor-Henry Pierre (Canada)

**Editorial council:**

Gubenko Vitaly P. (Ukraine)  
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)  
Kozolkin Olexander A. (Ukraine)  
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)  
Morozova Olga G. (Ukraine)  
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)  
Nicolaidis Andrew N. (Cyprus)  
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)  
Slonetsky Boris I. (Ukraine)  
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

**Executive editor**

Khomoretskaya Ivetta B.

Київ • МОРІОН • 2022

## ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Нова ера лікування хронічної хвороби нирок: дапагліфозин у дослідженні DAPA-CKD.....	3
Механізми виникнення та хронізації нейропатичного болю при розсіяному склерозі в клінічних та експериментальних умовах О.О. Нефьодов, О.І. Кальбус .....	7
Проблема безпеки фармакотерапії афективних розладів: нові можливості С.Г. Бурчинський .....	12
Вплив «західної» дієти на розвиток атеросклерозу І.О. Мельничук, М.Л. Шараєва, В.Н. Крамарьова, В.Г. Лизогуб .....	16
Менеджмент пацієнта з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок О.М. Волошин, О.В. Суздальченко, В.О. Губка, С.М. Мачуський, В.Д. Павліченко, О.Г. Попова, С.Т. Расул-заде .....	22
Диференційований підхід у виборі методу артропластики при медіальному гонартрозі (огляд літератури) П.М. Жук, А.М. Шаммо, В.О. Мовчанюк.....	29
Позиція Національної організації головного болю (National Headache Foundation) щодо лікування мігрені Т.С. Марусіч, Ю.О. Солодовнікова.....	33

## ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Набута гемофілія А: ключові принципи діагностики та менеджменту І.Р. Гартовська, І.П. Єрмолицька.....	36
--	----

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Топічні назальні кортикостероїди в комплексному лікуванні медикаментозного риніту О.Ю. Меркулов.....	40
Мікробіоценоз кишечника у дітей з діарейними розладами, які мешкають в умовах промислового регіону Н.О. Серих, О.А. Ракша-Слюсарєва, О.А. Слюсарєв, С.С. Боєва, П.Г. Коваленко, Д.В. Яковенко.....	42
Стан управління ризиками при наданні стоматологічної допомоги А.Г. Круть.....	45
Обґрунтування застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи О.О. Біляєва, О.І. Осадча, Є.Є. Крижевський, А.Р. Бітінш .....	49
Комплексна корекція стресасоційованих розладів у студентів закладів вищої освіти з психотравмуючими подіями в анамнезі А.І. Шарун.....	54
Стан нюхової функції та її вплив на якість життя пацієнтів залежно від порушення прохідності носових ходів В.О. Шкорботун, М.О. Овсієнко .....	58
Особливості нейропсихологічних показників у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загоєння та ремісії О.В. Демидас .....	61
Ефективність ранолазину у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням І.Л. Неміш .....	64
Мітохондріальна дисфункція у загальному континумі неінфекційних захворювань із позиції системної медицини. Частина I. Огляд літератури і результати теоретичного дослідження О.П. Мінцер, М.М. Потяженко, Г.В. Невоїт.....	67
Значення факторів ризику, пов'язаних з особливостями перебігу гонартрозу, у прогнозуванні віддалених результатів моноконділярного ендопротезування колінного суглоба М.М. Мацігура.....	75
Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів із політраумою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм А.В. Омельченко-Селюкова.....	78
Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії Л.А. Маммадов .....	81
Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак С.О. Макаров.....	83
Ефективність сучасної імунomodуючої і кардіометаболічної терапії у корекції ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда із реваскуляризацією міокарда: результати багатофакторного аналізу О.В. Шумаков, О.В. Довгань, О.М. Пархоменко, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк, С.П. Кушнір.....	86
Стоматологічний супровід хворих з високим та дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань у питаннях гігієнічного догляду за порожниною рота Н.Ю. Ємельянова.....	93
Оптимізація діагностики і лікування гострого холециститу та сучасні заходи профілактики інтраопераційних та післяопераційних ускладнень Ю.В. Павлович, В.В. Крижевський, О.О. Біляєва.....	97
Порівняльні результати ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз із застосуванням та без застосування джгута Т.І. Осадчук, А.В. Калашніков, О.В. Хиць .....	101
Вплив COVID-19 на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених О.М. Кетова.....	104

FOR A MEDICAL PRACTITIONER

A new era in the treatment of chronic kidney disease: dapagliflozin in the DAPA-CKD study ..... 3  
 Mechanisms of occurrence and chronicity of neuropathic pain in multiple sclerosis in clinical and experimental conditions  
 O.O. Nefedov, O.I. Kalbus ..... 7  
 The problem of safety of pharmacotherapy of affective disorders: new opportunities  
 S.G. Burchinsky ..... 12  
 The influence of the Western diet on the development of atherosclerosis  
 I.O. Melnychuk, M.L. Sharayeva, V.N. Kramarova, V.G. Lizogub ..... 16  
 Management of a patient with chronic venous insufficiency  
 O.M. Voloshyn, O.V. Suzdalenko, V.O. Gubka, S.M. Machuskiy, V.D. Pavlychenko, O.G. Popova, S.T. Rasul-zade ..... 22  
 Differentiated approach in the choice of arthroplasty in medial knee osteoarthritis (literature review)  
 P.M. Zhuk, A.M. Shammo, V.O. Movchaniuk ..... 29  
 The position of the National Headache Organization on the treatment of migraine  
 T.S. Marusich, Yu.O. Solodovnikova ..... 33

CASE REPORT IN CLINICAL PRACTICE

Acquired hemophilia A: key principles of diagnosis and management  
 I.R. Hartovska, I.P. Yermolytska ..... 36

RESEARCH ARTICLE

Topical nasal corticosteroids in the complex treatment of drug rhinitis  
 O.Yu. Merkulov ..... 40  
 Intestinal microbiocenosis in children with diarrheal disorders living in the industrial region  
 N.A. Sierykh, O.A. Raksha-Sliusareva, O.A. Sliusarev, S.S. Boieva, P.G. Kovalenko, D.V. Yakovenko ..... 42  
 The state of risk management in dental care  
 A.G. Krut ..... 45  
 Substantiation of the use of antioxidant therapy in the complex conservative treatment of diabetic foot syndrome  
 O.O. Bilyayeva, O.I. Osadchaya, Ye.Ye. Kryzhevskiy, A.R. Bitinsh ..... 49  
 Complex correction of stress-related disorders in students of higher education with a history of traumatic events  
 A.I. Sharun ..... 54  
 The condition of olfactory function and its impact on the quality of life in patients depending on the disorder of the nasal passages' patency  
 V.O. Shkorbotun, M.O. Ovsiienko ..... 58  
 Distinctive neuropsychological indicators in patients suffering from peptic ulcer in the acute phase and in remission  
 O.V. Demydas ..... 61  
 Efficacy of ranolazine in complex treatment of chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and obese patients  
 I.L. Nemish ..... 64  
 Mitochondrial dysfunction in the general continuum of noncommunicable diseases from the position of systemic medicine. Part I. Literature review and results of theoretical research  
 O.P. Mintser, M.M. Potiazhenko, G.V. Nevoit ..... 67  
 Significance of risk factors related to the features of knee osteoarthritis in forecasting longterm results of unicompartmental knee replacement  
 M.M. Matsipura ..... 75  
 Generation of reactive oxygen species in erythrocytes in patients with polytrauma and alcohol withdrawal complicated by alcoholic delirium  
 A.V. Omelchenko-Seliukova ..... 78  
 Efficacy of adipose tissue-derived stem cells in stage II of knee osteoarthritis  
 L.A. Mammadov ..... 81  
 Neuroimmunological features in patients with systemic lupus erythematosus  
 S.O. Makarov ..... 83  
 The effectiveness of modern immunomodulatory and cardiometabolic therapy in correction the risk of hospital complications in patients with acute myocardial infarction with myocardial revascularization: the results of multifactorial analysis  
 O.V. Shumakov, O.V. Dovgan, O.M. Parkhomenko, T.V. Talaeva, I.V. Tretyak, S.P. Kushnir ..... 86  
 Dental support of patients with high and very high risk of cardiovascular diseases in matters of hygienic care of the oral cavity  
 N.Yu. Emelyanova ..... 93  
 Optimization of diagnosis and treatment of acute cholecystitis and modern measures for prevention of intraoperative and postoperative complications  
 Yu.V. Pavlovych, V.V. Kryzhevsky, O.O. Bilyaeva ..... 97  
 Comparative results of knee arthroplasty in patients with gonarthrosis with and without the use of a tourniquet  
 T.I. Osadchuk, A.V. Kalashnikov, O.V. Hits ..... 101  
 Influence of COVID-19 on pregnancy, childbirth, postpartum and newborn  
 E.M. Ketova ..... 104

УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ № 24877-14817 ПР  
 від 07.05.2021 р.

Атестовано

Атестаційною колегією  
 Міністерства освіти і науки України

Згідно з наказом Міністерства освіти і науки України  
 від 17.03.2020 р. № 409 журнал включено до Переліку  
 наукових фахових видань України (категорія «Б»)

Адреса редакції та видавця:

02140, Київ-140,  
 просп. М. Бажана, 10А  
 Тел./факс: (044) 585-97-10  
 (багатоканальний)

Поштова адреса:

01001, Київ-1, а/с «В»-82, ТОВ «МОРІОН»

E-mail: PUBLIC@MORION.UA

Internet: www.umj.com.ua

Підписано до друку 29.04.2022 р.

Формат 60x84 1/8.

Папір крейд. матовий.

Ум. друк. арк. 12,09.

Обл.-вид. арк. 17,32.

Загальний наклад 30 000 прим.

Зам. № 13.

Видруковано у ТОВ «ОКСІ ПРИНТ»

Адреса: 08072, Київська обл.,

Макарівський р-н, с. Бишів,

вул. Київська, 1В

Передплатити

«УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС»

можна в будь-якому поштовому відділенні.

Передплатний індекс — 48348.

**Цілковите або часткове розмноження в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції.**

**Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.**

**Знаком □ помічено матеріали, що публікуються на правах реклами.**

© ТОВ «МОРІОН», 2022

INDEX COPERNICUS Crossref  
 INTERNATIONAL  
 ULRICHSWEB® GLOBAL SERIALS DIRECTORY DRJI  
 Hinarі Google Академія  
 Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського  
 WorldCat® OPEN ACCESS

# Нова ера лікування хронічної хвороби нирок: дапагліфозин у дослідженні DAPA-CKD

**Анотація.** Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) мають високий ризик несприятливих наслідків з боку нирок і серцево-судинної системи. У статті наведено огляд основних результатів при застосуванні дапагліфозину 10 мг у пацієнтів із ХХН за даними рандомізованого подвійного сліпого паралельного групового плацебо-контрольованого дослідження DAPA-CKD. **Об'єкт і методи дослідження.** 4304 учасників з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) 25–75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та співвідношенням альбумін/креатинін у сечі 200–5000 мг/г рандомізовано для прийому дапагліфозину (10 мг 1 раз на добу) або плацебо на фоні стандартної терапії. Первинною кінцевою точкою було стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальна стадія ХХН або смерть з приводу ниркових або серцево-судинних причин. **Результати.** У рамках дослідження DAPA-CKD продемонстровано, що дапагліфозин на додаток до стандартної терапії знижує відносний ризик погіршення функції нирок, розвитку термінальної стадії ниркової недостатності та смерті від серцевих та ниркових захворювань (комбінована первинна кінцева точка) порівняно з плацебо у пацієнтів із ХХН на 39% (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72;  $p < 0,001$ ). Дослідження показало, що для запобігання одній події (стійке зниження рШКФ  $\geq 50\%$ , термінальна стадія ХХН, смерть з приводу ниркових або серцево-судинних причин) потрібно пролікувати дапагліфозином 19 пацієнтів (NNT=19). Дапагліфозин також продемонстрував зниження відносного ризику смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 29% (95% ДІ 0,55–0,92;  $p=0,009$ ), на відміну від групи плацебо, та зниження відносного ризику смерті від усіх причин на 31% (95% ДІ 0,53–0,88;  $p=0,004$ ). Ефекти дапагліфозину були подібними у учасників із ЦД 2-го типу та без нього. Профіль безпеки дапагліфозину в дослідженні DAPA-CKD відповідав вже встановленому профілю безпеки. **Висновок.** У пацієнтів із ХХН, незалежно від глікемічного статусу, ризик тривалого зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальної стадії ХХН або смерті з приводу ниркових або серцево-судинних причин значно нижчий при застосуванні дапагліфозину, ніж плацебо.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, дапагліфозин, DAPA-CKD.

## Вступ

За оцінками, хронічну хворобу нирок (ХХН) діагностовано у близько 700 млн осіб в усьому світі [1]. ХХН пов'язана зі зниженням якості та зменшенням тривалості життя пацієнтів. Незважаючи на широку доступність лабораторних досліджень для виявлення пацієнтів із порушенням функції нирок, на сьогодні проведено невелику кількість досліджень щодо захворювань нирок порівняно з іншими поширеними захворюваннями [2]. Донедавна єдиними класами лікарських засобів, які сповільнювали зниження ниркової функції, були інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), однак більшість доказів отримані у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [3–6].

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) знижують рівень глікозильованого гемоглобіну та чинять сприятливий вплив на ниркову та серцево-судинну функцію у великих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу [7–9]. Так, результати дослідження CREDENCE продемонстрували, що тривале застосування канагліфозину забезпечило захист нирок і серцево-судинної системи у пацієнтів із ЦД 2-го типу з ХХН [10]. Хоча основні механізми впливу на функцію нирок зрозумілі не повністю, переваги іНЗКТГ-2, здається, не залежать від їх ефектів щодо зниження рівня глюкози в крові та можуть бути опосередковані натрійурезом та індукованим глюкозою осмотичним діурезом, що зумовлює зниження внутрішньоклубочкового тиску [11–13]. Цей позитивний гемодинамічний ефект може також сприяти збереженню функції нирок в осіб із захворюваннями нирок, викликаними іншими причинами, ніж ЦД 2-го типу.

Нижче представлені результати дослідження DAPA-CKD: «Дапагліфозин і запобігання несприятливим результатам при хронічній хворобі нирок» («The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease trial» — DAPA-CKD)\*, в якому оцінювали довготривалу ефективність та безпеку іНЗКТГ-2 дапагліфозину 10 мг у пацієнтів із ХХН та ЦД 2-го типу або без нього.

## Об'єкт і методи дослідження

### Дизайн

DAPA-CKD являє собою рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багатокентрове клінічне дослідження, яке проводили у 386 центрах у 21 країні в період 02.02.2017–12.06.2020 рр.

\**За mamepianam: Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al., for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N. Engl. J. Med., 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816*

Дані щодо дизайну дослідження та базових характеристик учасників опубліковані раніше [14, 15]. Протокол випробування затверджений центральним або місцевим комітетом з етики у кожному місці його проведення. Усі учасники надали письмову інформовану згоду перед початком будь-якої процедури, пов'язаної з дослідженням. За безпекою учасників наглядав незалежний комітет з моніторингу даних.

### Учасники

У дослідженні взяли участь дорослі особи з ЦД 2-го типу або без нього з рШКФ 25–75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та співвідношенням альбумін/креатинін у сечі 200–5000 мг/г. Усі учасники повинні були отримувати іАПФ або БРА протягом щонайменше 4 тиж до скринінгу. Однак учасники з документально підтвердженою нездатністю приймати іАПФ або БРА були допущені до участі у дослідженні.

Основними критеріями виключення з дослідження були підтверджений діагноз ЦД 1-го типу, полікістозу нирок, вовчакового нефриту або васкуліту, асоційованого з антинейтрофілії цитоплазматичними антитілами. Учасники, які отримували цитотоксичну або імуносупресивну терапію з приводу первинного або вторинного захворювання нирок протягом 6 міс до включення в дослідження або мали трансплантацію органів (включаючи трансплантацію нирки), також були виключені з дослідження.

### Процедура дослідження

Учасники були випадковим чином розподілені в групи на прийом дапагліфозину (10 мг 1 раз на добу) на додаток до стандартної терапії або плацебо плюс стандартна терапія. Рандомізація була стратифікована відповідно до діагнозу ЦД 2-го типу (так чи ні) та співвідношення альбумін/креатинін в сечі ( $\leq 1000$  або  $>1000$  мг/г). Рандомізацію моніторували таким чином, щоб мінімум 30% учасників були набрані або в групу з ЦД 2-го типу, або без ЦД.

Набір учасників із рШКФ 60–75 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> було припинено 27.11.2017 р., щоб переконатися, що не більше 10% учасників дослідження мали 2-гу стадію ХХН.

Після рандомізації пацієнтів спостерігали в центрах через 2 тиж, 2; 4 та 8 міс, а потім з інтервалом у 4 міс. Під час кожного відвідування реєстрували життєво важливі ознаки, відправляли зразки крові та сечі для лабораторного дослідження, а також збирали інформацію про потенційні результати дослідження, побічні явища, супутню терапію та дотримання режиму випробування. У разі вагітності або діабетичного кетоацидозу застосування дапагліфозину або плацебо слід було припинити.

Таблиця 1 Базові демографічні та клінічні характеристики учасників

Показник	Дапагліфозин (n=2152)	Плацебо (n=2152)
Вік, роки	61,8±12,1	61,9±12,1
Жіноча стать, n (%)	709 (32,9)	716 (33,3)
Раса, n (%)		
• європеїдна	1124 (52,2)	1166 (54,2)
• негроїдна	104 (4,8)	87 (4,0)
• монголоїдна	749 (34,8)	718 (33,4)
• інша	175 (8,1)	181 (8,4)
Маса тіла, кг	81,5±20,1	82,0±20,9
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	29,4±6,0	29,6±6,3
Курці, n (%)	283 (13,2)	301 (14,0)
Артеріальний тиск, мм рт. ст.		
• систолічний	136,7±17,5	137,4±17,3
• діастолічний	77,5±10,7	77,5±10,3
рШКФ		
• середня, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	43,2±12,3	43,0±12,4
Розподіл, n (%)		
≥60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	234 (10,9)	220 (10,2)
45–60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	646 (30,0)	682 (31,7)
30–45 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	979 (45,5)	919 (42,7)
<30 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	293 (13,6)	331 (15,4)
Гемоглобін, г/л	128,6±18,1	127,9±18,0
Калій у сироватці крові, мг-екв/л	4,6±0,5	4,6±0,6
Співвідношення альбумін/креатинін у сечі, мг/г		
• медіана (інтерквартильний інтервал)	965 (472–1903)	934 (482–1868)
• >1000, n (%)	1048 (48,7)	1031 (47,9)
ЦД 2-го типу, n (%)	1455 (67,6)	1451 (67,4)
Серцево-судинні захворювання*, n (%)	813 (37,8)	797 (37,0)
Серцева недостатність, n (%)	235 (10,9)	233 (10,8)
Попереднє лікування, n (%)		
• іАПФ	673 (31,3)	681 (31,6)
• БРА	1444 (67,1)	1426 (66,3)
• діуретики	928 (43,1)	954 (44,3)
• статини	1395 (64,8)	1399 (65,0)

\*Захворювання периферичних артерій, стенокардія, інфаркт міокарда, черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування, серцева недостатність, клапанна хвороба серця, аневризма черевної аорти, фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, ішемічний інсульт, транзиторна ішемічна атака, геморагічний інсульт, стеноз сонної артерії, встановлення кардіостимулятора, судинний стент, стеноз коронарної артерії, шлуночкова аритмія, імплантований кардіовертер-дефібрилятор, некоронарна ревазуляризація або хірургічна ампутація.

**Критерії оцінки**

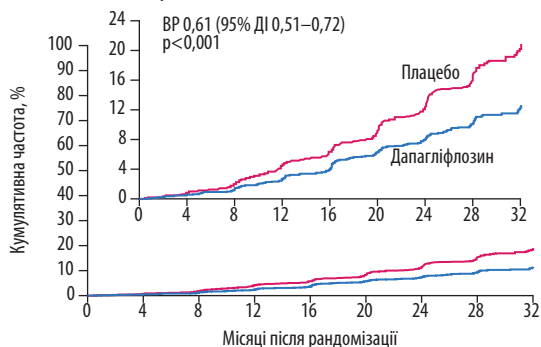
Первинною комбінованою кінцевою точкою, оціненою за допомогою аналізу часу до настання події (time-to-event analysis), був перший випадок будь-якого з наступних компонентів: зниження рШКФ принаймні на 50% (підтверджене другим вимірюванням сироваткового креатиніну через ≥28 днів), початок термінальної стадії захворювання нирок (що визначали як підтримувальний діаліз протягом ≥28 днів), трансплантація нирки або рШКФ <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (підтверджена другим вимірюванням через ≥28 днів) або смерть з приводу ниркових або серцево-судинних причин.

Вторинними кінцевими точками (які також оцінювали за допомогою аналізу часу до настання події) були в ієрархічному порядку: комбінований нирковий результат (стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальна стадія захворювання нирок або смерть з приводу ниркових причин), комбінований серцево-судинний результат (госпіталізація з приводу серцевої недостатності або смерть з приводу серцево-судинних причин) та смерть від усіх причин.

У ході дослідження проаналізовані дані про небажані явища, які включали серйозні побічні явища, побічні явища, що призвели до припинення прийому дапагліфозину або плацебо, а та-

Рисунок 1 Первинні та вторинні кінцеві точки

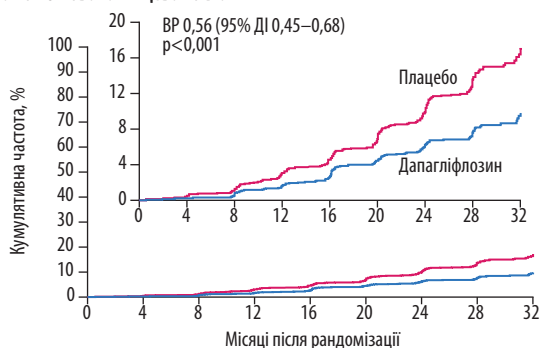
**А Первинна комбінована кінцева точка**



Кількість пацієнтів із ризиком настання результату

Плацебо	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Дапагліфозин	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

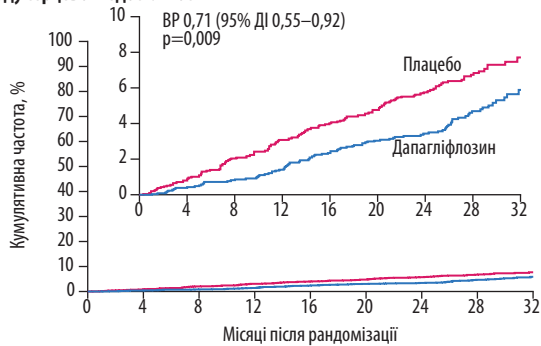
**Б Ниркова комбінована кінцева точка**



Кількість пацієнтів із ризиком настання результату

Плацебо	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Дапагліфозин	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

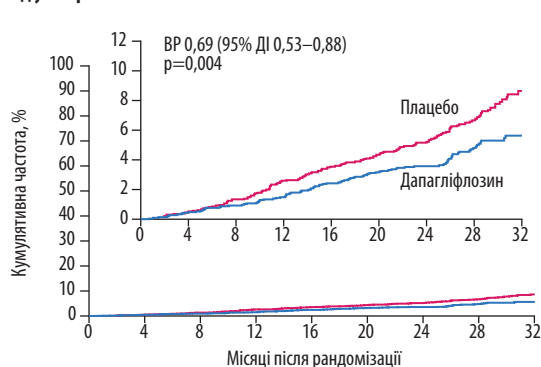
**В Смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація з приводу серцевої недостатності**



Кількість пацієнтів із ризиком настання результату

Плацебо	2152	2023	1989	1927	1853	1451	976	360	
Дапагліфозин	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

**Г Смерть від усіх причин**



Кількість пацієнтів із ризиком настання результату

Плацебо	2152	2035	2018	1993	1972	1902	1502	1009	379
Дапагліфозин	2152	2039	2029	2017	1998	1925	1531	1028	398

Таблиця 2 Первинні та вторинні кінцеві точки та побічні ефекти, що становлять інтерес

Результати	Дапагліфлозин		Плацебо		BP (95% ДІ)	p
	N/загальна кількість, n (%)	Подій/100 пацієнто-років	N/загальна кількість, n (%)	Подій/100 пацієнто-років		
<b>Первинні</b>						
Первинна комбінована кінцева точка	197/2152 (9,2)	4,6	312/2152 (14,5)	7,5	0,61 (0,51–0,72)	<0,001
• зменшення рШКФ на $\geq 50\%$	112/2152 (5,2)	2,6	201/2152 (9,3)	4,8	0,53 (0,42–0,67)	НЗ
• термінальна стадія ХХН	109/2152 (5,1)	2,5	161/2152 (7,5)	3,8	0,64 (0,50–0,82)	НЗ
• рШКФ $< 15$ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	84/2152 (3,9)	1,9	120/2152 (5,6)	2,8	0,67 (0,51–0,88)	НЗ
• тривалий діаліз	68/2152 (3,2)	1,5	99/2152 (4,6)	2,2	0,66 (0,48–0,90)	НЗ
• трансплантація нирки	3/2152 (0,1)	0,1	8/2152 (0,4)	0,2	–	НЗ
• смерть з ниркових причин	2/2152 (<0,1)	0	6/2152 (0,3)	0,1	–	НЗ
• смерть з серцево-судинних причин	65/2152 (3,0)	1,4	80/2152 (3,7)	1,7	0,81 (0,58–1,12)	НЗ
<b>Вторинні</b>						
Зменшення рШКФ на $\geq 50\%$ , термінальна стадія захворювання нирок або смерть з приводу ниркових причин	142/2152 (6,6)	3,3	243/2152 (11,3)	5,8	0,56 (0,45–0,68)	<0,001
Смерть з серцево-судинних причин або госпіталізація з приводу серцевої недостатності	100/2152 (4,6)	2,2	138/2152 (6,4)	3,0	0,71 (0,55–0,92)	0,009
Смерть від усіх причин	101/2152 (4,7)	2,2	146/2152 (6,8)	3,1	0,69 (0,53–0,88)	0,004
<b>Дані щодо безпеки</b>						
Припинення схеми лікування у зв'язку з небажаними явищами	118/2149 (5,5)	–	123/2149 (5,7)	–	–	0,79
Будь-яка серйозна побічна подія	633/2149 (29,5)	–	729/2149 (33,9)	–	–	0,002
Побічні явища, що можуть становити інтерес						
• ампутація <sup>†</sup>	35/2149 (1,6)	–	39/2149 (1,8)	–	–	0,73
• визначений або ймовірний діабетичний кетоацидоз	0/2149	–	2/2149 (<0,1)	–	–	0,50
• перелом кісток	85/2149 (4,0)	–	69/2149 (3,2)	–	–	0,22
• побічна дія, пов'язана з нирками	155/2149 (7,2)	–	188/2149 (8,7)	–	–	0,07
• значна гіпоглікемія <sup>**</sup>	14/2149 (0,7)	–	28/2149 (1,3)	–	–	0,04
• гіповолемія	127/2149 (5,9)	–	90/2149 (4,2)	–	–	0,01

<sup>†</sup>Показані випадки хірургічної ампутації або спонтанної чи нехірургічної ампутації, за винятком ампутації внаслідок травми; <sup>\*\*</sup>симптоми вираженого порушення свідомості чи поведінки, потреба у зовнішній допомозі, втручання для лікування гіпоглікемії та швидке усунення гострих симптомів після втручання; НЗ — не застосовується, тому що значення р для результатів ефективності повідомляються лише для результатів, які включені до стратегії ієрархічного тестування.

кож побічні ефекти, що викликають інтерес (симптоми гіповолемії, ниркові порушення, значна гіпоглікемія, переломи кісток, ампутації та ймовірний діабетичний кетоацидоз).

## Результати

У період з лютого 2017 до жовтня 2018 р. загалом обстежено 7517 учасників, з яких 4094 пройшли рандомізацію. Базові характеристики учасників представлені у табл. 1.

Середній вік учасників ( $\pm$ SD) становив 61,8 $\pm$ 12,1 року; 1425 (33,1%) були жінками. Середня рШКФ становила 43,1 $\pm$ 12,4 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, середнє співвідношення альбумін/креатинін у сечі — 949 мг/г, у 2906 (67,5%) учасників діагностовано ЦД 2-го типу.

Після чергової оглядової наради 26.03.2020 р. незалежний комітет з моніторингу даних рекомендував достроково припинити дослідження через очевидну клінічну ефективність.

На момент завершення дослідження середня тривалість спостереження становила 2,4 року (інтерквартильний діапазон 2,0–2,7). Дострокове припинення дослідження було пов'язане з тим, що пацієнти в групі дапагліфлозину більше виживали та мали нижчий показник смерті від усіх причин, ніж в групі плацебо (в групі дапагліфлозину 274 випадки, плацебо — 309 випадків (12,7 та 14,4% відповідно). Загалом 4289 (99,7%) учасників завершили дослідження.

### Оцінка ефективності

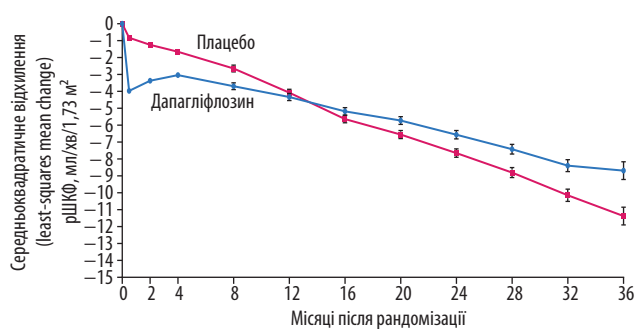
Первинна комбінована кінцева точка (стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальна стадія ХХН або смерть з приводу ниркових або серцево-судинних причин) була меншою в групі учасників, які отримували дапагліфлозин 10 мг, — 197 (9,2%) та 312 (14,5%) — в групі плацебо (відношення ризиків (BP) (hazard ratio) 0,61; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,51–0,72; p<0,001) (табл. 2 та рис. 1А). Нижча частота ризику розвитку подій для всіх компо-

нентів комбінованої кінцевої точки свідчить про переваги дапагліфлозину (див. табл. 2). Дослідження показало, що для запобігання одній події (стійке зниження рШКФ  $\geq 50\%$ , термінальна стадія ХХН, смерть з приводу ниркових або серцево-судинних причин) потрібно пролікувати 19 пацієнтів дапагліфлозином (показник number needed to treat — NNT).

Вплив дапагліфлозину на первинний результат загалом був однаковим у попередньо визначених підгрупах. В учасників із ЦД 2-го типу BP при порівнянні дапагліфлозину та плацебо для первинної кінцевої точки становив 0,64 (95% ДІ 0,52–0,79) порівняно з 0,50 (95% ДІ 0,35–0,72) в учасників без ЦД 2-го типу.

Частота кожного вторинного результату була нижчою в групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо (див. табл. 2). BP для ниркової комбінації стійкого зниження рШКФ щонайменше на 50%, розвитку термінальної стадії ХХН або смерті з приводу ниркових при-

Рисунок 2 Зміни рШКФ від базового рівня



Кількість пацієнтів із ризиком настання результату	Плацебо	Дапагліфлозин
2152	2029	1981
1866	1795	1753
1672	1443	935
1443	935	447
935	447	157
447	157	157
157	157	157

чин становив 0,56 (95% ДІ 0,45–0,68;  $p < 0,001$ ) (див. табл. 2 і рис. 1Б). ВР для комбінації смерті з серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу серцевої недостатності становив 0,71 (95% ДІ 0,55–0,92;  $p = 0,009$ ) (див. табл. 2 і рис. 1В). Також продемонстровано зниження відносного ризику смерті від усіх причини в групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо на 31% (95% ДІ 0,53–0,88;  $p = 0,004$ ; абсолютне зниження ризику 4,7% в групі дапагліфлозину та 6,8% в групі плацебо) (див. табл. 2 і рис. 1Г).

Зміни середньоквадратичного середнього (least-squares mean) показника рШКФ від вихідного рівня до 30 міс у групах дапагліфлозину та плацебо становили  $-2,86 \pm 0,11$  та  $-3,79 \pm 0,11$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік відповідно, що призвело до різниці між групами у 0,93 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік (95% ДІ 0,61–1,25) (рис. 2). Протягом перших 2 тижнів відмічали більше зниження рШКФ у групі дапагліфлозину, ніж у групі плацебо ( $-3,97 \pm 0,15$  проти  $-0,82 \pm 0,15$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Після цього річна зміна середньої рШКФ була меншою для дапагліфлозину, ніж для плацебо ( $-1,67 \pm 0,11$  та  $-3,59 \pm 0,11$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно) з різницею між групами у 1,92 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> на рік (95% ДІ 1,61–2,24).

#### Дані щодо безпеки та побічних ефектів

Частота побічних ефектів і серйозних побічних явищ була загалом однаковою в групах дапагліфлозину і плацебо (див. табл. 2). Діабетичний кетоацидоз не виявлено в жодного з учасників, які отримували дапагліфлозин, і зареєстровано у двох учасників, які отримували плацебо. У учасників без ЦД 2-го типу не відмічено ні діабетичного кетоацидозу, ні тяжкої гіпоглікемії. Виявлено один підтверджений випадок гангрені Фурньє в групі плацебо і жодного — в групі дапагліфлозину.

#### Обговорення

У ході дослідження встановлено, що пацієнти з ХХН із ЦД 2-го типу або без нього, яким був призначений прийом дапагліфлозину 10 мг + стандартна терапія, мали нижчий ризик розвитку первинної комбінованої кінцевої точки — стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, розвиток термінальної стадії ХХН або смерть з приводу ниркових або серцево-судинних причин, ніж учасники, яким призначено плацебо + стандартна терапія. Кожен із компонентів комбінованої точки відмічали рідше в групі дапагліфлозину, при цьому результати були подібними щодо випадків смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу серцевої недостатності та смерті від усіх причини. Результати цього дослідження доповнюють дані літератури щодо вивчення іНЗКТГ-2, доданих до основної терапії, включаючи іАПФ або БРА, у пацієнтів із ХХН незалежно від глікемічного статусу.

Нефропротекторні ефекти іНЗКТГ-2 раніше були продемонстровані у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН у дослідженні CREDENCE [10]. У цьому дослідженні, як і в більшості попередніх досліджень серцево-судинних ефектів іНЗКТГ-2, нижча оцінювана межа ШКФ для включення становила 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [16].

На відміну від дослідження CREDENCE, у представненому дослідженні DAPA-CKD вивчали вплив іНЗКТГ-2 у пацієнтів із ХХН, які в 32,5% випадках не мали ЦД 2-го типу, а 14,5% пацієнтів мали рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Це дослідження підтверджує, що нефропротекторний ефект дапагліфлозину 10 мг поширюється на більш широку популяцію осіб із ХХН без ЦД 2-го типу, для яких іАПФ є єдиними фармакологічними засобами, які, як було показано, запобігають розвитку ниркової недостатності [3, 4].

Результати дослідження DAPA-CKD підтверджують, що пацієнти з порушенням функції нирок мають високий ризик смертності. При цьому показано, що в групі дапагліфлозину була помітно нижча смертність, ніж у групі плацебо, що підтверджує доцільність додання дапагліфлозину до стандартної терапії ХХН.

Пацієнти з ХХН також належать до групи пацієнтів із високим ризиком госпіталізації з приводу серцевої недостатності або смерті з серцево-судинних причин. За даними дослідження DAPA-CKD, ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності або смерті з серцево-судинних причин у групі дапагліфлозину нижчий, ніж у групі плацебо, що узгоджується з результатами двох попередніх досліджень дапагліфлозину — DECLARE-TIMI 58 і DAPA-HF [9, 17].

Дапагліфлозин продемонстрував сприйнятливий профіль безпеки в досліджуваній популяції, яка включала учасників із рШКФ  $> 25$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Випадків діабетичного кетоацидозу при застосуванні препарату не виявлено, а епізоди гіпоглікемії не виникали в учасників без ЦД.

#### Висновок

Результати представненого дослідження свідчать, що пацієнти з ХХН, які отримували дапагліфлозин 10 мг, мали значно нижчий ризик стійкого зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальної стадії захворювання нирок або смерті з ниркових або серцево-судинних причин, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, незалежно від глікемічного статусу. Крім того, пацієнти, які отримували дапагліфлозин, мали нижчий ризик розвитку смерті з приводу серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу серцевої недостатності та кращу виживаність.

У перспективі дана терапія може бути застосована у пацієнтів із ХХН. Сьогодні у нефрологів, ендокринологів, лікарів загальної практики є багато можливостей зберегти життя пацієнтам із ХХН та надати шанс продовжити життя без ускладнень. Подані дані дають нам надію на додаткову можливість впливу на кардіоренальний прогноз у пацієнтів із ХХН.



#### Список використаної літератури

- Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. (2017) Chronic kidney disease. *Lancet*, 389: 1238–1252.
- Chatzimanouil M.K.T., Wilkens L., Anders H.-J. (2019) Quantity and reporting quality of kidney research. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 30: 13–22.
- Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. (1999) Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*, 354: 359–364.
- Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H. et al. (2006) Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 354: 131–140.
- Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. (2001) Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J.*, 345: 861–869.
- Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. (2001) Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J.*, 345: 851–860.
- Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. (2016) Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 375: 323–334.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. (2017) Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 377: 644–657.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. (2019) Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 380: 347–357.
- Perkovic V., Jardine M.J., Neal B. et al. (2019) Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 380: 2295–2306.
- Cherney D.Z.I., Dekkers C.C.J., Barbour S.J. et al. (2020) Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 8: 582–593.
- Heerspink H.J.L., Kosiborod M., Inzucchi S.E., Cherney D.Z.I. (2018) Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.*, 94: 26–39.
- van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B. et al. (2020) The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.*, 97: 202–212.
- Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Chertow G.M. et al. (2020) Rationale and protocol of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 35: 274–282.
- Wheeler D.C., Stefansson B.V., Batiushin M. et al. (2020) The Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol. Dial. Transplant.*, Aug. 30.
- Neuen B.L., Young T., Heerspink H.J.L. et al. (2019) SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7: 845–854.
- McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. (2019) Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 381: 1995–2008.



# Механізми виникнення та хронізації нейропатичного болю при розсіяному склерозі в клінічних та експериментальних умовах

О.О. Нефьодов<sup>1</sup>, О.І. Кальбус<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Дніпро, Україна

<sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

**Анотація.** Розсіяний склероз (РС) — багатогранне, складне хронічне неврологічне захворювання, що призводить до рухових, сенсорних та когнітивних порушень. Симптоми РС непередбачувані та надзвичайно мінливі. Біль є частим симптомом РС і проявляється ноцицептивним або нейропатичним болем (НБ) навіть на ранніх стадіях захворювання. НБ — один із найбільш виснажливих симптомів, що знижують якість життя та заважають повсякденній діяльності, особливо тому, що звичайні фармакотерапевтичні засоби адекватно не полегшують НБ. Незважаючи на здобутки, механізми, що лежать в основі НБ при РС, залишаються нез'ясованими. Більшість досліджень, що вивчали патофізіологію НБ, пов'язаного з РС, виконані на експериментальних тваринних моделях, які відтворюють деякі клінічні та нейропатологічні особливості РС. Експериментальний алергічний енцефаломієліт (ЕАЕ) — одна з найбільш вивчених і найчастіше використовуваних експериментальних моделей РС. Як і у пацієнтів з РС, у гризунів, уражених ЕАЕ, виявляють підвищену чутливість до болю, яку можна оцінити за допомогою тестів, що добре зарекомендували себе. Дослідження ЕАЕ надали цінну інформацію про патофізіологію НБ. Проте необхідні додаткові дослідження, щоб краще зрозуміти події, що призводять до виникнення та підтримання НБ, щоб визначити мішені, які можуть сприяти розробці ефективніших терапевтичних втручань. Мета цієї статті — огляд декількох механізмів, пов'язаних із НБ при РС та ЕАЕ, шляхом узагальнення опублікованих літературних даних.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, глія, нейрозапалення, нейропатичний біль.

## Вступ

Розсіяний склероз (РС) — одне з найпоширеніших нейродегенеративних захворювань, що супроводжується хронічним запальним та демієлінізуючим процесом в центральній нервовій системі (ЦНС) [1, 2]. За оцінками, лише у США близько 1 млн осіб живуть із РС [3]. Найбільш схильні до захворювання особи молодого віку, початок захворювання припадає на вік 20–40 років. Поширеність патології у жінок утричі вища, ніж у чоловіків [4]. Навіть якщо у більшості пацієнтів спочатку відмічають рецидивуюче-ремітуючий РС (РР РС), захворювання протягом 10–20 років у кінцевому підсумку прогресує у вторинно-прогресуючу форму [5]. Основні симптоми включають слабкість кінцівок, стомлюваність, спастичність, сенсорні порушення, втрату координації, зниження когнітивних функцій, біль та параліч. Оскільки РС невиліковний, метою терапевтичних підходів є уповільнення прогресування захворювання і зменшення вираженості симптомів для покращення якості життя пацієнтів [6].

Біль — частий симптом у хворих на РС, його відзначають у 28–87% пацієнтів, з варіаціями часу виникнення та типу болю. Біль впливає як на фізичний, так і на емоційний стан пацієнтів і заважає виконанню більшості повсякденних дій, знижуючи розумову та фізичну працездатність, якість життя, призводячи до депресії та розвитку інших супутніх захворювань [7, 8].

Біль, пов'язаний із РС, можна розділити на 4 групи:

- м'язово-скелетний біль (болючі тонічні спазми; біль, вторинний щодо спастичності);
- центральний нейропатичний біль (НБ) (невралгія трійчастого нерва (НТН), синдром Лермітта);
- постійний центральний НБ;
- головний біль.

Незалежно від типу болю існує кореляція між болем та перебігом захворювання, його тривалістю та віком пацієнта [9]. М'язово-скелетний біль, особливо в нижніх кінцівках, зумовлений ектопічними імпульсами, що генеруються з рухових волокон внаслідок пошкодження аксонів та демієлінізації і найчастіше виникає вночі [10]. Головний біль та біль у попереку досить поширені у пацієнтів протягом усього захворювання [11, 12]. Важливо, що інші прояви болю виникають із прогресуванням РС. Спастичність та прогресу-

юча слабкість порушують поставу та рухливість пацієнта, що призводить до остеопорозу та дисфункції сухожиль, зв'язок та/або суглобів, що спричиняє вторинний біль [10]. При цьому лікарські препарати, які зазвичай застосовують при симптоматичі РС, посилюють деякі з найбільш поширених типів болю [13]. Наприклад інтерферон-β збільшує вираженість головного болю та мігрені [14].

## Механізми розвитку центральної та периферичної форми НБ при РС

Первинні сенсорні нейрони гангліїв задніх корінців сприймають шкідливі стимули через свої периферичні проєкції та передають інформацію про біль у задні роги спинного мозку (СМ) через центральні проєкції. Центральні проєкції синапсу з сенсорними нейронами другого порядку та збуджувальними або гальмівними інтернейронами у задніх рогах також отримують проєкції із супраспинальних місць, що модулюють передачу болю. Ці сигнали інтегруються в задніх рогах, а потім передаються у різні ділянки головного мозку, де розвиваються сприйняття болю та афективні реакції на біль [15]. Поясна і острівцева кора, мигдалеподібне тіло і стовбур головного мозку входять до ділянок мозку, пов'язаних із больовими станами [16, 17].

НБ викликається пошкодженням або захворюванням, що уражує центральну або периферичну соматосенсорну систему, і має назву відповідно центрального або периферичного НБ [18, 19]. Патофізіологічні зміни, пов'язані з НБ, включають підвищену збудливість нейронів у провідних шляхах болю. Нейрональна гіперзбудливість є важливим механізмом, що лежить в основі підвищеної чутливості до болю при різних патологічних станах.

Центральна сенсibiliзація проявляється підвищеною чутливістю до нешкідливих (алодинія) або шкідливих (гіперальгезія) подразників або спонтанним болем. Вона виникає при багатьох хронічних больових станах [20, 21], включаючи РС або його експериментальні моделі на тваринах [22], і не залежить від ураження периферичної нервової системи. Центральна сенсibiliзація є наслідком неадекватних змін у больових ланцюгах ЦНС та підвищеної збудливості нейронів, що частково пов'язано з підвищеною ефективністю синаптичної передачі через зниження гальмування [23]. Основні механізми, що лежать в основі центральної сенсibiliзації, включають глутамат і глутаматні рецептори. Ефективність збудли-

вих синапсів частково зростає внаслідок підвищеного вивільнення глутамату, порушення захоплення глутамату і надактивації рецепторів глутамату в нейронах задніх рогів, що беруть участь в обробці болю. Підвищена активність, експресія та трафік іонотропних рецепторів глутамату, таких як рецептори  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) та N-метил-D-аспартату (NMDA), відмічаються в сенсорних органах другого порядку нейронів задніх рогів [24, 25]. Метаботропні глутаматні рецептори (metabotropic glutamate receptors — mGluRs) також беруть участь у модуляції передачі болю, індукуючи вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  із внутрішньоклітинних запасів, що, у свою чергу, активує кінази, включаючи фосфатиділінозитол-3 кіназу та мітогенактивовану протеїнкіназу. Активовані кінази фосфорилують іонні канали та рецептори, що беруть участь у механізмах болю, змінюючи їх активність і призводячи до підвищення синаптичної ефективності [26]. Ці явища, поряд зі зниженням інгібуючої активності ГАМК-ергічних інтернейронів, та додаткові ефекти ненеурональних клітин посилюють збудливість нейронів. Зокрема, активована глія та інфільтруючі імунні клітини секретують проноцицептивні цитокіни, в тому числі фактор некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкін-1 $\beta$ , які посилюють збуджувальні та знижують гальмівні струми в нейронах задніх рогів. Реактивні астроцити пов'язані з гіперальгезією при патологічних станах [28]. Крім того, нисхідні норадренергічні та серотонінергічні проєкції до задніх рогів пригнічують або полегшують передачу болю [29]. Отже, викликані травмою або захворюванням відхилення у нисхідних шляхах болю модулюють хронічний біль (ХБ) [30]. Наприклад, у пацієнтів із РС часто відмічають ураження навколводопровідної сірої речовини [31]. Остання є важливим центром контролю модуляції та поширення болю по нисхідних шляхах із знеболювальним ефектом при його стимуляції [31]. Навпаки, ГАМК-ергічні клітини рострального вентромедіального мозку проєктуються в задніх рогах, де полегшують механічну ноцицепцію, інгібуючи спінальні ГАМК-ергічні інтернейрони [32]. Нарешті, важливо згадати, що супраспінальна глія також сприяє модуляції ХБ по нисхідних шляхах, зокрема через вивільнення розчинних медіаторів.

Периферична сенсibiliзація проявляється посиленням реактивності первинно-чутливих нейронів у гангліях задніх корінців і зниженням болювого порогу при пошкодженні або патології тканин, що ними іннервуються. Незалежний від стимулу спонтанний біль також є одним із результатів периферичної сенсibiliзації. В ураженій ділянці вивільняються множинні ефектори, у тому числі хемокіни, простагландини, пептиди, споріднений з геном кальцитоніну, аденозинтрифосфат (АТФ), субстанція P і фактор росту нервів (nerve growth factor — NGF) [33, 34]. Ці ефектори ініціюють молекулярний каскад, частково опосередкований рецепторами, пов'язаними з тирозинкіназою та G-білком. Протеїнкінази активуються та фосфорилують іонні канали та рецептори на периферичних закінченнях ноцицепторів, тим самим змінюючи їх активність [35, 36]. Крім того, одні й ті самі модулятори модифікують експресію, локалізацію та стабільність ноцицептивних іонних каналів та рецепторів. Загальними результатами цих змін є підвищення активності ноцицепторів та зниження болювого порогу [37].

### Клінічна патогномонічна симптоматика НБ при РС

НБ значно поширений серед пацієнтів із РС і може мати кілька форм. НТН описують як короточасне відчуття удару електричним струмом внаслідок подразнення трійчастого нерва, що насамперед впливає на різні ділянки обличчя. Біль може бути викликаний навіть легким подразненням обличчя. Напади можуть бути короткими (до 2 хв), часто виникають протягом дня (до 50 разів на день) [38]. Демієлінізація ділянки мосту, яка дотична до зони входу в корінець трійчастого нерва, і невровакулярна компресія корінця трійчастого нерва можуть відмічатися при РС і потенційно бути причиною НТН [38].

Подібно до НТН, синдром Лермітта описують як відчуття удару електричним струмом, пов'язане з рухом ший, що поширюється вздовж спини і вниз по кінцівках [39]. Цей синдром не є специфічним для РС і проявляється й при інших патологічних

станах, що включають компресію або ураження шийного відділу хребта. При РС синдром Лермітта може бути зумовлений демієлінізацією в дорсальних стовпах на шийному рівні [40].

Дизестетичний біль (у нижніх кінцівках) — найбільш поширена форма НБ, що описується як постійне печіння, поколювання та пульсація, хворобливі відчуття в ногах та ступнях. Незважаючи на те що специфічні механізми, які лежать в основі виникнення дизестетичного болю, не з'ясовані, передбачається, що ураження СМ можуть призводити до порушення передачі болю спіноталамічним трактом або розвиватися внаслідок дисфункції ГАМК-ергічних інтернейронів [41]. При РС у людей з дизестетичним болем у кінцівках при магнітно-резонансній томографії часто виявляють вогнища демієлінізації у шийному та грудному відділах СМ [40].

### Лікування НБ при РС

Лікування НБ є складним завданням, в основному через відносно низьку ефективність та побічні ефекти лікарських препаратів [42, 43]. Трициклічні антидепресанти та інгібітори зворотного захоплення серотоніну/адреналіну застосовують як фармакотерапію 1-ї лінії. Протисудомні препарати, у тому числі габапентин та прегабалін, також вважають препаратами 1-ї лінії у лікуванні НБ при РС [42]. Хоча канабіноїди та опіоїди застосовували для полегшення НБ при РС, на сьогодні їх не розглядають як варіант стартової терапії [44, 45]. Нейромодуляційна терапія стає все більш поширеною у клінічній практиці [46]. Хімічна та/або електрична стимуляція, а також гальмування мозку та підшкірної клітковини використовували для лікування різних хронічних болювих станів [47]. Транскраніальна стимуляція [48], стимуляція поля периферичних нервів, черезшкірна спінальна стимуляція [49] також належать до методів лікування НБ при РС.

### Експериментальні моделі вивчення РС та НБ при РС

ЕАЕ — одна з найбільш вивчених експериментальних моделей, що використовуються для вивчення різних патофізіологічних аспектів розвитку та перебігу РС, а також доклінічного вивчення засобів хворобомодифікуючої та симптоматичної терапії РС [50–53].

ЕАЕ може бути викликаний імунізацією сприйнятливих типів тварин мієліновими компонентами та енцефалітогенними пептидами або адаптивним перенесенням енцефалітогенних Т-клітин [50, 54]. Існують різні моделі ЕАЕ у різних видів експериментальних тварин, і вони імітують різні типи РС [55]. Початок, перебіг та тяжкість ЕАЕ відрізняються залежно від використовуваних антигену та ад'юванту, а також виду, лінії, статі та віку тварин. У межах одного і того самого виду та штаму сприйнятливості до ЕАЕ може бути різною залежно від внутрішніх факторів та факторів навколишнього середовища, таких як колонізація кишечника та тип коменсальної флори — елементи, які складно контролювати [56–59].

Поряд із класичними формами ЕАЕ, індукованими сенсibiliзацією до певного мієлінового білка, існують спонтанні та гуманізовані моделі ЕАЕ [60]. Серед цих моделей є дві, які розроблені з використанням ліній трансгенних мишей: оптико-спинномозковий (експериментальна модель оптикомієліту Девіка) і спонтанний рецидивуюче-ремітуючий ЕАЕ (експериментальна модель РР РС). Ці моделі були корисні для розуміння ролі В-клітин та взаємодій В- та Т-клітин у патогенезі захворювання [61]. У мишей з оптико-спінальним ЕАЕ розвивається хронічне прогресуюче захворювання, яке уражує в першу чергу зоровий нерв і СМ. Неврологічні розлади, що спонтанно виникають, переважно нагадують оптикомієліт Девіка. Проте профіль транскриптома показав, що гени ризику РС людини входять до числа диференційно регульованих транскриптів, що підтверджує застосування цієї моделі у вивченні етіології РС [62]. У мишей, уражених спонтанним рецидивуюче-ремітуючим ЕАЕ, захворювання розвивається з високою частотою і проявляється унікальними клінічними ознаками з вираженими симптомами на початку (наприклад атаксія) та під час рецидиву (наприклад параліч задніх кінцівок). Особливо це виявляють у самок мишей. Клінічні симптоми подібні до уражень у відповідних ділянках ЦНС (наприклад ураження мозочка і стовбура мозку у мишей з атаксі-

єю та ураження підшкірної клітковини у мишей з паралічем задніх кінцівок). Таким чином, спонтанний рецидивуюче-ремітуючий ЕАЕ є корисною експериментальною моделлю у тварин для вивчення конкретних аспектів захворювання та методів лікування, оскільки імітує найчастішу форму РС [63]. Нейрозапалення, демієлінізуюче ураження, пошкодження аксонів, а також загибель олігодендроцитів і нейронів відмічаються при класичному ЕАЕ, при цьому найбільш ураженою ділянкою ЦНС є СМ. Такі гістопатологічні особливості подібні до нейропатології РС [64, 65].

Як і у випадку РС, у гризунів з ЕАЕ відмічається симптоматика болю [66–68]. Больова поведінка виявляється як при хронічно прогресуючому, так і при рецидивуюче-ремітуючому ЕАЕ [68]. Механічна та термічна алодинія зареєстрована при появі симптомів ЕАЕ та супроводжувалася дефіцитом когнітивної поведінки, про яку також повідомляли у пацієнтів із РС [69]. Подібно до РС поведінка під час болю та гіперчутливість відрізняються в різних моделях ЕАЕ, що свідчить про неоднорідність захворювання та імітує різноманітність у пацієнтів з РС [70]. Нейрозапалення і тяжкість захворювання модулюють механічну гіперчутливість в моделі ЕАЕ, індукованого MOG35–55. Подібно до каудально-рострального прогресування нейрозапальної реакції, що відмічається у СМ, висхідна сенсibiлізація може розвиватися при ЕАЕ. Як морфологічні, так і функціональні зміни впливають на кіркові синапси, що беруть участь у центральної сенсibiлізації та больовій гіперчутливості при ЕАЕ [71]. Підвищення інфільтрації імунних клітин, активація глії та вивільнення розчинних медіаторів запалення разом зі змінами рівнів глутамату та ГАМК, а також змінами у нейротрансмісії призводять до загального підвищення збудливості нейронів при ЕАЕ [72].

ЕАЕ корисний для розкриття декількох клітинних та молекулярних механізмів, що беруть участь у патогенезі РС, включаючи участь Т-клітин та інших інфільтруючих імунних клітин, а також роль, яку відіграють гуморальні компоненти імунної системи в нейродегенерації. Фактично у початкову фазу ЕАЕ головну роль відіграють Т-клітини. При активації на периферії Т-клітини продукують та секретиують прозапальні цитокіни та долають гематоенцефалічний бар'єр. Проникнення Т-клітин у ЦНС опосередковується інтегринами та молекулами клітинної адгезії, що активуються. Потрапивши в ЦНС, ці Т-клітини повторно активуються антигенпрезентуючими клітинами [73]. Презентація антигенів мієлінового походження макрофагами Т-клітин, інфільтрація додаткових імунних клітин, включаючи макрофаги і В-клітини, а також активація глії призводять до складної та великої нейрозапальної реакції, що в кінцевому підсумку зумовлює демієлінізацію, втрату олігодендроцитів, а також нейронів [74]. Цитотоксичні ефекти цитокінів, активація білків комплементу, а також продукування і секреція активних форм кисню і азоту належать до молекулярних механізмів, що викликають

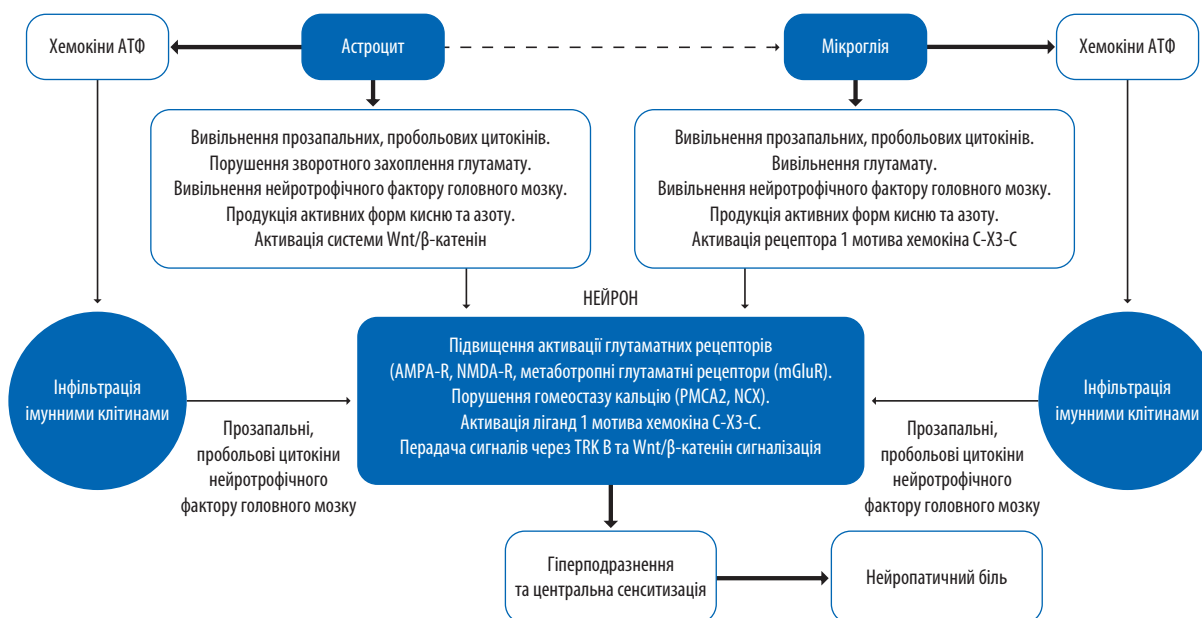
пошкодження ЦНС [75]. Вільні радикали чинять серйозний пошкоджувальний вплив на метаболізм нейронів, цілісність мітохондрій та енергетичний баланс, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  і, зрештою, до загибелі нейронів [76]. Через важливу роль, яку відіграє оксидативний стрес при РС, деякі з останніх методів лікування зосереджені на зменшенні вираженості шкідливих ефектів, що є результатом накопичення активних форм кисню та азоту [77]. Оксидативний стрес ушкоджує як нейрони, так і гліальні клітини, причому олігодендроцити є найбільш чутливим типом клітин [78]. При активних ураженнях на ранніх стадіях РР РС оксидне пошкодження торкається насамперед олігодендроцитів та мієліну [78]. Накопичення активних форм кисню та азоту в мітохондріях ставить під загрозу функцію олігодендроцитів та порушує диференціювання клітин — попередників олігодендроцитів. Це може бути механізмом, що лежить в основі порушення ремієлінізації [79], оскільки мітохондрії необхідні для біосинтезу ліпідів з утворенням мієліну [80]. Оксидативний стрес впливає на олігодендроцити та його попередники багатовекторно і, отже, може прямо чи опосередковано зумовлювати патофізіологію РС [81].

## Роль активованої глії та взаємодій глії з нейронами при НБ

Після травми або захворювання глія зазнає морфофункціональних змін, переходячи в активний стан. Як зазначено вище, активація глії також відбувається при РС та ЕАЕ і вважається важливою детермінантою патології захворювання [82]. На додаток до мієлінового фагоцитозу та презентації антигену глія вивільняє прозапальні та проноцицептивні цитокіни, хемокіни, нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF), активні форми кисню та аденозинтрифосфат (АТФ), що призводить як до нейротоксичності [83], так і до розвитку та підтримання НБ [84, 85]. Активована глія також є джерелом глутамату. Гомеостаз глутамату порушений при РС та ЕАЕ. Існують дані, що рівень глутамату у спинномозковій рідині пацієнтів із РС корелює з тяжкістю захворювання [86].

При РС відмічають підвищені рівні глутамату у сироватці крові та в активних ураженнях білої речовини. Оскільки глутамат та рецептори глутамату відіграють важливу роль у підвищеній збудливості сенсорних нейронів та сенсibiлізації до болю, підвищене вивільнення глутамату глією потенційно зумовлює НБ при РС/ЕАЕ. Глутамат також може викликати ексайтотоксичність за рахунок активації іонотропних рецепторів, які беруть участь у нейродегенерації, що виникає при РС та ЕАЕ та інших розладах ЦНС [87]. На додаток до нейронів глія експресує іонотропні та метаболічні рецептори глутамату і, отже, їх функцію можна модулювати за допомогою прямої стимуляції глутаматом [88] (рисунк).

Рисунок Молекулярні механізми, що лежать в основі больових реакцій при патологічних станах, включаючи ЕАЕ



## Висновки

Незважаючи на значну кількість експериментальних досліджень, інформація про механізми, що лежать в основі НБ, обмежена. Враховуючи високу частоту больових станів у осіб з РС, дуже важливо поглибити розуміння подій, що ведуть до виникнення та підтримання ХБ.

Виявлення специфічних аберантних механізмів та основних факторів, що беруть участь у розвитку та/або підтримці болю при РС/ЕАЕ, може значно змінити фармакологічний підхід до його лікування і тим самим покращити якість життя хворих.

## Список використаної літератури

1. Simkins T.J., Duncan G.J., Bourdette D. (2021) Chronic demyelination and axonal degeneration in multiple sclerosis: pathogenesis and therapeutic implications. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 21: 26. DOI: 10.1007/s11910-021-01110-5
2. Nefedov O., Dychko Ye., Zhytnii M., Chyrkin V. (2021) Experimental study of pharmacotherapy of neurological diseases for multiple sclerosis. *Moderni věda*, 5: 137–142.
3. Wallin M.T., Culpepper W.J., Campbell J.D. et al. (2019) The prevalence of MS in the United States: a population-based estimate using health claims data. *Neurology*, 92: e1029–e1040. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007035
4. Kingwell E., Marriott J.J., Jetté N. et al. (2013) Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol.*, 13: 128. DOI: 10.1186/1471-2377-13-128
5. Cree B.A.C., Arnold D.L., Chataway J. et al. (2021) Secondary progressive multiple sclerosis: new insights. *Neurology*, 97: 378–388.
6. Kalia L.V., O'Connor P.W. (2005) Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 11: 322–327. DOI: 10.1191/1352458505ms11680a
7. Нефьодов О.О., М'ясоєд Ю.П., Соломенко М.В. та ін. (2021) Фармакологія антиноцицепції за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. *Вісн. пробл. біол. мед.*, 3(161): 131–136.
8. Marrie R.A., Reingold S., Cohen J. et al. (2015) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult. Scler.*, 21: 305–317. DOI: 10.1177/1352458514564487
9. Solaro P.C., Bricchetto L.G., Amato L.M. et al. (2004) The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*, 63: 919–921. DOI: 10.1212/01.WNL.0000137047.85868.D6
10. Truini A., Barbanti P., Pozzilli C., Cruccu G. (2013) A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol.*, 260: 351–367. DOI: 10.1007/s00415-012-6579-2
11. Kister I., Caminer A.B., Herbert J., Lipton R.B. (2010) Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr. Pain Headache Rep.*, 14: 441–448. DOI: 10.1007/s11916-010-0143-5
12. Massot C., Donze C., Guyot M.A., Leteneur S. (2021) Low back pain in patients with multiple sclerosis: a systematic review and the prevalence in a French multiple sclerosis population. *Rev. Neurol.*, 177: 349–358. DOI: 10.1016/j.neuro.2020.07.018
13. Kassirer M. (2000) Multiple sclerosis and pain: a medical focus. *Int. J. MS Care*, 2: 40–47. DOI: 10.7224/1537-2073-2.3.40
14. Patti F., Nicoletti A., Pappalardo A. et al. (2012) Frequency and severity of headache is worsened by Interferon-β therapy in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 125: 91–95. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01532.x
15. Browne T.J., Hughes D.L., Dayas C.V. et al. (2020) Projection neuron axon collaterals in the dorsal horn: placing a new player in spinal cord pain processing. *Front. Physiol.*, 11: 560802. DOI: 10.3389/fphys.2020.560802
16. Dworsky-Fried Z., Faig C.A., Vogel H.A. et al. (2021) Central amygdala inflammation drives pain hypersensitivity and attenuates morphine analgesia in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Pain*, 10.1097/j.pain.0000000000002307.
17. Jiang Y.Y., Shao S., Zhang Y. et al. (2018) Neural pathways in medial septal cholinergic modulation of chronic pain: distinct contribution of the anterior cingulate cortex and ventral hippocampus. *Pain*, 159: 1550–1561. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001240
18. Нефьодов О.О., М'ясоєд Ю.П., Соломенко М.В. та ін. (2021) Експериментальне вивчення лікування нейропатичного болю за умов моделювання розсіяного склерозу. *Вісн. пробл. біол. мед.*, 4(162): 141–148.
19. Smith E.S.J. (2018) Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J. Neurol.*, 265: 231–238. DOI: 10.1007/s00415-017-8641-6
20. Arendt-Nielsen L., Morlion B., Perrot S. et al. (2018) Assessment and manifestation of central sensitization across different chronic pain conditions. *Eur. J. Pain*, 22: 216–241. DOI: 10.1002/ejp.1140
21. Sanzarello I., Merlini L., Rosa M.A. et al. (2016) Central sensitization in chronic low back pain: a narrative review. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.*, 29: 625–633. DOI: 10.3233/BMR-160685
22. Doolen S., Iannitti T., Donahue R.R. et al. (2018) Fingolimod reduces neuropathic pain behaviors in a mouse model of multiple sclerosis by a sphingosine-1 phosphate receptor 1-dependent inhibition of central sensitization in the dorsal horn. *Pain*, 159: 224–238. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001106
23. van den Broeke E.N. (2018) Central sensitization and pain hypersensitivity: some critical considerations. *F1000Res.*, 7: 1325. DOI: 10.12688/f1000research.15956.2
24. Baron R., Hans G., Dickenson A.H. (2013) Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann. Neurol.*, 74: 630–636. DOI: 10.1002/ana.24017
25. Tao Y.X. (2012) AMPA receptor trafficking in inflammation-induced dorsal horn central sensitization. *Neurosci. Bull.*, 28: 111–120. DOI: 10.1007/s12264-012-1204-z
26. Latremoliere A., Woolf C.J. (2009) Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J. Pain*, 10: 895–926. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.06.012
27. Kawasaki Y., Zhang L., Cheng J.K., Ji R.R. (2008) Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J. Neurosci.*, 28: 5189–5194. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3338-07.2008
28. Tang J., Bair M., Descalzi G. (2021) Reactive astrocytes: critical players in the development of chronic pain. *Front. Psychiatr.*, 12: 682056. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.682056
29. Zhuo M. (2017) Descending facilitation. *Mol. Pain*, 13: 1744806917699212. DOI: 10.1177/1744806917699212
30. Ossipov M.H., Morimura K., Porreca F. (2014) Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr. Opin. Support Palliat. Care*, 8: 143–151. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000055
31. Papadopoulou A., Naegelin Y., Weier K. et al. (2014) MRI characteristics of periaqueductal lesions in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Relat. Disord.*, 3: 542–551. DOI: 10.1016/j.msard.2014.01.001
32. François A., Low S.A., Sypek E.I. et al. (2017) A brainstem-spinal cord inhibitory circuit for mechanical pain modulation by GABA and enkephalins. *Neuron*, 93: 822–839. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.01.008
33. Gautam M., Prason P., Kumar R. et al. (2016) Role of neurokinin type 1 receptor in nociception at the periphery and the spinal level in the rat. *Spinal Cord*, 54: 172–182. DOI: 10.1038/sc.2015.206
34. Barker P.A., Mantyh P., Arendt-Nielsen L. et al. (2020) Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. *J. Pain Res.*, 13: 1223–1241. DOI: 10.2147/JPR.S247472
35. Iyengar S., Johnson K.W., Ossipov M.H., Aurora S.K. (2019) CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*, 59: 659–681. DOI: 10.1111/head.13529
36. Salzer I., Ray S., Schicker K., Boehm S. (2019) Nociceptor signalling through ion channel regulation via GPCRs. *Int. J. Mol. Sci.*, 20: 2488. DOI: 10.3390/ijms20102488
37. Schaible H.G., Ebersberger A., Natura G. (2011) Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. *Arthritis Res. Ther.*, 13: 210. DOI: 10.1186/ar3305
38. DiStefano G., Maarbjerg S., Truini A. (2019) Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J. Headache Pain*, 20: 20. DOI: 10.1186/s10194-019-0969-0
39. Khare S., Seth D. (2015) Lhermitte's sign: the current status. *Ann. Indian Acad. Neurol.*, 18: 154–156. DOI: 10.4103/0972-2327.150622
40. Al-Araji A.H., Oger J. (2005) Reappraisal of Lhermitte's sign in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 11: 398–402.
41. Khan N., Smith M.T. (2014) Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacol.*, 22: 1–22.
42. Нефьодов О.О., М'ясоєд Ю.П., Соломенко М.В. та ін. (2021) Фармакологія антиноцицепції за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу. *Вісн. пробл. біол. мед.*, 3(161): 131–136.
43. Solaro C., Messmer Uccelli M. (2010) Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs*, 70: 1245–1254.
44. Cristino L., Bisogno T., Di Marzo V. (2020) Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat. Rev. Neurol.*, 16: 9–29.
45. Murphy K.L., Bethea J.R., Fischer R. (2017) Neuropathic pain in multiple sclerosis — current therapeutic intervention and future treatment perspectives. In: Zagon I.S., McLaughlin P.J. (Eds.) *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis*. Brisbane, QLD, 141 p.
46. Abboud H., Hill E., Siddiqui J. et al. (2017) Neuromodulation in multiple sclerosis. *Mult. Scler.*, 23: 1663–1676.
47. Knotkova H., Hamani C., Sivanesan E. et al. (2021) Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*, 397: 2111–2124.
48. Young J., Zoghi M., Khan F., Galea M.P. (2020) The effect of transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis: randomized controlled trial. *Pain Medicine*, 21: 3451–3457. DOI: 10.1093/pm/pnaa128
49. Klein J., Siepmann T., Schackert G. et al. (2020) Peripheral nerve field stimulation in medically refractory trigeminal neuralgia attributed to multiple sclerosis. *J. Neurosurg.*, 134: 1244–1250.
50. Нефьодов О.О., М'ясоєд Ю.П., Соломенко М.В. та ін. (2021) Ефективність моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту як експериментальної моделі розсіяного склерозу. *Укр. журн. мед. біол. спорту*, 6(6): 57–65.
51. Steinman L., Zamvil S.S. (2006) How to successfully apply animal studies in experimental allergic encephalomyelitis to research on multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 60: 12–21.
52. Steinman L., Zamvil S.S. (2005) Virtues and pitfalls of EAE for the development of therapies for multiple sclerosis. *Trends Immunol.*, 26: 565–571.
53. Constantinescu C.S., Farooqi N., O'Brien K., Gran B. (2011) Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis. *Br. J. Pharmacol.*, 164: 1079–1106.
54. Burrows D.J., McGown A., Jain S.A. et al. (2019) Animal models of multiple sclerosis: from rodents to zebrafish. *Mult. Scler.*, 25: 306–324.

55. Procaccini C., De Rosa V., Pucino V. et al. (2015) Animal models of Multiple Sclerosis. *Eur. J. Pharmacol.*, 759: 182–191.
56. Lebar R., Lubetzki C., Vincent C. et al. (1986) The M2 autoantigen of central nervous system myelin, a glycoprotein present in oligodendrocyte membrane. *Clin. Exp. Immunol.*, 66: 423–434.
57. Hart B.A.T., Laman J.D., Bauer J. et al. (2004) Modelling of multiple sclerosis: lessons learned in a non-human primate. *Lancet Neurol.*, 3: 588–597.
58. Zamvil S.S., Nelson P.A., Mitchell D.J. et al. (1985) Encephalitogenic T cell clones specific for myelin basic protein. An unusual bias in antigen recognition. *J. Exp. Med.*, 162: 2107–2124.
59. Yokote H., Miyake S., Croxford J.L. et al. (2008) Cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *Am. J. Pathol.*, 173: 1714–1723.
60. Ben-Nun A., Kaushansky N., Kawakami N. et al. (2014) From classic to spontaneous and humanized models of multiple sclerosis: impact on understanding pathogenesis and drug development. *J. Autoimmun.*, 54: 33–50.
61. Molnarfi N., Schulze-Topphoff U., Weber M.S. et al. (2013) MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. *J. Exp. Med.*, 210: 2921–2937.
62. Faber H., Kurtoic D., Krishnamoorthy G. et al. (2020) Gene expression in spontaneous experimental autoimmune encephalomyelitis is linked to human multiple sclerosis risk genes. *Front. Immunol.*, 11: 2165.
63. Pöllinger B., Krishnamoorthy G., Berer K. et al. (2009) Spontaneous relapsing-remitting EAE in the SJL/J mouse: MOG-reactive transgenic T cells recruit endogenous MOG-specific B cells. *J. Exp. Med.*, 206: 1303–1316.
64. Неведов А.А., Мамчур В.И., Твердохлеб И.В. (2016) Особенности ультраструктуры фронтальной коры и гиппокампа крыс в условиях экспериментального аллергического энцефаломиелимита. *Morphologia*, 10(1): 54–61.
65. Bjartmar C., Kidd G., Mörk S. et al. (2000) Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.*, 48: 893–901.
66. Takeuchi C., Yamagata K., Takemiya T. (2013) Variation in experimental autoimmune encephalomyelitis scores in a mouse model of multiple sclerosis. *World J. Neurol.*, 3: 56–61.
67. Migliore S., Ghazaryan A., Simonelli I. et al. (2017) Cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behav. Neurol.*, 2017: 7404289.
68. Lisi L., Navarra P., Cirocchi R. et al. (2012) Rapamycin reduces clinical signs and neuropathic pain in a chronic model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.*, 243: 43–51.
69. Damasceno A., Damasceno B., Cendes F. (2012) Brain cortical lesion load is related to cognitive dysfunction in multiple sclerosis patients. *Neurology*, 78. DOI: 10.1212/WNL.78.1\_MeetingAbstracts.P03.079
70. Lu J., Kurejova M., Wirotsang L.N. et al. (2012) Pain in experimental autoimmune encephalitis: a comparative study between different mouse models. *J. Neuroinflammation*, 9: 233.
71. Potter L.E., Paylor J.W., Suh J.S. et al. (2016) Altered excitatory-inhibitory balance within somatosensory cortex is associated with enhanced plasticity and pain sensitivity in a mouse model of multiple sclerosis. *J. Neuroinflammation*, 13: 142.
72. Gao F., Yin X., Edden R.A.E. et al. (2018) Altered hippocampal GABA and glutamate levels and uncoupling from functional connectivity in multiple sclerosis. *Hippocampus*, 28: 813–823.
73. Fletcher J.M., Lator S.J., Sweeney C.M. et al. (2010) T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin. Exp. Immunol.*, 162: 1–11.
74. Gold R., Lington C., Lassmann H. (2006) Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*, 129(Pt. 8): 1953–1971.
75. Ortiz G.G., Pacheco-Moisés F.P., Bitzer-Quintero O.K. et al. (2013) Immunology and oxidative stress in multiple sclerosis: clinical and basic approach. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013: 708659.
76. Chen X., Guo C., Kong J. (2012) Oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Neural. Regen. Res.*, 7: 376–385. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009.
77. Witherick J., Wilkins A., Scolding N., Kemp K. (2010) Mechanisms of oxidative damage in multiple sclerosis and a cell therapy approach to treatment. *Autoimmune Dis.*, 2011: 164608.
78. Lassmann H., van Horssen J. (2016) Oxidative stress and its impact on neurons and glia in multiple sclerosis lesions. *Biochim. Biophys. Acta*, 1862: 506–510.
79. Spaas J., van Veggel L., Schepers M. et al. (2021) Oxidative stress and impaired oligodendrocyte precursor cell differentiation in neurological disorders. *Cell Mol. Life Sci.*, 78: 4615–4637.
80. Meyer N., Rinholm J.E. (2021) Mitochondria in myelinating oligodendrocytes: slow and out of breath? *Metabolites*, 11: 359.
81. Adamczyk B., Adamczyk-Sowa M. (2016) New insights into the role of oxidative stress mechanisms in the pathophysiology and treatment of multiple sclerosis. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2016: 1973834.
82. Zia S., Rawji K.S., Michaels N.J. et al. (2020) Microglia diversity in health and multiple sclerosis. *Front. Immunol.*, 11: 588021.
83. Robinson R.R., Dietz A.K., Maroof A.M. et al. (2019) The role of glial-neuronal metabolic cooperation in modulating progression of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Immunotherapy*, 11: 129–147.
84. Tsuda M., Inoue K. (2016) Neuron-microglia interaction by purinergic signaling in neuropathic pain following neurodegeneration. *Neuropharmacology*, 104: 76–81.
85. Pegoretti V., Swanson K.A., Bethea J.R. et al. (2020) Inflammation and oxidative stress in multiple sclerosis: consequences for therapy development. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2020: 7191080.
86. Sarchielli P., Greco L., Floridi A. et al. (2003) Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, 60: 1082–1088.
87. Rodriguez-Chavez V., Moran J., Molina-Salinas G. et al. (2021) Participation of glutamatergic ionotropic receptors in excitotoxicity: the neuroprotective role of prolactin. *Neuroscience*, 461: 180–193.
88. Pereira V., Goudet C. (2019) Emerging trends in pain modulation by metabotropic glutamate receptors. *Front. Mol. Neurosci.*, 11: 464.

## Mechanisms of occurrence and chronicity of neuropathic pain in multiple sclerosis in clinical and experimental conditions

O.O. Nefedov<sup>1</sup>, O.I. Kalbus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«INTERCHIM» Additional liability company, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup>Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Abstract.** Multiple sclerosis (MS) is a multifaceted, complex chronic neurological disease that leads to motor, sensory and cognitive impairment. The symptoms of MS are unpredictable and extremely variable. Pain is a frequent symptom of MS and is manifested by nociceptive or neuropathic pain (NP), even in the early stages of the disease. MS is one of the most debilitating symptoms that reduces the quality of life and interferes with daily activities, especially because conventional pharmacotherapeutic drugs do not adequately alleviate NP. Despite the achievements, the mechanisms underlying NP in MS remain unclear. Most studies examining the pathophysiology of NP associated with MS have been performed on experimental animal models that reproduce some of the clinical and neuropathological features of MS. Experimental allergic encephalomyelitis (EAE) is one of the most studied and most frequently used experimental models of MS. As in patients with MS, rodents affected by EAE have an increased sensitivity to pain, which can be assessed using well-proven tests. EAE studies have provided valuable information on the pathophysiology of NP. However, further research is needed to better understand the events that lead to and maintain NP in order to identify targets that may contribute to the development of more effective therapeutic interventions. The aim of this article is to review several mechanisms associated with NP in MS and EAE by summarizing published literature data.

**Key words:** multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, glia, neuroinflammation, neuropathic pain.

### Відомості про авторів:

Неведов Олександр Олександрович — доктор медичних наук, професор, начальник клінічного відділу товариства з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ», Дніпро, Україна. [scholar.google.com/citations?user=kL0bHkCAAAAJ&hl=uk](https://scholar.google.com/citations?user=kL0bHkCAAAAJ&hl=uk)

Кальбус Олександр Іванович — доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна. [scholar.google.com/citations?user=xosmlBIAAAAJ&hl=uk&oi=sra](https://scholar.google.com/citations?user=xosmlBIAAAAJ&hl=uk&oi=sra)

### Адреса для кореспонденції:

Кальбус Олександр Іванович  
49044, Дніпро, вул. Моссаковського, 7, кв. 122  
E-mail: kalbus.dp@gmail.com

### Information about the authors:

Nefedov Oлександр O. — Doctor of Medical Sciences, Professor, «INTERCHIM» Additional liability company, Head of the Clinical Department, Dnipro, Ukraine. [scholar.google.com/citations?user=kL0bHkCAAAAJ&hl=uk](https://scholar.google.com/citations?user=kL0bHkCAAAAJ&hl=uk)

Kalbus Oлександр I. — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Dnipro State Medical University, Head of the Department of Neurology, Dnipro, Ukraine. [scholar.google.com/citations?user=xosmlBIAAAAJ&hl=uk&oi=sra](https://scholar.google.com/citations?user=xosmlBIAAAAJ&hl=uk&oi=sra)

### Address for correspondence:

Oleksandr Kalbus  
49044, Dnipro, Mossakovsky str., 7, apt. 122  
E-mail: kalbus.dp@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 28.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 03.02.2022

# Проблема безпеки фармакотерапії афективних розладів: нові можливості

С.Г. Бурчинський

Державна установа «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна

**Анотація.** У статті розглянуто проблему пошуку ефективної фармакотерапії афективних і, в першу чергу, депресивних розладів. На сьогодні, незважаючи на широкий вибір препаратів антидепресантів і тимостабілізаторів різних поколінь і з різним типом дії, ефективність усіх стратегій терапії депресії часто залишається незадовільною. Зазначено, що характеристики безпеки є провідним фактором широкого впровадження препарату в клінічну практику. Оцінено ризики розвитку побічних ефектів основних груп конвенційних антидепресантів (трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну), зокрема вплив на серцево-судинну систему, метаболічні процеси, сексуальну функцію, когнітивні функції, сон. Зазначено доцільність включення в повсякденну практику інноваційних засобів з антидепресивними і тимостабілізуючими властивостями, що дозволяє на тлі збереження ефективності терапії афективних розладів істотно підвищити безпеку лікування відповідно до сучасних світових стандартів.

**Ключові слова:** афективні розлади, депресія, фармакотерапія, Депрільум®.

## Актуальність проблеми

Проблема ефективної фармакотерапії афективних і, в першу чергу, депресивних розладів сьогодні є однією з провідних і багато в чому невіршених проблем клінічної фармакології та медицини в цілому. Стрімке зростання кількості депресивних розладів у населення розвинених країн, вихід їх за останні десятиліття далеко за межі психіатрії та «включення» у сферу повсякденної діяльності неврологів, кардіологів, гастроентерологів, лікарів первинної медичної ланки, сімейних лікарів — все це висуває на перший план розробку стратегії і тактики лікування депресій різного генезу та вибір відповідних інструментів фармакотерапії [1–4].

Тут особливо слід виділити безпрецедентне збільшення кількості всіх видів психоемоційних розладів і, насамперед, депресії у пацієнтів після перенесеного COVID-19 [5–7]. Так, порівняно з частотою виявлення депресії в глобальній популяції у 2017 р., що становить 3,44%, аналогічна оцінка, за даними великого метааналізу даних, отриманих з різних країн, у 2020 р. становить у середньому 25%, тобто цей показник за рік пандемії підвищився в 7 разів [8]. Усе це ще більше актуалізувало пошук нових можливостей ефективної та безпечної фармакотерапії афективних розладів.

На цьому фоні досить парадоксальною вбачається та обставина, що, незважаючи на широкий вибір препаратів антидепресантів і тимостабілізаторів різних поколінь і з різним типом дії, ефективність усіх стратегій терапії депресії (купірування гострого епізоду, стабілізуюча і підтримувальна терапія) часто залишається незадовільною. Поряд з об'єктивними причинами (збільшення фармакорезистентних варіантів клінічного перебігу депресії), велику, а нерідко і визначальну роль у цьому відіграють і суб'єктивні фактори, зокрема:

- відсутність достатніх знань, особливо у лікарів — не психіатрів, про особливості механізму дії, клініко-фармакологічні ефекти, титрування дози, побічну дію тощо різних антидепресантів та, як результат, призначення неадекватного препарату та/або реалізація неадекватної тактики лікування;
- недостатній облік анамнезу та особливостей поєднаної фармакотерапії іншими лікарськими засобами, що в багатьох випадках чинить вирішальний вплив на ефективність та безпеку лікування, а також на прогноз захворювання;
- незадовільні характеристики безпеки більшості сучасних антидепресантів, особливо в умовах тривалого застосування в загальномедичній практиці.

Відомо, що сьогодні характеристики безпеки є провідним фактором широкого впровадження препарату в клінічну практи-

ку, визначаючи не тільки поняття «побічна дія», але і як основа таких критеріїв, як «широта дозового діапазону» і «мінімальний потенціал міжлікарської взаємодії». Загалом безпека фармакотерапії у конкретного пацієнта визначається цілою низкою факторів:

- властивостями самого препарату викликати ті чи інші побічні ефекти;
- індивідуальною непереносимістю препарату;
- наявністю супутньої патології (фактор коморбідності);
- віком пацієнта (змінюючи фармакодинаміку та фармакокінетику при старінні);
- поєднаним застосуванням різних препаратів в умовах комбінованої терапії (фактор поліпрагмазії).

Таким чином, усі критерії безпеки можна розділити на дві групи:

- 1) об'єктивні (пов'язані з особливостями конкретного препарату);
- 2) суб'єктивні (пов'язані з особливостями фармакотерапії у конкретного пацієнта).

І якщо суб'єктивні критерії визначаються суто індивідуальними характеристиками пацієнта, то об'єктивні критерії поняття «безпеки» в клінічній фармакології є більш формалізованими. У клінічних випробуваннях, виконаних у сучасному форматі, до них, перш за все, слід віднести:

- відсутність або мінімальну вираженість побічних ефектів;
- відсутність серйозних побічних ефектів.

Не менш значущими характеристиками в даному випадку є і такі критерії, як: а) відсутність у препарату активних метаболітів і б) відсутність перехресної лікарської взаємодії з найчастіше застосовуваними препаратами нейро- і соматотропного типу дії в рамках поліпрагмазії, практично неминучої в терапії афективних розладів (коморбідність, вік пацієнта тощо). Тому цілком природним є прагнення практичних лікарів у всьому світі до застосування максимально безпечних груп лікарських засобів та їх окремих представників, нерідко навіть ціною певного зниження ефективності лікування.

У результаті проблема безпеки нейро- і психофармакотерапії постала на перший план як для фармакологів, так і для клініцистів, і змусила звернути серйозну увагу на можливі ризики при призначенні засобів даного типу дії і, перш за все, антидепресантів.

Спробуємо оцінити ризики розвитку побічних ефектів основних груп конвенційних антидепресантів (трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН), найбільш актуальні для загальномедичної практики.

## Вплив на серцево-судинну систему

Одним з найбільш реальних ускладнень при прийомі антидепресантів, зокрема ТЦА (амітриптилін, іміпрамін, кломіпрамін), є розвиток різних порушень ритму серця. Наприклад прояви різних типів шлуночкових аритмій можуть визначатися як безпосередня кардіотоксична дія цих препаратів (за рахунок збільшення інтервалу Q–T і наявності у ТЦА виражених холінолітичних ефектів). У результаті підвищується клінічно значущий ризик раптової смерті, особливо на початку курсового прийому (у 1-й місяць) цих засобів. Аналогічний ризик, особливо для пацієнтів із кардіологічною патологією, відзначається при застосуванні класичного представника ІЗЗСН — венлафаксину у високим терапевтичних дозах [9–11].

Широко застосовувані в клінічній практиці препарати СІЗЗС також не позбавлені ризиків побічних ефектів з боку судинної системи. Зокрема клінічно значущим може бути підвищення ризику кровотеч (за рахунок зменшення здатності агрегації тромбоцитів у результаті інгібування в них зворотного захоплення серотоніну) і особливо — інтрацеребральних геморагій у пацієнтів, які раніше перенесли геморагічний інсульт [12], що змушує по-новому поглянути на проблему безпеки терапії препаратами цієї групи.

Також слід зазначити, що, з одного боку, підвищення артеріального тиску, з іншого — ортостатична гіпотензія є найчастішими ускладненнями при лікуванні венлафаксином (особливо на початковому етапі терапії) [13, 14].

Нарешті, вельми часто при прийомі ТЦА, насамперед амітриптиліну, відзначаються підвищення частоти серцевих скорочень та виражена ортостатична гіпотензія [9].

У результаті практично всі широко застосовувані сьогодні конвенційні антидепресанти мають більш або менш виражений потенціал розвитку побічних ефектів з боку серцево-судинної системи, що істотно обмежує їх терапевтичні можливості, особливо у пацієнтів з коморбідною кардіо- і церебральною патологією й осіб літнього та старечого віку.

## Вплив на метаболічні процеси

Одним із найбільш характерних побічних ефектів при лікуванні антидепресантами з групи СІЗЗС є збільшення маси тіла, особливо типове для пароксетину, циталопраму та есциталопраму, а також розвиток гіперхолестеринемії та підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності [9, 15]. Застосування цих препаратів може розглядатися як фактор, що промотує розвиток метаболічного синдрому. У поєднанні з ризиком підвищення рівня глюкози в крові (особливо для пароксетину і флувоксаміну при тривалому застосуванні) [16] слід визнати, що терапія рядом популярних препаратів групи СІЗЗС несе значні ризики для пацієнтів з наявністю метаболічного синдрому або схильністю до нього, цукровим діабетом 2-го типу і атеросклерозом, тобто дуже великої популяції пацієнтів із афективними розладами.

Аналогічно, суттєве збільшення маси тіла відзначається і при прийомі препаратів групи ТЦА (амітриптилін) [9]. В якості механізмів розвитку зазначених ускладнень слід згадати можливість активації препаратами антидепресантів біосинтезу прозапальних цитокінів під впливом підвищення концентрації внутрішньоклітинного серотоніну, а також (для ТЦА) вплив на 5-HT<sub>2C</sub>-рецептори, відповідальні за харчову поведінку та підвищення апетиту [17]. Загалом метаболічні ефекти найбільш широко застосовуваних антидепресантів обов'язково повинні враховуватися при їх призначенні в клінічній практиці.

## Сексуальна дисфункція

Одним із найчастіших ускладнень при лікуванні препаратами СІЗЗС є порушення з боку сексуальної сфери [18, 19], що є основною причиною відмови від подальшого лікування даними засобами. Зазначені порушення включають зниження лібідо і потенції, передчасну еякуляцію або її затримку, аноргазмію тощо і визначаються гіперактивацією серотонінергічних рецепторних

структур у підкіркових ядрах центральної нервової системи, що регулюють біосинтез і вивільнення статевих гормонів, що призводить до нейромедіаторного та гормонального дисбалансу, який служить основою формування сексуальної дисфункції.

## Когнітивна дисфункція

Порушення когнітивної сфери (ослаблення пам'яті, насамперед оперативної; концентрації уваги, здатності до навчання) є характерним ускладненням при лікуванні препаратами ТЦА, особливо при тривалому застосуванні [20]. Ризик їх розвитку суттєво зростає у пацієнтів похилого та старечого віку і може розглядатися як предиктор розвитку синдрому помірних когнітивних розладів і навіть хвороби Альцгеймера. Механізми розвитку когнітивних порушень при прийомі ТЦА досить різноманітні і включають перш за все їх холінолітичну дію, а також інгібування біосинтезу факторів нейропластичності, початково ослабленої у пацієнтів із афективними розладами.

## Порушення сну

Як відомо, порушення сну — одна з найбільш характерних ознак депресивних розладів і дистимії [6, 21]. Це порушення засинання та пробудження, дезорганізація структури сну. Більшість відомих антидепресантів (ТЦА, СІЗЗС, ІЗЗСН) тією чи іншою мірою впливають на структуру сну. Однак для кожного препарату вплив на сон досить специфічний. Наприклад, на початкових стадіях фармакотерапії амітриптилін може прискорювати засинання, при цьому порушуючи структуру сну і викликаючи подальшу денну сонливість, а флуоксетин і венлафаксин — навпаки, ускладнюють засинання, викликаючи «вечірню інсомнію» [22]. Загалом багато представників ТЦА сприяють седації і денній сонливості або посилюють прояви інсомнії і викликають кошмарні сновидіння.

Таким чином, більшість конвенційних антидепресантів чинять негативний вплив на сон, що може нівелювати їх позитивні терапевтичні ефекти і навіть призводити до відмови від подальшого лікування.

Тут дуже коротко перелічені основні побічні ефекти класичних антидепресантів, актуальні для терапевтичної практики. Крім цього, при застосуванні ТЦА можливий розвиток побічних ефектів, пов'язаних з їх холінолітичними й антигістамінними властивостями (седація, головний біль, сухість у роті, запор, затримка сечі, загострення глаукоми), а також ряду неврологічних (судомний синдром та психічних (психотичні реакції) ускладнень [23]. При тривалому застосуванні СІЗЗС можливий розвиток ангедонії — синдрому емоційного пригнічення [24], для ІЗЗСН (венлафаксину) — слабкість, головний біль, психомоторне збудження, тремор та ін. [25]. Нарешті наявність досить великого потенціалу міжлікарської взаємодії (особливо у препаратів ТЦА та ІЗЗСН) і в результаті — ризик розвитку несподіваних побічних ефектів істотно ускладнює застосування класичних антидепресантів у пацієнтів із супутньою патологією, що одержують комбіновану терапію соматотропними та/або нейротропними засобами.

Виходячи з вищезазначеного, слід визнати цілком виправданим інтерес фармакологів і клініцистів до пошуку та впровадження в практику нових альтернативних антидепресантів, що не поступаються за ефективністю згаданим групам лікарських засобів, але переважають їх за критерієм безпеки і, в ряді випадків, за широтою спектра терапевтичного застосування, при цьому здатні «працювати» і у якості тимостабілізатора. Особлива необхідність у згаданих препаратах відмічається, насамперед, при психоемоційних розладах у рамках психосоматичної патології, нейроциркуляторної дистонії, соматоформних больових розладах, стресозалежних патологічних станах («синдром менеджера») та ін., тобто у ситуаціях повсякденної практики сімейного лікаря або невролога. Саме при зазначених розладах відмічається максимальна різноманітність клінічних проявів психоемоційного дисбалансу і водночас зростають вимоги до безпеки інструменту антидепресивної терапії у зв'язку з його частим застосуванням в амбулаторних умовах.

Одним із таких засобів, що принципово відрізняється від конвенційних препаратів антидепресантів і характеризує іншу стратегію фармакотерапевтичного впливу — нейрометаболічну фармакотерапію, є інноваційна комбінована вітчизняна дієтична добавка Депрліум®, до складу якої входять:

- S-аденозил-L-метіонін (SAM) — 200 мг;
- L-метилфолат — 0,4 мг (еквівалентно 0,4 мг фолієвої кислоти);
- вітамін B<sub>12</sub> (у формі метилкобаламіну) — 0,25 мг.

Одразу слід зазначити, що компоненти комплексу Депрліум® у вітчизняній медицині не асоціюються з фармакотерапією депресії і дистимії, тоді як у зарубіжній практиці вони давно й успішно застосовуються в якості інструментів психофармакологічного впливу [26, 27]. Особливо важливою вбачається ідеологія підбору даних компонентів у рамках однієї лікарської форми. Усі згадані речовини стимулюють біосинтез біогенних амінів — серотоніну, норадреналіну і дофаміну, але на різних стадіях їх утворення в нервових закінченнях. Як відомо, саме концепція дефіциту біогенних амінів у центральній нервовій системі як ключового фактора розвитку клінічної картини афективних розладів лежить в основі сучасної стратегії лікування депресії. У той самий час усі конвенційні антидепресанти впливають на інші складові реалізації ефектів біогенних амінів — їх зворотне захоплення в синаптичній щільності і зв'язування з постсинаптичними рецепторами.

Таким чином, тільки Депрліум® серед усіх інструментів антидепресивної терапії сприяє безпосередньому впливу на первинну складову нейромедіаторних процесів — біосинтезу медіатора в пресинаптичних терміналях моноамінергічних нейронів, що саме по собі забезпечує максимальну фізіологічний шлях стимуляції згаданих ефектів. Саме цим визначаються широта ефекту та безпека цього засобу в клінічній практиці.

Дотепер накопичено великий світовий досвід застосування всіх компонентів, які входять до складу дієтичної добавки Депрліум®, в лікуванні афективних розладів. SAM успішно використовується як інструмент монотерапії дистимії та депресії легкого та середнього ступеня тяжкості [28]. У той самий час і SAM, і L-метилфолат, і метилкобаламін є дуже затребуваними інструментами стратегії аугментації — посилення за їх допомогою дії класичних антидепресантів при недостатній клінічній відповіді або рефрактерності до препаратів C133C і I33CN, а також з метою зниження дози останніх внаслідок їх поганої переносимості, але при необхідності збереження необхідного рівня ефективності [26, 28, 29].

Таким чином, Депрліум® може бути показаний не тільки в якості інструменту монотерапії, але і послугує своєрідним «рятувальним колом» у досить частих ситуаціях незадовільного результату застосування конвенційних антидепресантів, у тому числі внаслідок розвитку побічних ефектів останніх.

Усі компоненти комплексу Депрліум® характеризуються виключно сприятливими характеристиками безпеки. Незначні побічні ефекти у вигляді диспептичних розладів (нудота, діарея) і шкірних алергічних реакцій незіставні з розглянутими серйозними ускладненнями в рамках терапії класичними антидепресантами і дозволяють говорити про високий рівень безпеки добавки Депрліум® у клінічній практиці. Нарешті простота і зручність її вживання (1–2 капсули на добу терміном до 3 міс) як у монотерапії, так і при стратегії аугментації, а також відсутність необхідності титрування дози дозволяють забезпечити високий ступінь комплаєнсу в процесі терапії та розширити можливість амбулаторного лікування афективних розладів.

## Заключення

У підсумку, проблема безпеки застосування антидепресантів сьогодні виходить на перший план у клінічній психофармакології та фармакотерапії. Включення в повсякденну практику інноваційних засобів з антидепресивними і тимостабілізуючими властивостями дозволяє на тлі збереження ефективності терапії афективних розладів істотно підвищити безпеку лікування відповідно до сучасних світових стандартів.

## Список використаної літератури

1. Марута Н.А. (2001) Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия). Укр. вісн. психоневрол., 9(4): 79–82.
2. Напрєєнко О.К., Логановський К.М., Сироп'ятов О.Г. та ін. (2013) Нециркулярні депресії. Софія-А, Київ, 623 с.
3. Купко Н. (2019) Скринінг та діагностика депресії в умовах первинної ланки охорони здоров'я. *НейроNews*, 9: 24–28.
4. Schatzberg A., DeBattista C. (2015) *Manual of Clinical Psychopharmacology (Eight Edition)*. Washington: Amer. Psychiat. Publ., 687 p.
5. Бурчинский С.Г. (2021) Депрессия и тревога у пациентов после перенесенного COVID-19: возможности комбинированной терапии. *Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского*, 9(1–2): 15–21.
6. Abad V.C., Guilleminault C. (2005) Sleep and psychiatry. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 7: 291–303.
7. Klaser K., Thompson E.J., Nguyen L.H. et al. (2021) Anxiety and depression symptoms after COVID-19 infection: results from the COVID Symptom Study app. *MedRxiv*. doi:10.1101/2021.07.07/21260137.
8. Bueno-Notivol J., Gracia-García P., Olaya B. et al. (2020) Prevalence of depression during the COVID-19 outbreak: a meta-analysis of community-based studies. *Int. J. Clin. Health Psychol.* doi:10.1016/j.ijchp.2020.07.007.
9. Свістільник Р.В., Поліщук В.А. (2021) Антидепресанти та ризики з боку серцево-судинної системи. Позитивні і негативні сторони використання в клінічній практиці. *Здоров'я України*, 19: 75–77.
10. Leonard C.E., Bilker W.B., Newcomb C. et al. (2011) Antidepressants and the risk of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia. *Pharmacoeconom. Drug Saf.*, 20: 903–913.
11. Emul E., Dalkiran M., Samim S. et al. (2009) The influence of depression and venlafaxine at therapeutic doses on atrial conduction. *J. Psychopharmacol.*, 23: 163–167.
12. Liu L., Fuller M., Behymer T.P. et al. (2020) Selective serotonin reuptake inhibitors and intracerebral hemorrhage risk and outcome. *Stroke*, 51: 1135–1141.
13. Kivrak Y., Guvenc T.S., Akbulut N. et al. (2014) Accelerated hypertension after venlafaxine usage. *Case Rep. Psychiat.* doi:10.1155/2014/659715.
14. Wathra R., Mulsand B.H., Thompson L. et al. (2020) Hypertension and orthostatic hypotension with venlafaxine treatment in depressed older adults. *J. Psychopharmacol.*, 34: 1112–1118.
15. Beyazyuz M., Albayrak Y., Eglimez O.B. et al. (2013) Relationship between SSRI and metabolic syndrome abnormalities in patients with generalized anxiety disorder: a prospective study. *Psychiat. Investig.*, 10: 148–154.
16. Chavez-Castillo M., Ortega A., Nava M. et al. (2018) Metabolic risk in depression and treatment with selective serotonin reuptake inhibitors: are the metabolic syndrome and an increase in cardiovascular risk unavoidable? *Vessel Plus*. doi:10.20517/2574-1209.2018.02.
17. Felger J.C. (2019) Role of inflammation in depression and treatment implications. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 250: 255–286.
18. Clayton A.H., Crost H.A., Handiwaba L. (2014) Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad. Med.*, 126: 91–99.
19. Gregorian R.S., Golden K.A., Bahce A. et al. (2002) Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann. Pharmacother.*, 36: 1577–1589.
20. Moraros J., Nwankwo C., Patten S.B. et al. (2017) The association of antidepressant drug usage with cognitive impairments or dementia, including Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Depress. Anxiety*, 34: 217–226.
21. Бурчинский С.Г. (2012) Нарушения сна при депрессиях: новые возможности антидепрессантов. *Укр. неврол. журн.*, 2: 84–89.
22. Lam R.W. (2006) Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21(suppl. 1): S25–S29.
23. Gillman P.K. (2007) Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Brit. J. Pharmacol.*, 151: 737–748.
24. Price J., Cole V. (2009) Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Brit. J. Psychiat.*, 195: 211–217.
25. [pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186622/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27186622/)
26. Coppen A., Bolland-Gouaille C. (2005) Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. *J. Psychopharmacol.*, 19: 59–65.
27. Mischoulon D., Fava M. (2002) Role of S-adenosyl-methionine in the treatment of depression: a review of the evidence. *Am. J. Clin. Nutr.*, 76 (suppl.): 1158S–1161S.
28. De Berardis D., Orsolini A., Serroni N. et al. (2016) A comprehensive review on the efficacy of S-adenosyl-methionine in major depressive disorder. *CNS Neuro. Disord. Drug Target*, 15: 1–10.
29. Alpert J.E., Papakostas G., Mischoulon D. et al. (2004) S-adenosyl-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24: 661–664.





## The problem of safety of pharmacotherapy of affective disorders: new opportunities

**S.G. Burchinsky**

State Institution «D.F. Chebotarev's Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The article considers the problem of finding effective pharmacotherapy of affective and, first of all, depressive disorders. Today, despite the wide choice of antidepressants and mood-stabilizers of different generations and with different types of action, the effectiveness of all strategies for the treatment of depression often remains

unsatisfactory. It is noted that safety characteristics are a leading factor in the widespread introduction of the drug in clinical practice. The risks of side effects of the main groups of conventional antidepressants (tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors) were assessed, including effects on the cardiovascular system, metabolic processes, sexual function, cognition, sleep. The expediency of including in everyday practice innovative drugs with antidepressant and thymostabilizing properties was noted, which allows to significantly improve the safety of treatment in accordance with modern world standards while maintaining the effectiveness of treatment of affective disorders.

**Key words:** affective disorders, depression, pharmacotherapy, Deprium®.

---

### Відомості про автора:

Бурчинський Сергій Георгійович — кандидат медичних наук, завідувач відділу інформаційного аналізу Державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Бурчинський Сергій Георгійович  
04114, Київ, Вишгородська, 67  
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

### Information about the author:

Burchinsky Sergiy G. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Information Analysis of State Institution «D.F. Chebotarev's Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Sergiy Burchinsky  
04114, Kyiv, Vyshgorodska str., 67  
E-mail: bsg@geront.kiev.ua

Надійшла до редакції/Received: 12.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 17.01.2022

# Вплив «західної» дієти на розвиток атеросклерозу

I.O. Мельничук, М.Л. Шараєва, В.Н. Крамарьова, В.Г. Лизогуб

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

*«Ми те, що ми їмо»  
Давньогрецька мудрість*

**Анотація.** Огляд та аналіз сучасних наукових даних щодо впливу тривалого дотримання так званої західної дієти та її складових на розвиток атеросклерозу. Дієта є провідною характеристикою способу життя. За даними багатьох досліджень, порушення здорової дієти є важливим етіологічним фактором в патогенезі більшості хронічних захворювань, в тому числі атеросклерозу. Атеросклероз — хронічне запальне захворювання, що уражує стінки артерій та характеризується прогресуючим накопиченням ліпідів та запальних клітин під інтимою крупних артерій. На теперішній час приділяється багато уваги факторам кардіометаболічного ризику виникнення і прогресування атеросклерозу як поліетіологічного захворювання, особливо при нездоровому способі життя, в тому числі порушенні дієти. Сучасна «західна» дієта (її також називають м'ясо-солодкою) є однією з провідних в розвинених країнах та деяких країнах, що розвиваються. Патогенетично дія такої дієти пояснюється її впливом безпосередньо на стан мікробіому кишечника та дисбалансом макро- та мікронутрієнтів. По-перше, тривале дотримання «західної» дієти призводить до розвитку дисбіозу кишечника за рахунок підвищення вмісту грамнегативних мікроорганізмів, умовно-патогенної мікрофлори. Крім того, ця дієта характеризується надмірним вживанням насичених жирних кислот, холестерину, простих цукрів, рафінадів,  $\omega$ -6 жирних кислот, натрію, глютену та недостатнім вмістом деяких вітамінів та мікроелементів, а саме вітамінів А, D, B<sub>12</sub> та K<sub>2</sub>, магнію, хрому, поліненасичених жирних кислот та ін. Доведено, що зміна раціону харчування може знижувати ризик серцево-судинних подій приблизно на 80%. Особливо важливим вважається для кожної людини в сучасних умовах дотримання принципів здорового харчування з метою профілактики атеросклерозу.

**Ключові слова:** «західна» дієта, атеросклероз, мікробіом кишечника, холестерин, насичені жирні кислоти.

Дієта є провідною характеристикою способу життя. За даними багатьох досліджень, порушення здорової дієти є важливим етіологічним фактором в патогенезі більшості хронічних захворювань, в тому числі атеросклерозу (АС) [1]. АС — хронічне запальне захворювання, що уражує стінки артерій та характеризується прогресуючим накопиченням ліпідів та запальних клітин під інтимою крупних артерій [2].

Вважається, що атерогенний процес супроводжується опосередкованими кровотоком запальними змінами ендотелію. Активація ендотеліальних клітин провокує синтез багатьох прозапальних біологічно активних факторів, що ініціює інфільтрацію моноцитами та лімфоцитами артеріальної стінки та запускає подальші прозапальні зміни. Високий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) призводить до їх оксидзації та накопичення під інтимою, супроводжується дисліпідемією, що веде до розвитку атеросклеротичної бляшки (АСБ). При цьому моноцити трансформуються в макрофаги і в подальшому накопичують ЛПНЩ в пінисті клітинах. На пізніх стадіях АС відбувається деградація колагенових волокон в екстрацелюлярному матриці АСБ, що пов'язано з формуванням ускладненої вразливої бляшки. Розрив АСБ призводить до активації та агрегації тромбоцитів, активації каскаду коагуляції та формування тромбу. На цій стадії розвивається клінічна маніфестація АС — інфаркт міокарда, інсульт [1–3].

На даний час багато уваги приділяється факторам кардіометаболічного ризику виникнення і прогресування АС як поліетіологічного захворювання, таким як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, тютюнопаління, ожиріння, дисліпідемія та нездоровий спосіб життя. Дієта є важливим компонентом способу життя. Згідно з діючими клінічними рекомендаціями [4] для корекції дисліпідемії пацієнтам рекомендується здорова дієта з низьким вмістом насичених жирів та переважанням цільнозернових продуктів, овочів, фруктів та риби. Історично складалося, що в кожній культурі існує свій спосіб харчування, деякі з них сприяють здоровому способу життя, інші — підвищують ризик розвитку АС. При цьому в усьому світі здорові дієти зазвичай мають спільні риси, незважаючи на різний склад макронутрієнтів. Вважається, що не тільки виключення з раціону насичених жирів, трансжирів та холестерину зумовлює зниження рівня ЛПНЩ, а й сприятливу дію чинить вживання деяких інших харчових компонентів (фітостероли, монаколін та червоний дріжджовий

рис, харчові волокна, соя, полікозозол та берберин,  $\omega$ -3 ненасичені жирні кислоти (ЖК)) [1, 4].

Популярність «західної» дієти в світі зростає щорічно, що зумовлено процесами глобалізації. Нині вона стала переважаючою в багатьох розвинених країнах та в деяких країнах, що розвиваються. «Західну» дієту почали відрізняти ще з середини минулого сторіччя, коли з'явилися нові методи переробки харчових продуктів, включаючи додавання зернових, рафінованого цукру та рафінованої рослинної олії, а також збільшився вміст жиру в м'ясі домашньої худоби та птиці. Нещодавно популярним стало замінювати цукор кукурудзяним сиропом з високим вмістом фруктози, що також є характерною «західної» дієти сьогодні [1, 5].

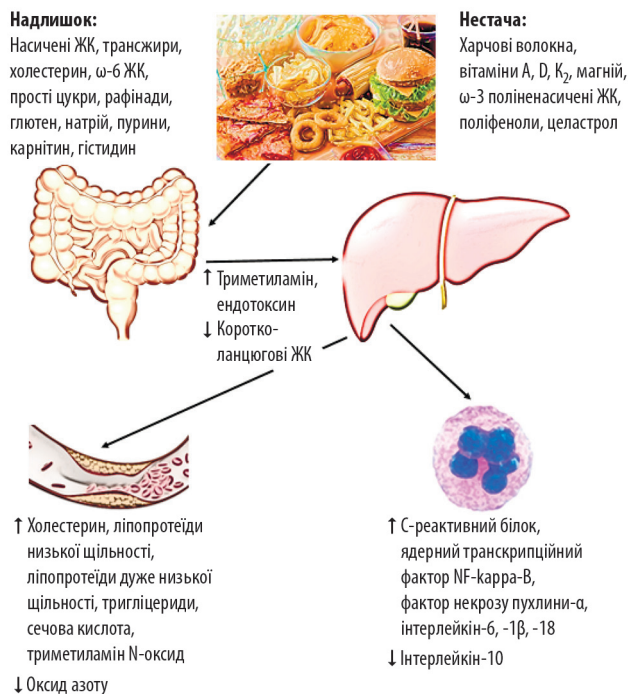
«Західну» дієту ще називають «м'ясо-солодкою», бо вона характеризується надмірним вживанням червоного обробленого м'яса, упакованих продуктів, вершкового масла, цукерок та інших солодощів, смаженої їжі, продуктів тваринного походження, жирних молочних продуктів, яєць, рафінованих зерен, картоплі, кукурудзи (та кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози), напоїв з високим вмістом цукру водночас із низьким споживанням фруктів, овочів, цільного зерна, риби, горіхів та насіння. Антиподом «західної» дієти є загальновідома «середземноморська» дієта, яка залишається досить поширеною в деяких європейських країнах та є прикладом здорового харчування [4–6]. Крім того, популярності в останні роки набуває вивчення таких дієтичних режимів, як «скандинавська» та «DASH»-дієти, 5 різних овочів та фруктів протягом доби [7, 8].

Тривале дотримання «західної» дієти призводить до збільшення маси тіла, порушення ліпідного метаболізму та енергетичного обміну, активації імунної системи. Крім того, західний спосіб життя зазвичай асоціюється з іншими змінами, які також можуть бути причиною активації імунної системи та виявляти проатерогенний ефект при зниженні фізичної активності, збільшенні кількості стресів, зменшенні контактів з мікробними інфекціями, забрудненням повітря. «Західну» дієту вже давно розглядають як відомий етіологічний чинник розвитку абдомінального ожиріння, інсулінорезистентності, гіперглікемії, дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та навіть старіння [9].

Патогенетично дія «західної» дієти пояснюється її впливом безпосередньо на стан мікробіому кишечника і дисбалансом макро- та мікронутрієнтів (рисунк). Тривале дотримання такої дієти призво-

дить до розвитку дисбіозу кишечника за рахунок підвищення вмісту грамнегативних мікроорганізмів. Стан мікробіому кишечника при «західній» дієті характеризується зниженням вмісту *Bacteroides* та зростанням *Firmicutes*, *Actinobacteria* та *Proteobacteria*. Надмірне вживання насичених ЖК асоціюється зі зменшенням біфідо- та лактобактерій, а також появою патогенних для кишкового мікробіому дельта-протеобактерій (наприклад *Bilophila wadsworthia*) та ентеробактерій (наприклад *Escherichia coli*). «Західна» дієта безпосередньо та зміни мікробіому кишечника, які вона провокує, призводить до підвищення рівня інтерстиціального рН, що також суттєво впливає на склад мікробіому кишечника, потенціюючи ріст патогенної мікрофлори. Зміни складу кишкового мікробіому впливають на місцеву імунну відповідь, підвищуючи проникність кишкового бар'єра, а також викликаючи системну та слизову імунну відповідь. Дисбіоз кишечника призводить до розвитку хронічної ендотоксинемії. Останнім часом навіть виділено групи захворювань, пов'язаних зі станом кишкового мікробіому, — функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту, кишкові інфекції, запальні захворювання кишечника, захворювання печінки, злоякісні пухлини шлунково-кишкового тракту, ожиріння та метаболічний синдром, цукровий діабет, алергічні захворювання, бронхіальна астма, аутизм та ін. [10, 11].

**Рисунок** Роль «західної» дієти в патогенезі АС



Виявлено, що «західна» дієта характеризується дисбалансом нутрієнтів та дієтичних метаболітів (табл. 1), а саме надмірним вживанням насичених ЖК, транс-ЖК, холестерину, простих цукрів, рафінадів,  $\omega$ -6 ЖК, натрію, глютену [9, 12].

**Таблиця 1** Нутрієнти та дієтичні метаболіти, характерні для «західної» дієти

Нутрієнт	Ефект щодо формування метаболічного синдрому	Про-/протизапальний ефект
Насичені ЖК, транс-ЖК	Потенціює	Прозапальний
Холестерин	Потенціює	Прозапальний
Прості цукри, рафінади	Потенціює	Прозапальний
$\omega$ -6 ЖК	Потенціює	Прозапальний
Глютен	Потенціює	Прозапальний
Пурини	Потенціює	Прозапальний
Карнітин	Потенціює	Прозапальний
Гістидин	Невідомо	Прозапальний

### Насичені ЖК, транс-ЖК

Насичені ЖК — одні із провідних макронутрієнтів в загальному раціоні людини, сприяють абсорбції та розчиняють жиророзчинні

вітаміни та інші мікронутрієнти. Вони використовуються для деяких провідних функцій в організмі, є важливим джерелом енергії, будівельним елементом фосфоліпідної мембрани, забезпечують модифікацію білків та регулюють транскрипцію генів. Але на даний час в розвинених країнах насичені ЖК забезпечують  $>1/3$  енергетичної потреби організму, тоді як раніше — лише 5–7%. Доведено, що надмірне вживання насичених ЖК викликає зростання рівня ЛПНЩ та тригліцеридів (ТГ) у крові. Так, виявлено, що надмірне вживання насичених ЖК стимулює ліпонеогенез і розвиток інсулінорезистентності, а в подальшому — неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Насичені ЖК призводять до збільшення вмісту грамнегативної флори в кишечнику, що активує продукцію ліпополісахариду (ендотоксину) і покращує його всмоктування, який, зв'язуючись з toll-подібними рецепторами-2 та -4 жирової тканини при активації макрофагів викликає формування перманентного запалення [13].

Вживання трансжирів асоціюється з розвитком АС, дисліпідемії, цукрового діабету, онкологічних захворювань. Вони впливають безпосередньо на стан мікробіому кишечника, підвищуючи проникність кишкового бар'єру. При всмоктуванні вони інгібують секрецію аполіпопротеїду В-100 в гепатоцитах, що порушує катаболізм ЛПНЩ. Також транс-ЖК активують моноцити та макрофаги, збільшують продукцію ними прозапальних інтерлейкіну (ІЛ)-6 та фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  — TNF- $\alpha$ ). Транс-ЖК, імовірно, відіграють роль у формуванні ендотеліальної дисфункції та здатні порушувати продукцію NO [14].

### Холестерин

Холестерин, який вживає людина, з хіломікронами та ТГ через портальний кровотік потрапляє до гепатоцитів, де за допомогою ліпопротеїналіпаз більша його кількість розщеплюється на ЖК. Однак деяка його частка безпосередньо входить до ліпопротеїдів дуже низької щільності, які секретуються гепатоцитами. Також значна частка ЖК, що вивільняється і не застосовується для будовання мембран клітин, використовується для побудови ЛПНЩ, які є джерелом холестерину для будь-якої клітини тіла. Якщо в клітинах виникає дефіцит і не вистачає холестерину, то він відкладається в ліпопротеїдах високої щільності (ЛПВЩ). Інша частина ЖК в гепатоциті використовується для синтезу жовчних кислот та стероїдів, а надмірні їх залишки є причиною розвитку оксидативного стресу, накопичення ЖК в гепатоциті та через активацію інфламасом викликає надмірний синтез ІЛ-1 $\beta$  [15]. Крім того, надмірне вживання холестерину з їжею безпосередньо змінює стан кишкової мікробіоти — її склад, активність та проникність кишкового бар'єру [16].

### Прості цукри, рафінади

Відомою є роль надмірного вживання простих цукрів та рафінадів в патогенезі метаболічних захворювань: ожиріння, НАЖХП, АС та дисліпідемії. Останнім часом виявлено прозапальні властивості надмірного вживання простих цукрів (глюкози та фруктози), особливо в напоях. Патогенетично це пов'язано з впливом на стан мікробіому кишечника та проникність кишкової стінки [17–19].

Рафіновані зерна, аналогічно до простих цукрів, також патогенетично чинять свою дію через зміну стану мікробіому кишечника. Крім того, рафіновані зерна втрачають зі свого складу деякі життєво важливі мікронутрієнти. Вживання рафінованих зерен достовірно пов'язане зі зростанням вмісту С-реактивного білка (СРБ) та TNF- $\alpha$  у плазмі крові. Рафіновані зерна здатні викликати виражену постпрандіальну гіперглікемію, зростання вмісту інсуліну та гіпертригліцеридемію [20, 21]. Таким чином, вживання рафінованих продуктів асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, в тому числі АС, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, онкологічних захворювань та загальної смертності [22].

### $\omega$ -6 ЖК

«Західна» дієта надмірно багата на  $\omega$ -6 ЖК (лінолеву, арахідонову, ейкозадієнову та докозадієнову кислоти). За таких умов їх співвідношення до  $\omega$ -3 ЖК в щоденному раціоні становить до 17/1, в той час коли оптимальним є співвідношення 4/1, а, за деякими даними, навіть 2–2,5/1. Враховуючи, що  $\omega$ -6 ЖК є антагоніс-

та ми  $\omega$ -3 ЖК, вони інгібують їх протизапальну дію. Відомим є факт, що  $\omega$ -6 ЖК відіграють незаперечну роль в патогенезі процесів запалення: з їх надмірним вживанням пов'язують зростання захворюваності на серцево-судинну, онкологічну патологію, запальні та аутоімунні хвороби [23, 24]. Так, арахідонова кислота, одна з важливих  $\omega$ -6 ЖК, є провідним прекурсором багатьох прозапальних ейкозаноїдів: простагландинів ( $E_2$  та  $F_{2\alpha}$ ), тромбоксанів ( $A_2$ ), лейкотрієнів ( $B_4$ ,  $C_4$ ,  $D_4$ ,  $E_4$ ), резорвінів, ліпоксинів та прооксидантів, які, в свою чергу, потенціюють синтез генів рецепторів SREBP-1c та фактора некрозу кВ (NF- $\kappa$ B) і знижують PPAR $\alpha$ . Таким чином, переважання в клітинній стінці  $\omega$ -6 ЖК призводить до розвитку перманентного запального процесу в тканині, вони активують оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та синтез ЛПНЩ [25].

### Глютен

Глютен — складна суміш сотень споріднених, але різних білків, переважно гліадину та глютеніну. Пшеничні ядра містять 8–15% білка, з яких 10–15% — альбумін/глобулін, а 85–90% — глютен. Загалом білки гліадину та глютеніну відносять до проламінів, які являють собою білки, нерозчинні у воді, але спирторозчинні, що характеризуються високим рівнем глутаміну (38%) та залишків проліну (20%). Саме через високий вміст проліну та глутаміну, які не здатні розщеплюватися протеазами, глютен є високостійким до шлункового, підшлункового та кишкового протеолітичного травлення в шлунково-кишковому тракті, а також нездатний до перетравлювання в кишечнику людини. Залишки проліну здатні утворювати щільні та компактні структури та активувати Т-клітини через зростання синтезу ІЛ-1 $\beta$  та -18 [26, 27]. Глутамін має проалергічні властивості, а також здатен активувати цитотоксичні Т-клітини та фіброласти. Рівень тканинних трансглутаміназа та їх активність прямо пов'язані з рівнем глутаміну, бо впливають на проникність кишкового ендотелію, а отже, і на рівень кишкових метаболітів у крові [26–28].

### Пурини

Відомо, що «західна» дієта багата на пурини, до яких належать інозинмонофосфат, аденозинмонофосфат та, безпосередньо, сечова кислота (СК). Крім того, виявлено, що синтез СК з РНК, ДНК та ендогенного аденозинтрифосфату (АТФ) значно посилюється при дієті з високим глікемічним індексом та високим вмістом солі. Також СК здатна синтезуватися з амінокислот-попередників: гліцину, глутаміну та аспартату. Синтез СК може відбуватися у тканині печінки та тонкому кишечнику, а екскреція СК — через нирки, кишечник та шкіру (з потом). Тому стан мікробіому кишечника відіграє важливу роль у процесах синтезу, всмоктування та виділення СК [29].

За статистичними даними, у кожній 4-ї дорослої людини відмічають гіперурикемію. Гіперурикемія — відомий компонент метаболічного синдрому та фактор ризику розвитку АС. Цікавим є факт, що наявність АС, в свою чергу, потенціює гіперурикемію. Надмірний вміст СК призводить до розвитку оксидативного стресу та синтезу прозапальних цитокінів, інфламасом, білків теплового шоку та активації NF- $\kappa$ B, а також ендотеліальної дисфункції та вазоконстрикції [29, 30].

### Карнітин

Надмірне споживання червоного м'яса тваринного походження, що є характерним для «західної» дієти, є доведеним фактором ризику розвитку серцево-судинних подій. Вважається, що це пов'язано з підвищеним вмістом в червоному м'ясі насичених жирів та холестерину, а також з надмірним споживанням солі та гетероциклічних вуглеводів, які використовуються при його приготуванні. Червоне м'ясо багате на карнітин, який є попередником триметиламіну (ТМА) та триметиламін-N-оксиду (ТМАО), що мають доведений проатерогенний ефект. Також, за останніми даними, L-карнітин здатен безпосередньо потенціювати процеси АС. При дотриманні «західної» дієти L-карнітин та холін, що містяться переважно в червоному м'ясі та жирних молочних продуктах, можуть становити близько 2% всього денного раціону [31]. L-карнітин не здатен розщеплюватися в організмі еукаріотів — людському організмі, тому така дієта безпосередньо впливає на склад кишкового мікробіому хазяїна. Надмірне вживання L-карнітину підвищує його безпосередній вміст в плазмі крові че-

рез підвищення проникності кишкового бар'єру та нездатність мікробіому кишечника переробити його на ТМА в такій кількості та підвищує вміст його метаболітів ТМА та ТМАО. У свою чергу, ТМА та ТМАО здатні підвищувати абсорбцію холестерину в кишечнику, порушують метаболізм холестерину в печінці (інгібувати продукцію з нього стероїдів, що є попередниками жиророзчинних гормонів) та забезпечувати прозапальні зміни в судинній стінці (підвищувати міграцію макрофагів) [32].

ТМАО здатен порушувати синтез ЖК в печінці, виступаючи антагоністом фарнезоїдних X-рецепторів та рецепторів вітаміну D, що синтезуються в жовчі, печінці та сироватці крові, змінює їх профіль. Різні ЖК здатні по-різному впливати на обмін холестерину та ЛПНЩ, а також на стан кишкової мікробіоти [33]. Також ТМАО здатен стимулювати продукцію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , та знижувати продукцію протизапального ІЛ-10. Водночас ТМАО має протромботичні властивості шляхом активації тромбоцитів [34]. Зростання рівня ТМАО у плазмі крові призводить до мобілізації внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ , що викликає агрегацію тромбоцитів. Високий рівень циркулюючого ТМАО також посилює адгезію тромбоцитів до імобілізованого колагену в цільній крові, що суттєво сприяє реагуванню тромбоцитів на кілька інших агоністів та індукує каскадну реакцію утворення тромбу. Підвищення рівня ТМАО стійко асоціюється з ендотеліальною дисфункцією та зниженням синтезу NO. Він бере участь у формуванні мікросудин у коронарних бляшках, що призводить до дисбалансу між антиангіогенними та проангіогенними факторами. Мікросудини залишаються незрілими, що робить їх більш вразливими до розриву і є можливою причиною формування нестабільності АСБ. Водночас ТМАО здатен інгібувати зворотний транспорт холестерину (клітинний холестерин передається з периферичних тканин в печінку і кишечник для виведення з калом), що призводить до розвитку дисліпідемії [35].

### Гістидин

Гістидин є попередником гістаміну, який має прозапальні властивості, що може бути важливим в патогенезі АС. Виявлено, що гістидин здатен інгібувати NF- $\kappa$ B-активацію і стимулювати продукцію TNF- $\alpha$ , а також прозапального ІЛ-6. Однак на сьогодні не існує однозначних даних щодо ролі гістидину в патогенезі АС [36, 37].

Водночас «західна» дієта характеризується недостатнім вмістом деяких вітамінів та мікроелементів (табл. 2), а саме вітамінів А, D,  $B_{12}$  та  $K_2$ , магнію, хрому, поліненасичених ЖК та ін. [38–42].

Таблиця 2 Нутрієнти, вітаміни та мікроелементи, вміст яких є недостатнім в «західній» дієті

Нутрієнт	Ефект щодо формування метаболічного синдрому	Про-/протизапальний ефект
Харчові волокна	Протидія	Протизапальний
Вітамін А	Протидія	Протизапальний
Вітамін D	Протидія	Протизапальний
Вітамін $K_2$	Невідомо	Протизапальний
Магній	Протидія	Протизапальний
$\omega$ -3 поліненасичені ЖК	Протидія	Протизапальний
Поліфеноли	Протидія	Протизапальний
Целестрол	Протидія	Невідомо

### Харчові волокна

Харчові волокна — комплекс вуглеводів та лігніну, що не гідролізується ферментами людського організму і тому не абсорбується та не перетравлюється в людському організмі [43]. Їх фізико-хімічні характеристики включають бродіння, розчинність та в'язкість, що зумовлює їх терапевтичні ефекти. Харчові волокна здатні покращувати ліпідний спектр (знижувати рівень загального холестерину та ЛПНЩ в організмі), зменшувати вираженість гіперглікемії та інсулінорезистентності, виявляти протизапальний ефект, нормалізувати рівень артеріального тиску, маси тіла, мінерального обміну в кістках. Склад харчових волокон забезпечує стан мікробіому кишечника: його склад, продукцію коротколанцюгових ЖК (особливо пропіонової кислоти) та бактеріальне бродіння, а також час пасажу калових мас по кишечнику, їх об'єм та евакуацію [44].

## Вітамін А

Вітамін А — необхідний нутрієнт, що забезпечує багато важливих функцій організму людини, таких як зір, розмноження та лактація, ріст та розвиток, імунна відповідь. Широковідомими є протизапальний та антиоксидантний ефекти вітаміну А [45]. Виявлено, що прийом вітаміну А здатен нормалізувати рівень ЛПНЩ, а разом з вітаміном D — інгібувати ІЛ-1 та -6, забезпечуючи антиатеросклеротичний ефект [46].

## Магній

Магній в організмі людини є важливим мікроелементом, що використовується як кофактор >300 ферментативних реакцій, забезпечуючи біохімічне функціонування багатьох метаболічних шляхів. Магній — 4-й за поширеністю мінерал в організмі людини після кальцію, натрію та калію і 2-й за частотою внутрішньоклітинний катіон після калію. В організмі людини в середньому міститься близько 25 г магнію. За даними деяких авторів, зниження сироваткового рівня магнію <85 ммоль/л можна вважати дефіцитом [1, 39, 42, 47, 48].

Магній бере участь у ферментативних реакціях, що забезпечують синтез білків, м'язову скоротливість, нервову функцію, контроль рівня глюкози у крові, активацію рецепторів гормонів, регуляцію артеріального тиску, серцеву збудливість, трансмембранний іонний потік, функціонування кальцієвих каналів, а також синтез РНК та ДНК. Він використовується для енергопродукції — в процесах метаболізму АТФ, оксидативного фосфорилювання, гліколізу. Крім того, магній має протизапальні властивості — знижує синтез NF-κB, TNF-α та цитокинову експресію, а через них знижує активність макрофагів, Т-хелперів та натуральних кілерів. В експерименті на тваринах доведена здатність додавання магнію в їжу зменшувати прояви АС. Дія нормальних рівнів магнію на АСБ порівнянна з дією статинів, однак магній можна швидше назвати контролером ферменту 3-гідроксил-3-метилглутарил-кофермент А-редуктази (ГМГ-СоА-редуктази), ніж його інгібітором. Магній також необхідний для активності лецитин-холестерин-ацилтрансферази (LCAT), яка знижує рівень ЛПНЩ і ТГ та підвищує рівень ЛПВЩ [1, 39, 42, 47–49].

Виявлено, що додавання магнію в раціон позитивно впливає на артеріальну жорсткість та стабілізує АСБ [50, 51]. Сьогодні пропонуються стратегії корекції ендотеліальної дисфункції за допомогою прийому препаратів магнію [6]. Також магній є природним антагоністом кальцію, а надмірне вживання кальцію призводить до зростання ризику серцево-судинних подій та загальної смертності [52]. Крім того, як антагоніст кальцію магній збільшує продукцію оксиду азоту, покращує дисфункцію ендотелію та індукує пряме та непряме розширення судин. У пацієнтів із найбільшим квантилем споживання магнію відмічали зниження раптової серцевої смерті на 77%. Також відомо, що нестача вітаміну D призводить до порушення абсорбції магнію [42].

## Вітамін D

Майже в 1 млрд людей в усьому світі відмічають дефіцит вітаміну D, це вважається найпоширенішим дефіцитом харчування. З 1930-х років вітамін D відомий своєю роллю у всмоктуванні кальцію в кишечнику та мінералізації кісток. Однак спостереження за сезонними змінами артеріального тиску та подальша ідентифікація рецептора вітаміну D (VDR) та 1α-гідроксилази в кардіоміоцитах, а також клітинах гладких м'язів ендотелію та судин, змінили погляд на його роль в патогенезі кардіологічних захворювань. Вважається, що сигнальний шлях вітаміну D важливий для серцево-судинної цілісності, особливо для регуляції судинного тону, а також як антифібротичний та антигіпертрофічний сигнальний шлях у серцевому м'язі [53, 54]. За деякими даними, зниження рівня 25-гідроксивітаміну D у плазмі крові є предиктором розвитку метаболічних порушень, а саме вісцерального ожиріння [55, 56]. Про роль вітаміну D в патогенезі запалення свідчить зворотна кореляція між рівнем 25-гідроксивітаміну D у плазмі крові з матричною металопротеїназою-9, роль якої в механізмі розвитку АС та серцевого ремоделювання є відомою [57].

Попередник вітаміну D, 7-дегідрохолестерол, є також попередником синтезу холестерину. Проведено багато досліджень та метааналізів щодо ролі вітаміну D в ліпідному метаболізмі та

доцільності призначення препаратів вітаміну D для його корекції, однак однозначної думки не існує [39, 58]. За деякими даними, хронічний дефіцит вітаміну D можна розглядати як один із нових факторів ризику АС [59]. Вітамін D чинить гормоноподібний вплив на фактори росту, міграції та диференціації клітин, модулює імунну відповідь під час запалення та фіброзу та відіграє вирішальну роль в усіх ланках атерогенезу — від розвитку ендотеліальної дисфункції до тромбозу. Крім того, виявлено, що VDR знаходяться у міокардіоцитах, клітинах ендотелію, гладком'язових клітинах судин та деяких імунних клітинах. Зв'язуючись з VDR, вітамін D активує транскрипцію ДНК в клітині та, за деякими даними, активує продукцію NO. Тому саме недостатня активація VDR може детермінувати прозапальний ендотеліальний NF-κB сигнальний шлях зі зростанням лейкоцитарно-ендотеліальної клітинної взаємодії, що здатне сприяти атерогенезу. Отже, вітамін D впливає на процеси запалення при АС за допомогою різних механізмів, таких як інгібування шляху простагландин/циклооксигеназа, підвищення регуляції протизапальних цитокинів, зменшення молекул адгезії, активування продукції металопротеїнази-9 і регулювання системи ренін — ангіотензин [59]. Субклінічний АС, підвищення жорсткості судинної стінки тісно асоціюються з хронічним дефіцитом вітаміну D, хоча призначення препаратів вітаміну D не продемонструвало сприятливих результатів у хворих з коронарним АС [60, 61]. Виявлено, що вітаміни D та К виявляють синергічний ефект на процеси кальцифікації АСБ [62, 63].

## Вітамін К<sub>2</sub>

Вітамін К — жиророзчинний вітамін, який є важливим мікроелементом. Вітамін К складається з вітаміну К<sub>1</sub> (фітонадіону), що міститься переважно в темно-зелених листових овочах та насінні, та вітаміну К<sub>2</sub> (менакінону-7), що переважно продукується кишковою мікрофлорою. Вітамін К<sub>2</sub> становить 5–25% загального вмісту вітаміну К в організмі людини. Також розрізняють вітамін К<sub>3</sub> (менадіон) — синтетичний вітамін К. Рівень серцево-судинної смертності та процеси кальцифікації АСБ обернено пропорційно залежать від вмісту саме вітаміну К<sub>2</sub> [38, 63].

По-перше, вітамін К<sub>2</sub> бере участь у синтезі матричного Gla-білка (Matrix Gla protein — MGP) — тканинного інгібітора кальцифікації. Підвищення рівня неактивного MGP прямо асоціюється зі зростанням швидкості пульсової хвилі — показником судинної жорсткості та раннім маркером АС. Також до вітаміну К-залежних білків належать фактори згортання крові (фактори II, VII, IX, X), циркулюючі антикоагулянти (білки C, S та Z) та білки, що беруть участь у мінералізації кісток та м'яких тканин (остеокальцин). По-друге, вітамін К<sub>2</sub> чинить протизапальну дію — інгібує NF-κB-сигнальний шлях, а також проліферацію та активність Т-лімфоцитів, знижує експресію генів цитокинів, що пригнічує синтез ІЛ-6. NF-κB-сигнальний шлях відіграє ключову роль в остеогенній диференціації не тільки мезенхімальних стовбурових клітин, але і гладком'язових клітин судинної стінки. Саме додавання вітаміну К<sub>2</sub> зумовлює інгібування дії високих рівнів ліпополісахариду у плазмі крові через інгібування NF-κB-сигнального шляху. По-третє, виявлена роль вітаміну К<sub>2</sub> в метаболізмі ліпідів, його нестача асоціюється зі зростанням рівня ЛПНЩ у плазмі крові. По-четверте, існують дані щодо здатності вітаміну К<sub>2</sub> підвищувати синтез NO та зменшувати вираженість ендотеліальної дисфункції. Відомим є зв'язок недостатності вітаміну К<sub>2</sub> з жорсткістю артеріальної стінки. Цікавим є факт, що саме рівень вітаміну К<sub>2</sub>, а не К<sub>1</sub>, зворотно асоціюється з розвитком проявів АС, що може пояснити нездатність під час призначення вітаміну К<sub>1</sub> отримати суттєвий антиатеросклеротичний ефект [38]. Існує багато робіт щодо здатності призначених препаратів вітаміну К зменшувати розвиток АС, однак однозначних результатів досі не отримано [62, 63]. Вивчаються антисклеротичні ефекти одночасного призначення вітамінів К<sub>2</sub> та D<sub>3</sub>. Недостатність вітаміну К може бути зумовлена вживанням високих доз вітамінів А та Е внаслідок конкурентних механізмів, що є характерним для «західної» дієти [64–66].

## ω-3 поліненасичені ЖК

Останнім часом широко обговорюється роль ω-3 поліненасичених ЖК в патогенезі АС, бо є доведеною важливість дієти, багатой на них, з переважанням морської риби в профілактиці розвитку ліпідних порушень. ω-3 поліненасичені ЖК чинять антиатеросклеротичну дію через протизапальні властивості (через

активацію резольвіну E<sub>1</sub>), знижують відкладення коронарного кальцію (інгібують остеобластичну диференціацію та кальцифікацію судин), протидіють розвитку гіперплазії інтими через інгібування лейкоцитарних рецепторів та ендотеліальної дисфункції, чинять опір гіпертригліцеридемії. Але попри вищезазначене, суттєвого антиатеросклеротичного ефекту вживання  $\omega$ -3 поліненасичених ЖК, за даними літератури, не отримано [67–69].

## Висновки

Таким чином, «західна» дієта та її складові всебічно та суперечливо впливають на організм людини. Вона стимулює перманентне латентне запалення за рахунок хронічної ендотоксинемії, а також через підвищення синтезу прозапальних ейкозаноїдів (простагландинів E<sub>2</sub> та F<sub>2a1</sub>, тромбоксану A<sub>2</sub>, лейкотрієнів V<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, резорвінів, ліпоксинів та прооксидантів), ІЛ-1 $\beta$ , -6, -18, NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$  та ін. Також надмірне вживання жирного червоного м'яса та яєчного жовтка асоціюється зі зростанням ТМА та ТМАО, що є причиною розвитку АС та дисліпідемії.

Виявлено, що зміна способу життя, а особливо раціону харчування, може знизувати ризик розвитку серцево-судинних подій приблизно на 80% [70]. Детально клінічні рекомендації щодо здорового раціону харчування та способу життя неодноразово викладені в зарубіжних та вітчизняних джерелах [4].

Особливо важливим вважається для кожної людини в сучасних умовах дотримання принципів здорового харчування з метою первинної, вторинної та третинної профілактики АС, адже «західну» дієту можна сміливо назвати одним із провідних етіологічних чинників його розвитку.

## Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

## Список використаної літератури

- Torres N., Guevara-Cruz M., Velázquez-Villegas L., Tovar, A. (2015) Nutrition and Atherosclerosis. *Arch. Med. Res.*, 46(5): 408–426. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.010
- Falk E. (2006) Pathogenesis of Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 47(8): C7–C12. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.068.
- Zhu Y., Xian X., Wang Z. et al. (2018). Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*, 8(3): 80. doi: 10.3390/biom8030080.
- Mach F., Baigent C., Catapano A. et al. (2019). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.*, 41(1): 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Nazni P. (2014) Association of western diet & lifestyle with decreased fertility. *Indian J. Med. Res.*, 140(Suppl. 1): 578–581.
- Murphy C., Byrne J., Keogh J. et al. (2021) The Acute Effect of Magnesium Supplementation on Endothelial Function: A Randomized Cross-Over Pilot Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 18(10): 5303. doi: 10.3390/ijerph18105303.
- Filippou C., Tsioufis C., Thomopoulos C. et al. (2020) Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv. Nutrition*, 11(5): 1150–1160. doi: 10.1093/advances/nmaa041.
- Galbete C., Kröger J., Jannasch F. et al. (2018) Nordic diet, Mediterranean diet, and the risk of chronic diseases: the EPIC-Potsdam study. *BMC Med.*, 16(1). doi: 10.1186/s12916-018-1082-y.
- Christ A., Lauterbach M., Latz E. (2019) Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*, 51(5): 794–811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020.
- Bibbò S., Ianiro G., Giorgio V. et al. (2016) The role of diet on gut microbiota composition. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20(22): 4742–4749.
- Myles I. (2014) Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutrition J.*, 13(61). doi: 10.1186/1475-2891-13-61.
- Shively C., Appt S., Vitolins M. et al. (2019) Mediterranean versus Western Diet Effects on Caloric Intake, Obesity, Metabolism, and Hepatosteatosis in Nonhuman Primates. *Obesity*, 27(5): 777–784. doi: 10.1002/oby.22436.
- Ruiz-Núñez B., Dijk-Brouwer D., Muskiet F. (2016) The relation of saturated fatty acids with low-grade inflammation and cardiovascular disease. *J. Nutr. Biochem.*, 36: 1–20. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.12.007.
- Islam M., Amin M., Siddiqui S. et al. (2019) Trans fatty acids and lipid profile: A serous risk factor to cardiovascular disease, cancer and diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2): 1643–1647. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.033.

- Püschel G., Henkel J. (2018) Dietary cholesterol does not break your heart but kills your liver. *Porto Biomedical J.*, 3(1): e12. doi: 10.1016/j.pbj.0000000000000012.
- Chaplin A., Carpené C., Mercader J. (2018) Resveratrol, Metabolic Syndrome, and Gut Microbiota. *Nutrients*, 10(11): 1651. doi: 10.3390/nu10111651.
- Farrell G., Schattenberg J., Leclercq I. et al. (2019) Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis: Toward Optimization of Their Relevance to Human Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*, 69(5): 2241–2257. doi: 10.1002/hep.30333.
- Khan S., Waliullah S., Godfrey V. et al. (2020) Dietary simple sugars alter microbial ecology in the gut and promote colitis in mice. *Sci. Transl. Med.*, 12(567): eaay6218. doi: 10.1126/scitranslmed.aay6218.
- Martinez K., Leone V., Chang, E. (2017) Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*, 8(2): 130–142. doi: 10.1080/19490976.2016.1270811.
- Kim Y., Keogh J., Clifton P. (2016) Differential Effects of Red Meat/Refined Grain Diet and Dairy/Chicken/Nuts/Whole Grain Diet on Glucose, Insulin and Triglyceride in a Randomized Crossover Study. *Nutrients*, 8(11): 687. doi: 10.3390/nu8110687.
- Vanegas S., Meydani M., Barnett J. et al. (2017) Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 105(3): 635–650. doi: 10.3945/ajcn.116.146928.
- Gaesser G. (2019) Perspective: Refined Grains and Health: Genuine Risk, or Guilt by Association? *Advances In Nutrition*, 10(3): 361–371. doi: 10.1093/advances/nmy104.
- Innes J., Calder P. (2018) Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes And Essential Fatty Acids*, 132: 41–48. doi: 10.1016/j.plefa.2018.03.004.
- Simopoulos A. (2002) The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 56(8): 365–379. doi: 10.1016/s0753-3322(02)00253-6.
- Patterson E., Wall R., Fitzgerald G. et al. (2012) Health Implications of High Dietary Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *J. Nutr. Metabol.*, 2012: 1–16. doi: 10.1155/2012/539426.
- Biesiekierski J. (2017) What is gluten? *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 32: 78–81. doi: 10.1111/jgh.13703.
- Kumar J., Kumar M., Pandey R., Chauhan N. (2017) Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *J. Food Sci.*, 82(2): 270–277. doi: 10.1111/1750-3841.13612.
- Lexhaller L. (2019) Comprehensive Detection of Isopeptides between Human Tissue Transglutaminase and Gluten Peptides. *Nutrients*, 11(10): 2263. doi: 10.3390/nu11102263.
- Sanchez-Lozada L., Rodriguez-Iturbe B., Kelley E. et al. (2020) Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am. J. Hypertens.*, 33(7): 583–594. doi: 10.1093/ajh/hpaa044.
- Bove M., Cicero A., Veronesi M., Borghi C. (2017) An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia. *Vascular Health And Risk Management*, 13: 23–28. doi: 10.2147/vhrm.s115080.
- Koeth R., Lam-Galvez B., Kirsop J. et al. (2018) L-Carnitine in omnivorous diets induces an atherogenic gut microbial pathway in humans. *J. Clin. Invest.*, 129(1): 373–387. doi: 10.1172/jci94601.
- Koeth R., Wang Z., Levison B. et al. (2013) Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature Med.*, 19(5): 576–585. doi: 10.1038/nm.3145.
- Ding L., Chang M., Guo Y. et al. (2018) Trimethylamine-N-oxide (TMAO)-induced atherosclerosis is associated with bile acid metabolism. *Lipids In Health And Disease*, 17(1). doi: 10.1186/s12944-018-0939-6.
- Verhaar B., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. (2020) Gut Microbiota in Hypertension and Atherosclerosis: A Review. *Nutrients*, 12(10): 2982. doi: 10.3390/nu12102982.
- Zhu Y., Li Q., Jiang H. (2020) Gut microbiota in atherosclerosis: focus on trimethylamine N-oxide. *APMIS*, 128(5): 353–366. doi: 10.1111/apm.13038.
- Hasegawa S., Ichiyama T., Sonaka I. et al. (2012) Cysteine, histidine and glycine exhibit anti-inflammatory effects in human coronary arterial endothelial cells. *Clin. Experiment. Immunol.*, 167(2): 269–274. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04519.x.
- Tanimoto A., Sasaguri Y., Ohtsu H. (2006) Histamine Network in Atherosclerosis. *Trends In Cardiovasc. Med.*, 16(8): 280–284. doi: 10.1016/j.tcm.2006.06.001.
- Halder M., Petsophonsakul P., Akbulut A. et al. (2019) Vitamin K: Double Bonds beyond Coagulation Insights into Differences between Vitamin K1 and K2 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(4): 896. doi: 10.3390/ijms20040896.
- Lang U., Beglinger C., Schweinfurth N. et al. (2015) Nutritional Aspects of Depression. *Cellular Physiol. Biochem.*, 37(3): 1029–1043. doi: 10.1159/000430229.
- Maresz K. (2015) Proper Calcium Use: Vitamin K<sub>2</sub> as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. *Integr. Med. (Encinitas)*, 14(1): 34–39.
- Riccio P., Rossano R. (2017) Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D+A in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 15(1): 75–91. doi: 10.1007/s13311-017-0581-4.
- Schwalfenberg G., Genius S. (2017) The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica*, 2017: 1–14. doi: 10.1155/2017/4179326.

43. Soliman G. (2019) Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 11(5): 1155. doi: 10.3390/nu11051155.
44. Hijová E., Bertková I., Štöfílová J. (2019) Dietary fibre as prebiotics in nutrition. *Centr. Eur. J. Public Health*, 27(3): 251–255. doi: 10.21101/cejph.a5313.
45. Dawson M. (2000) The Importance of Vitamin A in Nutrition. *Curr. Pharm. Design*, 6(3): 311–325. doi: 10.2174/1381612003401190.
46. Kadri A., Sjahir H., Sembiring R., Ichwan M. (2020) Combination of vitamin A and D supplementation for ischemic stroke: effects on interleukin-18 and clinical outcome. *Med. Glas. (Zenica)*, 17(2): 425–432. doi: 10.17392/1137-20.
47. Ravn H., Korsholm T., Falk E. (2001) Oral magnesium supplementation induces favorable anti-atherogenic changes in ApoE-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 21: e858–e862.
48. Rosanoff A., Seelig M. (2004) Comparison of Mechanism and Functional Effects of Magnesium and Statin Pharmaceuticals. *J. Am. Coll. Nutr.*, 23(5): 501S–505S. doi: 10.1080/07315724.2004.10719389.
49. Maier J. (2011) Endothelial cells and magnesium: implications in atherosclerosis. *Clin. Sci.*, 122(9): 397–407. doi: 10.1042/cs20110506.
50. Fanni D., Gerosa C., Nurchi V. et al. (2021) Trace elements and the carotid plaque: the GOOD (Mg, Zn, Se), the UGLY (Fe, Cu), and the BAD (P, Ca)? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 25(10): 3772–3790. doi: 10.26355/eurrev\_202105\_25945.
51. Schutten J., Joris P., Mensink R. et al. (2019) Effects of magnesium citrate, magnesium oxide and magnesium sulfate supplementation on arterial stiffness in healthy overweight individuals: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 20(1). doi: 10.1186/s13063-019-3414-4.
52. Jenkins D., Spence J., Giovannucci E. et al. (2018) Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 71(22): 2570–2584. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.020.
53. Kodentsova V., Mendel O., Khotimchenko S. et al. (2017) Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy Pitaniya [Problems of Nutrition]*, 86(2): 47–62. (in Rus.).
54. Latic N., Erben R. (2020) Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(18): 6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
55. Rodrigues I., Pinho C., Sobral Filho D. et al. (2021) The impact of visceral fat and levels of vitamin D on coronary artery calcification. *Rev. Da Assoc. Méd. Bras.*, 67(1): 88–93. doi: 10.1590/1806-9282.67.01.20200388.
56. Yaylali G., Dedeoglu O., Topsakal S. et al. (2021) Relationships among Bone Metabolic Markers, Body Fat Composition and Carotid Intima-Media Thickness in Premenopausal Obese Women *Acta Med Okayama*, 75(3): 373–379. doi: 10.18926/AMO/62233.
57. Foroughinia F., Mirjalili M. (2020) Association between Serum Vitamin D Concentration Status and Matrix Metalloproteinase-9 in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Iran. J. Pharm. Res.*, 19(4): 135–142. doi: 10.22037/ijpr.2020.112292.13670.
58. Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V. et al. (2021) Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(6): 2896. doi: 10.3390/ijms22062896.
59. Izzo M., Carrizzo A., Izzo C. et al. (2021) Vitamin D: Not Just Bone Metabolism but a Key Player in Cardiovascular Diseases. *Life*, 11(5): 452. doi: 10.3390/life11050452.
60. Sokol S., Srinivas V., Crandall J. et al. (2012) The effects of vitamin D repletion on endothelial function and inflammation in patients with coronary artery disease. *Vasc. Med.*, 17(6): 394–404. doi: 10.1177/1358863x12466709.
61. Witham M., Dove F., Khan F. et al. (2013) Effects of Vitamin D supplementation on markers of vascular function after myocardial infarction — A randomised controlled trial. *Int. J. Cardiol.*, 167(3): 745–749. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.054.
62. Florea A., Kooi M., Mess W. et al. (2021) Effects of Combined Vitamin K<sub>2</sub> and Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation on Na<sup>18</sup>F PET/MRI in Patients with Carotid Artery Disease: The INTRICATE Rationale and Trial Design. *Nutrients*, 13(3): 994. doi: 10.3390/nu13030994.
63. Mozos I., Stoian D., Luca C. (2017) Crosstalk between Vitamins A, B<sub>12</sub>, D, K, C, and E Status and Arterial Stiffness. *Disease Markers*, 2017: 1–14. doi: 10.1155/2017/8784971.
64. El Asmar M., Naoum J., Arbid E. (2014) Vitamin K Dependent Proteins and the Role of Vitamin K2 in the Modulation of Vascular Calcification: A Review. *Oman Med. J.*, 29(3): 172–177. doi: 10.5001/omj.2014.44.
65. Bar A., Kus K., Manterys A. et al. (2019) Vitamin K<sub>2</sub>-MK-7 improves nitric oxide-dependent endothelial function in ApoE/LDLR-/- mice. *Vasc. Pharmacol.*, 122–123, 106581. doi: 10.1016/j.vph.2019.106581.
66. Shioi A., Morioka T., Shoji T., Emoto M. (2020) The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification. *Nutrients*, 12(2): 583. doi: 10.3390/nu12020583.
67. Zinöcker M., Lindseth I. (2018) The Western Diet—Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients*, 10(3): 365. doi: 10.3390/nu10030365.
68. Carracedo M., Artiach G., Arnardottir H., Bäck M. (2019) The resolution of inflammation through omega-3 fatty acids in atherosclerosis, intimal hyperplasia, and vascular calcification. *Seminars In Immunopathology*, 41(6): 757–766. doi: 10.1007/s00281-019-00767-y.
69. Zehr K., Walker M. (2018) Omega-3 polyunsaturated fatty acids improve endothelial function in humans at risk for atherosclerosis: A review. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 134: 131–140. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.07.005.
70. Spence J. (2019) Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*, 11(3): 647. doi: 10.3390/nu11030647.

## The influence of the Western diet on the development of atherosclerosis

I.O. Melnychuk, M.L. Sharayeva, V.N. Kramarova, V.G. Lizogub  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** To determine the cause-and-effect relationship between Western diet long-term adherence and atherosclerosis (AS) development. Diet is a leading lifestyle characteristic. Healthy diet violation is an important etiological factor in the most chronic diseases, including AS. AS is a chronic inflammatory disease that affects the walls of arteries and characterized by the progressive accumulation of lipids and inflammatory cells under the large arteries intima. At present, much attention is paid to the factors of cardiometabolic risk of occurrence and progression of AS as a polyetiological disease, especially in unhealthy lifestyles, including eating disorders. Today the Western diet (also called meat-sweet) is one of the leading dietary patterns in developed and some developing countries. The pathogenetic effect of such a diet is explained by its effect directly on the state of the intestinal microbiome and the imbalance of macro- and micronutrients. First, long-term adherence to the Western diet leads to the development of intestinal dysbiosis by increasing the content of gram-negative microorganisms, opportunistic pathogens. In addition, this diet is characterized by excessive consumption of saturated fatty acids, cholesterol, simple sugars, refined, ω-6 fatty acids, sodium, gluten and insufficient content of some vitamins and trace elements, namely vitamins A, D, B<sub>12</sub> and K<sub>2</sub>, magnesium, chromium, polyunsaturated fatty acids, etc. It has been shown that dietary changes can reduce the risk of cardiovascular events by approximately 80%. It is especially important for everyone in modern conditions to follow the principles of healthy eating to prevent AS.

**Key words:** Western diet, atherosclerosis, intestinal microbiome, cholesterol, saturated fatty acids.

### Відомості про авторів:

Лизогуб Віктор Григорович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. ORCID: 0000-0003-3603-7342

Мельничук Ірина Олегівна — кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-0659-1476

Крамарьова Вікторія Нілівна — доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. ORCID: 0000-0003-3-2978-3320

Шараява Марина Леонідівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-8891-7336

### Адреса для кореспонденції:

Мельничук Ірина Олегівна  
E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

### Information about authors:

Lizogub Victor G. — MD, Professor, Head of Internal medicine Department № 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3603-7342

Melnichuk Iryna O. — PhD, assistant of Internal medicine Department № 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-0659-1476

Kramarova Victoria N. — MD, professor of Internal medicine Department № 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3-2978-3320

Sharayeva Marina L. — PhD, associate professor of Internal medicine Department № 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-8891-7336

### Address for correspondence:

Iryna Melnychuk  
E-mail: ira.merkulova45@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 31.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 03.02.2022

# Менеджмент пацієнта з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок

О.М. Волошин, О.В. Суздальченко, В.О. Губка, С.М. Мачуський, В.Д. Павліченко, О.Г. Попова, С.Т. Расул-заде

Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна

**Анотація.** Оpubліковано велику кількість рекомендацій з лікування хронічних захворювань вен, зокрема хронічної венозної недостатності, але в жодному з цих документів не відображено повний «шлях» пацієнта від етапу первинного візиту (діагностики) до вибору оптимального варіанта лікування. Тому створення протоколу, який враховував би сучасні доведено ефективні підходи до діагностики та лікування, а також індивідуальні особливості пацієнта, є актуальним завданням. Мета публікації: створення практично орієнтованої інструкції з діагностики, комплексного лікування та профілактики хронічної венозної недостатності. Менеджмент пацієнта представлено у вигляді набору чітких практичних рекомендацій для судинного хірурга та флеболога. Протокол розроблено на підставі власного практичного досвіду, існуючих протоколів та настанов щодо лікування пацієнтів із хронічною венозною недостатністю. Протокол передбачає чотири етапи комплексу медичних заходів, мета якого — формування чіткої програми подальшого обстеження та лікування хворого. Дотримання всіх рекомендацій, зазначених у протоколі, дає змогу отримати задовільні функціональні та косметичні результати лікування пацієнтів із хронічною венозною недостатністю з мінімальним ризиком рецидиву.

**Ключові слова:** варикозне розширення вен нижніх кінцівок, хронічна венозна недостатність, алгоритм лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок.

## Актуальність проблеми

Флебологія — одна з медичних спеціальностей, які зазнали найактивнішого розвитку протягом останніх двох десятиліть, оскільки було кардинально переглянуто підходи до діагностики та лікування хронічних захворювань вен нижніх кінцівок (ВНК) [1]. Водночас практичні лікарі продовжують стикатися з труднощами як при діагностиці, так і виборі оптимальної тактики лікування в конкретному клінічному випадку [2]. Опубліковані клінічні рекомендації, розроблені такими авторитетними організаціями, як Європейське товариство васкулярних хірургів (European Society for Vascular Surgery — ESVS), Американський венозний форум (American Venous Forum — AVF), Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) тощо, є надзвичайно корисними інструментами, в яких відображено основні аспекти для роботи сучасних флебологів, зокрема найбільш безпечні та ефективні діагностичні тести і лікувальні втручання [3–5], але в жодному з цих документів не відображено повний «шлях» пацієнта від етапу первинного візиту (діагностики) до вибору оптимального варіанта лікування, подальшої реабілітації та вторинної профілактики хронічних захворювань ВНК [6]. Отже, створення протоколу, який враховував би сучасні та доведено ефективні підходи до діагностики та лікування, а також індивідуальні особливості пацієнта (анатомічна будова венозної системи, супутні захворювання, якість життя), дасть змогу флебологам стандартизувати і поліпшити результати лікування та виправдати очікування пацієнтів щодо лікування.

За даними численних рандомізованих досліджень і метааналізів, ендовенозні методи лікування демонструють значні переваги щодо терміну реабілітації та функціональних і косметичних результатів лікування [9, 14]. Вибір оптимальної тактики має ґрунтуватися на комбінації сучасних методик (термальні та нетермальні методи облітерації, склеротерапії, стріпінгу та мініфлебектомії) з урахуванням їх потенційних переваг та недоліків [10]. Таким чином, створення повноцінного протоколу діагностики і лікування хронічних захворювань вен, який можна використовувати в рутинній практиці сучасного лікаря-флеболога, є актуальним завданням.

## Сфера застосування

Головна сфера застосування протоколу — діяльність хірургів, судинних хірургів і флебологів під час первинного прийому пацієнтів із хронічною венозною недостатністю (ХВН). Запропонований алгоритм дасть змогу практикуючим лікарям стандартизувати і поліпшити результати лікування таких па-

цієнтів за декількома напрямками. По-перше, стандартизація диференційної діагностики (своєчасне виявлення неврологічної та кістково-м'язової патології, а також малопоширених причин трофічних виразок) дасть змогу уникнути діагностичних помилок і виправдати сподівання пацієнта щодо проведеного лікування [7]. По-друге, прихильність до рутинної оцінки ключових точок у стандартизованому протоколі ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) дасть змогу виявити джерела рефлюксу, посттромботичні зміни чи зовнішню компресію венозних судин, що є ключовим завданням на етапі складання плану лікування [8]. По-третє, використання стандартних класифікаторів CEAP (Clinic — клініка, Etiology — етіологія, Anatomy — анатомія, Pathogenesis — патогенез) та VCSS (Venous Clinical Severity Score), а також об'єктивної оцінки якості життя пацієнта із ХВН дасть змогу об'єктивно оцінити віддалені результати лікування [22, 23].

## Нормативна база

Протокол розроблено та впроваджено в практичну роботу Судинного центру «АнгіоЛайф» (Запоріжжя), основною спеціалізацією якого є лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями венозної системи.

## Цілі та завдання

Розробити практичний алгоритм діагностики, комплексного лікування та профілактики пацієнтів із ХВН.

## Методологія

«АнгіоЛайф венозний протокол» (далі — Протокол) ґрунтується на практичних світових рекомендаціях (настанови ESVS 2015 р., документи NICE 2015 р. та AVF 2019 р. [3–5]). Також враховано результати власних досліджень та практичного досвіду лікування пацієнтів із ХВН (застосування ендовенозної абляції та склеротерапії у пацієнтів із різними клінічними формами варикозного розширення ВНК (ВРВНК) (C1–C6), опубліковані в «European Journal of Vascular and Endovascular Surgery» [11–13].

Перевагою розробленого Протоколу є схематичне відображення повного «шляху» пацієнта від етапу первинного візиту (діагностики) до вибору та застосування оптимального варіанта лікування, який розділено на чотири етапи: 1) первинний візит, 2) комплексне лікування, 3) естетична корекція у разі потреби та 4) профілактика рецидивів. Крім того, відзначено переваги ранньої ендовенозної корекції у разі трофічних виразок, що підтверджено результатами як наших досліджень, так і рандомізованого дослідження EVRA (Early Venous Reflux Ablation) trial (2018), результати якого не враховано в рекомендаціях ESVS та NICE. Також роз-



роблено методи профілактики ускладнень після склеротерапії, які відсутні в міжнародних клінічних рекомендаціях [3–5, 11–14]. Ці дані можуть дуже істотно вплинути на клінічну практику флеболога та мають бути враховані в його роботі, оскільки дають змогу значно прискорити реабілітацію пацієнтів із тяжкими проявами ХВН (зокрема з трофічними виразками) та запобігти виникненню ускладнень у хворих, яким проведено склеротерапію.

### Модель пацієнта

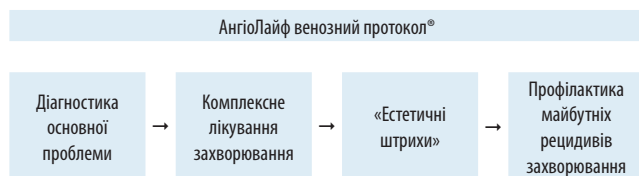
Пацієнт із ВРВНК та клінічними проявами ХВН C0s–C6 за класифікацією CEAP.

## Протокол та алгоритми

Менеджмент пацієнта з ХВН представлено у вигляді Протоколу — набору чітких практичних рекомендацій для судинного хірурга та флеболога, який публікується вперше\*.

Протокол розроблено на підставі власного практичного досвіду, існуючих протоколів та настанов щодо лікування пацієнтів із ХВН. Протокол передбачає 4 етапи комплексу медичних заходів (рис. 1), метою якого є формування чіткої програми подальшого обстеження та лікування хворого. Схематичне відображення етапів лікування є власною розробкою лікарів Судинного центру «АнгіоЛайф».

**Рисунок 1** Скорочена схема Протоколу та основні етапи менеджменту пацієнта з ХВН



### 1-й етап

Діагностика основної проблеми передбачає опитування пацієнта і комплексне обстеження з бажаним виконанням таких етапів:

- заперечення кістково-м'язових і неврологічних захворювань;
- заперечення венозної патології органів малого таза;
- УЗДС ВНК (анатомічне та гемодинамічне дослідження);
- встановлення діагнозу з детальною характеристикою за класифікацією CEAP та оцінкою клінічної тяжкості захворювання за шкалою VCSS;
- оцінка якості життя пацієнта до початку лікування з використанням шкали CIVIQ-20 [24];
- визначення чинників ризику у пацієнта, який є кандидатом для лікування.

Для заперечення супутніх захворювань, що можуть спричинити схожу симптоматику з венозними захворюваннями, пацієнту слід поставити запитання, наведені в таблиці, розробленій на основі класифікації Symptoms-Varices-Pathophysiology (SVP) тазового венозного розладу (2021) [15]. За наявності симптомів необхідне подальше обстеження та лікування ймовірних захворювань.

**Таблиця** Запитання для заперечення супутніх захворювань, що можуть спричинити схожу симптоматику з венозними захворюваннями

Заперечення кістково-м'язових та неврологічних захворювань	Заперечення венозної патології в малому тазі
<b>Чи були за останні 6 міс:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічний біль у спині</li> <li>• Гострий біль у спині, що іррадіював у нижні кінцівки</li> <li>• Біль у суглобах (колінних, кульшових чи гомілково-стопних)</li> <li>• Судоми в нижніх кінцівках</li> <li>• Парестезії (відчуття повзання мурашок)</li> <li>• Відчуття печіння та інші неспецифічні відчуття</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічний тазовий біль</li> <li>• Диспареунія (біль під час статевого акту)</li> <li>• Дизурія (порушення нормального виділення сечі)</li> <li>• Дисменорея (виражений біль внизу живота під час менструації)</li> <li>• Посткоїтальний біль</li> <li>• Депресія</li> </ul>

\*Повний алгоритм можна завантажити на сайті [www.angiolive.com.ua](http://www.angiolive.com.ua) в розділі «Для лікарів».

Для верифікації діагнозу та планування лікування пацієнтів із ХВН обов'язково проводять УЗДС.

Протокол УЗДС ВНК, розроблений на основі консенсусного документу International Union of Phlebology, передбачає [16]:

1. Дослідження глибоких вен: візуалізація супраінгвінального венозного сегмента (нижньої порожнистої вени і вен здухвинного сегмента з використанням конвексного датчика 3–5 МГц). Посегментно проводять оцінку стану нижньої порожнистої вени, вен таза, загальної та зовнішньої клубових вен. Пацієнт лежить на спині (у разі підозри на тромбоз глибоких вен). За наявності тромбозу слід указати локалізацію тромбу, його протяжність, ехогенність, структуру та проксимальний кінець (якщо візуалізується). Важливо оцінити ступінь реканалізації або облітерацію просвіту при посттромботичному синдромі (ПТС). Для оцінки функції венозних клапанів та виявлення рефлюксу дослідження проводять у положенні стоячи з використанням проби Вальсальви.

2. Візуалізація інфраінгвінального венозного сегмента з використанням лінійного датчика з діапазоном частот 5–12 МГц. Посегментно проводять оцінку стану загальної стегнової, поверхневої і глибокої стегнових, підколінної, задньо-передньо-великогомілкової, малогомілкової вен, м'язово-венозних синусів (суральних вен) стегна та гомілки. Хворий перебуває у положенні стоячи. Виконують мануальну компресію датчиком глибоких вен для точної оцінки частки облітерації просвіту тромботичними масами. У разі неможливості пацієнта підтримувати вертикальне положення дослідження проводять у положенні лежачи. Для оцінки функції венозних клапанів та виявлення рефлюксу використовують пробу Вальсальви в загальній стегнової і поверхневій стегнової вені та проби з компресією дистальних венозних сегментів. Тривалість рефлюксу вимірюють за ретроградною хвилею кровотоку, зареєстрованого за досліджуванним клапаном у режимі кольорового та імпульсного доплера, під час проведення проби Вальсальви (в стегновому сегменті) та проб з дистальною і проксимальною компресією в дистальних венозних сегментах. Рефлюкс тривалістю <1 с (у загальній стегнової і підколінній венах) або <0,5 с в інших інфраінгвінальних венах вважають фізіологічним, він виникає за рахунок ретроградного потоку крові до того, як клапан встигає закритися. Рефлюкс в перфорантній вені вважають патологічним при тривалості >0,5 с.

3. Дослідження поверхневих вен: візуалізація сафенофemorального співюстя з обох боків з оцінкою наявності рефлюксу під час проведення проби Вальсальви в режимі кольорового та імпульсного доплера.

4. Виявляють джерела атипичного рефлюксу (пудендальні, епігастральні вени). Спроможність термінального та претермінального клапанів визначають окремо. Велику підшкірну вену (ВПВ) візуалізують на всій протяжності, оцінку рефлюксу проводять у нижній 1/3 стегна та на гомілці, особливо в звичних місцях атипичного рефлюксу з перфорантних вен (Гунтера, Додда, Шермана, Кокетта) і міжсафенних вен на гомілці (перетік із системи малої підшкірної вени (МПВ) у разі неспроможності останньої) з проведенням проби з дистальною компресією. Виконують пробу з компресією вени датчиком у разі клінічної підозри на тромбофлебіт або за наявності посттромботичних змін у просвіті ВПВ (наслідків раніше перенесеного флебіту).

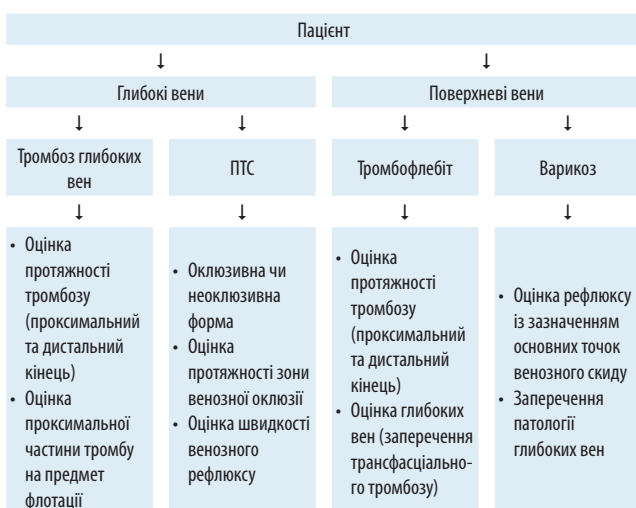
5. Візуалізація сафено-поплітеального співюстя з обох боків з оцінкою наявності рефлюксу під час проведення проби з дистальною компресією. Виявляють джерела атипичного рефлюксу (вена Тьєрі, краніальне продовження МПВ, вена Джакоміні, сідничний перфорант). МПВ візуалізують на всій протяжності, оцінку рефлюксу проводять у середній та нижній 1/3 гомілки, особливо в типових місцях атипичного рефлюксу з перфорантних вен і міжсафенних вен (перетік із системи ВПВ у разі неспроможності останньої) з проведенням проби з дистальною компресією. Виконують пробу з компресією вени датчиком у разі клінічної підозри на тромбофлебіт або за наяв-

ності посттромботичних змін у просвіті МПВ (наслідків раніше перенесеного флебіту).

6. Візуалізують додаткові вени на стегні (задня додаткова вена стегна, передня додаткова вена стегна), вена Леонардо та передня додаткова вена на гоміліці, оцінюють наявність рефлюксу з проведенням проби з дистальною компресією. Виконують пробу з компресією вени датчиком у разі клінічної підозри на тромбофлебіт або за наявності посттромботичних змін у просвіті приток ВПВ (наслідків раніше перенесеного флебіту). Візуалізують можливі атипові джерела рефлюксу, такі як ембріональні вени, що персистують (латеральна маргінальна вена Сервеля та вена сідничного нерва), виконують оцінку рефлюксу з проведенням проби з дистальною компресією.

За наявності у пацієнта тромбозу глибоких вен, ПТС, тромбофлебіту або ВРВНК бажано провести оцінку та відобразити в протоколі ультразвукового дослідження деякі показники, наведені в алгоритмі УЗДС, оскільки саме ці чинники відіграють важливу роль у виборі тактики та оцінці ефективності лікування (рис. 2).

**Рисунок 2** Алгоритм проведення УЗДС ВНК при виявленні патології [16]



Завершенням 1-го етапу є формування основного діагнозу з класифікацією ХВН за CEAP та оцінкою клінічної тяжкості захворювання за шкалою VCSS. На цьому етапі слід оцінити якість життя пацієнтів із використанням опитувальника CIVIQ-20, як зазначено в європейських клінічних рекомендаціях [3, 4].

Важливо надати пацієнтам із ХВН інформацію, зокрема пояснити, що таке ХВН, можливі причини її виникнення та ймовірність прогресування, можливі ускладнення (тромбоз глибоких вен, зміни шкіри, трофічні зміни, кровотечі та варикотромбофлебіт). Необхідно спростувати стереотипи та будь-які хибні уявлення про ризик розвитку ускладнень у пацієнта.

## 2-й етап

Комплексне лікування захворювання. На цьому етапі важливе значення має повне залучення пацієнта у лікування та вибір оптимального комплексу лікувальних процедур:

- флеботропні препарати;
- сертифікований флебологічний трикотаж;
- ендовенозна лазерна коагуляція (EVLA, EVLT);
- радіохвильова облітерація (RFA, EVRF);
- адгезивна клейова облітерація (VenaBLOCK, VenaSeal);
- механохімічна облітерація (Flebogrif, Clarivein);
- склеротерапія (ехосклеротерапія, транслюмінаційна склеротерапія).

Ефективність кожного методу лікування підтверджена результатами десятків клінічних досліджень та рекомендована європейськими і американськими клінічними настановами [3–5].

## Флеботропні препарати (діосмін 600 мг, сулодексид)

Флеботропні препарати — клас препаратів, представлений рослинними флавоноїдами, напівсинтетичними та синтетичними сполуками. Перевагу слід надавати оригінальному препаратом діосмінового ряду. Вони мають значну доказову базу щодо зменшення вираженості такого симптому ХВН, як набряк кінцівки (С3), і зменшують час загоєння трофічних виразок (С6). Крім того, ця група препаратів має вищу ефективність порівняно з плацебо щодо зменшення вираженості трофічних розладів (С4+) і таких суб'єктивних симптомів, як судоми, синдром неспокійних ніг і парестезія [4]. Цей ефект пояснюється мультифункціональним впливом на судинну стінку та клапанний апарат, переважно зниженням ролінгу лейкоцитів та активності запалення.

## Сертифікований флебологічний трикотаж

Компресійна терапія залишається основним методом консервативного лікування пацієнтів із ХВН. Її перевагами є зручність використання, неінвазивний характер та ефективність впливу на венозну гіпертензію як основний патофізіологічний механізм венозної недостатності. Найпоширеніші форми терапевтичної компресії — медичний трикотаж (панчохи, гольфи, колготи), нееластичні та еластичні биндажі, переривчасте пневматичне стиснення. Механізм дії полягає у тиску на глибокі вени і поліпшенні функції м'язової помпи, що сприяє зниженню венозного тиску та набряків (Management of Chronic Venous Disease Clinical Practice Guidelines, ESVS 2015 p.) [4].

Згідно з настановою ESVS 2015 р. компресійна терапія рекомендована як ефективний метод терапії для зменшення вираженості симптомів і проявів ХВН нижніх кінцівок. Рекомендоване використання тимчасової компресійної терапії для пацієнтів із ХВН, які проводимуть інвазивне лікування. Також цей метод використовують для лікування пацієнтів, в яких недоцільно застосовувати інвазивні методи терапії. Після медичних втручань на венах кінцівок рекомендоване використання еластичної компресії.

## Лікувальний алгоритм пацієнта з ВРВНК

Для вибору оптимального методу лікування пропонуємо такий лікувальний алгоритм. При стадії С1 за CEAP та відсутності рефлюксу в системі підшкірних вен рекомендоване використання мікросклеротерапії або кріосклеротерапії, у разі сафенового рефлюксу тривалістю <1 с — як 1-й етап виконують черезшкірну вальвулопластику гіалуроновою кислотою (ЧШВГК), 2-й — мікросклеротерапія або кріосклеротерапія (рис. 3). Методика розроблена J.C. Ragg і представлена на Європейському конгресі з радіології (European Congress of Radiology — ECR) у 2019 р. [17], а модифікацію методики для короткого рефлюксу (0,5–1,0 с) розробили лікарі Судинного центру «АнгіоЛайф».

**Рисунок 3** Методика проведення ЧШВГК (модифікація лікарів Судинного центру «АнгіоЛайф»)



Використання ЧШВГК при частковій клапанній неспроможності дає змогу достовірно поліпшити венозний відтік і знизити ризик утворення гіперпигментацій після склеротерапії. За нашими даними, після проведення 1-го сеансу ЧШВГК відновлена функція сафенового клапана зберігається мінімум протягом 1 року.

Якщо у пацієнта верифіковано неспроможність ВПВ або МПВ з тривалістю рефлюкса >1 с і стадію ХВН C0s–C6 за CEAP при діаметрі ураженої вени <11 мм, бажано використати нетермальну адгезивну облітерацію (біоклей) або термічні методи облітерації (ендовенозна лазерної коагуля-

ції або радіохвильової абляції). Якщо діаметр вени становить >11 мм, рекомендоване проведення ендовенозної лазерної коагуляції або радіохвильової абляції. Це відповідає міжнародним клінічним рекомендаціям [3–5].

Якщо у пацієнта діагностовано ізольовану неспроможність перфорантних вен та варикозних приток з довжиною рівного сегмента >10 см, бажано виконати термальну абляцію проксимальних сегментів з мікрофлебектомією уражених вариксів або провести етапну ехосклеротерапію. Якщо довжина рівного сегмента варикозного витоку <10 см та уражені перфоранти Гунтера, Кокетта, Тьєрі тощо, бажано проведення етапної ехосклеротерапії або мікрофлебектомії уражених вен (рис. 4).

При виявленні вторинного варикозного захворювання підшкірних вен унаслідок ураження системи глибоких вен бажано проведення мультиспіральної комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії — флебографії і мультидисциплінарний підхід до лікування.

*Алгоритм лікування хворого із посттромботичною хворобою*

Пацієнту з ПТС, у якого при УЗДС виявлено рефлюкс у глибоких венах тривалістю >1 с, рекомендоване комплексне консервативне лікування (сулодексид, флеботонічні препарати та компресійна терапія). Сулодексид пригнічує Ха-фактор згортання крові та має ендотелійпротекторні властивості. Контрольний огляд пацієнта проводять через 1 рік. Пацієнтам із рефлюксом глибоких вен нижньої кінцівки тривалістю <1 с і варикозною трансформацією підшкірних вен рекомендоване виконання абляції магістральних поверхневих вен та приток. Таким чином, знижуються венозна гіпертензія і прояви ХВН.

Тактика лікування обструктивної форми ПТС залежить від розташування післятромботичної оклюзії (рис. 5). При супраінгвінальному розташуванні венозної оклюзії глибоких вен, клінічно значущому перебігу ХВН (C4+) і відсутності ефекту від консервативного лікування бажано розглянути можливість ендовазальної реканалізації та стентування здувального сегмента.

При обструкції нижче за клубову зв'язку і трофічні виразки рекомендоване виконання облітерації неспроможних перфорантних вен та варикозних приток ВПВ або МПВ додатково до комплексної консервативної терапії.

При обговоренні з пацієнтом етапів лікування ВРВНК обов'язково слід поінформувати, які варіанти лікування доступні, переваги і ризики кожного варіанта. Слід пояснити, що у разі недотримання рекомендацій щодо профілактики нова варикозна трансформація може з'явитися швидше. Зазвичай потрібно більше одного сеансу лікування для досягнення очікуваного функціонального та косметичного ефекту. Частота виникнення рецидивних вен після повторного лікування вища, ніж після першого.

**3-й етап**

Для досягнення хорошого косметичного ефекту лікування застосовують:

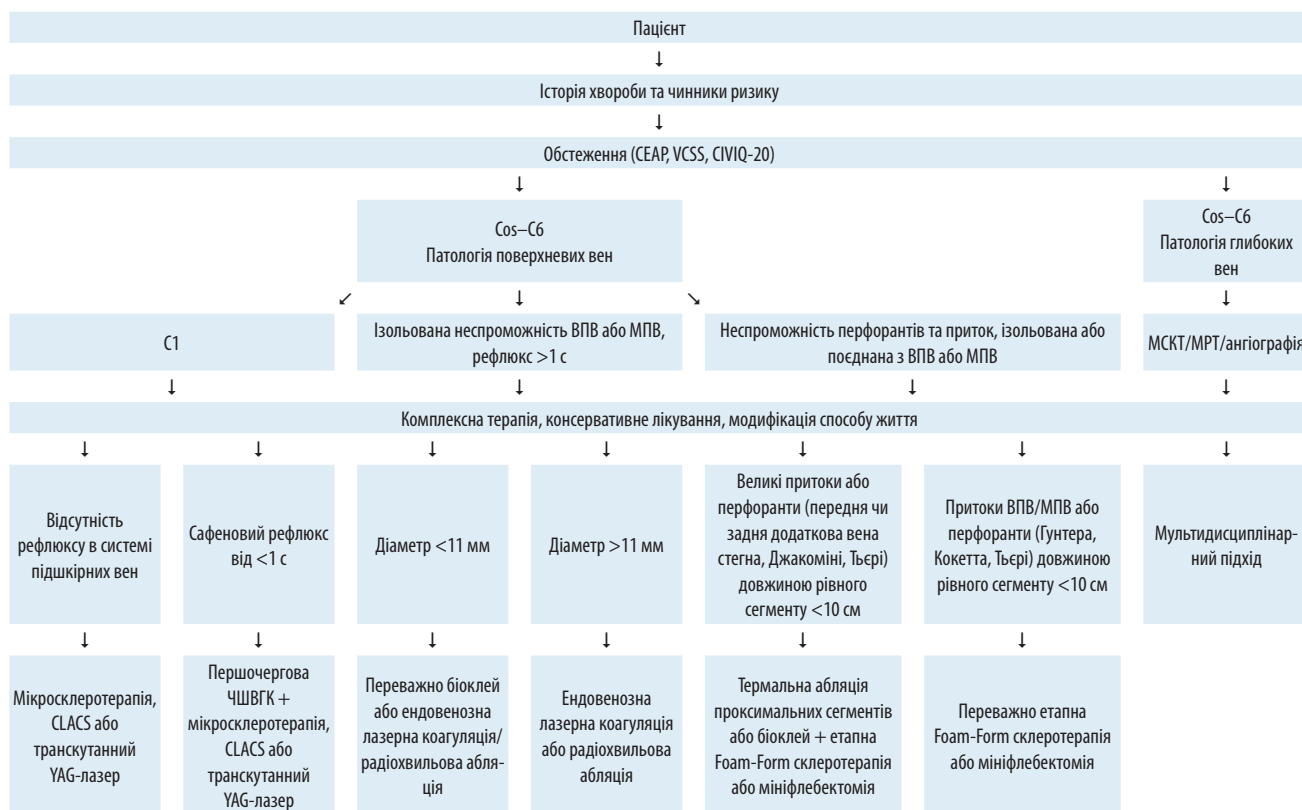
- мікросклеротерапію (кріосклеротерапію);
- CLACS (кріолазер-кріосклеротерапію);
- транскутанний YAG-лазер;
- консервативне лікування.

*Алгоритм проведення склеротерапії*

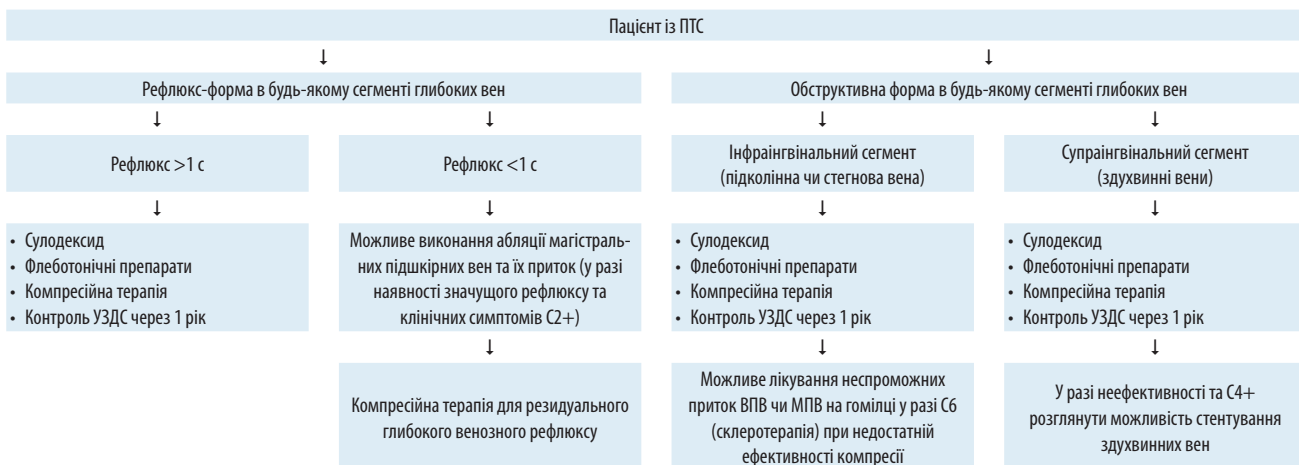
Склеротерапія є незамінним методом лікування пацієнтів із ВРВНК, оскільки її можна використовувати для лікування клапанної неспроможності підшкірних чи перфорантних вен (особливо у пацієнтів із рецидивами захворювання), а також для досягнення оптимальних косметичних результатів лікування при будь-якому варіанті клінічної форми (C1–C6). Однак помилки при виконанні процедури можуть мати серйозні наслідки і тяжкі ускладнення: від некрозу шкіри та м'яких тканин до тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії. Тому коректне технічне виконання процедури є запорукою прогнозованого результату з мінімальним ризиком побічної дії.

Перед використанням склеротерапії слід розглянути питання щодо усунення аксіального рефлюксу, як описано вище. Foam-Form (пінна форма склерозанта) склеротерапія є методом вибору при етапному усуненні приток підшкірних

**Рисунок 4** Алгоритм лікування пацієнта із ВРВНК залежно від типу ураження поверхневих вен (на підставі рекомендацій ESVS та доповнено з урахуванням нових даних щодо ефективності методів нетермічної абляції [4, 18])



**Рисунок 5** Алгоритм лікування пацієнта із ПТС (на основі практичних рекомендацій, опублікованих в «Journal of Thrombosis and Thrombolysis», а також Cochrane Database of Systematic Reviews [19, 20])



вен після ендовенозного лікування. Мінімальний термін після ендовенозного втручання становить 1 міс, оскільки значна частка приток значно зменшується після усунення джерела венозної гіпертензії. Лише у разі клінічної форми С6 можна розглянути склеротерапію субдермального перивенозного сплетіння в більш ранні терміни, оскільки ця процедура може пришвидшити час загоєння виразки. Для лікування приток слід використовувати Foam-Form 1,0–1,5% розчин етоксисклеролу і катетер з голкою 25G. Для лікування перфорантних вен можна розглянути вищу концентрацію розчину (до 3,0%) та використовувати катетер з голкою 23–25G.

Для лікування клінічної форми С1 обов'язково слід дотримуватися таких правил: рухатися у дистальному напрямі та першим етапом склерозувати ретикулярні вени (0,50–0,75% розчин етоксисклеролу, катетер з голкою 27G). Для лікування телеангіектазій краще застосовувати рідкий 0,25–0,33% розчин етоксисклеролу, обов'язково використовувати оптичне збільшення та додаткове освітлення, працювати голкою 31–33G, залежно від діаметра телеангіектазій (рис. 6).

Компресійну терапію застосовують упродовж щонайменше 2 тиж (краще — протягом декількох місяців), оскільки вона поліпшує віддалені результати та знижує частоту гіперпигментацій. У разі появи останніх можна розглянути використання сулодексиду в дозі 250 МО двічі на добу протягом 2 міс та мікрокоагулектомії (дренування постсклеротичних коагул) не раніше ніж через 2 тиж після процедури.

Якщо не вдалося досягти технічного результату (закрити просвіт цільової вени), слід розглянути підвищення концентрації на 0,25–0,50% порівняно з останнім сеансом склеротерапії. При лікуванні телеангіектазій і залишкових гіперпигментацій можливе використання транскутанного лазера ( $\lambda=1064$  nm) Nd YAG.

Важливо дотримуватися таких правил:

- не використовувати >10 мл пінного розчину за 1 сеанс склеротерапії;
- за одну ін'єкцію небажано вводити >2 мл пінного чи рідкого розчину (лікування приток) та >0,5 мл (ретикулярні вени і телеангіектазії);
- максимально допустима доза введеного етоксисклеролу за один сеанс лікування — 2 мг/кг маси тіла.

Дотримання зазначених правил дає змогу мінімізувати ризик ускладнень та досягти хороших естетичних результатів лікування.

#### 4-й етап

Профілактика майбутніх рецидивів захворювання та контроль ефективності лікування полягають у детальному поясненні пацієнту важливості профілактичних заходів:

- модифікація способу життя (здоровий спосіб життя, регулярні фізичні вправи, здорове харчування);

- зменшення чинників ризику (статичні навантаження, знерухомлення, гормональна терапія);
- контроль якості життя пацієнта після лікування з використанням опитувальника CIVIQ-20;
- регулярні профілактичні огляди та УЗДС судинної системи 1 раз на рік.

Модифікація способу життя для пацієнтів із ХВН, особливо з тяжкими формами ПТС, чинить значущий вплив на результат комплексного лікування. Дуже важливо пояснити пацієнту обмеження звичок, які негативно впливають на перебіг ХВН: зменшити статичні навантаження, не сидіти, склавши ногу на ногу. При сидячій роботі щогодини робити 5-хвилинні розминки. Не носити вузьке взуття на високих підборах, перевозуватися на роботі в зручне взуття з невисоким підйомом. Обов'язково слід відмовитися від тютюнопаління, оскільки нікотин негативно впливає на ендотелій судин.

Важливою ціллю є об'єктивізація результатів лікування, переважно за рахунок поліпшення якості життя пацієнта з ХВН. Для цього слід провести контрольне опитування через 6–12 міс після лікування (наприклад з використанням опитувальника CIVIQ-20, який є дуже зручним інструментом) та порівняти результати з вихідними. Крім того, пацієнти обов'язково мають проходити регулярні профілактичні огляди (щонайменше 1 раз на рік), оновлювати компресійний трикотаж, дотримуватися правил модифікації способу життя. Контрольні ультразвукові дослідження дадуть змогу виявити прогресування захворювання і рецидиви на ранніх стадіях та виконати малотравматичні втручання.

#### Критерії оцінки ефективності лікування

Головними критеріями, яким має бути приділена основна увага лікаря, є оцінка до лікування і контроль у динаміці лікування такого показника, як якість життя пацієнта. Для цього можна використати валідний опитувальник CIVIQ-20. Крім того, лікар і пацієнт повинні оцінити оптимальність та задоволеність отриманим функціональним і косметичним результатом. Важливе значення має також оцінка віддалених результатів, зокрема частоти рецидиву ВРВНК та проявів ХВН. Використання запропонованого алгоритму дає змогу розробити чітку програму діагностичних та лікувальних заходів і спрогнозувати результат лікування для пацієнта з ХВН.

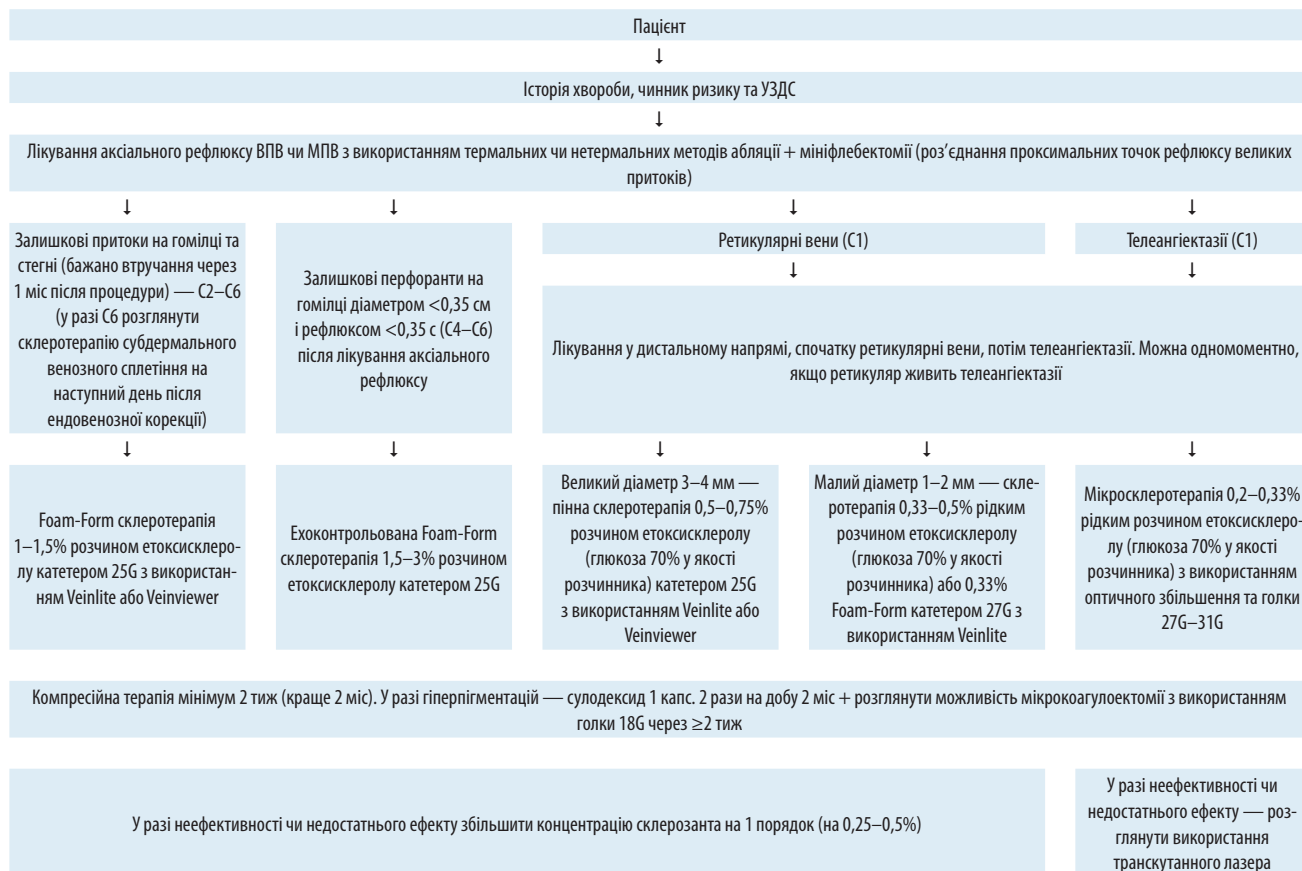
#### Фінансування

Фінансування за власні кошти авторів.

#### Внесок авторів

О.М. Волошин, О.В. Суздalenko — ідея, концепція і дизайн дослідження; С.М. Мачуський, О.Г. Попова, О.М. Волошин, О.В. Суздalenko, В.О. Губка — збір та аналіз отриманих результатів; О.В. Суздalenko, С.М. Мачуський, В.Д. Павліченко, О.Г. Попова, С.Т. Расул-заде — редагування та написання тексту.

**Рисунок 6** Алгоритм проведення склеротерапії залежно від діаметра варикозних вен (на основі European Guidelines for Sclerotherapy in Chronic Venous Disorders, а також результатів власних досліджень з профілактики гіперпігментацій, опублікованих в «European Journal of Vascular and Endovascular Surgery» [13, 21])



### Конфлікт інтересів

Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що не мають конфлікту інтересів щодо даного рукопису.

### Згода на публікацію

Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису та дали свою згоду на публікацію.

### Список використаної літератури

- McArdle M., Hernandez-Vila E.A. (2017) Management of chronic venous disease. *Texas Heart Institute J.*, 44(5): 347–349.
- Belramman A., Bootun R., Lane T.R., Davies A.H. (2019) Endovenous management of varicose veins. *Angiology*, 70(5): 388–396.
- Wittens C., Davies A.H., Bækgaard N. et al.; ESVS Guidelines Committee (2015) Editor's choice—management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 49(6): 678–737.
- Carradice D., Forsyth J., Mohammed A. et al. (2018) Compliance with NICE guidelines when commissioning varicose vein procedures. *BJS Open*, 2(6): 419–425.
- Lurie F., Lal B.K., Antignani P.L. et al. (2019) Compression therapy after invasive treatment of superficial veins of the lower extremities: Clinical practice guidelines of the American Venous Forum, Society for Vascular Surgery, American College of Phlebology, Society for Vascular Medicine, and International Union of Phlebology. *J. Vasc. Surg. Venous Lymph. Dis.*, 7(1): 17–28.
- Raetz J., Wilson M., Collins K. (2019) Varicose veins: Diagnosis and treatment. *Am. Fam. Phys.*, 99(11): 682–688.
- Davies A.H. (2019) The seriousness of chronic venous disease: a review of real-world evidence. *Advances in Therapy*, 36(1): 5–12.
- Garcia R., Labropoulos N. (2018) Duplex ultrasound for the diagnosis of acute and chronic venous diseases. *Surg. Clin.*, 98(2): 201–218.
- Labropoulos N. (2019) How does chronic venous disease progress from the first symptoms to the advanced stages? A review. *Advances in Therapy*, 36(1): 13–19.
- Kheirelsaid E.A., Crowe G., Sehgal R. et al. (2018) Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials evaluating long-term outcomes of endovenous management of lower extremity varicose veins. *J. Vasc. Surg. Venous Lymph. Dis.*, 6(2): 256–270.
- Suzdalenko O.V., Voloshyn O.M. (2019) EVLT and Foam-form Sclerotherapy as a C6 Stage Varicose Treatment. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 58(6): 478–479.
- Voloshyn O., Suzdalenko O. (2019) Early Versus Deferred Endovenous Superficial Venous Treatment in Patients with Varicose Trophic Ulcers. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 58(6): 843.
- Suzdalenko O., Voloshyn O. (2019) Hyperpigmentation After Sclerotherapy Management. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 58(6): 843–844.
- Gohel M. S., Heatley F., Liu X. et al. (2018) A randomized trial of early endovenous ablation in venous ulceration. *New Engl. J. Med.*, 378(22): 2105–2114.
- Meissner M.H., Khilnani N.M., Labropoulos N. et al. (2021) The symptoms-varices-pathophysiology classification of pelvic venous disorders: a report of the American Vein & Lymphatic Society international working group on pelvic venous disorders. *Phlebology*, 36(5): 342–360.
- De Maeseneer M., Pichot O., Cavezzi A. et al. (2011) Duplex ultrasound investigation of the veins of the lower limbs after treatment for varicose veins — IJIP consensus document. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 42(1): 89–102.
- Grünwald J., Ragg J.C. (2019) Perivascular hyaluronan—new cure for venous insufficiency. *Eur. Congr. Radiol.* — ECR.
- Vos C.G., Ünlü Ç., Bosma J. et al. (2017) A systematic review and meta-analysis of two novel techniques of nonthermal endovenous ablation of the great saphenous vein. *J. Vasc. Surg. Ven. Lymph. Dis.*, 5(6): 880–896.
- Kahn S.R., Galanad J.P., Vedantham S., Ginsberg J.S. (2016) Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J. Thromb. Thrombolysis*, 41(1): 144–153.
- Azirar S., Appelen D., Prins M.H. et al. (2019) Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9.
- Rabe E., Breu F.X., Cavezzi A. et al.; Guideline Group (2014) European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology*, 29(6): 338–354.
- Lurie F., Passman M., Meisner M. et al. (2020) The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J. Vasc. Surg. Venous Lymph. Dis.*, 8(3): 342–352.
- Passman M.A., McLafferty R.B., Lentz M.F. et al. (2011) Validation of venous clinical severity score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American venous forum, national venous screening program. *J. Vasc. Surg.*, 54(6): 2–9.
- Launois R., Mansilha A., Jantet G. (2010) International psychometric validation of the Chronic Venous Disease quality of life Questionnaire (CIVIQ-20). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 40(6): 783–789.

## Management of a patient with chronic venous insufficiency

**O.M. Voloshyn, O.V. Suzdalenko, V.O. Gubka, S.M. Machuskyi, V.D. Pavlychenko, O.G. Popova, S.T. Rasul-zade**

AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine

**Abstract.** A lot of recommendations has been published regarding the treatment of chronic venous disease. At the same time, none of these documents reflects the complete «path» of the patient from the stage of the initial visit (diagnosis) to the choice of the optimal treatment option. Therefore, the creation of a protocol that would take into account the most modern and proven effective approaches to diagnosis and treatment, and the individual characteristics of each clinical case is an urgent task. The aim of the publication is to create

a practice-oriented instruction for the diagnosis, comprehensive treatment and prevention of chronic venous insufficiency. The management of a patient with chronic venous insufficiency is presented in the «AngioLife Venous Protocol<sup>®</sup>», a set of clear practical recommendations for vascular surgeon and phlebologist. This protocol is based on our own practical experience, existing protocols and guidelines for the treatment of patients with chronic venous insufficiency. The protocol includes four stages of a set of medical measures, the purpose of which is to form a clear program of further examination and treatment of the patient. Adherence to all the recommendations specified in the protocol allows to obtain satisfactory functional and cosmetic results of treatment of patients with chronic venous insufficiency with minimal risk of recurrence.

**Key words:** varicose ailment, chronic venous insufficiency, algorithm for treating varicose veins.

### Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — кандидат медичних наук, судинний хірург/флеболог, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0003-3924-4005

Суздальєнко Олександр Вікторович — судинний хірург/флеболог, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0003-3924-4005

Губка Віктор Олександрович — доктор медичних наук, професор, судинний хірург/флеболог, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0002-6912-8577

Мачуський Сергій Миколайович — судинний хірург, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0002-0985-223X

Павліченко Віктор Дмитрович — судинний хірург/флеболог, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0003-4034-5321

Попова Олена Геннадіївна — лікар ультразвукової діагностики, терапевт, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0003-4716-0258

Расул-заде Сона Тарієловна — лікар-лімфолог, Судинний центр «АнгіоЛайф», Запоріжжя, Україна. ORCID: 0000-0001-6376-6175

### Адреса для кореспонденції:

Мачуський Сергій Миколайович  
69063, Запоріжжя, вул. Дніпровська, 24  
E-mail: Senia.334@gmail.com

### Information about the authors:

Voloshyn Olexander M. — Candidate of Medical Sciences, vascular surgeon/phlebologist, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3924-4005

Suzdalenko Olexander V. — vascular surgeon/phlebologist, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0003-3924-4005

Gubka Victor O. — doctor of medical sciences, professor, vascular surgeon/phlebologist, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0002-6912-8577

Machuskyi Sergii M. — vascular surgeon, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0002-0985-223X

Pavlychenko Viktor D. — vascular surgeon/phlebologist, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0003-4034-5321

Popova Olena G. — doctor of ultrasound diagnostics, therapist, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0003-4716-0258

Rasul-zade Sona T. — lymphologist, AngioLife Vascular Center, Zaporizhzhia, Ukraine. ORCID: 0000-0001-6376-6175

### Address for correspondence:

Sergii Machuskyi  
69063, Zaporizhzhia, Dniprovska str., 24  
E-mail: Senia.334@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 26.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 08.02.2022

# Диференційований підхід у виборі методу артропластики при медіальному гонартрозі (огляд літератури)

П.М. Жук, А.М. Шаммо, В.О. Мовчанюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

**Анотація. Мета:** проаналізувати переваги і недоліки використання моноконділярного та тотального ендопротезування колінного суглоба при медіальному гонартрозі, визначити наявні диференційні критерії вибору методу артропластики з урахуванням персоніфікованих факторів пацієнта. **Результати.** Аналіз даних сучасної літератури не дозволив визначити чіткі диференційні критерії вибору оптимального методу артропластики при медіальному гонартрозі з урахуванням персоніфікованих факторів пацієнта. Методика моноконділярного ендопротезування колінного суглоба пов'язана з кращими функціональними результатами, нижчою частотою ускладнень, швидшим одужанням та більшою задоволеністю пацієнтів. Окрім того, відсутні переконливі твердження щодо статистично значущої відмінності у частоті ревізій чи довговічності імплантатів, які довгий час вважалися суттєвими перевагами тотального ендопротезування колінного суглоба. **Висновок.** У зв'язку із вдосконаленням хірургічної техніки та більшою доступністю у виборі імплантатів моноконділярне ендопротезування колінного суглоба є доведено ефективним методом лікування ізольованого медіального гонартрозу.

**Ключові слова:** моноконділярне ендопротезування, тотальне ендопротезування, колінний суглоб, гонартроз.

## Вступ

Гонартроз — поняття, яке об'єднує мультифакторіальну, гетерогенну групу захворювань з подібними біологічними, морфологічними, клінічними проявами, в основі яких лежить ураження всіх структур колінного суглоба (КС) — суглобового хряща, субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули та навколосуглобових м'язів [1, 2].

Симптоматичний гонартроз відмічають у 13% жінок і 10% чоловіків віком >60 років. Ризик розвитку симптоматичного остеоартрозу (ОА) КС протягом життя становить 50% [1]. Згідно з результатами багатоцентрового епідеміологічного дослідження з великою вибіркою поширеність ОА КС в осіб середнього та літнього віку стрімко зростає [3]. Крім того, прогресивне старіння населення планети та бажання людей покращити якість життя, включаючи мобільність, зумовлюють необхідність пошуку ефективних рішень проблеми [4].

З морфологічної точки зору, дегенеративний процес при гонартрозі охоплює весь КС, включаючи медіальний, латеральний та надколінно-стегновий відділи [1, 2]. Однак 30–47% пацієнтів із симптоматичним ОА КС мають прояви дегенеративного процесу лише в одному відділі суглоба [5, 6]. Оскільки медіальний відділ КС змінюється при русі менше, ніж латеральний або патело-фemorальний, дегенеративні зміни уражують його в першу чергу. Дегенеративно-дистрофічні зміни медіального відділу КС наявні у кожного 2-го хворого з ОА, навіть на початкових етапах захворювання [5].

Лікування ОА медіального відділу КС спрямоване на зменшення вираженості болю, відновлення функції та покращення якості життя хворих в цілому [3]. Запропоновано різні хірургічні підходи для вирішення цього завдання, наприклад проксимальна остеотомія великогомілкової кістки, дистальна остеотомія стегнової кістки, моноконділярне (МЄП) та тотальне ендопротезування (ТЕП) КС [4]. Вибір методу лікування здійснюють відповідно до віку, рівня активності пацієнта, клінічного перебігу захворювання та анатомічних особливостей КС [7]. Основними варіантами хірургічного лікування медіального гонартрозу є МЄП та ТЕП КС [3]. Однак питання вибору оптимального варіанту ендопротезування досі залишається дискусійним [8, 9].

Мета: проаналізувати переваги і недоліки використання МЄП та ТЕП КС при медіальному гонартрозі, визначити наявні диференційні критерії вибору методу артропластики з урахуванням персоніфікованих факторів пацієнта.

## Результати огляду літературних джерел

Основними найбільш ефективними та доступними методами в лікуванні ОА КС з переважним ураженням медіального відділу є МЄП та ТЕП [2, 6].

ТЕП довгий час вважали золотим стандартом оперативного втручання при артрозі КС, в тому числі при ізольованому ураженні медіального відділу суглоба, завдяки доведеній надійності, довговічності та ефективності в зменшенні вираженості болю та відновленні функції, і на даний час багато пацієнтів з ізольованим медіальним гонартрозом на пізніх стадіях дегенеративного процесу, які не отримували лікування на попередніх етапах захворювання, є кандидатами для ТЕП КС [1, 5, 7, 9].

У зв'язку з широким впровадженням методики МЄП у практику вибір оптимального варіанту ендопротезування при ізольованому медіальному ОА КС став питанням численних дебатів.

Перевагами МЄП порівняно з ТЕП є збереження кісткової тканини стегнової та великогомілкової кісток, зменшення інтраопераційної та післяопераційної крововтрати, нижча інтенсивність болю в післяопераційний період та менший період перебування в стаціонарі [6, 10, 11]. Порівняно з ТЕП методика МЄП дозволяє зберегти цілісність передньої та задньої хрестоподібних зв'язок, що зумовлює збереження суб'єктивного відчуття природного коліна та природної біомеханіки суглоба [9, 12–14]. З точки зору відновлення функції, методика МЄП дозволяє забезпечити більший обсяг рухів, нижчу частоту ригідності суглоба, легше відновлення та меншу потребу в реабілітації. Крім того, нижча загальна вартість МЄП є додатковою перевагою процедури [5, 10, 12, 15]. Згідно з результатами когортичних досліджень та даних опублікованих клінічних випадків науковці доводять нижчу частоту ранніх післяопераційних ускладнень, летальність [6, 7, 13, 14] та більшу задоволеність хворих [5, 6, 10] після МЄП порівняно з ТЕП. В той самий час згідно з даними більшості національних реєстрів частота ревізій при МЄП зазвичай вдвічі перевищує аналогічний показник після ТЕП. Тож вибір між МЄП та ТЕП в лікуванні ізольованого медіального ОА КС є складним завданням як для ортопеда, так і для пацієнта.

Згідно з попередніми даними літератури МЄП вважали кращим методом для тих, хто намагався підтримати натуральну механіку (кінематику) суглоба, зберегти кісткову тканину та створити передумови для подальшого проведення повторного хірургічного втручання у разі необхідності. У зв'язку з цим раніше методику частіше рекомендували молодим активним пацієнтам, яким, як очікується, протягом життя буде необхідним проведення ревізію ендопротезування [16]. У сучасних умовах очікувана тривалість життя зростає, а тому довговічність імплантату та частота ревізій стають важливими факторами при виборі методики лікування.

Класичними показаннями до МЄП є медіальний гонартроз зі збереженням згинанням  $\geq 90^\circ$ , відсутність ураження передньої або задньої схрещених зв'язок, згинальна контрактура не більше  $10^\circ$ , варусна деформація не більше  $5^\circ$  та відсутність ожиріння [6, 7]. Про-

тягом останніх років показання до МЕР значно розширилися. Зараз методика МЕР рекомендована як молодим пацієнтам, так і пацієнтам віком >75 років [3, 10]. Переглянуто погляди і щодо проведення процедури у пацієнтів з пошкодженнями передньої схрещеної зв'язки, а також з ожирінням [6].

Таким чином, в сучасній літературі відсутні чіткі критерії вибору оптимального методу ендопротезування при медіальному гонартрозі, тобто вибір методу у більшості випадків здійснюється на розсуд лікаря. Як правило, ортопеди використовують одну конкретну форму ендопротезування на основі їх попередньої підготовки, індивідуальних уподобань та клінічного досвіду [1]. Однак рішення щодо вибору типу втручання має бути обґрунтованим на основі клінічних даних з урахуванням індивідуальних потреб пацієнта та наявних персоніфікованих факторів [8, 9].

У літературі бракує доказів, які б дозволяли однозначно оцінити одну процедуру як кращу за іншу. Так, деякі ортопеди обґрунтовують переваги методики МЕР, в той час як інші наполягають виключно на тотальній заміні суглоба. Обидва підходи мають право на існування, оскільки є науково підтвердженими [1, 3]. Зважаючи на підвищену попиту у виконанні ендопротезування КС, особливий інтерес викликає вибір методики, яка була б найбільш ефективною.

Зазначимо, що методика МЕР порівняно з ТЕР є менш доступною у зв'язку з технічними труднощами, обмеженим досвідом чи обізнаністю щодо процедури серед лікарів: лише деякі ортопеди можуть запропонувати пацієнтам цей варіант лікування [7, 8]. Так, частота МЕР у складі загальної первинної артропластики КС не перевищує 10%, хоча близько 50% пацієнтів є потенційними кандидатами для виконання одновироскового ендопротезування [11]. ТЕР, навпаки, є широко визнаним, надійним, ефективним і доступним хірургічним методом для пацієнтів з термінальною стадією ОА, який спрямований на зменшення вираженості болю, відновлення функцій та покращення показників якості життя [9, 11]. Незважаючи на ці позитивні ефекти ТЕР, 17–19% пацієнтів залишаються незадоволеними втручанням [8].

Протягом останніх років згідно з даними національних реєстрів зафіксовано зростання частоти проведення МЕР у більшості розвинених країн світу. У Новій Зеландії, згідно з NZOA Joint Registry (NZJR), частка виконання МЕР у 2020 р. становила 11,6% [17]. Стрімке зростання у проведенні втручання з 211 у 2019 р. до 1245 у 2020 р. пояснюється обмеженнями, зумовленими пандемією COVID-19. У річному звіті RIPO (Register of Orthopaedic Prosthetic Implants) за 2018 р. в Італії відзначається збільшення частки МЕР з 10,1% у 2014 р. до 12,0% у 2018 р. [18, 19]. Згідно із звітом Австралійського об'єднаного реєстру використання МЕР зросло з 5,1% від усіх заміні КС в 2016 р. до 6,2% у 2017 р. Стрімке підвищення частоти виконання МЕР протягом останніх років відмічають у Великобританії та Північній Америці. Частота виконання МЕР у Сполучених Королівстві зростає більше ніж у 6 разів в період 2003–2012 рр. Зараз частка МЕР становить близько 9% усіх заміні КС у Великобританії. У США відмічали подібне 6-кратне збільшення виконання МЕР при гонартрозі протягом останніх років [3, 8, 10].

За останнє десятиліття виявлено стрімке зростання інтересу до застосування МЕР в лікуванні ізолюваного медіального ОА КС. Однак ортопеди у більшості випадків надають перевагу ТЕР, керуючись досвідом використання методики та даними щодо високої частоти ревізій при МЕР, про які повідомляли у попередніх дослідженнях. Незважаючи на суттєві переваги методики МЕР, деякі хірурги продовжують дотримуватися традиційних застарілих поглядів та побоювань щодо високої частоти ревізій, необхідності повторних втручань, розглядаючи цю методику лише як тимчасову процедуру, яку не рекомендують пацієнтам віком >60 років [20]. Хоча саме у пацієнтів старшого віку методика МЕР є хорошою альтернативою ТЕР у зв'язку з її меншою інвазивністю, нижчим ризиком ускладнень, швидшою та кращою функціональною мобільністю пацієнтів старшого віку.

Ефективність методики МЕР у пацієнтів старшого віку підтверджена у дослідженні Н. Siman та співавторів (2017), де на основі ретроспективного аналізу даних реєстрів порівнювали віддалені результати МЕР та ТЕР серед пацієнтів віком >75 років [10]. До груп порівняння включено результати 1356 первинних ТЕР та 126 пер-

винних МЕР. Встановлено низьку частоту періопераційних ускладнень та ревізій, які достовірно не відрізнялися від показників, отриманих у групі хворих, яким виконували ТЕР. Автори стверджують, що завдяки менш інвазивному характеру пацієнти віком >75 років після МЕР здатні швидше почати відновлення та профілактику ряд ускладнень порівняно з тими, кому виконували ТЕР. Тож дослідники рекомендують застосовувати МЕР як варіант лікування медіального гонартрозу у пацієнтів літнього віку. М. Fabre-Aubrespu та співавтори (2016) порівнювали результати МЕР та ТЕР у пацієнтів віком >50 років з ізолюваним медіальним гонартрозом [11]. Підтверджено ефективність методики та менший термін перебування в стаціонарі, меншу післяопераційну крововтрату, меншу кількість трансфузій та більший обсяг рухів у групі осіб, в яких застосовували МЕР.

Ще однією суттєвою перевагою методики МЕР є нижчий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з втручанням. Як відомо, ризик виникнення ускладнень у пацієнтів після МЕР нижче на 60% порівняно з тими, які перенесли ТЕР [8, 12]. Аналогічні результати, які підтверджують вищу частоту ранніх післяопераційних ускладнень при ТЕР у короткострокових результатах (з періодом спостереження до 5 років), отримані у дослідженні А. Arirachakaran та співавторів (2015) [20]. Проте останні повідомляють і про вищу частоту ревізій при МЕР.

У великому дослідженні А. D. Little та співавторів (2014) порівнювали результати проведених 25 334 МЕР та 75 996 ТЕР. Виявлено, що загальні показники ревізій були вищими в групі осіб, в яких застосовували МЕР, тоді як смертність, тривалість стаціонарного лікування, частота ускладнень (включаючи тромбоемболію, інфаркт міокарда та інсульт) та частота повторної госпіталізації були вищими в когорті пацієнтів, які перенесли ТЕР. Дослідники дійшли висновку, що якби 100 пацієнтам, які перенесли ТЕР, виконали МЕР, в результаті було б приблизно на 1 випадок смерті менше та на 3 повторні операції більше протягом перших 4 років після операції [21].

Існують повідомлення про нижчу частоту венозного тромбозу при МЕР порівняно з ТЕР [8]. Однак у масштабному дослідженні N.M. Brown та співавторів (2012) не встановлено статистично значущої відмінності у частоті тромбоемболічних ускладнень у групах пацієнтів, в яких застосовували МЕР та ТЕР протягом 5-річного спостереження [29].

Протягом тривалого часу високу частоту ревізій вважали найбільш суттєвим недоліком МЕР, який при виборі зумовлював надання переваги ТЕР. Однак погляди щодо частоти ревізій зазнали суттєвих змін протягом останніх років. Є повідомлення, що показники виживання ендопротезу при МЕР становили 95 та 90% протягом 5 і 10 років відповідно [8]. В аналізі віддалених результатів лікування у 432 пацієнтів з медіальним гонартрозом, в яких застосовували МЕР, рівень виживання імплантату становив 97,5%. Середній період спостереження становив 5,7 року [8, 23]. Подібні результати підтверджено у дослідженні J.R.H. Foran та співавторів (2013), які продемонстрували високі рівні виживання ендопротезу — 98, 93 і 90% протягом 10, 15 і 20 років відповідно. Статистично значущої різниці у частоті 5-річного виживання ендопротезу у групах МЕР та ТЕР не доведено [30].

Цікавими є нечисленні публікації, в яких порівнювали ефективність методик МЕР та ТЕР в одних і тих самих пацієнтів [6]. Порівняння різних імплантатів у одного пацієнта дозволяє уникнути відмінностей щодо способу його життя, наприклад функціональної активності або тютюнопаління, фізичних особливостей, тобто персоніфікованих факторів, які можуть впливати на функцію ендопротезу. Можна стверджувати, що цей дизайн забезпечує ідеальну групу для порівняльного аналізу.

Так, у дослідженні U.G. Longo та співавторів (2015), де порівнювали результати МЕР та ТЕР в одних і тих самих пацієнтів, доведено достовірно кращі післяопераційні показники обсягу рухів, клінічні результати згідно з KSS (Knee Society Score) та показники функції в обох групах порівняно з вихідними даними. У групі хворих, яким виконували МЕР, доведено достовірно кращі значення обсягу рухів у післяопераційний період порівняно з показниками хворих, яким виконали ТЕР, відмінностей щодо результатів KSS та функціонального балу не виявлено. Автори повідомили про незначну перевагу ТЕР щодо виживання (100 проти 94%) із середнім періодом



спостереження 57,2 міс, однак відмінність не була статистично значущою ( $p=0,09$ ). Суттєве підвищення рівня виживання ендопротезів при МЕР за останні два десятиліття пов'язують з удосконаленням конструкції імплантатів та оперативної техніки [6].

Доведеним важливим фактором у досягненні успішних результатів є досвід хірурга. Проведення мінімально інвазивного втручання потребує від ортопеда ретельного дотримання усіх вимог хірургічної техніки, тому недостатній досвід може призвести до вищої частоти технічних помилок і ранніх негативних наслідків лікування [3, 7, 12]. Попередні дослідження повідомляють про більш високий рівень незадовільних результатів у центрах з невеликою кількістю виконання МЕР (<10 на рік), ніж з великою частотою проведення втручання даного типу. Також виявлено, що кількість проведених операцій значно впливає на частоту ревізій у когорті осіб, в яких застосовували методику МЕР. У ортопедів, які виконували <10 процедур МЕР на рік, частота виживання імплантатів через 8 років становила 87,9%, натомість у лікарів, які виконували >30 операцій МЕР на рік, цей показник становив 92,4% [5, 21].

У метааналізі М. Deng та співавторів (2021) доведено, що пацієнти з медіальним гонартрозом, яким виконували МЕР, досягли кращих клінічних результатів, включаючи показники функціонального відновлення та фізичного здоров'я, мали менш виражений больовий синдром та нижчу частоту ускладнень, ніж пацієнти в групі ТЕП. Автори вказують на відсутність статистично значущих відмінностей у частоті післяопераційної ревізії при МЕР та ТЕП протягом 5-річного спостереження [8].

Основою для формування твердження щодо високої частоти ревізій у більшості випадків є дані, відображені у національних реєстрах, а не результати рандомізованих клінічних досліджень. Тому, аналізуючи ці показники, необхідно враховувати, що кожен з реєстрів має власні індивідуальні класифікації щодо визначення поняття ревізії. Наприклад, прогресування ОА контрлатерального відділу суглоба як причина ревізії не є наслідком негативного впливу імплантату чи недоліком техніки МЕР, а швидше зумовлено неправильним виконанням методики або є відображенням етапності у лікуванні захворювання [13, 15]. Додатковим чинником вищої частоти ревізій при МЕР може бути помилкове визначення показань до втручання [14, 24].

Зазначимо, що дані стосовно високої частоти ревізій відображені переважно в більш ранніх дослідженнях, коли існували певні обмеження у виборі імплантатів, технічні недосконалості методики, які могли бути причинами високого рівня ревізій при МЕР. В опублікованих дослідженнях існує консенсус, що хірургічна майстерність обернено пропорційна до частоти ревізій при МЕР [8]. Крім того, дані реєстрів не включають інформацію щодо клінічних результатів лікування, задоволеності пацієнтів, досвіду хірурга, рівня лікувального закладу та системи охорони здоров'я, не визначають даних щодо повторної операції, а також не включають інформацію щодо причини повторного втручання.

Згідно з результатами дослідження J.H. Newman та співавторів (1998), в якому порівнювали результати ТЕП та МЕР 102 КС, нижчі показники больового синдрому та кращу функціональну спроможність суглобів протягом 5 років спостерігали у хворих після МЕР, у більш віддалений період достовірної відмінності за розглянутими показниками не відмічено [31]. Відсутність достовірної різниці у частоті ревізій при порівнянні ефективності методик підтвердили D.S. Casper та співавтори (2019), які відмічали кращі функціональні показники після МЕР та невелику перевагу в підшкелі симптомів у пацієнтів, які перенесли ТЕП, без відмінностей у частоті ускладнень або ревізій в обох групах. У пацієнтів, яким виконували ТЕП, як правило, відмічали значно сильніший біль перед операцією, що пояснює значно більше зменшення вираженості симптомів у них порівняно з пацієнтами, яким виконували МЕР. У дослідженні доведено еквівалентну задоволеність від проведеного втручання в обох групах, однак очікування від втручання були більш виправданими у пацієнтів після МЕР, ніж у випадку ТЕП [5].

Задоволення пацієнта від проведеного втручання в сучасних умовах розглядається як важливий фактор в аналізі ефективності лікування. Рівень задоволення пацієнта операцією тісно пов'язаний з рівнем його очікувань в передопераційний період. Незважаючи

на досягнення в сфері дизайну імплантатів, хірургічної техніки та догляду за пацієнтами, майже 30% пацієнтів вважають, що їх очікування не виправдалися після ТЕП [3, 5, 6].

Для характеристики задоволення пацієнта проведеним втручанням використовують опитувальник Forgotten Joint Score (FJS)-12, що дозволяє оцінити спроможність хворого забути про імплантований штучний суглоб в післяопераційний період. У ряді досліджень повідомляють про кращі значення FJS-12 у пацієнтів після МЕР порівняно з результатами після ТЕП [12, 22, 25, 26]. Натомість E. Thienpont та співавтори (2014) протягом 2-річного періоду спостереження не виявили суттєвої різниці між значеннями FJS-12 з урахуванням типу ендопротезування КС [32]. S.K. Tripathy та співавтори (2021) у метааналізі, який включав результати 105 досліджень щодо оцінки усвідомленості суглобів після МЕР та ТЕП, дійшли висновку, що пацієнти з МЕР більш схильні забувати про свій штучний суглоб у повсякденному житті порівняно з пацієнтами, які перенесли ТЕП. Показники FJS-12, які оцінювали через 6 міс, 1 рік та 2 роки у групі хворих, яким виконували МЕР, були достовірно кращими порівняно з показниками в групі хворих, яким виконували ТЕП, на всіх етапах визначення [12]. На думку Y. Niya та співавторів (2016), усвідомлення штучного суглоба пов'язано з вираженістю больового синдрому та силою чотириголового м'яза [27]. Менша травматизація тканин під час МЕР і, зокрема, збереження чотириголового м'яза зумовлюють раннє досягнення більш високого FJS-12 у пацієнтів після МЕР. Точні механізми збереження більш природного відчуття суглоба після МЕР порівняно з результатами ТЕП залишаються не до кінця відомими. Вважають, що мінімальна травматизація кісткової тканини та навколишніх м'яких тканин зі збереженням схрещених зв'язок і чотириголового м'яза, ймовірно, дозволяють зберегти пропріоцептивні волокна [12, 22, 25, 27]. Натомість збереження пропріоцептивної м'язово-суглобової чутливості у комплексі з відновленням природної «додегенеративної» механічної осі нижньої кінцівки дозволяють відновити відчуття природного суглоба після МЕР [28].

У численних дослідженнях доведено, що у пацієнтів, яким виконували МЕР, рівень задоволення операцією достовірно вище порівняно з хворими, в яких застосовували ТЕП, що зумовлено перевагами методики МЕР. Незважаючи на це, у 25–47% пацієнтів із артрозом медіального відділу КС, які є кандидатами для МЕР, застосовують методику ТЕП [5, 8, 12].

## Висновки

Таким чином, вибір типу ендопротезування при ОА КС з переважним ураженням медіального відділу залишається складним завданням. Аналіз даних сучасної літератури не дозволив визначити чіткі диференційні критерії вибору методу артропластики при медіальному гонартрозі з урахуванням персоналізованих факторів пацієнта.

Хоча дані попередньої літератури демонстрували певні передбачувані переваги підходу ТЕП, зокрема щодо довговічності імплантатів та частоти ревізій, підсумовуючи результати сучасних досліджень, можна стверджувати про кращі функціональні результати, нижчу частоту ускладнень, швидше одужання та більшу задоволеність пацієнтів після МЕР без статистично значущої відмінності щодо частоти ревізій.

У зв'язку з вдосконаленням хірургічної техніки, можливістю застосування роботизованих технологій та більшої доступності у виборі імплантатів у наш час МЕР є доведено ефективним методом лікування ізольованого медіального гонартрозу.

## Список використаної літератури

1. Шуба В.Й. (2016) Остеоартроз: рання діагностика та лікування. Укр. мед. часопис, 1(111): [www.umj.com.ua/article/93870](http://www.umj.com.ua/article/93870).
2. Wallace L.J., Worthington S., Felson D.T. et al. (2017) Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 114: 9332–9336.
3. Castiello E., Affatato S. (2020) Progression of osteoarthritis and reoperation in unicompartmental knee arthroplasty: A comparison of national joint registries. Int. J. Art. Org., 43(3): 203–207. doi.org/10.1177/0391398819879697.
4. Costa G.G., Lo Presti M., Grassi A. et al. (2019) Metal-backed tibial components do not reduce risk of early aseptic loosening in unicompartmental knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J. Knee Surg. DOI: 10.1055/s-0038-1677506.

5. Casper D.S., Fleischman A.N., Papas P.V. et al. (2019) Unicompartmental Knee Arthroplasty Provides Significantly Greater Improvement in Function than Total Knee Arthroplasty Despite Equivalent Satisfaction for Isolated Medial Compartment Osteoarthritis. *J. Arthroplast.*, 34(8): 1611–1616. doi.org/10.1016/j.arth.2019.04.005.
6. Longo U.G., Loppini M., Trovato U. et al. (2015) No difference between unicompartmental versus total knee arthroplasty for the management of medial osteoarthritis of the knee in the same patient: a systematic review and pooling data analysis. *Br. Med. Bull.*, 114(1): 65–73. doi.org/10.1093/bmb/ldv009.
7. de Jesus C., Stacey D., Dervin G.F. (2017) Evaluation of a Patient Decision Aid for Unicompartmental or Total Knee Arthroplasty for Medial Knee Osteoarthritis. *J. Arthroplast.*, 32(11): 3340–3344. doi.org/10.1016/j.arth.2017.06.014.
8. Deng M., Hu Y., Zhang Z. et al. (2021) Unicompartmental knee replacement versus total knee replacement for the treatment of medial knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Orthopaed. Trauma Surg.*, 141(8): 1361–1372. doi.org/10.1007/s00402-021-03790-7.
9. Eberbach H., Mehl J., Feucht M.J. et al. (2017) Geometry of the valgus knee: contradicting the dogma of a femoral-based deformity. *Am. J. Sports Med.*, 45: 909–914.
10. Siman H., Kamath A.F., Carrillo N. et al. (2017) Unicompartmental Knee Arthroplasty vs Total Knee Arthroplasty for Medial Compartment Arthritis in Patients Older Than 75 Years: Comparable Reoperation, Revision, and Complication Rates. *J. Arthroplasty*, 32(6): 1792–1797. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.020
11. Fabre-Aubrespy M., Ollivier M., Pesenti S. et al. (2016) Unicompartmental knee arthroplasty in patients older than 75 results in better clinical outcomes and similar survivorship compared to total knee arthroplasty: a matched controlled study. *J. Arthroplasty*, 31(12): 2668–2671.
12. Tripathy S.K., Varghese P., Srinivasan A. et al. (2021) Joint awareness after unicompartmental knee arthroplasty and total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*, 29(10): 3478–3487. doi.org/10.1007/s00167-020-06327-4.
13. Parisi T.J., Levy D.L., Dennis D.A. et al. (2018) Radiographic changes in nonoperative contralateral knee after unilateral total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 33: S116–S120.
14. Pfitzner T., Perka C., von Roth P. (2017) AE-Beitrag: unikondylärer ersatz vs. totalendoprothese bei medialer gonarthrose. *Z. Orthop. Unfall.*, 155: 527–533.
15. Huang X., Li H., Chen B. et al. (2021) The incidence and risk factors of contralateral knee arthroplasty after primary unilateral unicompartmental knee arthroplasty. *Medicine*, 100(32): e26825. doi.org/10.1097/MD.00000000000026825
16. Mohammad H.R., Strickland L., Hamilton T.W. et al. (2018) Long-term outcomes of over 8,000 medial Oxford phase 3 unicompartmental knees — a systematic review. *Acta Orthop.*, 89: 101–107. <https://www.nzoa.org.nz/nzoa-joint-registry>
17. <https://www.nzoa.org.nz/nzoa-joint-registry>
18. <https://ripo.cineca.it/>
19. [https://ripo.cineca.it/pdf/report\\_eng\\_2016.pdf](https://ripo.cineca.it/pdf/report_eng_2016.pdf)
20. Arirachakaran A., Choowit P., Putananon C. et al. (2015) Is unicompartmental knee arthroplasty (UKA) superior to total knee arthroplasty (TKA)? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.*, 25(5): 799–806. DOI: 10.1007/s00590-015-1610-9
21. Liddle A.D., Judge A., Pandit H., Murray D.W. (2014) Adverse outcomes after total and unicompartmental knee replacement in 101330 matched patients: a study of data from the National Joint Registry for England and Wales. *Lancet*, 384(9952): 1437–1445. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60419-0
22. Blevins J.L., Carroll K.M., Burger J.A. et al. (2020) Postoperative outcomes of total knee arthroplasty compared to unicompartmental knee arthroplasty: a matched comparison. *Knee* 27(2): 565–571. DOI: 10.1016/j.knee.2019.12.005
23. Kleeblad L.J., Borus T.A., Coon T.M. et al. (2018) Midterm survivorship and patient satisfaction of robotic-arm-assisted medial unicompartmental knee arthroplasty: a multicenter study. *J. Arthroplasty*, 33(6): 1719–1726. DOI: 10.1016/j.arth.2018.01.036
24. Murray D.W., Parkinson R.W. (2018) Usage of unicompartmental knee arthroplasty. *Bone Joint J.*, 100-B(4): 432–435.
25. Clement N.D., Bell A., Simpson P. et al. (2020) Robotic-assisted unicompartmental knee arthroplasty has a greater early functional outcome when compared to manual total knee arthroplasty for isolated medial compartment arthritis. *Bone Joint Res.*, 9(1): 15–22. DOI: 10.1302/2046-3758.91.BJR-2019-0147.R1
26. Kim M.S., Koh I.J., Choi Y.J. et al. (2017) Differences in patient-reported outcomes between unicompartmental and total knee arthroplasties: a propensity score-matched analysis. *J. Arthroplasty*, 32(5): 1453–1459. DOI: 10.1016/j.arth.2016.11.034
27. Hiyama Y., Wada O., Nakakita S., Mizuno K. (2016) Joint awareness after total knee arthroplasty is affected by pain and quadriceps strength. *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, 102(4): 435–439. DOI: 10.1016/j.otsr.2016.02.007
28. Vasso M., Del Regno C., D'Amelio A. et al. (2015) Minor varus alignment provides better results than neutral alignment in medial UKA. *Knee*, 22(2): 117–121. DOI: 10.1016/j.knee.2014.12.004
29. Brown N.M., Sheeth N.P., Davis K. et al. (2012) Total knee arthroplasty has higher postoperative morbidity than unicompartmental knee arthroplasty: a multicenter analysis. *J. Arthroplast.* 27(8 Suppl): 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.03.022>
30. Foran J.R.H., Brown N.M., Valle C.J.D. et al. (2013) Long-term Survivorship and Failure Modes of Unicompartmental Knee Arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 471(1): 102–108. doi: 10.1007/s11999-012-2517-y
31. Newman J.H., Ackroyd C.E., Shah N.A. (1998) Unicompartmental or total knee replacement? Five-year results of a prospective, randomised trial of 102 osteoarthritic knees with unicompartmental arthritis. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 80(5): 862–865. doi: 10.1302/0301-620x.80b5.8835
32. Thienpont E., Opsomer G., Koninckx A., Houssiau F. (2014) Joint awareness in different types of knee arthroplasty evaluated with the Forgotten Joint score. *J. Arthroplasty*, 29(1): 48–51. doi: 10.1016/j.arth.2013.04.024

## Differentiated approach in the choice of arthroplasty in medial knee osteoarthritis (literature review)

P.M. Zhuk, A.M. Shammo, V.O. Movchaniuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Abstract.** *Aim:* to analyze the advantages and disadvantages of using unicompartmental and total knee replacement in case of medial knee osteoarthritis, to determine the existing differential criteria for choosing the method of arthroplasty, taking into account the individual patient's risk factors. **Results.** Analysis of data from the modern literature did not allow to determine clear differential criteria for choosing the optimal method of arthroplasty in medial knee osteoarthritis, taking into account the individual patient's risk factors. Unicompartmental knee replacement is associated with better functional outcomes, lower incidence of complications, faster recovery, and greater patient satisfaction. In addition, there are no convincing claims of a statistically significant difference in the frequency of revisions or longevity of implants, which have long been considered significant benefits of total knee replacement. **Conclusion.** Due to the improvement of surgical techniques and greater availability in the choice of implants, unicompartmental knee replacement has proven to be an effective method of treatment of isolated medial knee osteoarthritis.

**Key words:** unicompartmental knee replacement, total knee replacement, knee joint, knee osteoarthritis.

### Відомості про авторів:

Жук Петро Михайлович — доктор медичних наук, професор кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. ORCID: 0000-0001-7320-8900

Шаммо Ахмед Мухаммад — аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

Мовчанюк Вадим Олегович — аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Шаммо Ахмед Мухаммад  
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56  
E-mail: dr.shammo.ahmad@gmail.com

### Information about the authors:

Zhuk Petro M. — doctor of medical sciences, professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. ORCID: 0000-0001-7320-8900

Shammo Ahmad M. — graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Movchaniuk Vadim O. — graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

### Address for correspondence:

Ahmad Shammo  
21018, Vinnytsia, Pirogov str., 56  
E-mail: dr.shammo.ahmad@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 02.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2022

# Позиція Національної організації головного болю (National Headache Foundation) щодо лікування мігрені\*

Т.С. Марусіч, Ю.О. Солодовнікова

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

**Анотація.** Мігрень — хронічне захворювання, що характеризується нападами, які відповідають певним клінічним критеріям. Мігрень займає 3-тє місце за частотою серед усіх захворювань у світі, 6-те — за частотою інвалідизації та є однією з причин, що вимагають найвищих прямих та непрямих витрат держави. Щодня наукові дослідження та досягнення надають нові можливості з лікування та профілактики мігрені. Тому дуже важливо слідкувати за оновленими рекомендаціями щодо терапії мігрені, які надаються профільними організаціями. 19 січня 2022 р. Національна організація головного болю (National Headache Foundation — NHF), що є підрозділом Американської академії неврології (American Academy of Neurology — AAN), оприлюднила свою позицію щодо лікування мігрені на офіційному сайті організації. У статті надано переклад даної інформації.

**Ключові слова:** мігрень, настанова, протокол лікування.

## Позиція NHF щодо лікування мігрені

Бачення NHF — це «світ без головного болю». Підтримуючи цю місію, NHF зосереджується на чотирьох ключових цілях: інформованість, пропаганда, освіта та дослідження. Завдяки зазначеним цілям пацієнти є центральною ланкою всіх заходів, що здійснюються.

Відповідно до зазначеної місії та бачення вважається, що пацієнти з головним болем та мігренню найкраще отримують допомогу при пацієнтоорієнтованій моделі лікування, за якої клініцист має право обирати необхідне лікування для відповідного пацієнта у відповідний час. NHF також підтримує та відстоює право голосу та думки пацієнта включатися у процес вибору лікування.

З цього боку позиція NHF щодо вибору протимігренозної терапії наступна:

- підбір лікування повинен бути узгоджений із пацієнтом, базуючись на індивідуальних потребах пацієнта та його очікуваннях;
- при виборі терапії не слід керуватися лише ступінчастою моделлю;
- не варто керуватися моделлю «одна хвороба — одне лікування для кожного», включаючи моделі, що зосереджені на фінансових витратах, а не на очікуваних результатах.

Ця позиційна заява описує аргументи NHF щодо цих трьох ключових повідомлень і пропонує конкретні рекомендації щодо орієнтованого на пацієнта стратифікованого підходу до лікування мігрені.

У майбутньому NHF розширить цю позицію та запропонує конкретні рекомендації щодо лікування.

Моделі лікування мігрені повинні відображати наукові та клінічні досягнення.

Наукове розуміння мігрені значно просунулося в останні роки, що привело до появи лікування з кращою переносимістю та відкриття нових засобів терапії, найбільш значущі з яких — анти-CGRP-моноклональні антитіла, оральні CGRP-антагоністи (гепанти, *англ.* «gerants») та засоби, спрямовані на взаємодію із серотоніновими рецепторами.

Серед клініцистів також зростає усвідомлення, що ті заходи, які колись вважалися достатньо ефективними для успішного контролю мігрені, насправді є недостатніми.

На жаль, моделі надання допомоги пацієнтам, встановлені службами медичного страхування, і відповідні парадигми лікування не встигають за цим прогресом. Щодо пацієнтів із тяжкою мігренню або інвалідністю клініцистам не слід спрямовувати

увагу на надання допомоги за застарілими моделями, які застосовують заздалегідь визначений алгоритм із поетапним підходом до всіх пацієнтів. Це не враховує потреби окремого пацієнта. Не заохочується використання «старих» профілактичних препаратів, тоді як вже існують таргетовані та специфічні засоби для лікування мігрені. Багато «старих» профілактичних препаратів ніколи не вивчалися у великих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях або не мають схвалення Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration — FDA) для їх застосування при мігрені. Багато з цих профілактичних препаратів мають гіршу переносимість, ніж новітні засоби (наприклад топірамат порівняно з еренумабом). Крім того, виявлено, що їхні побічні ефекти найчастіше призводять до відміни прийому препарату. У кінцевому рахунку це може призвести до персистування мігрені та зумовити у багатьох пацієнтів загрозу трансформації в хронічну мігрень або, принаймні, призвести до підвищення частоти та тяжкості нападів.

Не здатні до гнучкості жорсткі поетапні моделі лікування мігрені вимагають від пацієнтів застосовувати два типи лікарських засобів поспіль, які можуть включати препарати, не розроблені спеціально для застосування при мігрені, або такі, що схвалені FDA для її профілактики, однак потребують прийому протягом 1–4 міс кожен. Якщо позитивного ефекту лікування пацієнта з мігренню не досягнуто, лише тоді йому може бути призначено інше лікування на розсуд клініциста.

Для профілактики NHF вважає недоречним вимагати від усіх пацієнтів дотримуватися цієї моделі «спробуй двічі і зазнай невдачі», перш ніж їм запропонують лікування будь-яким схваленим FDA профілактичним засобом проти мігрені, включаючи нейро-модуляційні пристрої, з встановленими кращими профілями побічних явищ. Пацієнти та їх лікарі зможуть набагато раніше розпізнати, чи викликає новий профілактичний засіб очікуваний результат. Переносимість також може бути оцінена швидше. Крім того, «старі» профілактичні препарати мають протипоказання, які часто унеможливають їх застосування у деяких пацієнтів з мігренню, наприклад когнітивні здатності, репродуктивний вік, наявність тремору або ниркової недостатності. Як зазначено вище, деякі з неспецифічних профілактичних препаратів можуть зумовлювати нестерпні та неприйнятні побічні ефекти у пацієнтів із мігренню, наприклад непереносимість фізичних навантажень, збільшення маси тіла, ортостатична гіпотензія, брадикардія.

NHF має інші конкретні занепокоєння та заперечення щодо тактики «спробуй двічі та зазнаєш невдачі», які:

- ігнорують докази того, що мігрень є генетично зумовленим, гетерогенним захворюванням, натомість викликає ставлен-

\*За *магеміанаму*: [headaches.org/national-headache-foundation-position-statement-on-the-treatment-of-migraine/](https://www.national-headache-foundation.org/position-statement-on-the-treatment-of-migraine/)

ня до всіх пацієнтів, як до однакових, застосовуючи єдиний набір критеріїв до всього спектра фенотипів мігрені, які можуть відрізнятися як за відповіддю на лікування, так і за толерантністю щодо розвитку побічних ефектів;

- відсутність або недостатність рівня доказовості даних, які демонструють позитивний вплив багатьох широко застосовуваних профілактичних препаратів на використання медичної допомоги та витрати, пов'язані з неефективним профілактичним лікуванням мігрені (наприклад амбулаторна допомога, госпіталізація, швидка допомога), тоді як останні дослідження свідчать, що терапія, спрямована на CGRP, може знизити частоту звернень за медичною допомогою;
- не враховує, що пацієнти з інвалідністю можуть потенційно страждати на роботі, в соціальному та сімейному житті, якщо лікування мігрені є неефективним або неадекватним;
- може неефективно впливати на симптоми, про які пацієнти повідомили як про ті, що турбують найбільшою мірою (наприклад світлобоязнь, нудота, шум у вухах, порушення когнітивних функцій, запаморочення);
- може не дозволити пацієнтам досягти значних результатів, які визначаються більше ніж простим скороченням днів з мігренню, а саме зменшення кількості втрачених робочих днів, підвищення продуктивності на роботі, активності в соціальному та сімейному житті та кращим відчуттям контролю над хворобою.

Крім того, підхід «спробуй двічі та зазнаєш невдачі» використовує формулювання, що стигматизує пацієнтів як «невдахи», коли вони не отримують очікуваного позитивного результату від застосування препарату. Натомість NHF схвалює використання лексики, що відображає реальність, визнаючи, що, якщо пацієнт не отримує очікуваної користі від препарату, ці ліки виявилися неефективними.

## Рекомендації NHF щодо профілактики та лікування при гострому нападі мігрені

NHF підтримує моделі догляду, орієнтовані на пацієнта, коли лікар у співпраці з пацієнтом є першочерговою особою, що приймає рішення й обирає лікування, яке відповідає цілям і потребам пацієнта.

### Модель профілактичної допомоги з визначеними рівнями мігреньасоційованих порушень життєдіяльності

Для профілактичної терапії NHF підтримує орієнтовану на пацієнта стратифіковану модель надання допомоги, яка враховує ступінь, до якого епізоди мігрені негативно впливають на здатність пацієнта функціонувати, працювати та взаємодіяти з іншими. Зокрема, чим більша кількість днів мігрені на місяць (як визначено нижче) відзначається у пацієнта, тим більш зважено повинен клініцист підходити до обрання відповідної профілактичної терапії.

NHF підтримує надання можливості лікарям первинної медичної допомоги, які в деяких штатах включають практикуючих медичних сестер і помічників лікаря, призначати профілактичні препарати. Крім того, враховуючи нестачу спеціалістів з головного болю в США, NHF не підтримує вимогу щодо того, щоб нові схвалені FDA засоби для профілактики та лікування мігрені обмежувалися застосуванням лише профільними спеціалістами.

NHF розглядає мігренозний день як стандартну 24-годинну добу, протягом якої працездатність пацієнта переривається або порушується будь-яким симптомом або групою симптомів мігрені, включаючи ауру, головний біль, фото- та фонофобію, нудоту, блювання та/або інші продромальні або постдромальні явища. Це є визнанням того, що: 1) головний біль не є єдиним симптомом, який спричиняє порушення життєдіяльності пацієнта, 2) симптоми мігрені, які тривають >1 дня, можуть призвести до кількох днів порушення життєдіяльності та 3) визначення «мігренозного дня» має включати пацієнтів, яким вдається функціонувати, незважаючи на сильний біль, а також пацієнтів, які не відчувають болю, але все ж таки не можуть нормально функціонувати через супутні мігренозні прояви.

## Безпосередньо рекомендації

Для пацієнтів, у яких відмічають як мінімум 8 днів мігрені на місяць, що є мігренню з частими нападами або хронічною мігренню, NHF рекомендує, щоб клініцист мав можливість обрати профілактичну терапію з безперешкодним доступом до схвалених FDA профілактичних препаратів, оскільки: 1)  $\geq 8$  днів мігрені становлять значну частину ( $\geq 25\%$ ) місяця; 2) пацієнти з меншим часом на відновлення між інцидентами з вищою ймовірністю відчувають трансформацію в хронічну мігрень (>15 днів на місяць) та 3) дослідження показують, що пацієнти з головним болем протягом 8–14 днів на місяць мають рівень інвалідності, подібний до того, який мають пацієнти з частотою 15–19 днів головного болю на місяць.

Для пацієнтів із 4–7 днями мігрені на місяць NHF рекомендує модифіковану модель поетапного надання допомоги, в якій пацієнти повинні спочатку спробувати один генеричний препарат для профілактики мігрені з нижченаведеного списку, в разі відсутності протипоказань: топірамат, дівалпроекс, вальпроат натрію, тимолол, пропранолол (препарати, схвалені FDA для профілактики мігрені), кандесартан, метопролол, венлафаксин, нортриптилін, амітриптилін (препарати, що застосовують, але без схвалення FDA).

Якщо препарат із цього списку не надає пацієнту переваг щодо тяжкості та/або частоти мігрені або виявляється, що він викликає нестерпні побічні ефекти, клініцист повинен мати право обрати наступну профілактичну терапію, затверджену FDA, на основі індивідуальних потреб пацієнта. У моделі профілактичної допомоги, рекомендованої NHF, вважається, що пацієнт «спробував та зазнав невдачі» з препаратом, якщо наявне принаймні одне з наступного:

- пацієнт не відчуває адекватної відповіді на лікування після 2–4-місячного застосування (де відповідь визначається як зменшення на 50% кількості днів мігрені на місяць під час профілактичної терапії порівняно з кількістю днів мігрені на місяць до початку терапії);
- пацієнт не може переносити препарат через його побічні ефекти (наприклад артеріальну гіпотензію при прийомі блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів, сплутаність свідомості при прийомі топірамату, збільшення маси тіла при прийомі амітриптиліну);
- на момент прийняття рішення у пацієнта була раніше задокументована історія того, що він «спробував та зазнав невдачі» при застосуванні препарату через непереносимість або відсутність користі від лікування;
- у пацієнта є супутні захворювання та/або інші протипоказання, що не дозволяють клініцисту призначити препарат (наприклад наявність каменів у нирках виключає застосування топірамату, цукрового діабету — застосування блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів).

### Модифікована модель поетапного лікування епізодичної мігрені, що оптимізує час до досягнення вільного від болю та функціонально активного стану

Для лікування епізодичної мігрені NHF підтримує модифіковану модель поетапного лікування, коли пацієнти повинні спробувати два генеричні препарати: спочатку генерик групи триптанів, потім будь-який інший генерик, включаючи інший триптан або нестероїдні протизапальні препарати.

Після того, як пацієнт «спробував та зазнав невдачі» від застосування двох таких препаратів, клініцист може обрати іншу відповідну терапію на основі індивідуальних потреб та стану пацієнта, включаючи схвалені FDA препарати негайної дії, такі як ласмідитан або гепант.

Як і в моделі профілактичної допомоги, рекомендованої NHF, вважається, що пацієнт «спробував та зазнав невдачі», якщо справедливе принаймні одне з наступного:

- не настає позбавлення від болю та відновлення функціонування протягом 2 год після застосування препарату при більшості нападів, або у пацієнта повторюються симптоми мігрені протягом 24 год після застосування препарату;

- пацієнт не може переносити препарат через його побічні ефекти, наприклад відчуття стиснення в горлі та/або грудях при застосуванні триптанів;
- пацієнт має документально підтверджену історію прийому препарату, який виявив недостатню ефективність або непереносимість у пацієнта через побічні ефекти;
- у пацієнта є супутні захворювання та/або інші протипоказання, які не дозволяють клініцистам призначити препарат (наприклад неконтрольована артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, синдром зворотної церебральної вазоконстрикції для застосування триптанів або виразка шлунка, ниркова недостатність для нестероїдних протизапальних препаратів).

### Підтримка прийняття рішень щодо лікування мігрені

NHF підтримує роль клініциста як основної особи, яка приймає рішення щодо вибору обох — профілактичної та abortивної терапії, у співпраці з пацієнтом з мігренню. Ми однозначно підтримуємо клініцистів як таких, що приймають остаточне рішення на основі обґрунтованої медичної оцінки стану пацієнта та визначають належне надання йому медичної допомоги.

#### Відомості про авторів:

Марусіч Тетяна Сергіївна — асистент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.  
Солодовнікова Юлія Олександрівна — доцент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна.

#### Адреса для кореспонденції:

Марусіч Тетяна Сергіївна  
E-mail: tatyanasav8@ukr.net

## The position of the National Headache Organization on the treatment of migraine

**T.S. Marusich, Yu.O. Solodovnikova**

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Abstract.** Migraine is a chronic disorder, which is characterized by recurrent episodes following particular clinical features. Migraine takes by its incidence rate the 3rd place among all the diseases worldwide, it takes the 6th place among the disabling diseases and is one of the leading direct and indirect government expenses. Each day, the updated research data, and medical innovations give the clinicians possibility to apply the newest ways of treating migraine. Thus it highlights the importance of staying up to date with the latest recommendations of the leading organizations, who are focused on headache. On January 19, 2022, the National Headache Foundation, a division of the American Academy of Neurology, published the position on migraine treatment on its official website. The article provides a translation of this information.

**Key words:** migraine, guidelines, treatment protocol.

#### Information about the authors:

Marusich Tetyana S. — Assistant Professor, Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.  
Solodovnikova Yuliya O. — Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine.

#### Address for correspondence:

Tetyana Marusich  
E-mail: tatyanasav8@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 20.04.2022

Прийнято до друку/Accepted: 25.04.2022

# Набута гемофілія А: ключові принципи діагностики та менеджменту

І.Р. Гартовська<sup>1</sup>, І.П. Єрмолицька<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Комунальне некомерційне підприємство Київської обласної ради «Київський обласний онкологічний диспансер», Київ, Україна

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство Кіровоградської обласної ради «Кіровоградська обласна лікарня», Кропивницький, Україна

**Анотація.** Сьогодні проблема набутої гемофілії А залишається дуже актуальною при досить низькому рівні обізнаності лікарів з цієї теми. Набута гемофілія А — рідкісний, загрозливий для життя та часто фатальний розлад згортання крові. У статті представлено алгоритми діагностики та основні принципи лікування цього захворювання. Наведено клінічний випадок набутої гемофілії в породіллі із розвитком маткової кровотечі, особливості діагностики захворювання і вибору лікувальної тактики.

**Ключові слова:** набута гемофілія А, фактор згортання крові VIII, діагностика, лікування.

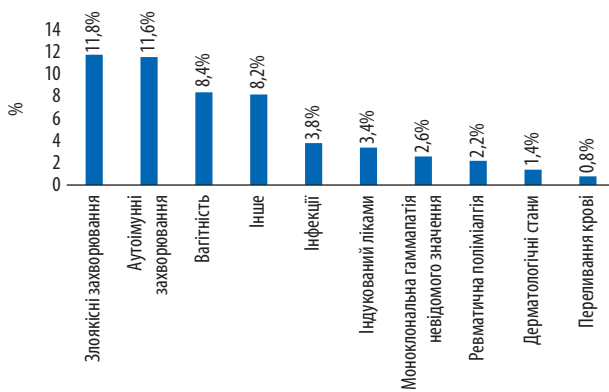
За світовими даними, набута гемофілія А (НГА) відмічається в усіх країнах з частотою близько 1,5 випадку на 1 млн населення. На жаль, цьому захворюванню приділяється недостатньо уваги. В Україні насправді реєструють лише поодинокі випадки цієї патології — 1–2 на рік, і зазвичай пацієнти знаходяться в дуже тяжкому стані та мають високий ризик смерті ще до встановлення діагнозу. Через тяжкий перебіг захворювання пацієнти мають високий ризик смерті ще до встановлення діагнозу.

Розвиток НГА спричинений утворенням у пацієнта аутоантитіл до власного фактора згортання крові VIII. НГА виникає набагато частіше, ніж набута гемофілія В або набута гемофілія інших факторів згортання крові. На відміну від спадкової гемофілії А, НГА може виникати і діагностуватися в будь-якому віці: як у дітей (хоча досить рідко), так і (частіше) у дорослих. Також, на відміну від спадкової гемофілії, НГА відмічають у пацієнтів обох статей. Пік захворювання відмічають в осіб віком старше 65 років. У всьому світі серед осіб цього віку реєструють близько 9, а у більш старшому віці — 13–15 випадків захворювання на 1 млн населення на рік. Також існує пік захворюваності, який відмічається у жінок віком 20–40 років. Цей пік має важливе соціальне значення через ураження жінок фертильного віку. Слід зазначити, що одиничні випадки НГА зафіксовані навіть у підлітковому віці [1–4].

НГА пов'язана з різними клінічними станами, але у 52% випадків причина захворювання залишається невідомою. Серед причин, які теоретично можуть призвести до утворення аутоантитіл, найчастіше — онкологічна патологія, аутоімунні захворювання в анамнезі та період вагітності (рис. 1) [4, 5].

НГА, як і спадкова гемофілія, призводить до спонтанних крововиливів, однак частіше в шкіру, м'язи, м'які тканини та слизову оболонку [1]. На відміну від спадкової гемофілії А, крововиливи в суглоби практично не виявляють або відмічають досить рідко [2, 4, 6]. Також, на відміну від спадкової гемофілії, клінічно вираженість і тяжкість перебігу хвороби не корелює з рівнем фактора згортання крові VIII (або іншого фактора, якщо це не гемофілія А)

Рисунок 1 Клінічні стани, які можуть зумовити розвиток НГА



чи титром інгібітора [2, 6]. Кровоточивість при НГА найчастіше тяжка, спонтанна та не пов'язана з жодним з відомих медичних станів. Персистуючі кровотечі після хірургічних втручань можуть бути самим раннім симптомом захворювання [6]. Інколи вони є єдиним симптомом, який спонукає лікарів призначити повноцінне обстеження пацієнта. Такі показники, як протромбіновий індекс та міжнародне нормалізоване відношення, не завжди дають вичерпну інформацію про стан згортання крові пацієнта, вони є відносними і при НГА насправді не відображають проблему зі згортанням крові. Тому обов'язково слід робити розгорнуту коагулограму, а найбільш важливе значення має визначення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) як скринінгового методу визначення функції плазмовео гемостазу.

НГА без лікування може супроводжуватися високою смертністю (15–42%) й асоціюватися зі шлунково-кишковими, внутрішньочерепними та заочеревинними кровотечами, які можуть стати фатальними для пацієнта [7, 8]. Тяжкі кровотечі відмічають у близько 70%, помірні — у 30% пацієнтів [4]. Серед них спонтанні кровотечі відмічають у 80% випадків, значно меншою мірою — травматичні та хірургічні. Спонтанна кровотеча в життєво важливий орган може стати фатальною.

На особливу увагу заслуговує проблема НГА у вагітних. Це переважаюча категорія серед пацієнтів з НГА молодого та середнього (працездатного) віку. Пов'язана з вагітністю НГА становить 7–11% серед усіх випадків та до 18% випадків серед жінок фертильного віку. НГА, пов'язана з вагітністю, зазвичай відмічається не під час самої вагітності, а після пологів, і може виникати вже на 3-й день, а загалом — протягом 1–6 міс після пологів. Цей тривалий термін післяпологових кровотеч інколи збиває з пантелику, але слід пам'ятати, що набута гемофілія — дуже підступне захворювання. Згідно з даними деяких досліджень у 18% жінок фертильного віку можуть відмічати НГА, тобто це практично кожна 4-та жінка [9].

Встановлення діагнозу при спадковій гемофілії зазвичай відбувається в дитячому віці, особливо при середньотяжкому або тяжкому перебігу захворювання. Набута гемофілія характерна більше для людей старшого віку та вагітних. При спадковій гемофілії хворіють тільки чоловіки, при набутій гемофілії немає переваг за статевими ознаками. Сімейна історія при набутій гемофілії відсутня, в анамнезі у таких пацієнтів немає проблем зі згортанням крові, спонтанних кровотеч і крововиливів, тоді як у членів сім'ї пацієнтів зі спадковою гемофілією зазвичай були проблеми зі згортанням крові (хоча існує близько 15% випадків спонтанних мутацій, коли при спадковій гемофілії відсутній будь-який сімейний анамнез). Для спадкової гемофілії, як правило, характерні крововиливи в суглоби, які часто призводять до інвалідизації пацієнтів, тоді як при набутій гемофілії крововиливи в суглоби практично відсутні. Також немає співвідношення між титром інгібітора і залишковою активністю фактора FVIII, а при спадковій гемофілії ця кореляція, безумовно, існує. Відмінності між НГА і спадковою гемофілією А представлені в табл. 1.

Слід пам'ятати, що час до встановлення діагнозу і початку лікування при НГА є критично важливим, тому що спонтанні крововиливи можуть стати фатальними для пацієнта [11].

### Діагностика НГА

Існують міжнародні рекомендації з діагностики та лікування НГА [12]. При Міністерстві здоров'я України ініційовано створення Робочої групи і в перспективі — українського протоколу з діагностики та лікування набутої гемофілії. Наразі в нашій країні користуються міжнародними стандартами.

За даними існуючих на сьогодні у світі реєстрів, зокрема європейського реєстру, у 38,2% випадків діагноз встановлюється у 1-й, у 26,5% — приблизно на 4-й, у 35,3% — в середньому через 20 днів від початку кровотечі (табл. 2). Це свідчить, які серйозні проблеми є в діагностиці цього захворювання, і вони характерні не тільки для нашої країни, але й для всього світу.

Діагноз НГА є дійсно складним. Головна причина цього — недостатність лабораторної бази й обізнаності лікарів з цієї патології. Пацієнтів часто ведуть лікарі, які мають обмежений досвід лікування НГА. Діагностичні затримки часто відтермінують старт гемостатичної терапії, негативно впливаючи на захворюваність і смертність пацієнтів із НГА. З набутою гемофілією можуть стикатися у своїй практиці лікарі будь-якої спеціальності — хірурги, лікарі-неврологи, стоматологи тощо. Тому рівень знань щодо цієї патології повинні підвищувати всі спеціалісти. Імовірність діагнозу НГА повинна бути розглянута у пацієнтів із аномальною кровотечею та подовженим АЧТЧ при відсутності особистого чи сімейного анамнезу розладів згортання крові. Система згортання крові досить тонка в плані діагностики, і лікар повинен бути впевнений, що діагноз встановлений правильно (рис. 2, 3).

### Основні принципи лікування НГА

Лікуванням повинні керувати спеціалісти з гемофілії. Зупинка кровотечі — перше, що повинен зробити лікар. Слід пам'ятати, що гемостатичні засоби не завжди мають передбачувану ефективність. Починаючи зупиняти кровотечу, слід розуміти: якщо невідомо, але прогнозовано, що у пацієнта наявна набута гемофілія, одразу слід застосовувати препарати шунтувальної дії. Другий компонент ефективного лікування набутої гемофілії — імуносупресивна терапія, без якої неможливо в подальшому боротися з інгібітором, який вироблятиметься, тобто імуносупресивну терапію слід починати одразу ж після встановлення діагнозу. Оптимально і гемостатична, і імуносупресивна терапія повинні починатися одночасно, але не завжди це вдається зробити, тому що немає достатньо встановленого діагнозу. Бажано уникати інвазивних втручань, якщо в цьому немає великої необхідності, тому що, на жаль, інколи виникають спонтанні або рецидивуючі кровотечі після хірургічних втручань. Рекомендується термінова кон-

сультація з експертами, незалежно від клінічної картини. Рішення щодо імуносупресії слід приймати негайно, щоб мінімізувати час ризику розвитку кровотеч.

Підсумковий алгоритм лікування НГА представлений на рис. 4.

Комбінована терапія у якості терапії 1-ї лінії застосовується у випадку, коли рівень інгібітора становить >20 од. Бетезда.

Слід зазначити, що імуносупресивна терапія для ерадикації інгібітора повинна розпочинатися одразу ж після підтвердження діагнозу НГА. Пацієнт знаходиться під ризиком кровотеч, поки не проведена ерадикація інгібітора. Навіть якщо зупинено першу кровотечу, можуть бути рецидивуючі кровотечі, тому комбінація імуносупресивної і кровоспинної терапії повинна бути обов'язковою. У першу чергу призначаються стероїди з цитостатиками (циклофосфамід). Лікування, за даними клінічних досліджень, є успішним у 70–80% випадків, але ризик кровотеч залишається високим після початку лікування: медіана часу лікування до ремісії може становити близько 5 тиж, а частота рецидивів — 10–20%.

При неефективності терапії 1-ї лінії, коли, за даними лабораторних аналізів, рівень фактора VIII не зростає або титр інгібітора не знижується протягом перших 2–3 тиж від початку лікування, слід розглянути можливість альтернативного варіанту імуносупресивної терапії, наприклад ритуксимабу.

Рекомендації різних років щодо імуносупресивної терапії представлені на рис. 5. Слід зазначити, що вони практично не змінюються. Проте гайдлайн 2020 р. показує, що єдиний критерій для вибору терапії — це наявність інгібітора. Якщо титр інгібітора ≤20 од. Бетезда, а фактор VIII ≥1%, то можна розпочинати монотерапію кортикостероїдами. За відсутності відповіді слід переходити на 2-гу лінію терапії. Якщо рівень інгібітора >20 од. Бетезда, а фактор VIII <1%, одразу необхідно призначати кортикостероїдну терапію: 1-ша лінія — кортикостероїд + циклофосфамід, 2-га лінія — кортикостероїд + ритуксимаб, або навпаки (на вибір лікаря, з урахуванням стану па-

Рисунок 2 Алгоритм діагностики НГА

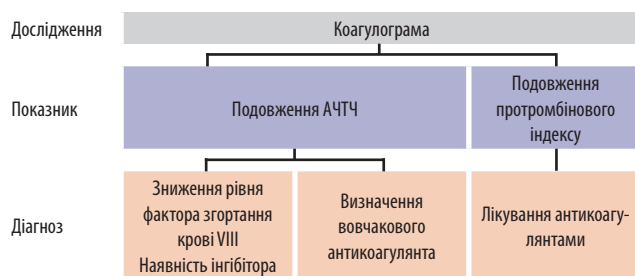
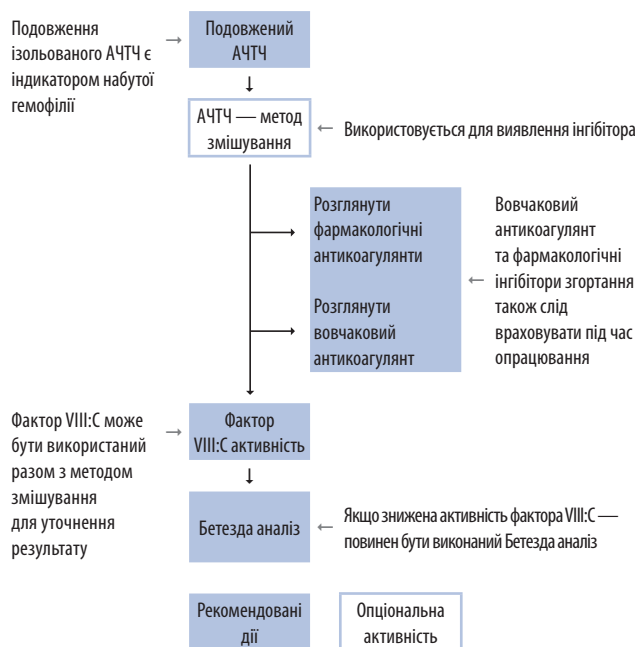


Рисунок 3 Запропонований алгоритм діагностики набутої гемофілії



Таблиця 1 Відмінності між НГА та спадковою гемофілією А [4, 10]

НГА	Спадкова гемофілія А
Більш характерна для осіб літнього віку	Більш характерна для дітей
Жінки та чоловіки хворіють однаково часто	Хворіють тільки чоловіки
Сімейна історія гемофілії відсутня (не успадковується)	Зазвичай наявна сімейна історія гемофілії (успадковується)
Спонтанні кровотечі в суглоби виникають рідко	Характерні крововиливи в суглоби
Немає співвідношення між титром інгібітора, залишковою активністю фактора VIII та тяжкістю кровотеч	Алоантитіла інактивують фактор VIII в прямій пропорції до їх концентрації
Підвищує смертність	Немає безпосереднього впливу на смертність

Таблиця 2 Діагностика НГА (дані з реєстру EACH2) [1, 2, 4]

Час від початку кровотечі до встановлення діагнозу, дні	Кількість пацієнтів, n (%)	Медіана часу до старту гемостатичної терапії (дні)
0–1	174 (38,2)	1 (0–3)
2–7	121 (26,5)	4 (2–5)
>7	161 (35,3)	20 (12–43)

ціента). Проте слід мати на увазі, що ритуксимаб може погіршувати виживаність при наявності COVID-19, тому до вибору цитостатика треба ставитися дуже уважно.

Існує проблема при призначенні цитостатичної терапії вагітним та жінкам у період годування грудьми. Більшість хіміотерапевтичних препаратів є цитотоксичними, вони можуть виявляти мутагенний, канцерогенний або тератогенний ефект. За можливості слід уникати застосування циклофосфаміду у жінок репродуктивного віку (рівень доказовості 2B). У жінок фертильного віку під час проведення імуносупресивної терапії слід надавати перевагу ритуксимабу. Рецидиви при подальших вагітностях є відносно нетиповими, однак слід попереджати жінок про таку можливість.

У табл. 3 показані результати ефективності гемостатичних засобів, за даними реєстру EACH2. Шунтувальні препарати (rFVIIa та АКПК) показали практично однакову дуже високу ефективність, тому їх можна застосовувати для зупинки кровотечі. Характеристика шунтувальних препаратів представлена в табл. 4. Слід зауважити, що АКПК у невеликій кількості містить фактор VIII, тому теоретично може посилювати утворення аутоантитіл, проте, як показано у багатьох дослідженнях, АКПК так само ефективний, як і рекомбінантний фактор VII, а в деяких дослідженнях він навіть більш ефективний.

Пацієнти не потребують моніторингу. АКПК дещо зручніший у застосуванні, тому що він вводиться кожні 8–12 год, тоді як рекомбінантний фактор VII слід вводити кожні 2 год. Згідно з даними щодо порівняльної ефективності шунтувальних препаратів (rFVIIa та АКПК; 174 та 63 пацієнти відповідно) контроль первинної кровотечі досягнуто в 91,2 та 93,3% випадків відповідно, тоді як тромботичні ускладнення виявлено у 2,9 та 4,8% випадків відповідно (див. табл. 3). Дані щодо ефективності (контроль кровотечі) та безпеки (частота тромботичних ускладнень) rFVIIa та АКПК в цілому зіставні. Лабораторне спостереження при застосуванні препаратів шунтувальної дії не потрібне.

Рисунок 4 Підсумковий алгоритм лікування НГА

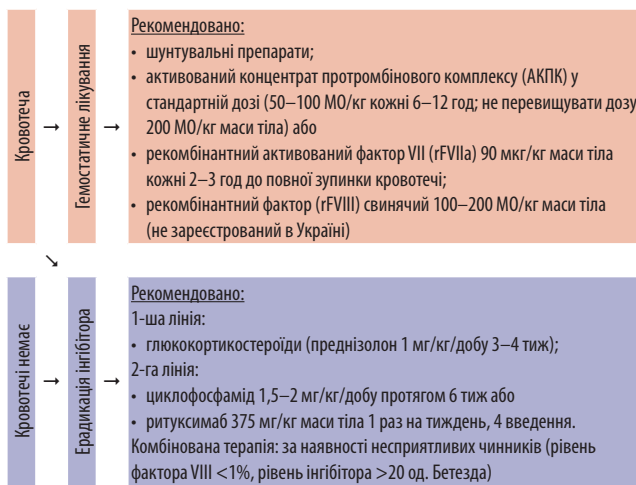


Рисунок 5 Рекомендації різних років щодо імуносупресивної терапії

		Рекомендації, рік			
		2009	2010	2020	
Час (тиждень)	1	1-ша лінія: кортикостероїди з циклофосфамідом або без нього протягом 4–6 тиж	Монотерапія кортикостероїдами протягом 3 тиж	Монотерапія кортикостероїдами протягом 3–4 тиж	Фактор VIII ≥1%, титр інгібітора ≤20 од. Бетезда
	2				Фактор VIII <1%, титр інгібітора >20 од. Бетезда
	3				Кортикостероїди + циклофосфамід або ритуксимаб протягом 3–4 тиж
	4	2-га лінія: ритуксимаб	Кортикостероїди + циклофосфамід протягом 3 тиж	За відсутності відповіді додати циклофосфамід або ритуксимаб	За відсутності відповіді додати циклофосфамід або ритуксимаб
	5				
	6	Кортикостероїди + ритуксимаб	Кортикостероїди + ритуксимаб	За відсутності відповіді додати ритуксимаб	За відсутності відповіді додати ритуксимаб
	7				
	8				
	9				
	10				

Таблиця 3 Результати ефективності гемостатичних засобів, за даними реєстру EACH2

Гемостатичний агент*	Кількість пацієнтів	Контроль первинної кровотечі, %
Шунтувальні препарати	219	91,8
rFVIIa	159	91,2
АКПК	60	93,3
Замісна терапія	69	69,6
rFVIII свинячий (не зареєстрований в Україні)	55	70,1
Десмопресин (не вважається ефективним і не зазначений у гайдлайнах для лікування випадків кровотеч при гемофілії)	14	64,3

\*Кровотечі не збіглися за характеристиками (вік, стать, рівень фактора VIII, титр інгібітора, місце, тяжкість та причина кровотечі). Більшість кровотеч були у глибокій м'язи, слизової оболонки та шкіри. 30% пацієнтів не отримували гемостатичної терапії. Смертність від кровотеч становила 3,3%. При застосуванні шунтувальних препаратів відмічали тромботичні ускладнення: АКПК — 4,8%, rFVIIa — 2,9% випадків. Тромботичних ускладнень при застосуванні фактора VIII чи десмопресину не виявлено.

Таблиця 4 Шунтувальні препарати в лікуванні НГА

Показник	rFVIIa	АКПК
Походження	Рекомбінантний	Плазма крові
Активний компонент	FVIIa	FVIII, FIX або FXa
Містить FVIII	Ні	Так
Моніторинг	Ні	Ні
Період напіввиведення, T <sub>1/2</sub>	2 год (відповідно до активності VII або VIIa)	4–7 год (відповідно до генерування тромбіну)
Частота введення	2 год	8–12 год

АКПК з метою зупинки кровотечі у пацієнтів із НГА застосовують протягом десятиріч. Але в усіх проведених дослідженнях брала участь досить невелика кількість пацієнтів. Чим більша кількість пацієнтів, тим вища ефективність препарату для зупинки кровотеч була визначена (рис. 6) [13–16].

**Ключові моменти:**  
 Набута гемофілія — тяжкий і небезпечний для життя розлад системи згортання крові, спричинений антитілами, який уражує переважно осіб літнього віку та дуже важливу категорію — жінок дітородного віку.  
 Затримка в діагностиці та лікуванні може виникнути при недостатній обізнаності лікарів. Наявність у коагулограмі ізольованого подовження АЧТЧ є підставою для подальшого обстеження та консультації спеціалістів.  
 Гостру кровотечу необхідно швидко зупинити. При підозрі на набуту гемофілію шунтувальні препарати (в тому числі АКПК) застосовують як препарати 1-ї лінії.  
 Ерадикація інгібітора за допомогою імуносупресивної терапії повинна бути розпочата одразу після встановлення діагнозу. Тривалість лікування становить до 6 міс.

**Клінічний випадок**

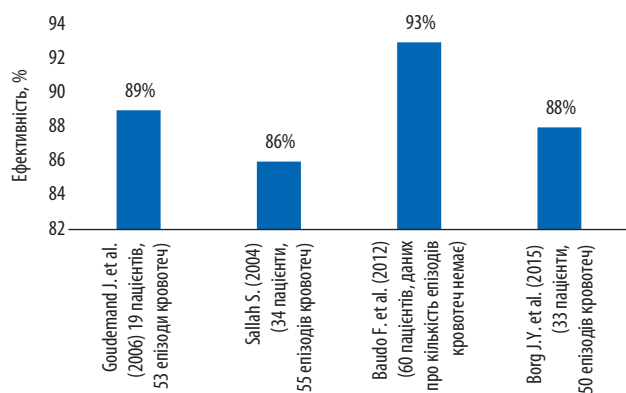
Пацієнтка Н., 23 роки. В анамнезі будь-яких коагулопатій не виявлено. 27.06.2021 р. перші пологи, своєчасні. Через 3 дні розвинулася маткова кровотеча. За місцем проживання проведена операція вишкрібання матки. Кровотеча зупинена. Через 1 тиж — повторна маткова кровотеча. Госпіталізована в перинатальний центр обласної лікарні.

Дані лабораторних обстежень: гемоглобін 81 г/л, еритроцити 2,7·10<sup>12</sup>/л, тромбоцити 298,0·10<sup>9</sup>/л, лейкоцити 3,6·10<sup>9</sup>/л. Швидкість осідання еритроцитів 47 мм/год. Згортання крові: початок — 7 хв 20 с, кінець — за 10 хв не згорнулася. АЧТЧ 85 с, протромбіновий індекс 72%, фібриноген не утворився, розчинні фібрин-мономерні комплекси 7,5/100 мл, D-димер 287 нг/мл, антитромбін III 99,3%. У даному випадку показники АЧТЧ та протромбінового індексу насторожують щодо набутої гемофілії.

**Лікування.** Проведена гемостатична терапія, окситоцин. Кровотеча зупинена.



Рисунок 6 Ефективність препаратів для зупинки кровотеч



Дані лабораторних обстежень: АЧТТ 62 с, протромбіновий індекс 84%, фібриноген 1998 мг/л. Виписана в задовільному стані, без ознак геморагічного синдрому.

Через 3 дні після виписки повторна кровотеча. Госпіталізована в гінекологічне відділення обласної лікарні.

**Лікування.** Проведено лікування ДВЗ-синдрому, операція екстирпації матки, операція перев'язки внутрішніх клубових артерій. Кровотеча зменшилася, але повністю не припинилася.

Лабораторні показники в динаміці: гемоглобін 83–63 г/л, еритроцити  $2,22 \cdot 10^{12}/л$ , тромбоцити 234,0–163,0–107,0  $\cdot 10^9/л$ , лейкоцити  $5,4\text{--}4,3 \cdot 10^9/л$ , швидкість осідання еритроцитів 40–60 мм/год. Коагулограма: АЧТТ 62,1–85 с, протромбіновий індекс 81–80%, фібриноген не утворився, міжнародне нормалізоване відношення 1,95, розчинні фібрин-мономерні комплекси 14,0–24,0–6,0–9,0/100 мл.

На 6-й день госпіталізації консультувана гематологом. До лікування додано rFVIIa. Кровотеча зупинена. Загідозрена набута коагулопатія.

Дані лабораторного дослідження: активність фактора згортання крові VIII <0,4%, інгібітор до фактора VIII 38,9 од. Бетезда.

**Лікування:** метилпреднізолон 40 мг/добу + АКПК 3000 МО 2 рази на добу. На тлі лікування — позитивна клінічна та лабораторна динаміка.

Консультувана у Львівському ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Рекомендовано: метилпреднізолон 1–1,5 мг/кг/добу довготривало + препарати шунтувальної дії (rFVIIa + АКПК 3000 МО 1 раз на добу).

Протягом останніх 2 міс проявів коагулопатії немає. Продовжує отримувати метилпреднізолон 40 мг/добу та профілактичну дозу АКПК 3000 МО через день. Через 1,5 міс після початку лікування рівень інгібітора 27,0 од. Бетезда, активність фактора згортання крові VIII 0,5%. Заплановано визначення рівня інгібітора до фактора VIII для подальшої корекції терапії.

На початок лютого 2022 р. рівень інгібітора до фактора згортання крові VIII становив 2,0 од. Бетезда. Введення АКПК проводиться лише у випадку спонтанних кровотеч. Продовжує гормональну терапію за призначеною схемою.

Наведений клінічний випадок яскраво демонструє, наскільки важливо знати про таке захворювання, як набута гемофілія, і мати можливість своєчасно встановити діагноз і призначити правильне лікування.

## Список використаної літератури

- Collins P, Baudo F, Huth-Kühne A. et al. (2010) Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Research Notes*, 3: 161.
- Kessler C.M., Knöbl P. (2015) Acquired haemophilia: an overview for clinical practice. *Eur. J. Haematol*, 95 Suppl. 81: 36–44. doi: 10.1111/ejh.12689.
- Sakurai Y, Takeda T. (2014) Acquired hemophilia A: a frequently overlooked autoimmune hemorrhagic disorder. *J. Immunol. Res.*, 2014: 320674. doi: 10.1155/2014/320674.
- Knoeb l P, Marco P, Baudo F. et al.; EACH2 Registry Contributors (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J. Thromb. Haemost.*, 10(4): 622–631. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04654.x.
- Green D, Lechner K. (1981) A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb. Haemost.*, 45(3): 200–203.
- Zeng Y, Zhou R, Duan X. et al. (2014) Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014(8): CD010761. doi: 10.1002/14651858.CD010761.pub2.
- Coppola A, Favaloro E.J., Tufano A. et al. (2012) Acquired inhibitors of coagulation factors: part I-acquired hemophilia A. *Semin. Thromb. Hemost.*, 38(5): 433–446. doi: 10.1055/s-0032-1315757.
- Kruse-Jarres R, Kempton Ch.L., Baudo F. et al. (2017) Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am. J. Hematol.*, 92(7): 695–705. doi: 10.1002/ajh.24777.
- Qian L, Ge H, Hu P. et al. (2019) Pregnancy-related acquired hemophilia A initially manifesting as pleural hemorrhage. *Medicine (Baltimore)*, 98(3): e14119.
- Webert K.E. (2012) Acquired hemophilia A. *Semin. Thromb. Hemost.*, 38(7): 735–741. doi: 10.1055/s-0032-1326779.
- Pardos-Gea J, Fernández-Díaz N, Parra R. et al. (2018) Diagnostic delay in acquired haemophilia: Analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort. *Haemophilia*, 24(3): e163–e166. doi: 10.1111/hae.13499.
- Tiede A, Collins P, Knoeb l P. et al. (2020) International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica*, 105(7): 1791–1801. doi: 10.3324/haematol.2019.230771.
- Goudemand J., Rothschild Ch., Demiguel V. et al.; FVIII-LFB and Recombinant FVIII study groups (2006) Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*, 107(1): 46–51. doi: 10.1182/blood-2005-04-1371.
- Sallah S. (2004) Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia*, 10(2): 169–173. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00856.x.
- Baudo F., Collins P, Huth-Kühne A. et al.; EACH2 registry contributors (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*, 120(1): 39–46. doi: 10.1182/blood-2012-02-408930.
- Borg J.Y., Négrier C., Durieu I. et al.; FEIBHAC Study Group (2015) FEIBA in the treatment of acquired hemophilia A: results from the prospective multicentre French 'FEIBA dans l'hémophilie A acquise' (FEIBHAC) registry. *Haemophilia*, 21(3): 330–337. doi: 10.1111/hae.12574.

## Acquired hemophilia A: key principles of diagnosis and management

I.R. Hartovska<sup>1</sup>, I.P. Yermolytska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CNPE KRC «Kyiv Regional Oncology Center», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>CNPE KRC «Kirovohrad Regional Hospital», Kropyvnytskyi, Ukraine

**Abstract.** Today, the problem of acquired hemophilia A remains very relevant with a relatively low level of awareness of doctors on this topic. Acquired hemophilia A is a rare, life-threatening, and often fatal coagulation disorder. The article presents algorithms for diagnosis and basic principles of treatment of this disease. A clinical case of acquired hemophilia in a woman in labor with the development of uterine bleeding, features of disease diagnosis and treatment tactics are presented.

**Key words:** acquired hemophilia A, coagulation factor VIII, diagnosis, treatment.

За підтримки ТОВ «Такеда Україна»  
VV-MEDMAT-62662

### Відомості про авторів:

Гартівська Ірина Радомирівна — кандидат медичних наук, завідувач Центру гематології, КНКП КОР «Київський обласний онкологічний диспансер», голова Асоціації гематологів України, Київ, Україна.

Єрмолицька Ірина Павлівна — завідувач гематологічного відділення КНКП КОР «Кіровоградська обласна лікарня», Кропивницький, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Гартівська Ірина Радомирівна  
02000, Київ, вул. Багговутівська, 1

### Information about the authors:

Gartovska Iryna R. — Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Hematology, CNPE KRC «Kyiv Regional Oncology Center», Chairman of the Association of Hematologists of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Yermolytska Iryna P. — Head of the Hematology Department of the CNPE KRC «Kirovohrad Regional Hospital», Kropyvnytskyi, Ukraine.

### Address for correspondence:

Iryna Gartovska  
02000, Kyiv, Baggovutivska str., 1

Надійшла до редакції/Received: 23.04.2022

Прийнято до друку/Accepted: 26.04.2022

# Топічні назальні кортикостероїди в комплексному лікуванні медикаментозного риніту

О.Ю. Меркулов

Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

**Анотація.** Пацієнти з медикаментозним ринітом до звернення до лікаря найчастіше для усунення закладеності носа продовжують застосовувати судинозвужувальні назальні препарати, тим самим посилюючи перебіг захворювання. **Мета:** дослідити ефективність застосування інтраназальних топічних кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із медикаментозним ринітом. **Об'єкт і методи дослідження.** Досліджувану групу становили 20 пацієнтів із медикаментозним ринітом, перебіг якого тривав до 2 років. Пацієнтам цієї групи призначено мометазону фураат у формі інтраназального спрею по 2 дози (100 мкг) у кожен носовий хід 1 раз на добу вранці. Для полегшення носового дихання пацієнти продовжували застосовувати деконгестанти, які розводили 50% стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду через кожні 4 дні. Контрольна група пацієнтів (16 осіб, у яких відмічали медикаментозний риніт протягом не більше 2 років) використовували аналогічний метод розведення деконгестанту, але топічний кортикостероїд не застосовували. **Результати.** 14 пацієнтів контрольної групи відзначали неефективність застосовуваних деконгестантів вже при 2-му, 2 пацієнти — при 3-му розведенні. В основній групі тільки 2 пацієнти відзначали неефективність при 2-му розведенні, 14 — при 3-му і 4 — стверджували, що після 3-го розведення у них зберігався ефект від деконгестанту, але менш виражений. **Висновок.** Застосування топічних назальних кортикостероїдів у лікуванні медикаментозного риніту дозволяє суттєво знизити дозу деконгестантів, що застосовуються, або навіть повністю відмовитися від них.

**Ключові слова:** медикаментозний риніт, назальні вазоконстриктори, деконгестанти, нафазолін, топічні назальні кортикостероїди, мометазону фураат.

## Вступ

З проблемою медикаментозного риніту стикається кожен практикуючий оториноларинголог. За даними проведеного нами опитування 36 отоларингологів з різних регіонів України, їх пацієнти з медикаментозним ринітом до звернення до лікаря найчастіше для усунення закладеності носа продовжували застосовувати судинозвужувальні назальні препарати, тим самим посилюючи перебіг захворювання.

Основною групою сучасних судинозвужувальних назальних засобів (деконгестантів) є похідні імідазоліну. Першим представником цієї групи, нафазолін, синтезований наприкінці 1930-х років німецьким хіміком Адольфом Зонном (Adolf Sohn). Нафазолін — вазоконстриктор короткої дії (судинозвужувальний ефект триває 4–6 год), що має суттєві обмеження щодо застосування у дітей та осіб похилого віку. Через деякий час після початку клінічного застосування нафазоліну з'явилися повідомлення про небажані побічні ефекти цього препарату (розвиток так званої нафазолінової залежності) [1, 2]. У період 1955–1961 рр. синтезовані інші похідні імідазоліну: тетризолін, ксилометазолін, оксиметазолін. Ці препарати відрізнялися більш тривалою вазоконстрикторною дією. Так, тривалість судинозвужувального ефекту ксилометазоліну становить 6–8 год, оксиметазоліну — до 10–12 год. Сьогодні ці два пре-

парати займають основну частку світового ринку назальних деконгестантів.

Для практикуючих лікарів важливо знати, які деконгестанти в яких вікових групах та в якій дозі можна застосовувати. У таблиці наведено основні назальні вазоконстриктори (діючі речовини), що застосовують з лікувальною метою у пацієнтів різних вікових груп.

Що стосується тривалості застосування назальних вазоконстрикторів, то первинна рекомендація для оксиметазоліну гідрохлориду у формі спрею становила 3 дні. У ряді досліджень показано відносну безпеку застосування оксиметазоліну протягом 5 днів. Препарати нафазоліну у дітей не можна застосовувати >3 днів, у дорослих — >5 днів. Тривале (>10 днів) застосування топічних судинозвужувальних препаратів викликає назальну гіперреактивність, а на пізніших етапах — зміни гістологічної будови слизової оболонки та розвиток медикаментозного риніту. Медикаментозний риніт, що розвивається в результаті тривалого, часто неконтрольованого застосування деконгестантів, зумовлює характерні гістологічні зміни в слизовій оболонці порожнини носа. Це відрізняє його від носової обструкції, викликаній прийомом пероральних лікарських препаратів, таких як блокатори β-адренорецепторів, антипсихотичні засоби, антигіпертензивні засоби, пероральні контрацептиви. Ряд досліджень

Таблиця. Можливості застосування деконгестантів у пацієнтів різних вікових груп

Назальний вазоконстриктор	Вік пацієнта						
	0–4 тиж	1–6 міс	6 міс–1 рік	1–2 роки	2–6 років	6–12 років	>12 років
Оксиметазоліну гідрохлорид 0,01%							
Оксиметазоліну гідрохлорид 0,025%							
Оксиметазоліну гідрохлорид 0,05%							
Ксилометазоліну гідрохлорид 0,05%							
Ксилометазоліну гідрохлорид 0,01%							
Фенілефрину гідрохлорид 2,5 мг/мл							
Трамазоліну гідрохлорид 1,18 мг/мл							
Нафазолін 0,05%						3–15 років	
Нафазолін 0,1%							>15 років

вказує, що розвиток подібних гістологічних змін слизової оболонки носа може бути пов'язаний з циліотоксичним ефектом (пошкодження війок миготливого епітелію слизової оболонки носа) бензалконію хлориду — консерванта-антисептика, який входить до складу більшості назальних судинозвужувальних препаратів [3–4]. Поєднання бензалконію хлориду та динатрію едетату, яке є у складі допоміжних речовин більшості назальних крапель та спреїв, при тривалому застосуванні викликає розвиток запалення, що супроводжується еозинофільною інфільтрацією слизової оболонки та атрофією епітелію. Негативний вплив цих речовин на слизову оболонку підтверджує і той факт, що вони не використовуються у складі судинозвужувальних назальних крапель та спреїв, розроблених для пацієнтів із «чутливою» слизовою оболонкою.

У процесі комплексного лікування медикаментозного риніту відмова пацієнта від застосування назальних вазоконстрикторів є основним завданням. Метод поступового зниження концентрації діючої речовини шляхом повторних розведень давно застосовується в медицині для вирішення проблеми медикаментозної залежності. У випадку медикаментозного риніту розведення назального судинозвужувального препарату стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду призводило би до зниження концентрації не тільки самого вазоконстриктора, але й допоміжних речовин, що становлять для нас інтерес.

Слід зазначити, що вміст бензалконію хлориду в назальних судинозвужувальних краплях і спреях досягає 0,2 мг/мл, а динатрію едетату — 0,5 мг/мл. У нашій практиці поступового зниження концентрації деконгестанту в назальних спреях і краплях ми спостерігали, що пацієнти з медикаментозним ринітом відзначали їх низьку ефективність вже при 3-разовому розведенні. Багато пацієнтів продовжували застосовувати судинозвужувальні засоби, не знижуючи далі концентрацію діючої речовини. Враховуючи те, що цитологічне дослідження слизу з порожнини носа у пацієнтів, яких ми спостерігали, виявляло ознаки запалення (збільшення кількості нейтрофілів, еозинофілів, групи клітин циліндричного епітелію), ми рекомендували додавати до терапії інтраназальне застосування топічних кортикостероїдів.

Мета дослідження: дослідити ефективність застосування інтраназальних топічних кортикостероїдів у лікуванні пацієнтів із медикаментозним ринітом.

## Об'єкт і методи дослідження

Досліджувану групу становили 20 пацієнтів із медикаментозним ринітом (16 чоловіків та 4 жінки віком 20–45 років). Тривалість захворювання становила до 2 років. Пацієнтам цієї групи призначено мометазону фуоат у формі інтраназального спрею по 2 дози (100 мкг) у кожен носовий хід 1 раз на добу вранці. Для полегшення носового дихання пацієнти цієї групи продовжували застосовувати звичайні деконгестанти, які, за їх твердженнями, їм найбільше допомагають. Єдиною умовою було розведення деконгестанту 50% стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду через кожні 4 дні.

Контрольна група пацієнтів становила 16 осіб (13 чоловіків і 3 жінки віком 20–50 років) із медикаментозним ринітом протягом не більше 2 років. Пацієнти цієї групи також використовували аналогічний метод розведення деконгестанту, але топічний кортикостероїд не застосовували.

Обираючи для нашого дослідження спрей, що містить мометазон, ми зупинилися на препараті **Флікс** як такому, що найбіль-

ше відповідає вимогам нашого дослідження з точки зору оптимальної кількості доз і економічної обґрунтованості.

## Результати та їх обговорення

За результатами проведеного дослідження 14 пацієнтів контрольної групи відзначали неефективність застосовуваних деконгестантів вже при 2-му, 2 пацієнти — при 3-му розведенні. В основній групі тільки 2 пацієнти відзначали неефективність при 2-му розведенні, 14 — при 3-му і 4 — стверджували, що після 3-го розведення у них зберігався ефект від деконгестанту, але менш виражений.

## Висновок

Застосування топічних назальних кортикостероїдів у лікуванні медикаментозного риніту дозволяє суттєво знизити дозу деконгестантів, що застосовуються, або навіть повністю відмовитися від них. □

## Список використаної літератури

- Hüneman T. (1942) Kritisches zur Schnupfentherapie. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 68: 580–581. doi:10.1055/s-0028-1120135.
- Gollom J. (1944) The problem of nasal medication with particular reference to Privine HCL 0.1%. Can. Med. Assoc. J., 51(2): 123–126.
- Riechelmann H., Deuschle T., Stuhlmler A. et al. (2004) Nasal toxicity of benzalkonium chloride. Am. J. Rhinol., 18(5): 291–299.
- Graf P., Hallen H. (1996) Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. Laryngoscope, 106 (5 Pt. 1): 605–609.

## Topical nasal corticosteroids in the complex treatment of drug rhinitis

O.Yu. Merkulov

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** Patients suffering from drug-induced rhinitis often continue to use vasoconstrictive nasal drugs to eliminate nasal congestion before seeking medical attention, thus exacerbating the course of the disease. **Objective:** to investigate the effectiveness of intranasal topical corticosteroids in the treatment of patients with drug-induced rhinitis. **Object and methods of research.** The study group consisted of 20 patients who suffered from drug-induced rhinitis for up to 2 years. Patients in this group were prescribed mometasone furoate intranasal spray 2 doses (100 mcg) in each nasal passage once a day in the morning. To facilitate nasal breathing, patients continued to use decongestants diluted in 50% sterile isotonic sodium chloride solution every 4 days. A control group of patients (16 people with drug-induced rhinitis for no more than 2 years) used a similar method of diluting the decongestant, but did not use a topical corticosteroid. **Results.** 14 patients of the control group noted the ineffectiveness of the decongestants used on the 2nd, 2 patients — on the 3rd dilution. In the main group, only 2 patients reported ineffectiveness on the 2nd dilution, 14 — on the 3rd and 4 — claimed that after the 3rd dilution they retained the effect of the decongestant, but less pronounced. **Conclusion.** The use of topical nasal corticosteroids in the treatment of drug-induced rhinitis can significantly reduce the dose of decongestants, or even completely abandon them.

**Key words:** drug rhinitis, nasal vasoconstrictors, decongestants, naphazoline, topical nasal corticosteroids, mometasone furoate.

## Information about the author:

Merkulov Olexandr Yu. — Associate Professor of Otolaryngology and Pediatric Otolaryngology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine.

## Address for correspondence:

Olexandr Merkulov  
61176, Kharkiv, Amosov str., 58

## Відомості про автора:

Меркулов Олександр Юрійович — доцент кафедри отоларингології та дитячої отоларингології Харківської медичної академії післядипломної освіти, Харків, Україна.

## Адреса для кореспонденції:

Меркулов Олександр Юрійович  
61176, Харків, вул. Амосова, 58

# Мікробіоценоз кишечника у дітей з діарейними розладами, які мешкають в умовах промислового регіону

Н.О. Сєрих<sup>1</sup>, О.А. Ракша-Слюсарєва<sup>1</sup>, О.А. Слюсарєв<sup>1</sup>, С.С. Боєва<sup>1</sup>, П.Г. Коваленко<sup>1</sup>, Д.В. Яковенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет МОЗ України, Краматорськ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Дитяче територіальне медичне об'єднання» Краматорської міської ради, Краматорськ, Україна

**Анотація. Мета:** дослідити частоту виділення причинно-значимих мікроорганізмів при діарейних розладах у дітей різних вікових груп, які мешкають в екологічно несприятливих умовах у Донецькому регіоні (м. Краматорськ). **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідженні використані результати бактеріологічних досліджень мікрофлори кишечника, що надані дитячим інфекційним відділенням КНП «Дитяче територіальне медичне об'єднання» Краматорської міської ради за період 2016–2018 рр. Проведено мікробіологічне дослідження пейзажу мікрофлори кишечника 2565 дітей віком 1–16 років з діарейними розладами різного ступеня тяжкості, що знаходилися на стаціонарному лікуванні. **Результати.** Найбільш поширеним мікроорганізмом серед хворих дітей за досліджуваній період є *Enterobacter cloacae*: у 2016 р. — 36,7±0,30%, у 2017 р. — 42,8±0,30%, у 2018 р. — 20,4±0,30%, на 2-му місці — *Klebsiella pneumoniae*: 26,8±0,38; 30,9±0,38 та 42,3±0,38% відповідно. **Висновок.** У результаті досліджень встановлено, що *Enterobacter cloacae* та *Klebsiella pneumoniae*, які належать до умовно-патогенних мікроорганізмів, значно переважають над іншими бактеріями і підвищують рівень захворюваності на діарейні розлади у дитячого населення (переважно у віці 1–3 роки), що можна пояснити відсутністю гігієнічних навиків у дітей цієї вікової групи.

**Ключові слова:** діарейні розлади, мікробіоценоз кишечника, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

## Вступ

Актуальною проблемою цивілізаційного розвитку будь-якої країни є збереження та покращення стану здоров'я населення. Стан здоров'я населення має бути не тільки одним із провідних показників економічного добробуту держави, але й маркером екологічного, соціального й психологічного стану країни. Економічні проблеми, які відмічаються в Україні протягом останніх років, у сукупності з екологічними негараздами й соціальними проблемами, які вирішує суспільство, призвели до істотного погіршення показників здоров'я населення. Особливе занепокоєння фахівців викликає стан здоров'я дитячого населення, тому що від здоров'я підростаючого покоління залежать перспективи майбутнього розвитку країни. Реформи в галузі охорони здоров'я, що впроваджуються нині в Україні, дозволять стандартизувати педіатричну медичну допомогу на засадах доказової й персоналізованої медицини та сприятимуть впровадженню інновацій у педіатричну практику [1].

Протягом життя у кожної людини формується індивідуальний склад мікрофлори, який залежить від особливостей режиму харчування, складу сім'ї, захворювань та їх лікування, регіональних відмінностей тощо [2]. Порушення кількісного та якісного складу мікрофлори ротоглотки, кишечника та інших локацій організму впливає на частоту розвитку певних захворювань, таких як синдром подразненого кишечника, алергози [3]. Гострі кишкові інфекції займають одне з провідних місць в інфекційній патології. На сучасному етапі етіологічна структура збудників гострих діарейних захворювань істотно змінюється [4], що пов'язано зі значно більшим напруженням психо-нейро-імунно-ендокринної системи та її регуляції організму в умовах сучасного довкілля на тлі екологічних криз, деформації харчування та безконтрольного застосування антибіотиків, а також пробіотиків [5, 6]. Водночас під впливом різних чинників відбувається зміна біологічних властивостей мікроорганізмів, які викликають гострі кишкові інфекції [7, 8]. Негативні антропогенні фактори, впливаючи на представників біоценозу, зумовлюють підвищення гетерогенності популяції з різними біологічними ознаками, посилення персистентних властивостей і формування антибіотикорезистентних штамів [9]. За даними літератури, на сьогодні причиною гострих кишкових інфекцій часто є умовно-патогенні мікроорганізми, що містяться у складі нормальної мікрофлори кишечника людини, які при різних ендогенних і екзогенних впливах можуть ставати етіопатогенами [10]. Збільшення частки умовно-патогенних мікроорганізмів у мікро-

біоценозі кишечника призводить до порушення захисної функції нормальної мікрофлори та зменшення захисного бар'єра стінки кишечника й зниження неспецифічної резистентності організму. На сучасному етапі закономірності змін кишкової мікрофлори під впливом різних чинників докілька вивчені недостатньо, але відомо, що першими реагують на зміну середовища проживання бактерії нормальної мікрофлори кишечника [11]. Вирішення питання профілактики та корекції змін мікробіоценозу кишечника в осіб, які мешкають в екологічно несприятливих умовах, є одним із першочергових у сфері попередження та лікування кишкових інфекцій та дисбіозів [12]. У зв'язку з військовими діями в Донецькому регіоні поглибилася існуюча еколого-радіаційна криза, зумовлена комбінацією техногенних й природних негативних факторів довкілля [13]. Аналіз показників бактеріального обміненія кишечника у дітей з гострими кишковими інфекціями в умовах промислового регіону може сприяти вибору раціональних методів корекції цих порушень [14].

**Мета:** дослідити частоту виділення причинно-значимих мікроорганізмів при діарейних розладах у дітей різних вікових груп, які мешкають в екологічно несприятливих умовах у Донецькому регіоні (м. Краматорськ) в період 2016–2018 рр.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні використані результати бактеріологічних досліджень мікрофлори кишечника, що надані дитячим інфекційним відділенням КНП «Дитяче територіальне медичне об'єднання» Краматорської міської ради за період 2016–2018 рр. Проведено мікробіологічне дослідження пейзажу мікрофлори кишечника 2565 дітей віком 1–16 років з діарейними розладами різного ступеня тяжкості, що знаходилися на стаціонарному лікуванні та проживають в екологічно несприятливих умовах Донецького регіону в м. Краматорськ. Для цього здійснювали забір матеріалу (випорожнення) з подальшим висіванням на наступні поживні середовища: Ендо, Плоскірева, вісмут-сульфіт агар. З отриманих висівних колоній виготовляли мазки та мікроскопували, пересівали на агар для накопичення чистої культури; далі виділені культури ідентифікували. У 2016 р. кількість обстежених становила 952, у 2017 р. — 921, у 2018 — 692 дитини.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм для проведення статистичної обробки результатів, прийнятих у медицині. Різницю між даними вважали достовірною при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що за період 2016–2018 рр. із 2565 обстежених дітей з діарейними розладами у 1096 (42,73%) виявлена *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), у 686 (26,7%) — *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), у 164 (6,39%) — *Pseudomonas aeruginosa*, у 143 (5,58%) — *E. aerogenes*, у 110 (4,29%) — *Proteus mirabilis*, у 94 (3,66%) — *Salmonella enteritidis*, у 78 (3,04%) — *Escherichia coli*, у 65 (2,53%) — *Citrobacter*, у 48 (1,87%) — *Staphylococcus aureus*, у 31 (1,21%) — *Hafnia alvei*, у 18 (0,70%) — *Proteus vulgaris*, у 15 (0,58%) — *Proteus*, у 9 (0,35%) — *Providencia rettgeri*, у 5 (0,19%) — *Shigella sonnei*, у 1 (0,04%) — *Shigella flexneri*, у 1 (0,04%) — *Proteus rettgeri* та у 1 (0,04%) — *Morganella morganii* (рис. 1).

Серед причинно-значимих мікроорганізмів при діарейних розладах переважали умовно-патогенні. Найчастіше в обстежених виділяли *E. cloacae* (42,73%) та *K. pneumoniae* (26,7%).

Кількість діарейних розладів, викликаних *E. cloacae*, становила у 2016 р.  $36,7 \pm 0,30\%$ , у 2017 р. —  $42,8 \pm 0,30\%$ , у 2018 р. —  $20,4 \pm 0,30\%$ , викликаних *K. pneumoniae* —  $26,8 \pm 0,38$ ;  $30,9 \pm 0,38$  та  $42,3 \pm 0,38\%$  відповідно (рис. 2). Тобто частота виділення *E. cloacae* в період дослідження коливалася з року в рік, але у 2018 р. показник значно знизився. На протипагу цьому, частота виділення *K. pneumoniae* у дітей з діарейними розладами зростала у зазначений період.

Аналізуючи вікову структуру діарейних розладів, викликаних *E. cloacae*, за роками, можна відмітити, що найбільшу кількість пацієнтів у період 2016–2017 рр. становили діти віком 1–3 роки, тоді як найбільшу кількість хворих з діарейними розладами, викликаними *K. pneumoniae*, теж становили діти віком 1–3 років, але у 2017 р. (таблиця).

Вікова структура дітей з діарейними розладами за період 2016–2018 рр. показана на рис. 3. *K. pneumoniae* виділена у  $22,9 \pm 0,38\%$  дітей віком 0–1, у  $30,5 \pm 0,38\%$  — 1–3, у  $15,5 \pm 0,38\%$  — 3–5, у  $10,1 \pm 0,38\%$  — 5–7, у  $9,6 \pm 0,38\%$  — 7–10 та у  $11,5 \pm 0,38\%$  — 10–16 років, *E. cloacae* — у  $10,9 \pm 0,30$ ;  $29,4 \pm 0,30$ ;  $18,9 \pm 0,30$ ;  $14,5 \pm 0,30$ ;  $11,8 \pm 0,30$  та  $14,5 \pm 0,30\%$  дітей відповідно.

Частота діарейних розладів, пов'язаних як з *E. cloacae*, так і з *K. pneumoniae*, була вірогідно вищою у дітей віком 1–3 роки ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити, в першу чергу, відсутністю гігієнічних навиків у дітей цієї вікової групи.

## Висновки

1. Частота виділення у дітей *E. cloacae* та *K. pneumoniae*, які належать до умовно-патогенних мікроорганізмів, значно переважає над частотою виділення інших бактерій і зумовлює збільшення кількості випадків діарейних розладів серед дитячого населення Донецького регіону в період 2016–2018 рр.

2. Незважаючи на те що *E. cloacae* займає 1-ше місце за частотою виявлення у дітей, відмічається збільшення кількості випадків діарейних розладів у дитячого населення, викликаних умовно-патогенним мікроорганізмом *K. pneumoniae*.

3. Частота діарейних розладів у дітей, пов'язаних як з *E. cloacae*, так і з *K. pneumoniae*, була вірогідно вищою у дітей віком 1–3 роки ( $p < 0,05$ ), що можна пояснити, в першу чергу, відсутністю гігієнічних навиків у дітей цієї вікової групи та недосконалістю імунної системи. Відсутність специфічної профілактики, легкість інфікування створили передумови для зростання захворюваності.

## Перспективи подальших досліджень

Гострі кишкові інфекції у дітей — досить великий розділ у загальній структурі дитячих інфекційних хвороб. Він постійно оновлюється, розширюється, з'являються нові погляди на етіологію захворювань цієї групи, переоцінюється роль нормальної та умовно-патогенної мікрофлори, не всі питання висвітлені в повному обсязі. Отже, сформувався думка щодо необхідності подальшого дослідження проблеми гострих кишкових інфекцій, особливостей їх клінічного перебігу у дітей різних вікових груп, принципів та особливостей лікування гострих кишкових інфекцій, викликаних різними збудниками, в тому числі представниками умовно-патогенної мікрофлори.

Рисунок 1 Мікробний пейзаж культур в обстежених дітей з діарейними розладами за період 2016–2018 рр.

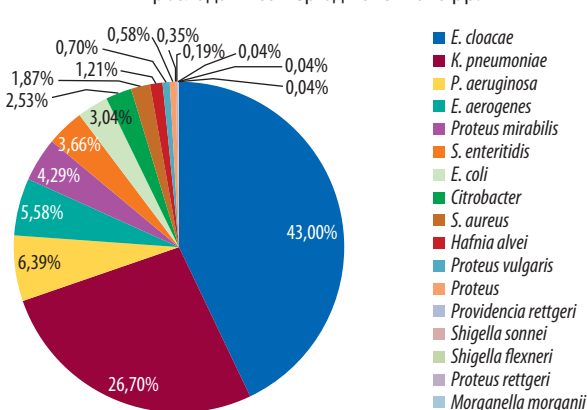


Рисунок 2 Відсоткове співвідношення *E. cloacae* та *K. pneumoniae* окремо за кожен рік досліджуваного періоду

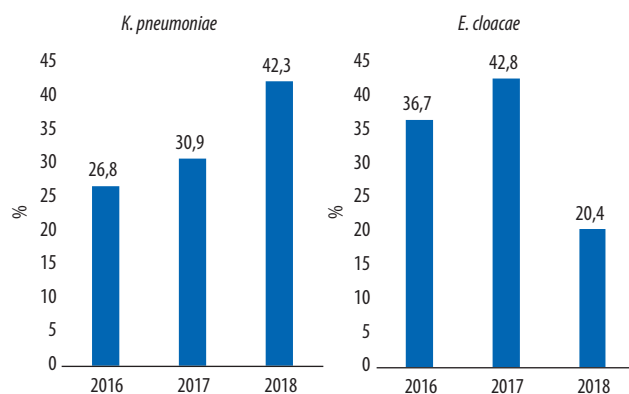
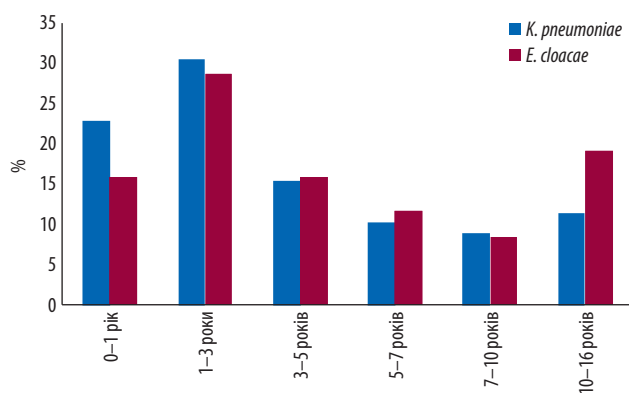


Рисунок 3 Вікова структура дітей з діарейними розладами за період 2016–2018 рр.



## Фінансування

Немає.

## Конфлікт інтересів

Відсутній.

## Персональний внесок кожного з авторів у підготовку статті

Автори заявляють про однаковий внесок кожного з них у підготовку статті.

## Список використаної літератури

1. Антипкин Ю.Г., Волосовець О.П., Майданник В.Г. та ін. (2018) Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країни (частина 1). Здоров'я ребенка, 1: 1–11.
2. Крамарь О.Г., Калашникова С.А. (2013) Микрореологическая характеристика кишечного биоценоза жителей крупного промышленного города. Вест. Волгogr. гос. ун-та. Естеств. науки, 1(5): 41–44.

Таблиця Частота діарейних розладів, викликаних *E. cloacae* та *K. pneumoniae*, у дітей різних вікових груп в період 2016–2018 рр.

Рік	Усього дітей	Абсолютний показник						Усього дітей, %	Відносний показник					
		0–1 рік	1–3 роки	3–5 років	5–7 років	7–10 років	10–16 років		0–1 рік	1–3 роки	3–5 років	5–7 років	7–10 років	10–16 років
<b><i>E. cloacae</i></b>														
2016	403	48	127	82	57	44	45	36,7	11,9	5	31,5	20,3	10,9	11,2
2017	469	52	134	82	66	67	68	42,8	11,1	28,6	17,5	14,1	14,3	14,5
2018	224	20	61	43	36	18	46	20,4	8,9	27,2	19,2	16,1	8	20,5
<b><i>K. pneumoniae</i></b>														
2016	184	39	66	26	20	16	17	26,8	21,1	35,8	14,1	10,8	8,6	9,2
2017	212	56	77	29	19	16	15	30,9	26,4	36,3	13,6	8,9	7,5	7
2018	290	62	66	51	30	34	47	42,3	21,3	22,7	17,5	10,3	11,7	16,2

- Бережний В.В., Янковський Д.С., Крамарев С.О. та ін. (2007) Сучасний підхід до корекції кишкового дисбактеріозу у дітей із органічними ураженнями нервової системи. Соціальна педіатрія і реабілітологія, 1(IV): 180–183.
- Ахременко Я.А., Красноженов Е.П. (2013) Микробний фенотип і колонізаційна резистентність у дітей в умовах севера на прикладі г. Якутска. Вестник СВФУ, 10(1): 86–90.
- Голубничая В.Н., Малыш Н.Г. (2013) Острые кишечные инфекции, вызванные *Staphylococcus aureus*: эпидемиолого-биологические особенности. Вест. Рос. акад. мед. наук, 68(8): 24–27.
- Щеплягина Л.А., Нетребенко О.К., Казначеева Л.Ф. и др. (2010) Опыт применения детской молочной смеси с пробиотиками у детей групп риска нарушения состава микрофлоры кишечника. Педиатрия, 4: 71–76.
- Серих Н.О., Ракша-Слюсарева О.А., Слюсарев О.А., Боева С.С. та ін. (2020) Особливості мікробного пейзажу кишечника у дітей Донецького регіону з діарейними розладами під час операції об'єднаних сил. Мат. наук.-практ. конф., 14–15 травня 2020 р., Київ, с. 117–118.
- Храброва Е.П., Иоффе И.В. (2011) Особенности клинического течения синдрома раздражённого толстого кишечника у населения Донбасса. Укр. журн. клініч. лаб. мед., 6(3): 9–11.
- Henker J., Blokhin B.M., Bolbot Y.K., Maydannik V.G. (2008) Acute diarrhoea in infants and small children. Successful adjuvant therapy with the probiotic Mutaflor. Padiatrische Praxis, 71(4): 605–610.
- Макаренко В.Д., Гушилик Б.И., Яковенко Д.В. и др. (2017) Современные представления об острых кишечных инфекциях у детей. Теоретична і експериментальна медицина, 2(75): 21–26.
- Alverdy J.C., Chang E.B. (2008) The re-emerging role of the intestinal microflora in critical illness and inflammation: why the gut hypothesis of sepsis syndrome will not go away. J. Leukocyte Biol., 83: 461–466.
- Doron S., Gorbach S.L. (2006) Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2: 261–275.
- Raksha-Slyusareva O. (2019) The problems of the ecologic and radiation situation of Donetsk region because of acts of war. 7-й З'їзд Радіобіологічного товариства України: матеріали 1–4 жовтня 2019 р., Київ, с. 31–32.
- Боева С.С., Слюсарев О.А., Ракша-Слюсарева О.А. и др. (2020) Поширеність стафілокової інфекції у хворих на кишкову інфекцію, які мешкають в умовах промислового

періону. The world of science and innovation. Abstracts of the 3rd International scientific and practical conference. Cognum Publishing House. London, United Kingdom, pp. 221–227.

## Intestinal microbiocenosis in children with diarrheal disorders living in the industrial region

N.A. Sierykh<sup>1</sup>, O.A. Raksha-Sliusareva<sup>1</sup>, O.A. Sliusarev<sup>1</sup>, S.S. Boieva<sup>1</sup>, P.G. Kovalenko<sup>1</sup>, D.V. Yakovenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine

<sup>2</sup>CNE «Children's Territorial Medical Association» Kramatorsk City Council, Kramatorsk, Ukraine

**Abstract. Purpose:** to investigate the frequency of release of causally significant microorganisms in diarrheal disorders for children in different age groups, who live in environmentally unfavorable conditions in the Donetsk region (Kramatorsk). **Material and research methods.** The results of bacteriological studies of the intestinal microflora were provided by the Children's Infectious Diseases Department of the CNE «Children's Territorial Medical Association» Kramatorsk City Council from 2016 to 2018. The microbiological research of the intestinal microflora of 2565 hospitalized children, aged 1 to 16 years, in the Donetsk region with diarrheal disorders of varying severity, was conducted. **Results.** *Enterobacter cloacae* is the most common microorganism among sick children during the study period: 36.7±0.30% in 2016, 42.8±0.30% in 2017 and 20.4±0.30% in 2018, *Klebsiella pneumoniae* is the second: 26.8±0.38; 30.9±0.38 and 42.3±0.38%, respectively. **Conclusions.** The research demonstrated that *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae*, that are opportunistic pathogens, are significantly superior to other bacteria and increase the event of diarrheal disorders in children (mainly at the age of 1 to 3 years), that should be explained by the lack of hygienic skills in children of this age group.

**Key words:** diarrheal disorders, intestinal microbiocenosis, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*.

### Відомості про авторів:

Серих Наталія Олександрівна — асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Донецького національного медичного університету, Краматорськ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2993-8708

Ракша-Слюсарева Олена Анатоліївна — доктор біологічних наук, професор кафедри медичної біології, мікробіології, вірусології та імунології Донецького національного медичного університету, Краматорськ, Україна.

Слюсарев Олексій Аркадійович — кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Донецького національного медичного університету, Краматорськ, Україна.

Боева Світлана Станіславівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Донецького національного медичного університету, Краматорськ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-2691-1895

Коваленко Поліна Григорівна — асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології Донецького національного медичного університету, Краматорськ, Україна.

Яковенко Дмитро Вадимович — дитячий лікар-інфекціоніст дитячого інфекційного відділення КП «Дитяче територіальне медичне об'єднання» Краматорської міської ради, Краматорськ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Серих Наталія Олександрівна

E-mail: nataliseryh@ukr.net

### Information about authors:

Sierykh Natalia A. — Lecturer at the Department of medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2993-8708

Raksha-Sliusareva Olena A. — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2144-6792

Sliusarev Olexii A. — Candidate of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2968-9388

Boieva Svitlana S. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of medical Biology, Microbiology, Virology and Immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-2691-1895

Kovalenko Polina G. — Lecturer at the Department of Medical biology, microbiology, virology and immunology, Donetsk National Medical University, Kramatorsk, Ukraine.

Yakovenko Dmytro V. — Pediatric Infectious Diseases Specialist, Children's Infectious Diseases Department of the CNE «Children's Territorial Medical Association» Kramatorsk City Council, Kramatorsk, Ukraine.

### Address for correspondence:

Natalia Sierykh

E-mail: nataliseryh@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 11.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 11.01.2022

# Стан управління ризиками при наданні стоматологічної допомоги

А.Г. Круть

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Анотація.** *Мета:* дослідити стан управління ризиками при наданні стоматологічної допомоги в сертифікованих системах управління якістю та запропонувати напрями його удосконалення. *Об'єкт дослідження:* сертифіковані системи управління якістю закладів стоматологічного профілю. *Предмет дослідження:* заходи з управління ризиками; внутрішні документи профільних закладів охорони здоров'я — комунальних некомерційних підприємств: «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання»; «Обласна стоматологічна поліклініка Харківської обласної ради»; «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної ради», усього 34. *Методи дослідження:* системного підходу, порівняльного і логіко-структурного аналізу, контент-аналізу, графічний. *Результати.* Показано, що нечітка термінологія стандарту у визначенні поняття «ризик» призводить до труднощів при ідентифікації ризиків. Перелік ризиків внутрішнього середовища відокремлений від процесів медичної допомоги, забезпечення ресурсами, менеджменту. Цим створюються ризики недоврахування ризикових подій; відсутнє планування заходів з управління ними. До ідентифікації та заходів з попередження реалізації ризиків залучається обмежене коло працівників, що стає перепорою для поширення ризикорієнтованого мислення. Відсутні доказові технології стоматологічної допомоги, що зумовлює високі ризики результативності клінічного процесу. Це підтверджено випадками незадоволеності і скарг пацієнтів, ускладнень медичних процедур. *Висновки.* Напрями удосконалення управління ризиками при наданні стоматологічної допомоги в сертифікованих системах управління якістю полягають у постійному навчанні керівників закладів вимогам ДСТУ ISO 9001:2015, ідентифікації ризиків відповідно до процесів, поширенні ризикорієнтованого мислення, запровадженні доказових медичних технологій.

**Ключові слова:** ідентифікація ризиків, ризикорієнтоване мислення, процеси, доказові медичні технології, менеджмент.

## Вступ

В основу тенденцій розвитку сучасного менеджменту організацій будь-якої сфери діяльності покладається, зокрема, здатність керівників управляти ризиками. Уміле й компетентне прийняття адекватних управлінських рішень за умов впливу різноманітних ризиків забезпечує організацію від перешкод на шляху до досягнення визначених цілей і позитивно позначається на результатах діяльності та конкурентоспроможності організації на ринку.

Особливої актуальності це питання набуває у сфері охорони здоров'я, оскільки для сучасної медицини характерне запровадження більш інноваційних, але складних технологій діагностики та лікування, ніж на початку століття. Одночасно це зумовлює не лише можливості для покращення результатів медичної допомоги й задоволення очікувань зростаючих вимог пацієнтів, але й підвищення ризиків нанесення їм шкоди.

Визнаючи, що певний рівень шкоди неминучий, дослідники вважають, що своєчасне розпізнавання ризиків та розробка активних стратегій управління ними є шляхом до безпечнішої медичної допомоги [1].

Об'єктами управління ризиками, або ризик-менеджменту, визначені різноманітні ризики за своїм походженням, зокрема, політичні, правові, соціально-економічні, корпоративні та інші, які чинять вплив на функціонування закладів охорони здоров'я. Окрім того, специфічними ризиками для сфери охорони здоров'я є ризики, пов'язані з безпосереднім наданням медичної допомоги, тобто ризики лікувально-діагностичного процесу, які в науковій літературі називають клінічними ризиками. Ці ризики створюють серйозні негативні наслідки для безпеки пацієнтів та стають причинами зростання фінансових витрат для провайдерів медичних послуг [2, 3].

Велика увага дослідників щодо ризиків в охороні здоров'я спрямована також на інфекції, пов'язані з медичною допомогою, навчання медичних працівників з питань протидії ризикам, аналіз організаційних моделей безпеки в охороні здоров'я [4].

Одна з таких управлінських моделей пропонується в рамках системи менеджменту якості закладу охорони здоров'я, сертифікованої на відповідність вимогам стандарту [5]. Обов'язкова сертифікація є нормативною умовою отримання закладом охорони здоров'я вищої акредитаційної категорії.

Вимоги стандарту стосовно ризиків представлено в його наступних розділах/підрозділах (в адаптації для медичних організацій):

- 4.1 «Розуміння організації та її середовища»: закладу необхідно визначити ризики, які можуть вплинути на його здатність досягти цілей системи із забезпечення якості медичної допомоги;
- 5 «Лідерство», 5.1.1 «Загальні положення»: найвище керівництво повинне демонструвати своє лідерство та своє зобов'язання щодо системи управління якістю шляхом, зокрема, ризикорієнтованого мислення;
- 6.1 «Дії стосовно ризиків і можливостей», 6.1.1: під час планування в системі управління якістю організація повинна розглянути чинники, зазначені в 4.1; 6.1.2: заклад повинен планувати дії стосовно цих ризиків і можливостей;
- 8.1 «Оперативне планування та контроль»: заклад повинен планувати, запроваджувати та контролювати процеси, потрібні для задоволення вимог з надання послуг, а також для виконання дій, визначених у розділі 6;
- 9.1.3 «Аналізування та оцінювання»: заклад повинен оцінювати результативність дій, виконаних щодо ризиків і можливостей;
- 10.2 «Невідповідність і коригувальні дії»: за потреби необхідно оновлювати ризики та можливості, визначені під час планування.

Вітчизняних досліджень з управління ризиками в сертифікованій системі управління якістю медичної допомоги практично не проводилося, що посилює актуальність дослідження.

*Мета:* дослідити стан управління ризиками в сертифікованих системах управління якістю закладів охорони здоров'я (на прикладі закладів третинної медичної допомоги стоматологічного профілю) та запропонувати напрями його удосконалення.

## Об'єкт і методи дослідження

**Об'єктами** дослідження слугували системи управління якістю закладів третинної медичної допомоги стоматологічного профілю, обраних базою дослідження.

**Предмет дослідження:** заходи з управління ризиками, які використовуються керівниками закладів; плани роботи закладів; плани і графіки навчання персоналу; положення про структурні підрозділи; положення про позаштатні організаційні структури; посадові інструкції працівників, накази, протоколи, методики, інструкції тощо, усього 34. Базою дослідження обрані комунальні некомерційні підприємства (КНП) — «Житомирське обласне

стоматологічне медичне об'єднання»; «Обласна стоматологічна поліклініка Харківської обласної ради»; «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної ради».

**Методи дослідження:** системного підходу, порівняльного і логіко-структурного аналізу, контент-аналізу, графічний.

Дослідження проводили за даними періоду 2010–2019 рр.

## Результати та їх обговорення

Установлено, що на виконання вимог п. 4.1 стандарту в досліджуваних закладах визначені потенційні ризики, які можуть вплинути на здатність досягти очікуваних результатів при наданні стоматологічної допомоги пацієнтам. Заклади, як вимагає стандарт, розподілили їх на ризики зовнішнього та внутрішнього середовища.

У матеріалах дослідження КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання» перелік сукупних ризиків наступний:

- 1) аналіз змін в законодавстві стосовно закладів охорони здоров'я;
- 2) результати опитування пацієнтів і персоналу;
- 3) результати виконання щорічного комплексного плану заходів;
- 4) результати внутрішніх аудитів та коригувальних дій.

Слід зазначити, що ризиками, за термінологією стандарту, є вплив невизначеності на досягнення цілей, а отже ризик — це подія, яка може трапитися, але ще не відбулася. Тому результати опитувань, виконання планів, внутрішніх аудитів свідчать вже про реалізовані ризики (позитивні або негативні), тому їх не можна представляти як потенційні.

У КНП «Обласна стоматологічна поліклініка Харківської обласної ради» ризиками зовнішнього середовища визначені:

- 1) зростання вимог до послуг з боку пацієнтів;
- 2) терміни постачання продуктів і послуг від зовнішніх постачальників; наявність і кількість, виробничі потужності постачальників; виконання постачальниками умов договорів;
- 3) політична та економічна ситуація в країні (щорічна інфляція, воєнні події);
- 4) недосконалість законодавства (суперечливість, відсутність гармонізації з міжнародними нормами);
- 5) насиченість ринку аналогічними медичними послугами, інновації в галузі, технічне оснащення конкурентів;
- 6) природні фактори (погодні явища — дощі, зливи, які можуть бути причинами порушень подачі електроенергії).

Ризиками внутрішнього середовища у даному закладі вважають:

- 1) укомплектованість персоналом; компетентність і продуктивність роботи персоналу; сумлінність при виконанні вимог; мотивація, взаємини в колективі; лояльність до закладу;
- 2) достатність і потужність, частота поломок медичного обладнання, наявність запасних частин, швидкість їх доставки у разі виходу з ладу;
- 3) достатня кількість і якість товарів і медичних виробів;
- 4) стан інфраструктури, умови праці;
- 5) вартість і якість комунальних послуг;
- 6) безпека використання обладнання й енергії, пожежна безпека.

У КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної ради» до зовнішніх ризиків віднесені:

- 1) податкова, кредитна, фінансова, інвестиційна політика держави;
- 2) зміни в нормативно-правовому регулюванні діяльності закладів охорони здоров'я;
- 3) державна система стандартизації та сертифікації;
- 4) правове регулювання захисту споживачів послуг;
- 5) ринок медичних послуг;
- 6) вимоги громадських і недержавних інституцій до діяльності закладів охорони здоров'я;
- 7) діяльність політичних партій, рухів і блоків;

8) технологічні чинники (впровадження новітніх технологій, нові вимоги до компетенцій персоналу, модернізація обладнання); соціально-культурні характеристики громади.

Ризики внутрішнього середовища визначені як «...управлінські рішення щодо досягнення запланованих результатів за напрямками: менеджмент виробництва, маркетингу, фінансів, персоналу» (цитата з матеріалів дослідження).

Змістовний аналіз наведених ризиків КНП «Обласна стоматологічна поліклініка Харківської обласної ради» та КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної ради» також засвідчив використання наявних перешкод у якості потенційних ризикових подій.

З наведених переліків видно, що заклади намагалися керуватися рекомендаціями стандарту, у яких представлені приклади ризиків: зовнішнього середовища — правові, технологічні, конкурентні, ринкові, культурні, соціально-економічні; внутрішнього середовища — ризики, пов'язані з цінностями, культурою, знаннями і дієвістю організації. Кожен заклад певною мірою виконав вимоги стандарту, але вдалося це не в повній відповідності.

Справа в тому, що стандарт, крім запропонованого приблизного переліку ризиків внутрішнього середовища (в примітці), пропонує ідентифікувати їх під час планування системи управління якістю (п. 6.1.1), структура якої, в свою чергу, складається з процесів та взаємозв'язків між ними (п. 4.4). Отже, за вимогами стандарту, потрібно «вбудовувати» ризики у процеси при плануванні останніх, що вказує на тісний взаємозв'язок ризиків з процесною діяльністю. Таким чином, ідентифікація ризиків внутрішнього середовища на рівні процесів закладу (основних — медичної діяльності, допоміжних — процесів менеджменту та забезпечення ресурсами) — сприятиме їх «прив'язці» до процесів і упорядкуванню, на відміну від існуючих переліків в реальній управлінській практиці.

Як може виглядати ідентифікація ризиків внутрішнього середовища через процеси (види діяльності) в системі управління якістю, представлено в таблиці.

Приклади, наведені в таблиці, потребують деталізації на рівні кожного процесу залежно від закладу, його структурних підрозділів та виконавців процесів до ступеня, коли реалізація потенційних ризиків, якщо її не можна повністю усунути, буде мінімальною. Таким чином, насправді ризиків значно більше, ніж представлено у матеріалах досліджуваних закладів. Також стає очевидним, що до процесу ідентифікації ризиків мають бути причетні практично всі працівники закладів, оскільки погляди людей, безпосередньо задіяних у процесах, їх професіоналізм і компетентність є цінним внеском у моделювання ситуацій, які можуть статися за конкретних обставин при виконанні даного виду робіт.

Такий висновок впливає також з одного з принципів управління якістю, яким передбачається широке залучення персоналу до управління якістю, що можна втілити, зокрема, через підходи до управління ризиками.

Виконання пп. 5.1.1 «Загальні положення» підкріплено письмовими зобов'язаннями найвищого керівництва кожного закладу у документі «Політика в сфері якості» щодо усвідомлення своєї відповідальності та прийняття на себе зобов'язань щодо системи управління якістю, зокрема ризикорієнтованого мислення. Останнє можливо в разі, коли керівник пропагує настанову стосовно ризиків серед колективу, що має бути представлено у посадових інструкціях, протоколах виробничих нарад, протоколах засідань медичної ради, звітах за підсумками діяльності, однак така систематична діяльність не простежується. За умови ідентифікації ризиків у зв'язку з процесами на всіх рівнях управління закладом практично кожен працівник на своєму робочому місці повинен постійно підтримувати таку настанову, в чому допомагатиме володіння інформацією про ризики. Даного підходу не виявлено при аналізі матеріалів дослідження.

Як наслідок, при оцінці виконання п. 6.1.2 стандарту встановлено, що при описах основних і допоміжних процесів, які формують організаційну структуру системи управління якістю, планування дій з реагування на ризики та можливості у досліджуваних закладах простежується в обмеженому обсязі.



Таблиця Приклади можливої ідентифікації ризиків внутрішнього середовища через процеси (види діяльності) в закладі охорони здоров'я

Процес	Потенційні ризики
Основні процеси: • профілактики; • надання медичної допомоги	Ризики проєктування та розробки медичної технології (на рівні закладу — ризики при організації та розробці локальних медико-технологічних документів; на рівні лікаря — ризики при розробці персонального плану медичної допомоги конкретному пацієнту) Ризики при наданні медичної допомоги (пов'язані з тривалістю очікування, правильністю ідентифікації пацієнта, згодою на медичне втручання; діагностичні; лікувальні; фармакотерапевтичні; інфекційні; профілактичні; організаційні при взаємодії з іншими закладами/відділеннями; пов'язані з харчуванням в стаціонарі; пов'язані з веденням документації процесу, інші)
Допоміжні процеси — забезпечення ресурсами: • кадровими • інфраструктурними	Ризики, пов'язані з наявністю, кваліфікаційним рівнем і безперервним професійним розвитком персоналу Ризики, пов'язані з медичним обладнанням (відсутність; несправність; невідповідність; помилки при використанні, інші); пов'язані з програмним, транспортним забезпеченням, засобами зв'язку, закупівельними матеріалами (недостаток, невідповідне, застаріле, пошкоджене тощо) Ризики, пов'язані з експлуатацією приміщень, конструкцій, меблів, предметів догляду (їх застарілість, зношеність, пошкодження, несправність, відсутність тощо)
• середовищем процесів	Ризики: соціальні; етико-деонтологічні; психоемоційні; фізико-хімічні; гігієнічні
• знаннями, компетентністю, обізнаністю, інформацією	Ризики, пов'язані з дефіцитом та/або неправильними знаннями, відсутністю/недостатністю компетентності, обізнаності; відсутністю/недостатністю/хибністю інформації
• задокументованою інформацією	Ризики, пов'язані з недостатністю, недоступністю або затримкою доступу; неясною/неоднозначною/нерозбірливою/неповною інформацією в документі
Допоміжні процеси — менеджменту	Ризики, пов'язані з розробкою політики і цілей, плануванням, організацією, координацією діяльності, оцінкою й аналізом функціонування системи, прийняттям рішень з покращення діяльності

Окремі заходи, що стосуються попередження реалізації ризиків, включені до щорічних комплексних планів діяльності, однак вони швидше відображають вимоги діючого законодавства до різних аспектів функціонування закладів охорони здоров'я, тому мають невларований, фрагментарний характер і, як вже зазначалося вище, не охоплюють усі ідентифіковані процеси.

Так, у КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання» до комплексного плану роботи на рік у розділі «Лікувальна справа» внесені заходи з фіксації дози опромінення при рентгенологічному обстеженні пацієнта, контролю за проведенням флюорографічного обстеження пацієнтів, які вперше звернулися за стоматологічною допомогою поточного року, використання формулярів лікарських засобів і локальних клінічних протоколів медичної допомоги.

У розділі «Зміцнення матеріально-технічної бази та покращення санітарно-гігієнічного режиму» заплановані заходи з проведення ремонтних робіт, придбання обладнання для стерилізації та збереження стерильного інструментарію, у розділі «Заходи з покращення умов праці» — проведення інструктажів з охорони праці й техніки безпеки.

У КНП «Обласна стоматологічна поліклініка Харківської обласної ради» в розділі «Робота з кадрами» заплановано заходи з проведення щорічних профілактичних оглядів медичних працівників і обстеження окремих контингентів працівників на носійство патогенного стафілококу; в розділі «Додержання санітарно-протиепідемічного режиму» передбачено проведення занять з персоналом з питань дотримання санітарних норм і правил з дезінфекції і стерилізації медичних виробів; контролю за дотриманням санітарно-протиепідемічного режиму; метрологічного контролю медичного обладнання; ремонтних робіт окремих приміщень; заходів з протипожежної безпеки.

У КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної ради» плановими заходами передбачено вивчення усіх нормативних документів, які регламентують інфекційну безпеку закладу, метрологічне забезпечення, підготовку і перепідготовку кадрів, профілактику професійних захворювань; передбачено оновлення обладнання, ремонтні роботи та протипожежні заходи тощо.

Отже, серед усіх ідентифікованих ризиків найбільша увага при плануванні діяльності керівництвом закладів приділяється таким, як інфекційні, інфраструктурні, кадрові ризики, ризики, пов'язані з використанням лікарських засобів. Планові заходи щодо ризиків не охоплюють не лише перелік ризиків усіх процесів, але й не відповідають повному переліку ризиків зовнішнього і внутрішнього середовища, задекларованого закладами, що створює, у свою чергу, ризики недоврахування певного числа потенційної небезпеки і відсутність, внаслідок цього, планування заходів з їх попередження на рівні системи та процесів.

Зокрема, надзвичайно мало уваги приділяється власне клінічним ризикам залежно від патології, з якою може звернутися пацієнт, з метою запобігання виникненню небажаних ефектів або зменшенню їх кількості при наданні стоматологічної допомоги. Це підтверджено використанням в досліджуваних закладах локальних протоколів стоматологічної допомоги, ідентичних протоколам лікування стоматологічних захворювань, затверджених галузевим наказом ще в 2004 р. Ці протоколи розроблені експертним шляхом, а не на основі досягнень доказової медицини, доступних із світових наукових джерел і систематичних оглядів. Тим самим створюються ризики низької результативності надаваної медичної допомоги й неадекватного використання ресурсів.

Використання протоколів лікування стоматологічних захворювань, створених експертним шляхом, унеможлиблює моніторинг клінічних ризиків, оскільки зазначені протоколи не містять клінічних критеріїв та індикаторів якості. Отже, будь-які відхилення в клінічному процесі залишаються поза увагою лікаря, завідувача відділення, медичного директора.

Контроль ризиків процесів, визначених у досліджуваних закладах, на виконання п. 8.1 стандарту, хоча й не за повним переліком, здійснюється на різних рівнях управління закладом: завідувачів структурних підрозділів, медичного директора, керівника закладу. До поточного й підсумкового контролю залучені комісія з інфекційного контролю, фармакотерапевтична комісія, групи внутрішнього аудиту, медична рада, рада медичних сестер, експертні групи.

Незважаючи на складну багаторівневу систему контролю, виявлені докази реалізації ризиків упродовж 2010–2019 рр.: незадоволеність пацієнтів КНП «Житомирське обласне стоматологічне медичне об'єднання» організацією стоматологічної допомоги та станом приміщень закладу, висловлену на офіційних вебпорталах; інформація від пацієнтів КНП «Обласна стоматологічна поліклініка Харківської обласної ради» про неодноразові ускладнення після стоматологічної допомоги на офіційному вебсайті закладу та щорічні письмові скарги на якість медичного обслуговування; більше десятка пацієнтів КНП «Чернігівська обласна стоматологічна поліклініка Чернігівської обласної ради» також звертаються щороку зі скаргами на медичне обслуговування у вищі органи управління.

Таким чином, простежується неглибокий аналіз ризиків та низька результативність реагування на їх реалізацію керівництвом закладів, що свідчить про виконання неповною мірою вимог п. 9.1.3 стандарту. Виявлено переважно збереження переліку ідентифікованих ризиків у планах діяльності упродовж 2010–2019 рр., епізодичне їх оновлення, що свідчить про недостатню увагу керівництва закладів до змін ризиків внутрішнього і зовнішнього середовища. Цим функції управління ризиками в реальній практиці суперечать вимогам п. 10.2 стандарту щодо перегляду ідентифікації та своєчасності реагування на ризики.

## Висновки

1. Показано, що досить складна термінологія стандарту у визначенні поняття «ризик» викликає труднощі при ідентифікації ризиків в системах управління якістю закладів стоматологічного профілю. Це призводить до нечіткого їх виокремлення й підміни поняття ризиків як потенційних подій подіями, що вже відбулися.

2. Виявлено, що в досліджуваних закладах не використовується методичний підхід, за вимогами стандарту, до ідентифікації ризиків внутрішнього середовища відповідно до видів діяльності закладів: медичної допомоги, забезпечення ресурсами, менеджменту. Тим самим складається обмежений перелік ризиків, що створює, в свою чергу, ризики недо врахування можливих негативних ризикових подій та відсутність планування заходів з управління ними.

3. Встановлено, що до ідентифікації та попередження реалізації несприятливих ризиків не залучається широке коло працівників закладів. Це заперечує виконання вимог стандарту з впровадження ризикорієнтованого мислення, основою якого є правильні підходи до ідентифікації ризиків.

4. Доведено, що в закладах існують високі ризики результативності клінічного процесу, оскільки запобіжні заходи з використання доказових технологій стоматологічної допомоги не впроваджені в практику діяльності. Ці ризики знаходять своє втілення у вигляді незадоволеності пацієнтів стоматологічною допомогою, ускладнень внаслідок медичних процедур, скарг пацієнтів до вищих органів управління.

5. Напрями удосконалення управління ризиками в сертифікованих системах управління якістю при наданні стоматологічної допомоги полягають у більш активному й постійному навчанні керівників усіх рівнів управління закладами вимогам ДСТУ ISO 9001:2015, ідентифікації ризиків внутрішнього середовища відповідно до процесів (видів діяльності), розповсюдження ризикорієнтованого мислення на широке коло працівників, запровадження локальних клінічних протоколів стоматологічної допомоги, розроблених на основі сучасних доказових технологій.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають в оцінці результатів управління ризиками при наданні стоматологічної допомоги в сертифікованих системах управління якістю після впровадження запропонованих напрямів удосконалення.

### Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

### Список використаної літератури

1. Amalberti R., Vincent C. (2020) Managing risk in hazardous conditions: improvisation is not enough. *BMJ Qual. Saf.*, 29(1): 60–63. doi:10.1136/bmjqs-2019-009443

### Відомості про автора:

Круть Анатолій Григорович — кандидат медичних наук, доцент, директор Стоматологічного навчально-практичного медичного центру Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0001-6503-3952

### Адреса для кореспонденції:

Круть Анатолій Григорович  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: akrut@ukr.net

2. Messano G.A., De Bono V., Di Folco F., Marsella L.T. (2014) Past and present of risk management in healthcare. *Ig. Sanita Pubbl.*, 70(4): 423–430.
3. Farokhzadian J., Dehghan Nayeri N., Borhani F. (2015) Assessment of Clinical Risk Management System in Hospitals: An Approach for Quality Improvement. *Glob. J. Health Sci.*, 7(5): 294–303. doi: 10.5539/gjhs.v7n5p294
4. Odone A., Bossi E., Gaeta M. et al. (2019) Risk Management in healthcare: results from a national-level survey and scientometric analysis in Italy. *Acta Biomed.*, 90(9–S): 76–86. doi: 10.23750/abm.v90i9-5.8164
5. Національний стандарт України (2016) ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT) «Системи управління якістю. Вимоги» (<https://khoda.gov.ua/image/catalog/files/%209001.pdf>).

## The state of risk management in dental care

A.G. Krut

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract. Purpose:** to investigate the state of risk management in the provision of dental care in certified quality management systems and suggest areas for its improvement. **Object of study:** certified quality management systems for dental institutions. **Subject of study:** risk management activities; internal documents of specialized healthcare institutions — communal non-profit enterprises: «Zhytomyr Regional Dental Medical Association»; «Regional Dental Clinic» of the Kharkiv Regional Council; «Chernihiv Regional Dental Clinic of the Chernihiv Regional Council», 34 units in total. **Research methods:** systematic approach, comparative and logical-structural analysis, content analysis, graphic. **Results.** It is shown that the fuzzy terminology of the standard in defining the concept of risk leads to difficulties in identifying risks. The list of risks of the internal environment is separated from the activities of providing medical care, provision of resources, management. Thus, the risks of loss of risk events are created, there is no planning of measures to manage them. A limited circle of employees is involved in the identification and prevention of risks, this becomes an obstacle to the spread of risk-based thinking. There are no evidence-based technologies for dental care, which leads to high risks of the effectiveness of the clinical process. This is confirmed by cases of dissatisfaction and complaints of patients, complications of medical procedures. **Conclusions.** Directions for improving risk management in the provision of dental care in certified quality management systems include continuous training of facility managers with the requirements of the standard, identification of risks in accordance with processes, dissemination of risk-based thinking, and the introduction of evidence-based medical technologies.

**Key words:** risk identification, risk-based thinking, processes, evidence-based medical technologies, management.

### Information about the author:

Krut Anatoliy G. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director of the Dental Educational and Practical Medical Center of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-6503-3952

### Address for correspondence:

Anatoliy Krut  
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9  
E-mail: akrut@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 18.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 24.01.2022

# Обґрунтування застосування антиоксидантної терапії в комплексному консервативному лікуванні синдрому діабетичної стопи

О.О. Біляєва<sup>1</sup>, О.І. Осадча<sup>2</sup>, Є.Є. Крижевський<sup>1</sup>, А.Р. Бітінш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

**Анотація. Мета:** вивчити стан антиоксидантної системи пацієнтів із синдромом діабетичної стопи та покращити результати їх комплексного лікування. **Об'єкт і методи дослідження.** У дослідження увійшло 134 хворих із синдромом діабетичної стопи. Їх розподілено за статтю та віком: чоловіків — 85 (63,4%), жінок — 49 (36,6%), середній вік 64,3±7,3 року. Для вивчення антиоксидантної системи у хворих на 1-шу, 7-му та 14-ту добу визначали в рані та сироватці крові вміст метаболітів активних форм кисню — ТБК-активних продуктів в плазмі крові, активність антиоксидантної системи — супероксиддисмутази. Показники функціональної активності моноцитів периферичної крові оцінювали в тесті відновлення нітросинового тетразолію в двох модифікаціях: спонтанному та індукованому ліпополісахаридом. **Результати.** При визначенні активності супероксиддисмутази у периферичній крові у хворих, які в комплексному лікуванні отримували глутатіон, встановлено зниження її активності відносно референтних значень у 1,56 раза ( $p < 0,001$ ). **Висновок.** Оксидативний стрес призводить до каскаду патоморфологічних змін в організмі, що диктує необхідність застосування антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні при синдромі діабетичної стопи.

**Ключові слова:** синдром діабетичної стопи, цукровий діабет, антиоксидантна система.

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — одна з патологій, яка швидко розповсюджується у XXI ст. Багато авторів відмічають, що кількість дорослих, які живуть з ЦД, за останні 20 років збільшилася в >3 рази [1–3]. Як прогнозували багато експертів, поширеність ЦД продовжує збільшуватися. У близько 425 млн осіб в усьому світі відмічають ЦД [4].

При ЦД, як правило, прискорюються процеси вільнорадикального окиснення ліпідів, що призводить до оксидативного стресу, який чинить ушкоджувальну дію на судини та гемореологічний стан організму. Причиною оксидативного стресу при ЦД є стан хронічної гіперглікемії [5].

Однією з причин порушень в організмі при ЦД є оксидативний стрес. Цей патологічний процес виникає при багатьох захворюваннях. Посилення окисних процесів при недостатності системи антиоксидантного захисту підтримує розвиток оксидативного стресу, що є одним з універсальних механізмів пошкодження тканин організму [6].

Ішемія, гіпоксія тканин, що відмічаються при ЦД, є додатковими факторами, що зумовлюють підвищене утворення реактивних оксидантів в різних органах і тканинах.

Вільнорадикальні процеси вважаються необхідною ланкою таких життєво важливих функцій: транспорт електронів ланцюга дихальних ферментів, синтез простагландинів і лейкотрієнів, проліферація і диференціювання клітин тощо. Ці процеси є універсальними патофізіологічними феноменами, роль яких доведена при >100 різних захворюваннях. В організмі людини виявлено складний ланцюг взаємопов'язаних вільнорадикальних процесів, в які втягуються білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди та фосfolіпіди [7, 8].

Оксидативний стрес є невід'ємним при метаболічних порушеннях при ЦД, оскільки являє собою порушення балансу між прооксидантами і системою антиоксидантного захисту, який супроводжує дефіцит інсуліну або інсулінорезистентність, що є одним із обов'язкових компонентів патогенезу судинних ускладнень при ЦД. При цьому відмічається надмірне утворення вільних радикалів, що призводить до пошкодження клітин, тканин і органів [9, 10].

В умовах гіперглікемії атеросклероз прогресує в результаті окисної модифікації ліпопротеїдів низької щільності з подаль-

шим посиленням поглинання моноцитами, які перетворюються в піністі клітини, що беруть участь у доатерогенній ліпідній інфільтрації судинної стінки [11, 12].

В організмі існує антиоксидантна система і основним антиоксидантом є глутатіон.

Основною функцією системи глутатіону (GSH) є захист клітин від активних форм кисню, вироблення яких значно підвищується при ЦД. Антиоксидантний захист організму від впливу перекису водню здійснюється GSH і каталазою, але в мітохондріях, де каталаза відсутня, антиоксидантний захист здійснюється GSH [13–15].

Відновлений глутатіон (GSH) — низькомолекулярний тіол, що переважає (90–95%) у багатьох рослинних, мікробних і у тваринних клітинах, в яких його молярна концентрація (1–10 мМ) вища, ніж концентрація більшості органічних речовин. Його пряма функція — руйнування вільних радикалів. Він є трипептидом (L-гамма-глутаміл-L-цістеїнілгліцин), біосинтез і катаболізм якого описуються так званім глутамільним циклом [16].

Глутатіон у відновленій формі може функціонувати як антиоксидант багатьма способами: хімічно взаємодіяти з синглетним киснем, супероксидом і радикалами гідроксилу або напряму руйнувати вільні радикали; стабілізувати мембранну структуру переміщенням ацетилпероксидів, що утворюються шляхом перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). GSH є коферментом ряду ферментів, активність яких базується на зміні редокс-потенціалу глутатіону. Активність глутатіонпероксидази (GPO) і швидкість утилізації перекису водню безпосередньо залежать від концентрації відновленого глутатіону в клітині [17].

Кон'югування ксенобіотиків і виведення пероксидів ліпідів клітинних мембран, яке здійснюється глутатіон-S-трансферазою (GST), не відбувається без GSH. Відновлений глутатіон необхідний для підтримки реакцій аскорбат-глутатіонового циклу, пов'язаного з нейтралізацією перекису водню. Основний же пул відновленого глутатіону підтримує глутатіонредуктаза, яка є невід'ємним елементом цього циклу. Головний орган синтезу глутатіону — печінка, яка забезпечує близько 90% всього циркулюючого глутатіону при фізіологічних умовах [18].

Для вибору стратегії лікування при синдромі діабетичної стопи (СДС) потрібно визначати його стадію та форму. В нашій

роботі ми використовуємо класифікацію Wagner — Meggitt, яку описав В. Meggitt у 1976 р. [20] і поширив F. Wagner у 1979 р. [21]. Вона включає 6 стадій: 0 — передвиразкова або післявиразкова ділянка, 1 — поверхнева виразка, 2 — виразка, що проникає у сухожилля або суглобову капсулу, 3 — абсцеси глибоких тканин, остеоітеліт, 4 — гангрена дистальної частини стопи, 5 — гангрена цілої стопи, яка охоплює >½ стопи [22]. Також використовується класифікація СДС, запропонована на 1-му Міжнародному симпозиумі з діабетичної стопи у 1991 р. (Нідерланди), яка ґрунтується на патогенезі розвитку цього ускладнення ЦД і включає нейропатичну, ішемічну та нейроішемічну форми.

Лікування хворих із СДС залежить від переважання нейропатичного чи ішемічного компонента захворювання, а також стадії СДС за класифікацією Wagner. Хворих з I та II стадіями за класифікацією Wagner спостерігають та лікують у кабінетах діабетичної стопи спільно з ендокринологом, невропатологом, подологом. Основним методом лікування хворих з СДС III–V стадії за класифікацією Wagner є хірургічне, що потребує лікування в стаціонарі.

Таким чином, оксидативний стрес є складовою патофізіологічних змін в організмі хворого на ЦД, що потребує його вивчення та визначення тактики лікування.

Мета: вивчити стан антиоксидантної системи хворих із СДС та покращити результати їх комплексного лікування.

### Об'єкт і методи дослідження

У відділенні гнійної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня № 6» протягом 2019 р. перебували на лікуванні 2114 хворих з різними хірургічними захворюваннями, з них 1073 (50,7%) з гнійно-запальними захворюваннями та ускладненнями, серед них з ЦД 2-го типу — 193 (17,9%) хворих, з СДС — 151 (14,1%), в II–V стадії за класифікацією Wagner — 134 (12,5%), які госпіталізовані за екстремними показаннями, їм виконано хірургічне втручання. У 17 хворих виявлено I стадію за класифікацією Wagner, хірургічне втручання цим хворим не проводили.

У дослідження включили 134 хворих із СДС. Їх розподілено за статтю та віком: чоловіків — 85 (63,4%), жінок — 49 (36,6%), середній вік 64,3±7,3 року.

В усіх хворих відмічали супутні захворювання, які впливають прямо або опосередковано на результати лікування: ішемічну хворобу серця — у 108 (80,6%), гіпертонічну хворобу — у 97 (72,4%), гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі — у 17 (12,7%), інфаркт міокарда в анамнезі — у 23 (17,2%), енцефалопатію — у 29 (21,6%), хронічну ниркову недостатність — у 16 (11,9%), варикозну хворобу нижніх кінцівок — у 14 (10,5%), діабетичну ретинопатію — у 53 (39,6%) хворих.

Для класифікації тяжкості і глибини гнійно-некротичного ураження тканин хворі розподілені за класифікацією Wagner наступним чином: II стадія — у 9 (6,7%), III — у 49 (36,6%), IV — у 55 (41%), V — у 21 (15,7%) пацієнтів.

Хворим з СДС проводили комплексне дослідження, яке включає визначення суб'єктивних симптомів нейропатії, клінічних проявів СДС, неврологічної симптоматики, а також лабораторні та інструментальні дослідження.

Для вибору тактики лікування СДС необхідно досліджувати кісточно-плечовий індекс, який є об'єктивним методом визначення ступеня артеріальної оклюзії у хворих із СДС [23].

Для вивчення антиоксидантної системи у пацієнтів із СДС на 1-шу, 7-му та 14-ту добу визначали в рані та сироватці крові вміст метаболітів активних форм кисню — ТБК-активних продуктів в плазмі крові [24], активність антиоксидантної системи — супероксиддисмутази (СОД) [25], вміст метаболітів оксиду азоту, S-нітрозотіолів [26, 27].

Показники функціональної активності моноцитів периферичної крові оцінювали в тесті відновлення нітросинього тетразолію в двох модифікаціях: спонтанному та індукованому ліпополісахаридом [28].

Для отримання хороших результатів лікування такого складного захворювання, як СДС, потрібен комплексний підхід.

Лікування хворих на СДС здійснюється у двох напрямках: консервативному та хірургічному з урахуванням патогенезу та клінічної форми СДС і включає:

- хірургічне лікування гнійно-некротичного вогнища з імобілізацією стопи;
- корекцію вуглеводного обміну (перехід на інсулінотерапію);
- антибактеріальну терапію;
- метаболічну терапію (препарати α-ліпоевої кислоти, вітаміни групи В);
- антикоагулянтну терапію;
- антиагрегантну терапію;
- ангіотропну терапію;
- знеболювальну та протизапальну терапію;
- місцеве лікування ран різними препаратами залежно від фази перебігу ранового процесу;

У зв'язку з тим, що наше дослідження присвячене консервативному лікуванню СДС, дані хірургічного лікування, яке є основоположним у комплексному лікуванні СДС, у цій статті не предствлені.

При терапії пацієнтів із СДС найважливішим завданням є нормалізація показників вуглеводного обміну. Постає запитання — чи переводити хворого на інсулінотерапію? Особливо це важливо при підготовці до хірургічного втручання. Більшість авторів дотримуються наступної тактики: переведення хворих на простий інсулін протягом 2–3 днів до та через 7–8 днів після хірургічного втручання.

При лікуванні хворих із СДС ми дотримуємося індивідуального підходу, орієнтуємося на терапію ЦД, яку хворий отримував до госпіталізації, глікемічний профіль та рівень глікозильованого гемоглобіну.

Для корекції вуглеводного обміну перед хірургічним втручанням хворого обов'язково переводимо на простий інсулін, тому що не тільки вміст глюкози в крові, але й концентрація інсуліну мають значення для нормального загоєння ран та профілактики гнійно-запальних ускладнень. Оцінка стану вуглеводного та ліпідного обміну є абсолютно необхідним компонентом обстеження.

Антибіотикотерапія за значущістю займає 2-ге місце в комплексному лікуванні СДС після хірургічного лікування.

Важливу роль у досягненні результатів лікування відіграє стартова адекватна антимікробна терапія з дотриманням деескалаційного принципу антибіотикотерапії. Застосовувані антибіотики повинні мати здатність проникати в зони інфекції, особливо в кісткову тканину, створюючи там бактеріцидну концентрацію, мати широкий спектр дії, охоплювати аеробні й анаеробні збудники. При лікуванні тяжких форм гнійно-некротичних ускладнень необхідно застосовувати комбіновану антибактеріальну терапію. Таку дію чинять препарати групи фторхінолонів (ципрофлоксацин, левофлоксацин та ін.) у поєднанні з препаратами групи нітроїмідазолів (метронідазол, орнідазол, тинідазол та ін.).

У разі наявності у хворого із СДС остеоітеліту необхідно призначати комбінацію антибіотиків, що накопичуються в кістковій тканині, — лінкоміцин, кліндаміцин, фторхінолони [29].

З метою дотримання принципу деескалаційної антибіотикотерапії всім хворим проводимо бактеріологічне дослідження ранового вмісту з визначенням чутливості до антибіотиків.

Проаналізовані результати мікробіологічних досліджень з ран у хворих на СДС та виявлені основні збудники хірургічної інфекції такі: *Staphylococcus aureus* — 41,9%, *Proteus mirabilis* — 22,3%, *Escherichia coli* — 13,7%, *Pseudomonas aeruginosa* — 8,2%, *Staphylococcus epidermidis* — 4,5%, *Enterobacter species* — 4,1%, *Streptococcus pyogenes* — 2,9%, *Acinetobacter baumannii* — 2,4%.

За даними антибіотикограми, чутливість до ципрофлоксацину становила 90,3%, до левофлоксацину — 91,7%, до гентаміцину — 73,6%, до цефтріаксону — 68,7%, до іміпенему — 93,9%, до фосфоміцину — 48,2%, до ванкоміцину — 88,3%, лінезоліду — 78%, тайгецикліну — 88,3%.

Таким чином, дані нашого дослідження підтверджують, що при СДС слід призначати фторхінолони, які накопичуються і в кістковій тканині.

Велике значення для отримання позитивних результатів лікування СДС має адекватна знеболювальна терапія у поєднанні з нестероїдними протизапальними препаратами.

У комплексному лікуванні СДС ми призначаємо метаболічні препарати і вітамінотерапію. Одним із ефективних метаболічних препаратів є  $\alpha$ -ліпоева кислота, яка виконує такі важливі функції, як активізація ферментів мітохондрій, пригнічення процесів гліколізу, кетогенезу, підвищення чутливості до інсуліну, збільшення транспорту глюкози, посилення окиснення глюкози, пригнічення ліполізу, відновлення рівня GSH, зниження рівня продуктів ПОЛ, запобігання глікозилюванню білків.

Згортальна система крові визначається станом гемостазу, в який входить наступне: стан тромбоцитів, фактори коагуляції та порушення цілісності судинної стінки. При порушенні одного із зазначених компонентів виникає тромбоемболія. Багатьма дослідниками доведено, що при ЦД відмічається порушення всіх трьох компонентів, особливо висока адгезивність тромбоцитів та їх агрегація. Процес порушення згортальної системи крові при ЦД складний, і його вивченню присвячено багато досліджень.

Таким чином, при СДС відмічається гіперкоагуляція, що потребує призначення в складі комплексного лікування антикоагулянтної терапії (низькомолекулярні гепарини, антиагреганти та ангіотропні препарати).

Дослідженнями доведено, що під впливом цилостазолу знижується агрегація тромбоцитів у пацієнтів із хронічною венозною недостатністю в поєднанні з СДС, агрегація тромбоцитів на 10-ту добу знижується у 1,8 рази. Отримані дані обґрунтовують необхідність призначення цилостазолу в комплексній терапії СДС.

Основним показанням до застосування антиоксидантів є недостатність власної антиоксидантної системи при ЦД, надмірне утворення вільних радикалів та розвиток оксидативного стресу. Ми призначаємо хворим глутатіон, який є трипептидною біологічно активною сполукою, що складається з трьох амінокислот: L-глутамінової кислоти, гліцину і L-цистеїну. Відновлена форма глутатіону (GSH) захищає SH-групи білків від окиснення різними окиснювальними чинниками. Механізм захисту клітин полягає в окисненні SH-групи самого глутатіону з утворенням окисненої форми і збереженням SH-груп білків в активній відновленій формі. Це сильний антиоксидант, що захищає клітини від пошкодження вільними радикалами. У проведених дослідженнях глутатіон довів здатність стимулювати проліферацію T-лімфоцитів.

Глутатіон ми призначаємо *per os* по 500 мг 1 раз на добу під час лікування в стаціонарі з наступним застосуванням протягом 1–3 міс. Глутатіон сприяє корекції порушень вуглеводного і ліпідного обміну та нормалізації рівня глюкози в крові.

## Результати та їх обговорення

При визначенні активності СОД периферичної крові у хворих, які в комплексному лікуванні отримували глутатіон, встановлено зниження її активності відносно референтних значень у 1,56 рази ( $p < 0,001$ ). При цьому в 2-му періоді досліджень визначена тенденція до підвищення активності СОД відносно

вихідних значень в 1,06 рази при значному зниженні відносно референтних — в 1,17 рази ( $p < 0,001$ ). В подальшому, в 3-му періоді дослідження, встановлено підвищення активності СОД відносно вихідних показників у 1,25 рази ( $p < 0,001$ ), однак зниження — відносно референтних.

Встановлено підвищення вмісту ТБК-активних продуктів в периферичній крові в 1-му періоді дослідження відносно референтних значень у 1,60 рази ( $p < 0,001$ ). В 2-му періоді дослідження встановлена тенденція до зниження показників вмісту ТБК-активних продуктів в периферичній крові відносно вихідних значень у 1,19 рази ( $p < 0,001$ ), при цьому вони перевищували референтні. В 3-му періоді дослідження встановлено зниження вмісту ТБК-активних продуктів в периферичній крові відносно вихідних значень у 1,57 рази ( $p < 0,001$ ).

Виявлено підвищення вмісту ПОЛ в периферичній крові відносно референтних значень у 5,89 рази ( $p < 0,001$ ). В 2-му та 3-му періоді досліджень встановлено зниження вмісту ПОЛ відносно вихідних значень у 1,19 ( $p < 0,001$ ) та 1,60 ( $p < 0,001$ ) рази відповідно, при цьому ці значення перевищували референтні.

При визначенні вмісту S-нітрозотіолів в периферичній крові зафіксовано підвищення показників відносно референтних у 2,27 рази ( $p < 0,001$ ), в 2-му періоді досліджень по відношенню до вихідних — у 1,11 рази ( $p < 0,05$ ), в 3-му періоді досліджень показники були знижені відносно вихідних у 1,13 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

S-нітрозотіоли беруть участь в регуляції клітинного циклу, апоптозу, а також функціонального стану мітохондрій. Надмірне утворення S-нітрозотіолів може викликати незворотну блокаду внутрішньоклітинного дихання і токсичне ушкодження клітин. В умовах вільнорадикального пошкодження і порушення синтезу СОД надмірне утворення S-нітрозотіолів і асоційованого з ними пероксинітриду, ймовірно, пов'язано з активацією NO-синтази в лейкоцитах периферичної крові, що посилює вазоконстрикторні реакції.

Дефіцит антиоксидантної системи (СОД), розвиток оксидативного стресу зумовлюють значне підвищення концентрації ТБК-активних форм кисню, при цьому ТБК-активні форми кисню агресивно взаємодіють з оксидом азоту, знижують його біодоступність, що відіграє значну роль в розвитку ендотеліальної дисфункції в зоні некротичного ушкодження та активує вазоконстрикторні цитокіни, а саме гомоцистеїн та ендотелін-1, що призводить до подальшого збільшення активних форм кисню та розвитку пошкодження клітин. Порушення кровопостачання в тканинах зумовлює гіпоксію і ще більшу генерацію вільних радикалів.

Надмірне утворення продуктів ПОЛ викликає пошкодження макрофагів/моноцитів, що зумовлює зниження їх функціональної активності як основних ефекторних клітин неспецифічної резистентності та антимікробного захисту організму хворого на ЦД.

При вивченні функціональної активності моноцитів в 1-му періоді дослідження встановлено зниження показників відносно референтних значень у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) в спонтанному тесті і у 2,11 рази ( $p < 0,05$ ) — в індукованому. В 2-му періоді дослідження виявлено, що показники функціональної активності моноцитів в індукованому тесті були вище вихідних значень в 1,79 рази. В 3-му періоді дослідження встановлено підвищення функціональної активності моноцитів в індукованому тесті відносно вихідних значень в 2,56 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 1 Показники активності метаболічних процесів в периферичній крові у хворих на ЦД при застосуванні антиоксидантної терапії

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Періоди дослідження			Референтні значення
		1-ша доба	7-ма доба	14-та доба	
Активність СОД	Од./мг білка	0,16±0,007*	0,16±0,005*	0,18±0,007**	0,25±0,02
ТБК-активні продукти	мкмоль/мл	1,61±0,06*	1,59±0,05**	1,57±0,02**	1,01±0,02
E220 (дієнові кон'югати)	у.о.	4,70±0,14*	4,37±0,15*	3,91±0,1**	0,80±0,10
S-нітрозотіоли	нмоль/мл	1,91±0,04*	1,87±0,06*	1,81±0,02*	0,857±0,142

\*Вірогідно порівняно з референтними показниками; \*\*вірогідно по відношенню до вихідних показників.

Таблиця 2 Показники функціональної активності моноцитів периферичної крові в НСТ-тесті у хворих на ЦД при застосуванні антиоксидантної терапії

Досліджувані показники	Од. виміру	Періоди дослідження			Референтні значення
		1-ша доба	7-ма доба	14-та доба	
Спонтанний НСТ-тест	%	5,21±0,42*	6,42±0,57*	6,74±0,63*	11,10±0,74
Індукований НСТ-тест	%	2,35±0,17*	4,21±0,11*	6,03±0,15**	12,25±0,17

\*Вірогідно порівняно з референтними показниками; \*\*вірогідно порівняно з вихідними показниками.

Таким чином, у хворих на ЦД визначається висока активність реакцій, пов'язаних з вільнорадикальним утворенням, на тлі значного зниження антиоксидантної системи СОД, що зумовлює розвиток ангіопатій. Дієнові кон'югати, які є первинними продуктами ПОЛ, чинять шкідливу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти і нуклеїнові кислоти. При взаємодії діальдегіду з вільними групами мембранних сполук утворюються кінцеві продукти ПОЛ (основи Шиффа та ін.). Неконтрольоване накопичення цих продуктів призводить до ушкодження мембран таких клітин, як моноцити/макрофаги, клітини судинного епітелію, що є причиною їх дисфункції, а у разі пошкодження моноцитів/макрофагів — зниження неспецифічної антимікробної резистентності та імунологічної реактивності в цілому, розвитку аутоімунних реакцій.

## Висновки

1. СДС — поширене та складне ускладнення ЦД, яке в структурі гнійно-запальних захворювань становить 14,1%.

2. Лікування СДС є комплексним і включає хірургічне лікування гнійно-некротичного вогнища з імобілізацією стопи, корекцію вуглеводного обміну, антибактеріальну, метаболічну, антикоагулянтну, ангіотропну, знеболювальну та протизапальну терапію.

3. Оксидативний стрес призводить до каскаду патоморфологічних змін в організмі, що диктує необхідність застосування антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні СДС.

4. Застосування антиоксидантної терапії в комплексному лікуванні СДС зменшує вираженість оксидативного стресу і пов'язаного з ним пошкодження клітин судинного ендотелію, сприяє збереженню функціональної активності одних з основних еферентних клітин неспецифічного та адаптаційного імунітету на субкомпенсованому рівні.

## Список використаної літератури

- International Diabetes Federation (2019) Diabetes Atlas. 9th ed.
- Kryzhevskiy Y., Bilyayeva O., Rykov S. et al. (2021) Study of new pathogenetic mechanisms of diabetic retinopathy development in patients with diabetic foot syndrome. *J. Educat. Health Sport*, 11(04): 233–246. DOI dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.04.024.
- Biliaieva O.O., Rybianets Yu.V., Kryzhevskiy Ye.Ie. (2017) Porivnialna otsinka mistsevoho likuvannya hniino-nekrotichnykh uskladnen pry syndromi diabetichnoi stopy za dopomohoiu aplikatsiinykh sorbentiv. *Suchasn. med. tekhnol.*, 4(35): 9–12 (In Ukr.).
- Sibbald R., Ayello E. (2018) The Reduction of Diabetic Foot Amputations Starts with Preventing Foot Ulcers. *Adv. Skin Wound Care*, 31(9): 389. DOI: 10.1097/01.ASW.0000544473.65179
- Prystupniuk O.M. (2002) Oksydantnyi stres za naiavnosti tsukrovoho diabetu. *UMJ*, 3(29): 23–25.
- Bolotova D.G., Lobanov S.L., Morozov E.Ju. (2007) Analiz lecheniya gnojno-nekroticheskikh form sindroma diabeticheskoy stopy. *Bjul. VSNC SO RAMN*, 4: 38–39.
- Bregovskij V.B., Zajcev A.A., Zevlenskaja A.G. (2004) Porazhenie nizhnih konechnostej pri sahnarom diabete. *Medicina*, 354 s.
- Kozlov V.I. (2003) Gistofiziologiya sistemy mikrocirkulyacii. *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrocirkulyaciya*, 4: 79–85.
- Pereira M.A., Sanomiya P., Leme J.G. (1987) Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma. *Diabete*, 36(8): 1307–1314.
- Kryzyna O.V. (2018). Patomorfologichni osoblyvosti krovopostachannja m'jakykh tkanyn nyzhnih kincivok pry cukrovomu diabete. *Visn. probl. biol. med.*, 4(1): 20–24.
- Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. (2000) Free radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Cardiology*, 40(7): 48–61 (In Rus.).
- Shih E.V., Petunina N.A., Nedosugova L.V. et al. (2020) Spontannaja i inducirovannaja sekrecija provospalitel'nyh i protivovospalitel'nyh citokinov u pacientov sahnarnyj diabetom 2 tipa i sindromom diabeticheskoy stopy. *Saharnyj diabet*, 23(3): 210–222 (In Rus.).

- Kulinskij V.I. (1999) Aktivnye formy kisloroda i oksidativnaya modifikaciya makromolekul: pol'za, vred i zashchita. *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal*, 1: 2–7.
- Anderson M.E. (1989) Enzymatic and chemical methods for the determination of glutathione. *Glutathion*, pt A.: 339–366.
- Tsunada S., Iwakiri R., Noda T. et al. (2003) Chronic exposure to subtoxic levels of peroxidized lipids suppresses mucosal cell turnover in rat small intestine and reversal by glutathione. *48(1): 210–222*. doi: 10.1023/a:1021775524062
- Meister A., Anderson M.E. (1983) Glutathione. *Ann. Rev. Biochem.*, 52: 711–760. doi: 10.1146/annurev.bi.52.070183.003431.
- Kulinskij V.I., Kolesnichenko L.S. (2009) Sistema glutatona 1. Sintez, transport glutation-transferazy, glutationperoksidazy. *Biomed. himiya*, 55(3): 255–277 (In Rus.).
- Deneke S.M., Fanburg B.Y. (1989) Regulation of cellular glutathione. *Am. J. Physiol.*, 257(4 Pt. 1): 163–173. doi: 10.1152/ajplung.1989.257.4.L163.
- Sies H., Graf P. (1985) Hepatic thiol and glutathione efflux under the influence of vasopressin, phenylephrine and adrenaline. *Biochem. J.*, 226(2): 545–549. doi: 10.1042/bj2260545
- Meggitt B. (1976) Surgical management of the diabetic foot. *Br. J. Hosp. Med.*, 16: 227–332.
- Wagner F. (1979) A classification and treatment program for diabetic, neuropathic, and dysvascular foot problems. *Instr. Course Lect.*, 28(1): 143–165.
- Monteiro-Soares M., Boyko E., Jeffcoate W. et al. (2020) Diabetic foot ulcer classifications: A critical review. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 36 Suppl. 1: e3272. doi: 10.1002/dmrr.3272
- American Diabetes Association (2003) Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care*, 26: 3333–3341. DOI: 10.2337/diacare.26.12.3333.
- Selyutina S.N., Selyutin A.Y., Pal A.I. (2000) Modification of the determination of the concentration of TBA-active products of blood serum. *Klin. lab. Diagnostics*, 2: 8–11.
- Kostjuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. (1990) Prostoj i chuvstvitel'nyj metod opredelenija aktivnosti superoksidomutazy, osnovannyj na reakcii oksigenija kvercetina. *Voprosy medicinskoj himii*, 36(2): 88–91 (In Rus.).
- Vanin A.F. (1998) Dinirozil'nye komplekxy zheleza i S-nitrozotoliu — dve vozmozhnye formy stabilizacii i transporta oksida azota v biosistemah. *Biohimija*, 63(7): 924–938 (In Rus.).
- Jourd'heuil D., Hallén K., Feelisch M., Grisham M.B. (2000) Dynamic state of S-nitrosothiols in human plasma and whole blood. *Free Radic. Biol. Med.*, 28(3): 409–417. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00257-9.
- Koval'chuk L.V. i dr. (2010) Immunologija: praktikum. *GjeONTAR-media*, 176 s. (In Rus.).
- Devod I.I., Udovichenko O.V., Galstyan G.R. (2005) Diabeticheskaya stopa. *Prakt. Medicina*, 197 s. (In Rus.).

## Substantiation of the use of antioxidant therapy in the complex conservative treatment of diabetic foot syndrome

O.O. Bilyayeva<sup>1</sup>, O.I. Osadchaya<sup>2</sup>, Ye.Ye. Kryzhevskiy<sup>1</sup>, A.R. Bitinsh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Shupyk national healthcare university of Ukraine, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>National university of physical education and sports of Ukraine, Kiev, Ukraine

**Abstract. Aim:** to study the state of the antioxidant system of patients with diabetic foot syndrome and to improve the results of their complex treatment. **Object and methods of research.** The study included 134 patients with diabetic foot syndrome. Patients were divided by sex and age: men — 85 (63.4%), women — 49 (36.6%), the average age was (64.3±7.3 years). To study the antioxidant system, we determined for 1, 7, 14 days in the wound and serum the content of metabolites of reactive oxygen species of TBA-active products in blood plasma, the activity of the antioxidant system superoxide dismutase. Peripheral blood monocyte functional activity was assessed in the nitrosine tetrazolium reduction test in two modifications: spontaneous and lipopolysaccharide-induced. **Results.** When determining the

activity of superoxide dismutase in peripheral blood in patients who received glutathione in complex treatment, we found a decrease in its activity relative to reference values 1.56 times ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** Oxidative stress leads to a cascade of pathomorphological

changes in the body, which dictates the need to use antioxidant therapy in the treatment of diabetic foot syndrome.

**Key words:** diabetic foot syndrome, diabetes mellitus, antioxidant system.

**Відомості про авторів:**

Біляєва Ольга Олександрівна — доктор медичних наук, професор кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Осадча Оксана Іванівна — кандидат біологічних наук, доцент кафедри спортивної медицини Національного університету фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0001-5883-425X

Крижевський Євгеній Євгенійович — аспірант кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-1403-1476

Бітинш Андрій Русланович — лікар-інтерн кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-3867-5524

**Адреса для кореспонденції:**

Біляєва Ольга Олександрівна  
03680, Київ, пр. Комарова, 3  
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

**Information about the authors:**

Bilyayeva Olga O. — MD, Dr. Sc., Full Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

Osadchaya Oksana I. — PhD in Biology, Associate Professor of the Department of Sports Medicine of the National University of Physical Education and Sports of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-5883-425X

Kryzhevskiy Yevhenii Ye. — postgraduate student of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-1403-1476

Bitinsh Andrii R. — Intern, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of General and Emergency Surgery, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-3867-5524

**Address for correspondence:**

Olga Bilyayeva  
03680, Kyiv, Komarov ave., 3  
E-mail: pr.bilyayeva@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 29.12.2021

Прийнято до друку/Accepted: 24.01.2022

# Комплексна корекція стресасоційованих розладів у студентів закладів вищої освіти з психотравмуючими подіями в анамнезі

А.І. Шарун

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

**Анотація.** З метою впровадження медико-організаційних та лікувально-діагностичних підходів, які спрямовані на підвищення рівня здоров'я отримувачів вищої освіти в Україні, обстежено 249 студентів Дніпровського державного медичного університету та Дніпровського базового медичного коледжу з ознаками розладів адаптації та без них. Основну групу становили 159 респондентів з наявними в анамнезі психотравмуючими подіями, зокрема діти учасників антитерористичної операції і внутрішньо переміщені особи. Картина розладів адаптації була констеляцією симптомів, що відповідають критеріям афективних, невротичних, стресових і соматоформних розладів. Застосування лікувально-профілактичної тактики, що базується на принципах персоналізованої медицини, з використанням традиційних і нетрадиційних методів дозволяє активізувати природні механізми адаптації і підвищити стресостійкість. При аналізі отриманих даних виявлено, що специфічним та найбільш частим проявом невротичних розладів у студентів, які зазнали психоемоційного стресу, є ситуаційно зумовлені реакції психічної дезадаптації. Після завершення інтеграційного втручання результати показали помітне поліпшення всіх показників, а саме — незначний рівень стресу, депресії і тривоги, покращання самопочуття. Результати 36-місячного катamnестичного дослідження свідчать про високу ефективність запропонованої системи корекції порушень адаптації у студентів групи високого ризику в процесі навчальної діяльності. Отримані дані можуть бути використані для впровадження ефективної системи комплексної корекції проявів психосоціальної дезадаптації та реабілітаційної роботи.

**Ключові слова:** розлади адаптації, стрес, студенти, медико-психологічна підтримка, психоосвіта, психотерапія, лікування.

## Вступ

Сучасний період розвитку України характеризується значною кількістю соціально зумовлених стресогенних чинників, наслідком чого є тенденція до негативних зрушень у стані здоров'я населення, серед яких одним з найбільш значимих є збільшення кількості дезадаптивних станів та реакцій [1, 2].

Розлади адаптації — актуальна проблема сучасної психіатрії, що зумовлено їх високою поширеністю, труднощами верифікації, відсутністю стандартних схем лікування і негативними соціальними наслідками.

Особливо актуальною ця проблематика стала останнім часом в Україні, яка стикнулася із різким зростанням соціального напруження, викликаного бойовими діями в зоні проведення операції об'єднаних сил (ООС) та значною кількістю внутрішньо переміщених осіб [3].

Необхідність дослідження професійного розвитку лікарів впливає не тільки з необхідності теоретичного дослідження цього процесу, а й з нагальної потреби у вирішенні прикладних питань, актуальних для забезпечення процесу становлення суб'єкта професійного розвитку. Це можливо на основі цілісного комплексного вивчення особливостей професійного розвитку та формування психологічної адаптації майбутнього медичного працівника до професійної діяльності [3, 4].

Ефективне вирішення питання особливостей проявів механізмів розвитку дезадаптивних станів в умовах соціального стресу, оптимізація надання кваліфікованої медико-психологічної допомоги та психопрофілактики подібних хворобливих станів є одними з пріоритетних завдань сучасної медицини [5, 6].

Мета: розроблення принципів комплексної персоналізованої терапії, реабілітації та профілактики проявів розладів дезадаптації у студентів, що перенесли психоемоційний стрес.

## Об'єкт і методи дослідження

На базі Дніпровського державного медичного університету та Дніпровського базового медичного коледжу з 249 студентів закладів вищої освіти медичного профілю віком > 18 років відібрано 159 осіб обох статей з середнім віком  $20,88 \pm 2,0$  року. Перші респонденти обстежені в листопаді 2018 р., а основна робота в цьому напрямі тривала до 2021 р. включно. Таким чином, зміни стану ре-

естрували продовж  $\geq 3$  років — спочатку в осіб основної та контрольної груп (159 та 90 відповідно), а потім, за результатами попереднього скринінгу та обстеження, — у групі підвищеного ризику.

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клініко-анамнестичне, клініко-психопатологічне та психометричне обстеження. Дослідження здійснено відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Під час роботи застосовували принципи добровільності, анонімності та довіри, всі учасники надали письмову усвідомлену згоду на участь у дослідженні.

Оцінку психічного стану проводили на підставі структурованого клінічного інтерв'ю. Додатково застосовували шкалу психологічного благополуччя (К. Ріфф, 1989, адаптація Т.Д. Шевеленкової, П.П. Фесенко, 2005); опитувальник Леонгарда — Шмішека (Н. Schmieschek, 1970); опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики (Symptom CheckList-90-Revised, L.R. Derogatis, адаптація Н.В. Тарабрінної, 2001); шкалу астеничного стану (Л.Д. Малкова, за адаптацією Т.Г. Чортова на основі Міннесотського багатоаспектного особистісного опитувальника (Minnesota Multiphasic Personality Inventory — MMPI); показник якості життя; інтегративний тест тривожності (А.П. Бізюк та співавтори, 2005); опитувальник COPE (C.S. Carver et al., 1989, адаптація О.І. Рассказової та співавторів, 2013).

Математичну обробку даних здійснювали з використанням пакета комп'ютерних програм «Microsoft Excel 2010» і «STATISTICA 6.1» («StatSoft Inc.», № AGAR909E415822FA).

## Результати та їх обговорення

У результаті дослідження діагностовано переважання високого рівня особистісної тривожності у студентів основної групи порівняно з контрольною за наступними шкалами:

- «емоційний дискомфорт» (5,28) — виявлено знижений емоційний фон або незадоволеність життєвою ситуацією, емоційну напруженість, елементи ажитації, безпосередньо чи опосередковано пов'язані з наявністю емоційних розладів;
- «астеничного компонента тривожності» (5,05) — переважання в структурі тривожності втомі, розладів сну, млявості і пасивності, швидкої стомлюваності;



- «тривожна оцінка перспективи» (4,93) — чітко простежується проєкція страхів, обернена в перспективу, загальна заклопотаність щодо майбутнього на тлі підвищеної емоційної чутливості (рис. 1).

**Рисунок 1** Результати обстеження студентів основної та контрольної груп за допомогою інтегративного тесту тривожності (А.П. Бізюк та співавтори, 2005) у «сирих» балах



Загальні показники особистісної тривожності основної групи (4,88 порівняно з 3,88 в групі контролю) свідчать про високий рівень тривоги, наявність дезадаптації як в інтер-, так і в інтра-індивідуальних відносинах, а також про наявність дисгармонії з середовищем у цілому.

При інтерпретації отриманих результатів щодо ситуативної тривожності на перший план виходить «тривожна оцінка перспективи» (4,47 в основній групі порівняно з 3,62 в контрольній), зовсім чітко простежуються проєкція страхів, обернена в перспективу, загальна заклопотаність щодо майбутнього на тлі підвищеної емоційної чутливості. У студентів основної групи також наявне підвищення показників «астенічний компонент тривожності» (4,15), «соціальний захист» (4,07) порівняно з контрольною групою.

Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між високим рівнем ситуативної ( $r=-0,6$ ) та особистісної тривоги ( $r=-0,45$ ) і низький рівень психічного благополуччя.

У результаті проведення аналізу отриманих показників вираженості психопатологічної симптоматики встановлено відмінності у студентів основної та контрольної груп за субшкалами опитувальника SCL-90 (табл. 1).

Основними клінічними проявами дезадаптивних розладів у студентів-медиків, що перенесли психоемоційний стрес, були зниження апетиту, порушення сну, швидка стомлюваність, слаб-

кість, постійна напруженість, занепокоєння, відчуття грудки в горлі, нав'язливі побоювання різного характеру, ірраціональні страхи, порушення концентрації уваги, когнітивні порушення, підвищена дратівливість, відчуття спустошеності, зниження працездатності, швидкості засвоєння нового матеріалу.

За результатами анкетування з'ясовано, що 53 (33,3%) студенти основної групи, які проходили обстеження, вживали лікарські засоби з групи анксиолітиків. У групі контролю цей показник становив 9 (10%).

У ході консультацій 61 (24,49%) студенту, що проходить навчання, рекомендовано динамічне спостереження фахівцями медичної і психологічної служби з метою проведення з ними комплексу індивідуально орієнтованих заходів медико-психологічного супроводу. Частина респондентів, що потребували терапевтичних заходів, дали згоду на подальшу співпрацю. Усі студенти, що погодилися на продовження роботи, включені до динамічного спостереження впродовж 36 міс (з листопада 2018 до 2021 р.) (рис. 2).

**Рисунок 2** Алгоритм лікувально-діагностичних та реабілітаційних заходів



Доповнимо наведені положення даними клінічного спостереження.

### Клінічний випадок

Студент Д., 19 років.

**Анамнез.** Спадковість психічними захворюваннями родичів не обтяжена. Ріс і розвивався за віком, тяжких соматичних захворювань, лихоманок, травм у ранньому періоді життя не відмічено. Дитячих дошкільних установ не відвідував. У школі вчився задовільно.

**Таблиця 1** Вираженість психопатологічної симптоматики у студентів основної та контрольної груп, за даними опитувальника SCL-90 (в балах)

Симптоматична категорія	Основна група					Контрольна група				
	M±m	Me	min-max	Q25-Q75	p	M±m	Me	min-max	Q25-Q75	
SOM	0,50±0,06	0,33	0-3,08	0,08-0,58	0,0066	0,28±0,05	0,17	0-2,42	0-0,42	
O-C	0,78±0,06	0,60	0-3,10	0,20-1,10	0,0010	0,43±0,06	0,25	0-2,50	0,1-0,70	
INT	0,78±0,07	0,44	0-2,89	0,22-1,11	0,0002	0,36±0,05	0,22	0-2,33	0,11-0,44	
DEP	0,63±0,06	0,38	0-3,00	0,15-1,00	0,0004	0,30±0,05	0,23	0-1,92	0,08-0,38	
ANX	0,49±0,05	0,20	0-3,10	0,10-0,70	0,0001	0,21±0,05	0,10	0-1,80	0-0,20	
HOS	0,54±0,05	0,33	0-2,67	0,17-0,83	0,0007	0,26±0,04	0,17	0-1,33	0-0,38	
PHOB	0,28±0,04	0,00	0-2,43	0-0,43	0,0008	0,09±0,03	0,00	0-1,29	0-0,00	
PAR	0,48±0,06	0,17	0-2,67	0-0,50	0,0130	0,19±0,03	0,17	0-1,00	0-0,33	
PSY	0,20±0,03	0,10	0-1,20	0-0,20	0,0004	0,07±0,02	0,00	0-0,90	0-0,10	
ADD	0,13±0,02	0,06	0-0,88	0-0,18	0,0066	0,06±0,01	0,03	0-0,35	0-0,12	
GSI	0,05±0,005	0,04	0-0,24	0,01-0,08	0,0001	0,02±0,004	0,02	0-0,16	0,01-0,04	
PDSI	26,81±1,76	22,00	0-81,00	9,0-40,00	0,0005	17,22±2,2	10,50	0-81,00	6,75-22,00	
PSI	0,15±0,01	0,14	0-0,30	0,12-0,20	0,001	0,12±0,01	0,12	0-0,25	0,11-0,14	

SOM (Somatization) — субшкала соматизації, O-C (Obsessive-Compulsive) — субшкала obsесивно-компульсивності, INT (Interpersonal Sensitivity) — субшкала міжособистісної чутливості, DEP (Depression) — субшкала депресії, ANX (Anxiety) — субшкала тривоги, HOS (Hostility) — субшкала ворожості, PHOB (Fobic Anxiety) — субшкала фобічної тривоги, PAR (Paranoid Ideation) — субшкала параноїдальних тенденцій, PSY (Psychoticism) — субшкала психотизму, ADD (Additional Items) — додаткові питання, GSI — загальний індекс, PDSI — індекс поточного симптоматичного дистресу, PSI — загальне число позитивних відповідей.

Таблиця 2 Психологічний профіль студента Д., отриманий у результаті базової оцінки показників при проведенні психометричного обстеження

Психометричні показники	• Опитувальник вираженості психопатологічної симптоматики (Symptom CheckList-90-Revised, L.R. Derogatis, адаптація Н.В. Тарабріної, 2001): субшкала соматизації (SOM) — 3,7, субшкала обсессивно-компульсивності (О-С) — 2,9, субшкала міжособистісної сенситивності (INT) — 2,9, субшкала депресії (DEP) — 2,8, субшкала тривоги (ANX) — 3,5, субшкала ворожості (HOS) — 3,2, субшкала фобічної тривоги (PHOB) — 2,6, субшкала параноїдальних тенденцій (PAR) — 2,7, субшкала психотизму (PSY) — 2,5 бала.
	• Шкала астенічного стану (Л.Д. Малкова, за адаптацією Т.Г. Чортова на основі MMPI): 80 балів.
	• Оцінка якості життя: «фізичне благополуччя» — 7, «емоційне благополуччя» — 5, «самообслуговування» й «незалежність дій» — 4, «працездатність» — 8, «міжособова взаємодія» — 6, «соціоемоційна підтримка» — 4, «громадська і службова підтримка» — 8, «особова реалізація» — 7, «духовна реалізація» — 8, «загальне сприйняття життя» — 7 балів.
	• Інтегративний тест тривожності (А.П. Бізюк та співавтори, 2005) для особистісної тривожності: «емоційний дискомфорт» — 9, «астенічний компонент тривожності» — 8, «фобічний компонент» — 9, «тривожна оцінка перспективи» — 9, «соціальні реакції захисту» — 9, «загальний показник» — 9 балів; для ситуаційної тривожності — 6, 8, 9, 9 та 9 балів відповідно.
	• Опитувальник опанування стресу COPE (C.S. Carver et al., 1989, адаптація О.І. Расказовой та співавторів, 2013): «позитивне переформулювання і особистісний ріст» — 11, «мисленнєвий відхід від проблеми» — 9, «концентрація на емоціях і їх активне вираження» — 13, «використання інструментальної соціальної підтримки» — 15, «активне подолання» — 13, «заперечення» — 12, «звернення до релігії» — 10, «гумор» — 8, «поведінковий відхід від проблеми» — 12, «стримування» — 12, «використання емоційної соціальної підтримки» — 16, «використання заспокійливих засобів» — 8, «сприйняття» — 11, «придушення/пригнічення конкуруючої діяльності» — 14, «планування» — 15 балів.
• Шкала психологічного благополуччя (К. Ріфф, 1989, адаптація Т.Д. Шевеленкової, П.П. Фесенко, 2005): «позитивні стосунки з іншими» — 43, «автономія» — 42, «управління оточенням» — 60, «особистісне зростання» — 51, «ціль у житті» — 49, «самоприйняття» — 46, «баланс афекту» — 121, «осмисленість життя» — 89, «людина як відкрита система» — 61, «індекс психологічного благополуччя» — 291 бал.	

Родом із середніх соціально-економічних міських шарів. Мали місце проблеми адаптації, пов'язані зі зростанням стресу на тлі вимушеної зміни місця проживання у зв'язку з військовими діями на Сході України. Раніше проживав у м. Мирноград Донецької обл. Наразі проживає в житлі в найм у м. Дніпро.

Часто тривожиться, дратується, думає, що життя не виправдало його очікувань. Розповідає про минулі стосунки, які були припинені через зміну місця проживання. Через деякий час так і не зміг пристосуватися до способу життя і нового оточення. Намагався впоратися з труднощами, застосовував безрецептурні заспокійливі засоби, але стрес посилювався. З точки зору терапії, позитивним прогностичним чинником був рівень мотивації пацієнта до зміни життя. Негативним чинником виступали погані навички подолання.

Обстежений на початку 2020 та 2021 р. у зв'язку з незадовolenням психічним самопочуттям і зниженням якості життя.

**Попередній діагноз:** «Розлад адаптації з тривалою депресивною реакцією». Терапія, що ставить короткострокові і довгострокові цілі, з комплексним підходом, що використовує методи когнітивної поведінкової терапії та інтерперсональної психотерапії.

**Оформлення.** В одичному випадку використовували експериментальне оформлення з попередньою і подальшою оцінкою змін у відповідь на втручання.

**Процедура.** Попередню оцінку проводили після вивчення симптомів, анамнезу, клінічних спостережень і психометричного обстеження (табл. 2).

На основі діагностики розроблений інтеграційний підхід до вирішення проблем і поліпшення якості життя. Після завершення програми послідувала пост-оцінка.

#### Терапевтичні методи

**Психоосвіта.** Специфічний розлад представлявся клінічним експертом пацієнтові та/або його сім'ї з тим, щоб вони могли отримати необхідні знання і навички і покращувати довгострокове управління проблемами, пов'язаними з хворобою і психо-соціальною адаптацією.

**Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія.** Програма складалася в середньому з 45-хвилинних сеансів, що спочатку проводили 2 рази на тиждень, а потім 1 раз на тиждень впродовж 2 міс, та фармакотерапії. Усього проведено 12 сеансів в амбулаторному режимі. Застосовані техніки коупінгу, стабілізації, емоційної регуляції, когнітивне опрацювання, робота з коморбідними розладами та проблемами, повернення до життя, відновлення.

**Фармакотерапія.** Застосування мебікару з урахуванням наявності анксіолітичного, антифобічного, антидепресивного ефекту, ноотропної активності в середніх дозах (разова — 0,6–0,9 г, добова — 1,8–2,4 г).

**Пост-оцінка:** вираженість психопатологічної симптоматики SOM — 0,9; О-С — 1,1; INT — 1,3; DEP — 2,0; ANX — 0,9; HOS — 0,5; PHOB — 0,1; PAR — 0,8; PSY — 0,7. Вираженість астенічних

проявів — 48. Загальний показник особистісної тривожності становив 6, ситуаційної — 7.

**Результат.** Після завершення інтеграційного втручання результати показали помітне поліпшення всіх показників, незначний рівень стресу, депресії і тривоги і поліпшення самопочуття.

## Висновки

Результати 36-місячного катamnестичного дослідження свідчать про доволі високу ефективність запропонованої системи корекції порушень адаптації у студентів групи високого ризику в процесі навчальної діяльності. Отримані дані можуть бути використані для впровадження ефективної системи комплексної корекції проявів психосоціальної дезадаптації та реабілітаційної роботи.

## Список використаної літератури

1. Маркова М.В., Козира П.В. (2015) Постстресові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми. Мед. психол., 1(37): 8–13.
2. Синайко В.М. (2002) Основні напрямки та клінічні особливості дезадаптації студентів ВУЗу. Експеримент. клін. мед., 1: 116–118.
3. Лісовий В.М., Капусник В.А., Марковський В.Д., Кожина Г.М. (2011) Порушення адаптації студентів першого курсу до навчальної діяльності у Вищому навчальному закладі. Нові напрямки впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих медичних і фармацевтичному навчальних закладах України II–IV рівнів акредитації: матеріали Всеукраїнської наукової навчально-методичної конференції, Медична освіта, 2: 78–79. DOI:10.11603/me.v0i2.877.
4. Кожина А.М., Маркова М.В. (2017) Адаптація студентів першого курсу до навчальної діяльності — пріоритетне завдання вищого навчального закладу. Междунар. психiatr. психотер. психоаналит. журн., 2(28): 28–34.
5. Кюссва О.В. (2016) Психопатологическая характеристика эмоциональной сферы у студентов младших курсов. Укр. вісн. психоневрол., 1(86): 60–63.
6. Марков А.Р. (2016) Інтерперсонально-комунікативна складова в генезі дезадаптивних станів у цивільного населення в умовах інформаційно-психологічної війни. Мед. психол., 11(4): 17–25.

## Complex correction of stress-related disorders in students of higher education with a history of traumatic events

A.I. Sharun

Dnipro state medical university, Dnipro, Ukraine

**Abstract.** In order to implement medical-organizational and medical-diagnostic approaches aimed at improving the health of higher education recipients in Ukraine, 249 students of Dnipro state medical university and Dnipro basic medical college were examined with signs of adaptation disorders and without them. The main group consisted of 159 respondents with a history of traumatic events, including child-

dren of participants in the anti-terrorist operation and internally displaced persons. The picture of adaptation disorders was a constellation of symptoms that meet the criteria of affective, neurotic, stress and somatoform disorders. The use of treatment and prevention tactics based on the principles of personalized medicine, using traditional and non-traditional methods allows to activate the natural mechanisms of adaptation and increase stress resistance. The analysis of the obtained data revealed that the specific and most frequent manifestation of neurotic disorders in students who have experienced psycho-emotional stress are situation-related reactions of mental

maladaptation. After the completion of the integration intervention, the results showed a marked improvement in all indicators, namely a slight level of stress, depression and anxiety, improved well-being. The results of a 36-month follow-up study indicate the high efficiency of the proposed system for the correction of adaptation disorders in high-risk students in the educational process. The obtained data can be used to implement an effective system of comprehensive correction of psychosocial maladaptation and rehabilitation work.

**Key words:** adaptation disorders, stress, students, medical and psychological support, psychoeducation, psychotherapy, treatment.

---

**Інформація про автора:**

Шарун Анастасія Ігорівна — Дніпровський державний медичний університет, аспірант кафедри психіатрії, наркології і медичної психології, Дніпро, Україна. ORCID ID: 0000-0002-0567-8799

**Адреса для кореспонденції:**

Шарун Анастасія Ігорівна  
49044, Дніпро, вул. В. Вернадського, 9  
E-mail: drsharunai@gmail.com

**Information about the author:**

Sharun Anastasiia I. — Dnipro State Medical University, postgraduate at the department of psychiatry, narcology and medical psychology, Dnipro, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-0567-8799

**Address for correspondence:**

Anastasiia Sharun  
49044, Dnipro, V. Vernadsky st., 9  
E-mail: drsharunai@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 14.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 27.01.2022

# Стан нюхової функції та її вплив на якість життя пацієнтів залежно від порушення прохідності носових ходів

В.О. Шкорботун, М.О. Овсієнко

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Анотація.** Важливою складовою дослідження якості носового дихання є визначення не лише кількісних показників проходження повітря через ніс, а й суб'єктивні відчуття задоволеності таким диханням. Відомі випадки порушення якості життя пацієнтів за рахунок синоназальних симптомів при вільному носовому диханні й опорі повітря в носових ходах в межах норми. **Мета:** з'ясувати вплив нюхової рецепції на задоволеність пацієнтів якістю життя і дихальної функції носа залежно від порушення прохідності носових ходів. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 75 пацієнтів, що звернулися зі скаргами на порушення дихання носом та/або були незадоволені якістю носового дихання. В усіх обстежених проведено дослідження якості життя за опитувальником SNOT=22, виконані комп'ютерна риноманометрія та ольфактометрія за тестами «Sniffin' Sticks». **Висновок.** Однією з причин незадоволеності якістю носового дихання пацієнтів при нормальних показниках загального опорі проходження повітря ( $R_{150(sar)} < 0,25$  Па/см<sup>3</sup>/с) може бути дисфункція нюхового рецептора (гіпосмія та аносмія), яка виявляється порушенням не лише розпізнавання запахів та гостроти сприйняття, а й формування суб'єктивного відчуття у хворого задоволеності дихання носом і якістю життя.

**Ключові слова:** носове дихання, нюхова функція, дизосмія, риноманометрія, SNOT-22.

## Вступ

З розвитком сучасної медицини все більшого значення набувають дослідження якості життя пацієнтів, що базуються не лише на об'єктивних кількісних показниках, а й на суб'єктивних відчуттях. Оцінка якості життя та задоволення пацієнтів різними видами лікування дозволяє отримати більше інформації про лікувально-діагностичний процес і сприяє пошуку нових можливостей щодо підвищення ефективності лікувальних технологій [1].

Носове дихання — унікальний і складний фізіологічний процес, при якому реалізується одразу декілька функцій. При вдиханні певного об'єму повітря через ніс вмикаються механізми його очищення, зігрівання, зволоження та інші адаптивні реакції організму. Важливою складовою серед них є нюхова рецепція запахів з тригерною системою регулювання виділення слизу та інших функцій слизової оболонки порожнини носа.

Найбільш популярні тести для визначення якості життя пацієнтів із синоназальними захворюваннями — це шкала ефективності септопластики при закладеності носа (Nasal obstructive symptom evaluation — NOSE) [2], тест на синоназальні наслідки (Sinonasal outcomes test — SNOT)-20 [3] та SNOT-22 [4], що включає додатково запитання з вивчення закладеності носа та відчуття смаку і сприйняття запахів.

Для оцінки дихальної функції носа в сучасних умовах використовують різні методики риноманометрії, основними показниками якої є визначення опорі та об'єму проходження повітря через носові ходи. Риноманометрія з комп'ютерною обробкою даних дозволяє визначити й інші критерії, зокрема розрахунок загального опорі за результатами окремо визначеного тиску в обох половинах носа, тиск на різних рівнях проходження повітря через носові ходи, встановити межу переходу ламінарного потоку повітря в турбулентний, що є надзвичайно важливим для визначення кондуктивної патології нюхового рецептора [5].

Для вивчення нюхової функції існують різні методи її дослідження, від опитувальників з вивчення порушення нюху (Questionnaire of olfactory disorders — QOD) [6] до складних об'єктивних тестів [7, 8]. Одним із сучасних методів ольфактометрії є набір психофізичних тестів «Sniffin' Sticks» («Burghardt», Німеччина) [9] в різних модифікаціях, за допомогою яких визначається поріг сприйняття та розпізнавання запахів. Цей інструмент оцінки нюхової функції пройшов валідацію в багатьох європейських країнах і рекомендується Європейським консенсусом (position paper) для клінічного дослідження ольфакторної дисфункції [10].

При аналізі літератури з вивчення окремо дихальної та окремо нюхової функції носа виявлено значну кількість публікацій [11–16], але інформації про вплив нюхової рецепції на якість

життя і рівень задоволеності пацієнтів носовим диханням при різних показниках дихальної функції носа ми не знайшли.

**Мета дослідження:** з'ясувати вплив нюхової рецепції на задоволеність пацієнтів якістю життя і дихальною функцією носа залежно від порушення прохідності носових ходів.

## Об'єкт і методи дослідження

На базі отоларингологічного відділення КНП «Київська міська клінічна лікарня № 9» (клінічна база кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика) обстежено 75 пацієнтів, що звернулися зі скаргами на порушення носового дихання та/або були незадоволені якістю носового дихання. Вік пацієнтів — 15–51 рік ( $32,9 \pm 7,4$  року), з яких 37 (49,3%) жінок та 38 (50,7%) чоловіків.

З метою виключення перцептивного порушення нюхової функції чи наслідків синоназальних алергологічних проявів в усіх обстежуваних оцінювали алергологічний та неврологічний статус. Для зменшення вираженості впливу запальних процесів у слизовій оболонці всі учасники дослідження пройшли 4-тижневий курс лікування інтраназальними кортикостероїдами (мометазону фураат). Крім того, критеріями виключення були пухлини порожнини носа та приносних синусів.

Окрім вивчення анамнестичних даних та загального оториноларингологічного обстеження, всім пацієнтам проведено опитування щодо якості життя при порушенні носового дихання та сприйняття запахів за опитувальником SNOT-22, риноманометрію та ольфактометрію.

Опитування щодо якості носового дихання здійснювали за опитувальником SNOT-22 у валідованій україномовній версії [17]. Отримані результати оцінювали за кількістю набраних балів при анкетуванні: норма — <8, легкий ступінь — 8–20, середній — 21–50 і тяжкий — >50 балів [18, 19].

Оцінку дихальної функції здійснювали за методикою передньої активної ринометрії (ПАРМ) з використанням риноманометра «OPTIMUS», Україна (свідоцтво державної реєстрації № 14777/2015). При цьому визначали опір при проходженні повітря окремо через кожну половину носа на тиску  $R_{150}$  (Па/см<sup>3</sup>/с) з розрахунком загального опорі  $R_{150(sar)}$ . Загальний опір повітря при тиску 150 Па <0,25 Па/см<sup>3</sup>/с прийнятий за норму, підвищення загального опорі  $\geq 0,25$  розцінювали як порушення носового дихання [20, 21].

Ольфактометрію проводили із застосуванням набору психофізичних тестів «Sniffin' Sticks» («Burghardt», Німеччина) для визначення порогу нюху та розпізнавання запахів. Набір включає багаторазово

ві маркери з різними запахами. Дослідження виконували для обох половин носа разом. Розпізнавання запахів визначали за допомогою альтернативних візуальних сигналів примусового вибору й оцінювали в балах: нормосмія — 12–11, гіпосмія — 10–7, аносмія — <7 балів [22].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням точного критерію Фішера та Манна — Уїтні [23].

## Результати та їх обговорення

За результатами тестування пацієнтів за опитувальником SNOT-22 здійснено їх розподіл та ранжування відповідно до ступеня погіршення якості життя (табл. 1).

Дані, наведені у табл. 1, свідчать, що у 56,0% хворих за результатами анкетування встановлено легкий ступінь порушення якості життя, у 23 (30,7%) — середній, у 10 (13,3%) — тяжкий.

Дані щодо віку та статі обстежених пацієнтів представлені у табл. 2.

Згідно з даними табл. 2 середній вік пацієнтів становив  $32,9 \pm 7,4$  року і за групами суттєво не відрізнявся. Щодо розподілу за статтю: жінок 37 (49,3%), чоловіків — 38 (50,7%). Зазначимо, що в групі пацієнтів з легким ступенем порушення якості життя чоловіків виявилось більше, ніж жінок, — 25 (59,5%) та 17 (40,5%) відповідно.

Показники дихальної функції носа залежно від ступеня порушення якості життя представлені в табл. 3.

**Таблиця 1** Розподіл пацієнтів на групи за результатами анкетування за SNOT-22

Група	Ступінь порушення якості життя за SNOT-22			Всього
	Легкий (8–20 балів)	Середній (21–50 балів)	Тяжкий (>50 балів)	
	1-ша	2-га	3-тя	
n (%)	42 (56,0)	23 (30,7)	10 (13,3)	75 (100)

**Таблиця 2** Розподіл пацієнтів за віком та статтю залежно від ступеня порушення якості життя

Група	Вік		Стать	
	M±m	Жінки, n (%)	Чоловіки, n (%)	
1-ша (n=42)	33,02±7,75	17 (40,5)	25 (59,5)	
2-га (n=23)	33,73±7,99	14 (60,9)	9 (39,1)	
3-тя (n=10)	31,00±3,82	6 (60,0)	4 (40,0)	
Всього (n=75)	32,90±7,40	37 (49,3)	38 (50,7)	

**Таблиця 3** Результати дослідження загального опору повітряному потоку залежно від ступеня порушення якості життя пацієнтів

Група	Загальний опір повітряному потоку, за даними ПАРМ $R_{150}$ (Па/см <sup>3</sup> /с)	
	<0,25	≥0,25
	n (%)	n (%)
1-ша (n=42)	42 (100,0)	–
2-га (n=23)	2 (8,7)	21 (91,3)
3-тя (n=10)	–	10 (100,0)
Всього (n=75)	44 (58,7)	31 (41,3)

**Таблиця 4** Дані ольфактометричного обстеження хворих залежно від порушення якості життя за SNOT-22

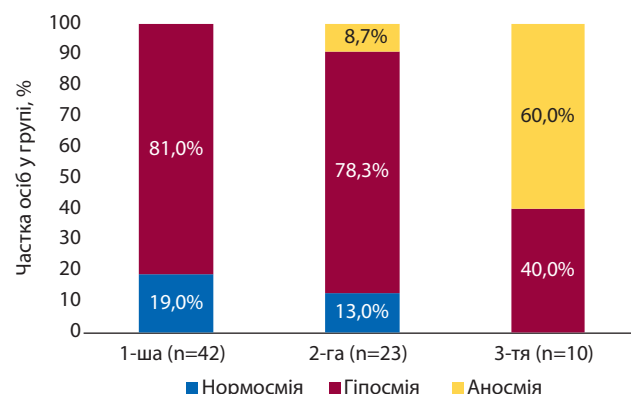
Групи пацієнтів	Показники ольфактометрії за «Sniffin' Sticks» (у балах)						Середня кількість балів
	Нормосмія (11–12)		Гіпосмія (7–10)		Аносмія (<7)		
	n (%)	M±m	n (%)	M±m	n (%)	M±m	
1-ша (n=42)	8 (19)	11,25±0,46	34 (81)*	8,29±1,0	–*	–	8,85±1,5*
2-га (n=23)	3 (13)	11,66±0,57	18 (78,3)**	8,61±0,84	2 (8,7)**	5,5±0,7	8,73±1,65**
3-тя (n=10)	–	–	4(40)*,**	7,5±0,57	6 (60)*,**	5,66±0,51	6,4±1,07*,**
Всього (n=75)	11 (14,7)	11,36±0,5	56 (74,6)	8,34±0,97	8 (10,7)	5,62±0,51	8,49±1,7

\* $p_{1-3} < 0,05$ ; \*\* $p_{2-3} < 0,05$ .

Дані табл. 3 свідчать, що у 44 (58,7%) осіб опір при проходженні повітря через ніс становив  $R_{150(\text{ар.})} < 0,25$  Па/см<sup>3</sup>/с, а у 31 обстеженого виявлено порушення прохідності носових ходів з  $R_{150(\text{ар.})} \geq 0,25$  Па/см<sup>3</sup>/с. Певний взаємозв'язок між цими показниками прослідковується, але залишається незрозумілим факт, чому пацієнти із загальним опором повітря в носових ходах при ПАРМ  $R_{150} < 0,25$  Па/см<sup>3</sup>/с, що свідчить про досить вільне носове дихання, скаржаться на порушення якості життя внаслідок незадоволеності носовим диханням. Виникає таке припущення: можливо, задоволеність якістю носового дихання залежить не лише від вільного дихання через ніс, а й від порушення інших функцій носа, зокрема нюхової рецепції. Ольфакторна дисфункція може бути однією зі складових формування відчуття задоволеності носовим диханням.

Результати ольфактометрії у хворих залежно від ступеня порушення якості життя пацієнтів за опитувальником SNOT-22 представлені в табл. 4 та у вигляді діаграми на рисунку.

**Рисунок** Розподіл пацієнтів з різними варіантами сприйняття запахів залежно від якості життя згідно з опитуванням SNOT-22



Дані, наведені у табл. 4, свідчать, що з 75 обстежених лише у 11 (14,7%) встановлена нормосмія, у інших 64 (85,3%) виявлена дизосмія різного ступеня, серед них у 56 (74,6%) — гіпосмія з середньою кількістю балів за «Sniffin' Sticks» —  $8,34 \pm 0,97$  та у 8 (10,7%) — аносмія ( $5,62 \pm 0,51$ ). Звертає на себе увагу той факт, що у більшості пацієнтів з легким ступенем порушення якості життя — 34 (81%) — встановлена гіпосмія ( $8,29 \pm 1,0$  балів). Аналізуючи дані за середнім балом при ольфактометрії по групах залежно від ступня порушення якості життя, виявлено достовірно гірші показники сприймання запахів у осіб із суттєвим порушенням якості життя за результатами опитування SNOT-22 (3-тя група) в порівнянні з іншими групами опитуваних.

Дані щодо впливу дихальної функції носа за показником загального опору повітряному потоку при ПАРМ на нюхову рецепцію представлені в табл. 5.

Як зазначено у табл. 5, у пацієнтів із підвищеним опором проходження повітря через ніс ( $R_{150} \geq 0,25$  Па/см<sup>3</sup>/с) у 90,3% випадків виявлено порушення нюхової функції і лише у 3 (9,7%) обстежених встановлена нормосмія. При цьому в групі пацієнтів з  $R_{150} < 0,25$  Па/см<sup>3</sup>/с гіпосмія зареєстрована у 81,8% обстежених, а у інших 18,2% — нормосмія. Слід відмітити, що частка осіб з аносмією суттєво вища у групі з підвищеним опором проходження повітря через ніс ( $p < 0,05$ ).

Аналізуючи показники якості життя пацієнтів за SNOT-22 залежно від показників загального опору повітря в носових ходах

Таблиця 5 Результати ольфактометрії залежно від опору проходженню повітря через ніс

Показник загального опору проходження повітря через ніс в Па/см <sup>3</sup> /с	Ольфактометрія за тестуванням «Sniffin' Sticks»		
	Нормосмія n (%)	Гіпосмія n (%)	Аносмія n (%)
R <sub>150</sub> <0,25 (n=44)	8 (18,2)	36 (81,8)	0 (0,0)*
R <sub>150</sub> ≥0,25 (n=31)	3 (9,7)	20 (64,5)	8 (25,8)*
Всього (n=75)	11 (14,6)	54 (74,7)	8 (10,7)

\*p&lt;0,05.

(ПАРМ (R<sub>150 (пар)}}) та показників ольфактометрії, можна зробити висновок, що пацієнти не завжди задоволені носовим диханням при вільному проходженні повітря через ніс (R<sub>150</sub><0,25 Па/см<sup>3</sup>/с).</sub>

## Висновки

1. Із 75 пацієнтів, які скаржилися на незадовільну якість носового дихання, у 58,7% опір повітря в носових ходах становив <0,25 Па/см<sup>3</sup>/с, що вказує на їх достатню прохідність.

2. За даними ольфактометрії, із 44 пацієнтів зі скаргами на незадовільну якість носового дихання при загальному опорі повітря в носових ходах R<sub>150 (пар)}}<0,25 Па/см<sup>3</sup>/с у 34 (81,8%) виявлена дизосмія різного ступеня.</sub>

3. Однією з причин незадоволеності якістю носового дихання пацієнтів при нормальних показниках загального опору (R<sub>150 (пар)}}<0,25 Па/см<sup>3</sup>/с) може бути дисфункція нюхового рецептора (гіпосмія та аносмія), яка проявляється не лише порушенням розпізнавання запахів та гостроти сприйняття, а й порушенням формування суб'єктивного відчуття у хворого задоволеності дихання носом і якістю життя.</sub>

## Список використаної літератури

- Rimmer J., Hellings P., Lund V. et al. (2019) European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinol. j.*, 57(S28): 1–41.
- Stewart M., Witsell D., Smith T. et al. (2004) Development and Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) Scale. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 130(2): 157–163.
- Piccirillo J., Merritt M., Richards M. (2002) Psychometric and Clinimetric Validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (Snot-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 126(1): 41–47.
- Hopkins C., Gillett S., Slack R. et al. (2009) Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin. Otolaryngol.*, 34(5): 447–454.
- Gelardi M., Piccinini K., Quaranta N. et al. (2019) Olfactory dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps is associated with clinical-cytological grading severity. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, 39(5): 329–335.
- Frasnelli J., Hummel T. (2004) Olfactory dysfunction and daily life. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.*, 262(3): 231–235.
- Mozzanica F., Preti A., Gera R. et al. (2019) Quality of life impairment and its assessment in patients with olfactory dysfunction. *Otorinolaryngol.*, 69(3).
- Morley A., Sharp H. (2006) A review of sinonasal outcome scoring systems — which is best? *Clin Otolaryngol.*, 31(2): 103–109.
- Hummel T., Sekinger B., Wolf S. et al. (1997) «Sniffin' Sticks»: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chemical Senses*, 22(1): 39–52.
- Hummel T., Whitcroft K., Andrews P. et al. (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol. J.*, 54(26): 1–30.
- Magliulo G., De Vincentis M., Iannella G. et al. (2018) Olfactory evaluation in obstructive sleep apnoea patients. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.*, 38(4): 338–345.

## Відомості про авторів:

Шкорботун Володимир Олексійович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шуплика, Київ, Україна.

Овсієнко Максим Олександрович — аспірант кафедри оториноларингології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шуплика, лікар-оториноларинголог КНП «Київська міська клінічна лікарня №9».

## Адреса для кореспонденції:

Шкорботун Володимир Олексійович  
04112, Київ, вул. Дорогожичська, 9  
E-mail: shent@ukr.net

- Damm M. (2002) Intranasal Volume and Olfactory Function. *Chemical Senses*, 27(9): 831–839.
- Zhao K., Jiang J., Pribitkin E. et al. (2014) Conductive olfactory losses in chronic rhinosinusitis? A computational fluid dynamics study of 29 patients. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 4(4): 298–308.
- Avrunin O., Nosova Y., Zlepko S. et al. (2019) Assessment of the diagnostic value of the method of computer olfactometry. *Informatyka, Automatyka, Pomiary w Gospodarce i Ochronie Środowiska*, 9(3): 18–21.
- Oka S., Kawanabe H., Yamanobe S. et al. (2020) Relationship between olfaction and maxillofacial morphology in children with malocclusion. *Clin. Experiment. Dent. Res.*, 7(1): 33–39.
- Olshewska E., Sieskiewicz A., Kasacka I., Rogowski M., Zukowska M., Soroczyńska J. et al. Cytology of nasal mucosa, olfactometry and rhinomanometry in patients after CO2 laser mucotomy in inferior turbinate hypertrophy. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 2010; 48(2).
- Шкорботун В.О., Шкорботун Я.В. (2020) Оцінка якості життя пацієнтів з кістами верхньощелепних синусів після ендоскопічної синусотомії в залежності від хірургічного доступу. *Оториноларингологія*, 4(3).
- Fokkens W., Lund V., Hopkins C. et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology J.*, 58(Suppl. S29): 1–464.
- Toma S., Hopkins C. (2016) Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology J.*, 54(2): 129–133.
- Karlsson A., Persson M., Mjörnheim A. et al. (2020) Total nasal airway resistance while sitting predicts airway collapse when lying down. *J. Laryngol. Otol.*, 134(10): 917–924.
- Moore M., Eccles R. (2012) Normal nasal patency: problems in obtaining standard reference values for the surgeon. *J. Laryngol. Otol.*, 126(6): 563–569.
- Hinz A., Luck T., Riedel-Heller S. et al. (2018) Olfactory dysfunction: properties of the Sniffin' Sticks Screening 12 test and associations with quality of life. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.*, 276(2): 389–395.
- Mann H., Whitney D. (1947) On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann. Mathem. Stat.*, 18(1): 50–60.

## The condition of olfactory function and its impact on the quality of life in patients depending on the disorder of the nasal passages' patency

V.O. Shkorbotun, M.O. Ovsienko

Shupyk national healthcare university of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** An important part in researching of the quality of nasal breathing is determination not only of the quantitative indicators of the air passage through the nose, but also the subjective feelings of satisfaction with nasal breathing. There are cases of impaired quality of life of patients due to sinonasal symptoms with free nasal breathing and air resistance in the nasal passages within normal limits. **Objective:** to discover the influence of olfactory reception on patients' satisfaction with the quality of life and respiratory function of the nose, depending on the disorder of the nasal passages' patency. **Materials and methods.** 75 patients who suffered of nasal breathing disorders and/or were dissatisfied with the quality of nasal breathing were examined. All patients were surveyed on the quality of life according to the questionnaire SNOT=22, underwent computer rhinomanometry, and olfactometry using Sniffin' Sticks tests. **Conclusion.** One of the reasons for dissatisfaction with the quality of nasal breathing of patients with normal indicators of total air resistance (R<sub>150 (tot.)}<0.25 Pa/cm<sup>3</sup>/s) may be olfactory receptor dysfunction (hyposmia and anosmia), which is manifested not only by impaired odor recognition and the sharpness of perception, but also a disorder of the formation of patient's subjective feelings, but also a disorder of the formation of patient's subjective feelings of nasal breathing satisfaction and quality of life.</sub>

**Key words:** nasal breathing, olfactory function, dysosmia, rhinomanometry, SNOT-22.

## Information about the authors:

Shkorbotun Volodymyr O. — PhD in Medicine, Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology of the Shupyk national healthcare university of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Ovsienko Maxim O. — PhD student of Department of Otorhinolaryngology of the Shupyk national healthcare university of Ukraine, otolaryngologist of Kyiv clinical hospital №9, Kyiv, Ukraine.

## Address for correspondence:

Volodymyr Shkorbotun  
04112, Kyiv, Dorogozhytska Str., 9  
E-mail: shent@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 15.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 28.11.2022

# Особливості нейропсихологічних показників у пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та ремісії

О.В. Демидас

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Анотація. Мета:** дослідження особливостей нейропсихологічних показників у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки в стадії загострення та в стадії ремісії. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено комплексне нейропсихологічне обстеження 84 пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки (ВДК) в стадії загострення, з них повторно 84 в стадії ремісії захворювання. Вік обстежуваних осіб становив 25–60 років. Середній вік пацієнтів —  $39,90 \pm 1,29$  року. Усі обстежені поділені на дві групи за ознакою наявності загострення чи ремісії виразкової хвороби. У контрольну групу включили 30 практично здорових осіб без соматичної патології. Для дослідження нейропсихологічних характеристик пацієнтам проведені нейропсихологічне тестування, яке передбачало визначення рівнів конституційної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера — Ханіна, рівня депресії за шкалою Бека, оцінка самопочуття, активності та настрою за допомогою опитувальника САН, оцінка когнітивних порушень за допомогою шкали MMSE, оцінка швидкості переключення уваги та динаміки працездатності за допомогою таблиць Шульте. **Результати.** Досліджено, що рівень особистісної тривожності має тісний кореляційний зв'язок із тривалістю виразкової хвороби ( $r=0,86$ ). Виявлені ознаки депресивних розладів різного ступеня вираження за шкалою Бека у 79 (76,6%) пацієнтів у стадії загострення ВДК та у 31 (36,9%) в ремісії ВДК. При оцінці функціонального стану за допомогою опитувальника САН у хворих з ВДК встановлено статистично достовірне зниження показників самопочуття, активності та настрою у період загострення ВДК ( $p<0,05$ ). Також виявлений кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем особистісної тривожності та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ( $r=0,53$ ). Встановлена кореляція між рівнем депресії та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ( $r=0,49$ ). **Висновки.** Проаналізувавши дані нейропсихологічного тестування, встановлено, що для пацієнтів з ВДК є характерними прояви дисфункції нервової системи, зокрема тривожність, депресивні розлади, зниження самопочуття та когнітивні порушення.

**Ключові слова:** виразка дванадцятипалої кишки, нейропсихологічні особливості, депресія, тривожність, самопочуття.

## Вступ

Проблема психосоматичної патології в останні роки стала однією з найважливіших у сучасній клінічній медицині [1, 2]. Психосоматичні захворювання надзвичайно поширені, особливо у високорозвинених країнах, причому у зв'язку з прогресуючою стресогенністю суспільства зберігається стійка тенденція до їх зростання [3]. У 54–100% пацієнтів із виразкою дванадцятипалої кишки (ВДК) виявляють порушення у психічній сфері, у 50–60% — соматичні неврози та депресію [5]. Відіграючи роль пускового механізму, психоемоційний фактор створює умови для формування стійких функціональних, метаболічних, а потім і структурних змін — виразки в гастродуоденальній ділянці, знижуючи резистентність слизового бар'єра [5, 6]. У цьому процесі вирішальну роль відіграють емоції, що детермінують усю діяльність організму, забезпечуючи майже миттєву інтеграцію всіх його функцій [6, 7]. Часто саме психологічний дистрес, що є неспецифічним тригером, а не виразка сама по собі, змушує пацієнта звернутися до лікаря [8]. Наявність межових психічних розладів у пацієнтів із ВДК негативно впливає на перебіг захворювання і є однією з причин зниження працездатності [9]. Тому терапія виключно гастроентерологічних симптомів не завжди є результативною, оскільки не усуває емоційні та вегетативні порушення, що є ланками патогенезу [10, 11]. Враховуючи значення, аналіз результатів дослідження нейропсихологічних характеристик у пацієнтів із ВДК у стадії загострення та ремісії є актуальним як для удосконалення діагностики, так і оптимізації підходів у терапевтичній практиці.

Мета: дослідження особливостей нейропсихологічних показників у пацієнтів із ВДК в стадії загострення та ремісії.

## Об'єкт і методи дослідження

Проведено комплексне обстеження 84 пацієнтів із ВДК у стадії загострення та 84 — повторно в стадії ремісії захворювання. Пацієнти проходили обстеження та лікування у відділенні гастроентерології та центрі шлунково-кишкових кровотеч Київської міської клінічної лікарні № 12, яка є клінічною базою

кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Вік обстежуваних становив 25–60 років, середній вік —  $39,90 \pm 1,29$  року. Чоловіків — 61 (72,6%), жінок — 23 (27,4%).

Усі обстежені поділені на дві групи за ознакою наявності загострення (1-ша група) чи ремісії ВДК (2-га група). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб без соматичної патології.

Всім пацієнтам проведено комплексне нейропсихологічне обстеження. Оцінку вираженості тривожності проводили за шкалою Спілбергера — Ханіна з дослідженням реактивної та особистісної тривожності. Для інтерпретації результатів використовували такі орієнтовні оцінки: 0–30 балів — низький, 31–45 — помірний, >45 балів — високий рівень тривожності.

Для визначення рівня депресії використовували шкалу депресії Бека. Для інтерпретації результатів оцінювали кількість виявлених балів: 0–9 — відсутність депресивних симптомів, 10–15 — легка, 16–19 — помірна, 20–29 — виражена, 30–63 — тяжка депресія.

Для оцінки самопочуття, активності та настрою використовували методику САН. Середній бал шкали дорівнює 4. Оцінка >4 балів свідчить про сприятливий стан випробуваного, <4 — про несприятливий стан. Нормальні оцінки стану знаходяться в діапазоні 5,0–5,5 балу.

Для виявлення когнітивних порушень в обстежених пацієнтів використана коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination — MMSE). Ця шкала є достатньо надійним методом для первинного скринінгу когнітивних розладів, у тому числі деменції. Максимально можна набрати 30 балів, що відповідає найбільш високому когнітивним здібностям. Чим нижчий результат тесту, тим більш виражений когнітивний дефіцит.

Для визначення стійкості уваги і динаміки працездатності використовували таблиці Шульте. Оцінювали швидкість виконання в кожній групі пацієнтів. За результатами проходження кожної таблиці побудована крива виснаження (стомлюваності), що відображає стійкість уваги та працездатність в динаміці.

Дані обчислені з використанням персонального комп'ютера та пакета програм для обробки та аналізу статистичної інформації «STATISTICA 6.0». Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерію Спірмена. Залежно від величини кореляції слабким вважають зв'язок при  $r < 0,3$ – $0,5$ , помірним — при  $r = 0,5$ – $0,7$  та сильним — при  $r > 0,7$ . Напрямок виявленого зв'язку вказує позитивний або негативний знак коефіцієнту кореляції. Відмінності вважали значимими при  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

За допомогою шкали Спілберґера — Ханіна в обстежених групах визначені рівні реактивної та особистісної тривожності (табл. 1). Виявлено, що у пацієнтів із ВДК у стадії загострення середній рівень особистісної тривожності становить  $61,8 \pm 4,94$ , а реактивної —  $60,2 \pm 3,12$ , що відповідає рівню високої тривожності за двома показниками. При цьому високу особистісну тривожність відмічали у 63,4%, помірну — 32,3%, низьку — 4,3% пацієнтів. Реактивну високу тривожність мали 65,2%, помірну — 30,5%, низьку — 4,3% хворих. У пацієнтів із ВДК в стадії ремісії захворювання відмічали зниження середнього показника особистісної ( $41,26 \pm 2,1$ ) та реактивної тривожності ( $42,4 \pm 2,75$ ) до рівня помірної тривожності. При цьому високу особистісну тривожність виявлено у 35,2%, помірну — 58,11%, низьку — 6,69% пацієнтів. Реактивну високу тривожність мали 37,1%, помірну — 56,21%, низьку — 6,69% пацієнтів. У контрольній групі середній показник особистісної тривожності становив  $25,4 \pm 1,2$ , реактивної —  $23,9 \pm 1,4$ , що відповідає рівню низької тривожності за двома показниками. При цьому високу особистісну тривожність відмічали у 3,2%, помірну — 29,4%, низьку — 67,4% пацієнтів. Високу реактивну тривожність зафіксовано у 2,89%, помірну — 29,01%, низьку — 68,1% пацієнтів. При оцінці тривожності за допомогою шкали Спілберґера — Ханіна виявлено, що значення реактивної та особистісної тривожності у пацієнтів із ВДК у стадії загострення були достовірно вищими, ніж у пацієнтів із ВДК в стадії ремісії ( $p < 0,05$ ). Також визначено, що ці показники вірогідно відрізнялися від таких у групі контролю ( $p < 0,05$ ). Виявлено, що рівень особистісної тривожності має тісний кореляційний зв'язок із тривалістю ВДК ( $r = 0,86$ ). Також відмічена кореляція між рівнем реактивної тривожності та частотою загострення ВДК ( $r = 0,68$ ).

Таблиця 1 Рівні реактивної та особистісної тривожності

Рівень тривожності	При ВДК в стадії загострення (n=84), %	При ВДК в стадії ремісії (n=84), %	Група контролю (n=30), %
	Особистісна	тривожність	
Високий	63,4	32,5	3,2
Помірний	32,3	58,11	29,4
Низький	4,3	6,69	67,4
Рівень тривожності	Реактивна	тривожність	Група контролю (n=30), %
	Особистісна	тривожність	
Високий	65,2	37,1	2,89
Помірний	30,5	56,21	29,01
Низький	4,3	6,69	68,1

Ознаки депресивних розладів різного ступеня вираженості за шкалою Бека виявлено у 79 (76,6%) пацієнтів у стадії загострення ВДК, у 31 (36,9%) — в ремісії ВДК та у 2 (6,6%) пацієнтів контрольної групи. Середній рівень депресії в 1-й групі становив  $17,9 \pm 2,1$  бала, що відповідає помірній депресії. При цьому депресія була відсутня у 21 (20,3%) пацієнта, легкий ступінь — у 52 (50,4%), у 17 (16,5%) — помірний, у 7 (6,7%) — виражений та у 3 (2,9%) — тяжкий. Середній рівень депресії в 2-й групі становив  $10,1 \pm 1,2$  бала, що відповідає легкій депресії. При цьому депресія була відсутня у 53 (63%) пацієнтів, легкий ступінь виявлено у 20 (23,8%), у 10 (11,9%) — помірний та у 1 (1,1%) — високий. У контрольній групі середній рівень депресії становив  $6,1 \pm 0,8$  бала, що відповідає відсутності депресивних розладів. При цьому депресія відсутня у 28 (93,3%) пацієнтів, легкий ступінь відмічено у 2 (6,6%) пацієнтів. У період загострення ВДК рівень депресії був достовірно вищим, ніж у період ремісії захворювання ( $p < 0,05$ ). Визначено, що ці показники вірогідно відрізнялися від таких у групі контролю

( $p < 0,05$ ). Також виявлено, що у 77 (74,7%) пацієнтів із ВДК в стадії загострення депресія та тривога були коморбідними.

При оцінці функціонального стану за допомогою опитувальника САН у хворих із ВДК виявили статистично достовірне зниження показників самопочуття, активності та настрою у період загострення захворювання порівняно з пацієнтами в стадії ремісії та групою контролю (табл. 2). У пацієнтів 1-ї групи середній показник самопочуття становив  $2,9 \pm 1,8$ , активності —  $3,2 \pm 2,4$  та настрою —  $3,4 \pm 3,1$  бала, що вказує на зниження активності, погіршення самопочуття та настрою у пацієнтів цієї групи. У пацієнтів із ВДК в стадії ремісії відмічали достовірне покращення самопочуття —  $4,3 \pm 2,85$ , активності —  $4,1 \pm 2,44$  та настрою —  $4,5 \pm 2,15$  бала, результати цієї групи знаходяться в межах середнього показника. У групі контролю показник самопочуття становив  $5,4 \pm 2,12$ , активності —  $5,1 \pm 2,31$  та настрою —  $5,9 \pm 2,44$  бала, що вказує на нормальний функціональний стан обстежуваних цієї групи.

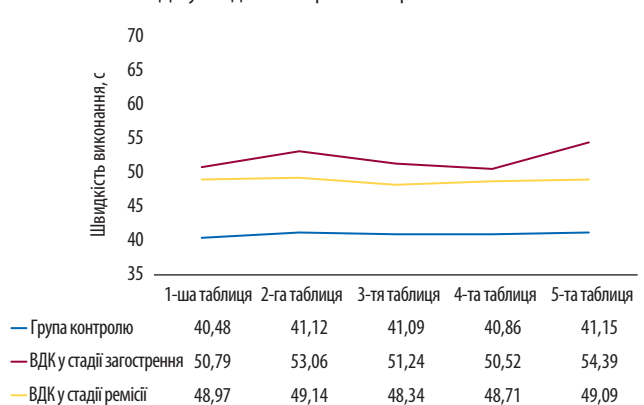
Таблиця 2 Оцінка функціонального стану за допомогою опитувальника САН

Середній показник	При ВДК в стадії загострення (n=84)	При ВДК в стадії ремісії (n=84)	Група контролю (n=30)
Самопочуття	$2,9 \pm 1,8$	$4,3 \pm 2,85$	$5,4 \pm 2,12$
Активність	$3,2 \pm 2,4$	$4,1 \pm 2,44$	$5,1 \pm 2,31$
Настрій	$3,4 \pm 3,1$	$4,5 \pm 2,15$	$5,9 \pm 2,44$

При визначенні когнітивних порушень за допомогою шкали MMSE виявлено, що ці показники були практично однаковими у пацієнтів із ВДК в стадії загострення та ремісії. Середній показник становив  $26,45 \pm 1,56$  у пацієнтів 1-ї та  $26,89 \pm 1,21$  — 2-ї групи. При цьому деменція помірного та важкого ступеня не виявлена в жодного обстежуваного. Ці показники відрізнялися від результатів тестування в контрольній групі, в яких порушення когнітивних функцій за шкалою MMSE взагалі не виявлено, а середній показник становив  $29,39 \pm 0,81$  бала. Встановлений кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем особистісної тривожності та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ( $r = 0,53$ ). Також мала місце кореляція між рівнем депресії та виявленням когнітивних порушень за шкалою MMSE ( $r = 0,49$ ).

Середня швидкість виконання таблиць Шульте у пацієнтів із ВДК в стадії загострення становила  $51,8 \pm 2,42$  с, що демонструє дещо знижену концентрацію уваги у пацієнтів цієї групи. У пацієнтів із ВДК в стадії ремісії цей показник знаходився в межах норми —  $48,85 \pm 1,98$  с. Ці показники достовірно відрізнялися порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ), де середня швидкість виконання становила  $40,94 \pm 2,01$  с. За результатами витраченого на вирішення кожної окремої таблиці Шульте часу побудована «крива виснаження», що відображає стійкість уваги та працездатність в динаміці. В усіх досліджуваних групах час виконання коливався незначно, але у пацієнтів із ВДК у стадії загострення відзначали чітке збільшення часового проміжку в роботі з 2-ю та 5-ю таблицями, що може свідчити про коливання уваги та втомлюваність (рисунок).

Рисунок Час на читання таблиць Шульте, який витрачають хворі на ВДК у стадії загострення та ремісії





## Висновки

Для пацієнтів із ВДК характерними є прояви дисфункції нервової системи, зокрема тривожність, депресивні розлади, погіршення самопочуття та когнітивні порушення. Порівняння результатів тестування в динаміці (в загостренні ВДК та в ремісії) дозволили зробити висновок, що в ремісії психоемоційний стан хворих достовірно покращується ( $p < 0,05$ ). Наявність змін в емоційній сфері у пацієнтів із ВДК негативно впливає на перебіг захворювання і є однією з причин зниження якості життя та працездатності. Досліджені нейропсихологічні характеристики у пацієнтів із ВДК в стадії загострення та ремісії можуть бути використані як для удосконалення діагностики, так і оптимізації підходів у терапевтичній практиці щодо пацієнтів із ВДК.

Робота виконана в рамках дисертаційної роботи «Клініко-неврологічні, нейропсихологічні та параклінічні характеристики у пацієнтів з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки».

## Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

## Список використаної літератури

1. Александровский Ю.А. (2002) Пограничные психические расстройства при соматических заболеваниях. Психиатрия и психофармакотерапия, 4(1): 16–22.
2. Фирсова Л.Д., Машарова А.А., Бордин Д.С., Янова О.Б. (2011) Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки. Планида, Москва, 52 с.
3. Фирсова Л.Д. (2003) Особенности психической сферы больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки на разных стадиях заболевания. Тер. арх., 2: 21–23.
4. Балобанов В.Ю. (2008) Ноотропные соединения и их влияние на качество жизни больных язвенной болезнью. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт., 5: 238.
5. Ахмадулина Г.Х. (2004) Выявление факторов риска, предрасполагающих к развитию язвенной болезни у студенческой молодежи. Экспер. и клин. гастроэнтерол., 1: 143–148.
6. Опарин А.А. (2005) Психосоматические расстройства как маркеры определения прогноза и тяжести течения язвы двенадцатиперстной кишки у студентов. Сучас. гастроентерол., 1(21): 16–18.
7. Лапин И.П. (2001) Нейрокинуренины: стресс, тревога, депрессия, алкоголизм, эпилепсия. Междунар. мед. журн., 3: 81–86.
8. Циммерман Я.С., Телянер И.И. (2008) Концепция патогенеза язвенной болезни и перспективы ее излечения. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт., 3: 35–41.
9. Вейн А.М. (2000) Неврозы в практике невролога. Междунар. мед. журн., 4: 31–35.
10. Bratia V. (2005) Stress and the gastrointestinal tract. J. Gastroenterol. Hepatol., 20(3): 332–339. DOI: 10.1111/j.1400-1746.2004.03508.x
11. Levenstein S. (2002) Bellyaching in these pages: upper gastrointestinal disorders in Psychosomatic medicine. J. Psychosom. Med., 64(5): 767–772. DOI:10.1097/00006842-200209000-00009

## Інформація про автора:

Демидас Олена Василівна — аспірант кафедри неврології № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна.

## Адреса для кореспонденції:

Демидас Олена Василівна  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
E-mail: o.demydas@ukr.net

## Distinctive neuropsychological indicators in patients suffering from peptic ulcer in the acute phase and in remission

O.V. Demydas

Shupyk national healthcare university of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** *Aim of the study* is to analyze the distinctive patterns of the neuropsychological indicators in patients suffering from peptic ulcer (PU) in the acute phase and in remission. *Research methodology.* 84 patients suffering from PU were comprehensively examined while in the acute phase of the disease and then all 84 were reexamined while in remission. The age range of the patients was from 25 to 60 years. The average age was  $39.90 \pm 1.29$  years. The examined individuals were separated into two groups based on whether they presented symptoms of an acute phase or remission of the PU. The control group comprised 30 generally healthy individuals with no somatic conditions. In order to identify and study distinctive neuropsychological indicators, the patients were subjected to a comprehensive examination, which included trait and state anxiety levels monitoring based on the Spielberg — Khanin scale, depressive state evaluation using Beck Depression Inventory, self-perceived health assessment, mood, and activity monitoring using the SAN questionnaire, cognitive impairment evaluation using the MMSE scale, and the assessment of the refocusing speeds and performance distribution using Schulte tables. *Findings.* It was identified that the level of trait anxiety closely correlates with the duration of the PU ( $r=0.86$ ). When tested using Beck Depression Inventory, 79 patients (76.6%) in the acute phase of PU and 31 patients (36.9%) in remission demonstrated signs of a depressive disorder at varying levels of intensity. Assessment using the SAN questionnaire revealed a statistically significant decrease in the levels of self-perceived health, mood, and activity in patients suffering from PU in the acute phase ( $p < 0.05$ ). The research allowed to determine a moderate correlation between the levels of trait anxiety and the cognitive impairment levels identified using the MMSE scale ( $r=0.53$ ). Moreover, a correlation between the levels of depression and the cognitive impairment levels identified using the MMSE scale was also determined ( $r=0.49$ ). **Conclusions.** Having analyzed the data obtained from the neuropsychological testing, it was concluded that the manifestations of the nervous system dysfunction, such as anxiety, depressive disorder, cognitive impairment, and overall lower levels of wellbeing, typically occur in patients suffering from PU.

**Key words:** peptic ulcer, distinctive neuropsychological indicators, depression, anxiety, physical and mental wellbeing.

## Information about the author:

Demydas Olena V. — PhD student of Neurology Department № 2 of Shupyk national healthcare university of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

## Address for correspondence:

Olena Demydas  
04112, Kyiv, Dorohozhytska str., 9  
E-mail: o.demydas@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 13.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 28.01.2022

# Ефективність ранолозину у комплексному лікуванні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням

І.Л. Неміш

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Анотація. Мета:** вивчення ефективності ранолозину у складі комплексної терапії шляхом оцінки його впливу на показники ліпідограми, функціонального стану ендотелію, рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) при коморбідному поєднанні хронічного коронарного синдрому, хронічного обструктивного захворювання легень та ожиріння. **Об'єкт і методи дослідження.** Учасників дослідження (n=30) було рівномірно розподілено у дві групи: 1-шу (контрольну), в якій пацієнтам призначали стандартну терапію, та 2-гу (основну), в якій хворі додатково у складі комплексної терапії застосовували ранолозин у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 1 міс. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. **Результати.** Після лікування показники загального холестерину та коефіцієнту атерогенності були на 8,6% (p<0,05) та на 14,5% (p<0,05) нижчими в основній групі порівняно з контрольною. Через 1 міс лікування у хворих 2-ї групи виявлено зниження на 5,9% (p<0,05) рівня NT-proBNP, зростання на 21,6% (p<0,05) вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту (NO), на 32,6% (p<0,05) рівня NO<sub>3</sub> (p<0,05), зниження на 3,6% (p<0,05) рівня ендотеліну-1. **Висновок.** Застосування ранолозину у складі комплексної терапії сприяє покращанню показників ліпідного спектра плазми крові (зниженню рівня загального холестерину та коефіцієнту атерогенності), функціонального стану ендотелію (підвищенню рівня NO, NO<sub>3</sub>, зниженню рівня ендотеліну-1) та зниженню рівня NT-proBNP у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, хронічним обструктивним захворюванням легень та ожирінням.

**Ключові слова:** хронічний коронарний синдром, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду, ранолозин.

## Вступ

При веденні пацієнтів із хронічним коронарним синдромом (ХКС), хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та ожирінням важливо обирати терапію, спрямовану не тільки на зменшення вираженості симптомів захворювання, але й на корекцію порушень ліпідного обміну та спільних ланок патогенезу (зокрема дисфункції ендотелію, характерної для багатьох хронічних захворювань) [1]. При аналізі даних літературних джерел встановлено, що однією з проблем вибору терапії у цієї групи хворих є наявність певних обмежень щодо застосування блокаторів β-адренорецепторів у зв'язку з можливим розвитком побічних ефектів з боку дихальної системи [2], а також агоністів β<sub>2</sub>-адренорецепторів тривалої дії через їх ймовірний вплив на підвищення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій [3]. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) 2019 р. зазначено, що у хворих на ХКС при наявності протипоказань до застосування препаратів 1-ї лінії існує можливість розглядати призначення лікарських засобів 2-ї лінії, до яких належить ранолозин, вивчення якого при ХКС, ХОЗЛ та ожирінні є актуальним у зв'язку з необхідністю пошуку найбільш оптимальної та безпечної терапії у цієї групи пацієнтів [4].

Мета дослідження: вивчення ефективності ранолозину у складі комплексної терапії шляхом оцінки його впливу на показники ліпідного спектра плазми крові, функціонального стану ендотелію та рівень N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння.

## Об'єкт і методи дослідження

Учасників дослідження (n=30) було рівномірно розподілено у дві групи: 1-шу (контрольну), в якій пацієнтам призначали стандартну терапію, та 2-гу (основну), в якій хворим до складу комплексної терапії додавали ранолозин у дозі 500 мг 2 рази на добу протягом 1 міс. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб (ПЗО). Учасникам обох груп призначено базисну терапію ХКС згідно з рекомендаціями ESC 2019 р. та ХОЗЛ — відповідно до адаптованої клінічної настанови з ХОЗЛ Національної академії медичних наук України від 21.01.2020 р. та Глобальної ініціативи з ХОЗЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD) 2021 р. 3 метою вивчення ліпідного спектра плазми крові (рівня загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ) та низької щільності (ХС ЛПНЩ) використовували діагностичні набори реагентів («PZ Cormay S.A.», Польща). Визначенням вмісту у крові стабільних метаболітів оксиду азоту (NO) проводили методом L.C. Green та співавторів (1982), кількості циркулюючих злуцених ендотеліоцитів — методом J. Hladovec (1978) у модифікації Н.Н. Петрищева та співавторів (2001). Рівень розчинної форми молекули адгезії ендотелію судин 1-го типу (sVCAM-1), ендотеліну-1 (ET-1) та NT-proBNP у сироватці крові вивчали за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів реактивів («Bender MedSystems», Австрія, «Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG», Австрія, та «Ruilai Biological Engineering (Шеньчжень) Лтд» відповідно).

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою програми «Statistica 10». Кількісні дані представлено у вигляді Me (Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub>), де Me — медіана, Q<sub>25</sub>–Q<sub>75</sub> — інтерквартильний розмах. Використовували парний Т-критерій Вілкоксона з метою оцінки кількісних змін у динаміці лікування та непараметричний U-критерій Манна — Уїтні при міжгруповому порівнянні отриманих даних.

## Результати

Отримані результати порівняльної оцінки показників ліпідного спектра плазми крові у хворих основної та контрольної груп наведені у табл. 1.

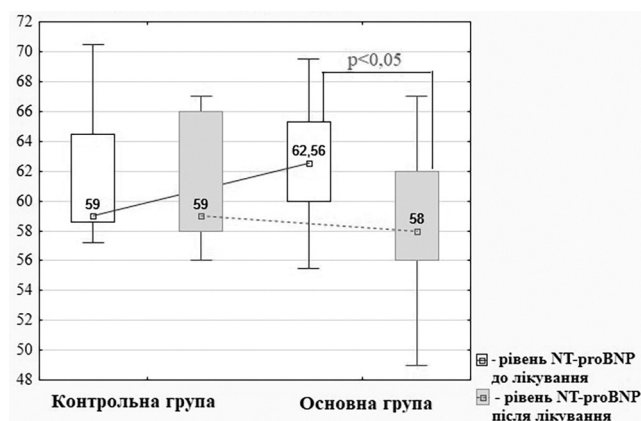
При аналізі значень ліпідного спектра плазми крові встановлено, що через 1 міс лікування у хворих основної та контрольної груп відмічали зниження рівня ЗХ на 13% (p<0,05)

та на 4,5% ( $p < 0,05$ ) відповідно. При оцінці цього показника після лікування у хворих, які додатково застосовували ранолазин у складі базисної терапії, ЗХ був на 8,6% ( $p < 0,05$ ) нижчим при порівнянні з особами, які отримували стандартну терапію.

Через 1 міс відмічали зниження рівня ТГ на 13% ( $p < 0,05$ ) та на 9% ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 2-ї та 1-ї груп відповідно. Після 30-денного лікування ХС ЛПНЩ був на 10,7% ( $p < 0,05$ ) та на 8,47% ( $p < 0,05$ ) нижчим, а ХС ЛПВЩ — на 4,8% ( $p < 0,05$ ) та на 2% ( $p < 0,05$ ) вищим в учасників основної та контрольної груп відповідно. Через 1 міс лікування коефіцієнт атерогенності (КА) виявився на 19,3% ( $p < 0,05$ ) та на 7,2% ( $p < 0,05$ ) нижчим у хворих 2-ї та 1-ї груп відповідно. При оцінці значень цього показника після завершення терапії відмічали зниження на 14,5% ( $p < 0,05$ ) КА в основній групі при порівнянні з контрольною.

При оцінці ефективності додаткового призначення ранолазину у складі комплексної терапії через 1 міс лікування відмічали також зниження на 5,9% ( $p < 0,05$ ) рівня NT-proBNP у хворих 2-ї групи порівняно з 1-ю, у якій вірогідної різниці між значеннями цього показника до та після лікування не виявлено ( $p > 0,05$ ) (рисунок).

Рисунок Рівні NT-proBNP у хворих контрольної та основної груп



При аналізі показників функціонального стану ендотелію отримані результати, представлені у табл. 2.

Через 1 міс лікування у пацієнтів основної групи відмічали покращання показників функціонального стану ендотелію (зростання на 21,6% ( $p < 0,05$ ), на 32,6% ( $p < 0,05$ ) вмісту стабільних метаболітів NO та рівня  $NO_3$  відповідно, зниження на 3,6% ( $p < 0,05$ )

рівня ET-1), при цьому у групі контролю статистично значущої різниці між цими значеннями до та після лікування не відмічено ( $p > 0,05$ ).

## Обговорення

Механізм дії ранолазину при ішемії полягає у пригніченні пізньої фази потоку натрію у кардіоміоцити, що сприяє запобіганню переважанню клітин міокарда кальцієм та натрієм, зниженню потреби міокарда в кисні, зменшенню кількості та тривалості ангінозних нападів та підвищенню толерантності до фізичних навантажень [5]. З іншого боку, ранолазин сприяє обмеженню застосування вільних жирних кислот як енергетичного субстрату (енергоутворення шляхом  $\beta$ -окиснення жирних кислот потребує високих затрат енергії) та посиленню утилізації глюкози, що забезпечує підтримку енергетичного потенціалу клітин міокарда [6].

Отримані нами результати дослідження при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння схожі з даними Н.М. Шуби та співавторів (2017), в яких зазначається про позитивний вплив ранолазину на показники ліпідного спектра плазми крові у пацієнтів із стабільною стенокардією напруги [7]. Останніми роками увага науковців також зосереджена на встановленні прогностичного значення NT-proBNP у ранній діагностиці несприятливих кардіоваскулярних подій та загострень ХОЗЛ [8, 9]. У нашому дослідженні відмічено зниження рівня NT-proBNP при додатковому застосуванні ранолазину у хворих основної групи, що, можливо, свідчить про позитивний вплив препарату щодо запобігання загостренням у пацієнтів цієї групи. У літературі також є дані про покращання показників ендотеліальної та ендотеліальної незалежної вазодилатації судин при застосуванні ранолазину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [10]. У нашому дослідженні також показано переваги застосування препарату у складі комплексної терапії при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння щодо покращання показників функціонального стану ендотелію (підвищення вмісту стабільних метаболітів NO,  $NO_3$ , зниження рівня ET-1).

## Висновок

Застосування ранолазину у складі комплексної терапії при коморбідному поєднанні ХКС, ХОЗЛ та ожиріння сприяє покращанню показників ліпідного спектра плазми крові (зниженню рівня ЗХ та КА), функціонального стану ендотелію (підвищенню вмісту стабільних метаболітів NO, рівня  $NO_3$ , зниженню рівня ET-1), а також зниженню рівня NT-proBNP.

Таблиця 1 Показники ліпідного спектра плазми крові у хворих основної та контрольної груп у динаміці лікування

Показник	ПЗО, n=20	Контрольна група (1-ша), n=15		Основна група (2-га), n=15	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ, ммоль/л	4,9 [4,4; 5,1]	6,9 [6,6; 7,2]	6,5 [6,3; 7]*	7 [6,4; 7,2]	6,2 [5,6; 6,5]**
ТГ, ммоль/л	1,66 [1,18; 1,75]	3,44 [3,25; 3,78]	3,24 [3; 3,63]*	3,4 [3,25; 3,95]	3 [2,7; 3,3]*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,47 [1,8; 2,5]	3,9 [3; 4]	3,5 [2,67; 3,7]*	3,5 [3; 4,38]	3 [2,5; 4,1]*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,27 [1,22; 1,41]	1,02 [0,98; 1,04]	1,04 [1; 1,07]*	1 [0,98; 1,02]	1,07 [1; 1,09]*
КА	2,5 [2,3; 3,3]	5,8 [5,47; 6,04]	5,2 [5,1; 5,67]*	5,9 [5,3; 6]	4,87 [4,4; 5]**

\*Вірогідність різниці при порівнянні даних ліпідограми до та після лікування; \*\*вірогідність різниці при порівнянні даних ліпідограми між основною та контрольною групами після лікування.

Таблиця 2 Показники функціонального стану ендотелію у пацієнтів основної та контрольної груп у динаміці лікування

Показник	ПЗО, n=20	Контрольна група (1-ша), n=15		Основна група (2-га), n=15	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Вміст стабільних метаболітів NO, мкмоль/л	27 [25; 28]	19 [15; 20]	20 [13; 20]	11,5 [10; 14,5]	14 [13; 17]*
$NO_2$ , мкмоль/л	11,5 [9; 12]	7 [5; 7]	7 [5; 8]	4 [3; 6]	5 [3; 6]
$NO_3$ , мкмоль/л	15,5 [14; 19]	12 [10; 14]	13 [9; 14]	8 [6; 9,5]	11 [8; 12]*
ET-1, пмоль/л	0,033 [0,016; 0,04]	0,188 [0,187; 0,202]	0,19 [0,185; 0,201]	0,193 [0,18; 0,21]	0,188 [0,17; 0,2]*
Кількість циркулюючих злуцених ендотеліоцитів, $10^9$ /л	5 [4; 5,5]	20 [18; 21]	19 [18; 21]	19 [18; 21]	19 [18; 20]
sVCAM-1, нг/мл	480 [450; 525]	2830 [2550; 3000]	2825 [2560; 2998]	2760 [2700; 2900]	2756 [2715; 2896]

\*Вірогідність різниці при порівнянні показників функціонального стану ендотелію до та після лікування; \*\*вірогідність різниці при порівнянні показників функціонального стану ендотелію між основною та контрольною групами після лікування.

## Список використаної літератури

1. Васина Л.В., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. (2017) Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры. Регионарн. кровообр. и микроцирк., 16(1): 4–15. DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
2. Fesenko O., Bogatska K. (2018) Safety of nebivolol and bisoprolol in patients (pts) with COPD and stable angina. Eur. Respir. J., 52(suppl. 62): PA738. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.
3. Suissa S., Dell'Aniello S., Ernst P. (2017) Concurrent use of long-acting bronchodilators in COPD and the risk of adverse cardiovascular events. Eur. Respir. J., 49: 1602245. DOI: 10.1183/13993003.02245-2016.
4. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J., 41(3): 407–477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
5. Дмитриева И.С., Кравченко Е.В. (2017) Лекарственное средство ранолазин в терапии стабильной стенокардии. Кардиология в Беларуси, 9(4): 719–733.
6. Щетинин П.П. (2015) Роль метаболической кардиопротекции в фармакотерапии ишемической болезни сердца. Акт. пробл. гуманит. ест. наук, 8(2): 125–129.
7. Шуба Н.М., Кир'яченко С.П., Воронова Т.Д. та ін. (2017) Визначення ефективності ранолазину та його вплив на функцію клітин у хворих з ішемічною хворобою серця. Ліки України, 7(213): 53–57.
8. Tuxunguli T., Aierken A., Xie X. et al. (2014) Association study of plasma NT-proBNP levels and severity of acute coronary syndrome. Genet. Mol. Res., 13(3): 5754–5757. DOI: 10.4238/2014.
9. Labaki W.W., Xia M., Murray S. et al. (2018) NT-proBNP in stable COPD and future exacerbation risk: Analysis of the SPIROMICS cohort. Respir. Med., 140: 87–93. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.005.
10. Rehberger-Likozar A., Šebeštjen M. (2015) Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. Coron. Artery Dis., 26(8): 651–656. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000272.

## Інформація про автора:

Неміш Ірина Любомирівна — аспірант кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна.

## Адреса для кореспонденції:

Неміш Ірина Любомирівна  
58003, Чернівці, 2-й пров. Герцена, 2/34  
E-mail: iranemish@ukr.net

## Efficacy of ranolazine in complex treatment of chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and obese patients

## I.L. Nemish

Bukovynian state medical university, Chernivtsi, Ukraine

**Abstract.** *Aim:* to study the effectiveness of ranolazine in complex therapy in chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and obese patients. *Object and methods of the study.* Participants (n=30) were evenly divided into two groups: 1st (control), in which patients received standard therapy, and 2nd (main), in which patients received ranolazine at a dose of 500 mg 2 times a day for 1 month additional to complex therapy. The control group consisted of 20 healthy individuals. **Results.** After treatment, the level of total cholesterol and atherogenic index was lower by 8.6% (p<0.05) and by 14.5% (p<0.05) in the main group compared to control. It was found a decrease by 5.9% (p<0.05) of NT-proBNP level, an increase by 21.6% (p<0.05) the content of stable metabolites of nitric oxide (NO), by 32.6% (p<0.05) NO<sub>3</sub>, a decrease by 3.6% (p<0.05) the level of endothelin-1 in the second patients' group. **Conclusion.** The use of ranolazine in complex therapy improves the plasma lipid spectrum (decrease total cholesterol and atherogenic index levels), endothelial function (increase the content of stable metabolites NO, NO<sub>3</sub>, decrease endothelin-1), and reduces NT-proBNP in chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, and obese patients.

**Key words:** chronic coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, obesity, N-terminal fragment of the precursor of brain natriuretic peptide, ranolazine.

## Information about the author:

Nemish Iryna L. — postgraduate student, Department of Internal Medicine, Bukovynian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

## Address for correspondence:

Iryna Nemish  
58003, Chernivtsi, 2-nd Herzen's lane, 2/34  
E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 27.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 02.02.2022

# Мітохондріальна дисфункція у загальному континуумі неінфекційних захворювань із позиції системної медицини. Частина I. Огляд літератури і результати теоретичного дослідження

О.П. Мінцер<sup>1</sup>, М.М. Потяженко<sup>2</sup>, Г.В. Невоїт<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup>Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

**Анотація.** У статті розглянуто концептуальні питання участі механізмів мітохондріальної дисфункції у загальному континуумі неінфекційних захворювань. **Мета:** поглибити знання щодо етіопатогенезу неінфекційних захворювань шляхом концептуалізації питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції в їх загальному континуумі. **Об'єкт дослідження:** виявлення, узагальнення питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції при неінфекційних захворюваннях із наступною концептуальною відбудовою у серцево-судинному та загальному континуумах неінфекційних захворювань. **Методи дослідження:** загальнонаукові, теоретичні, логічні методи і правила нормативного характеру. **Результати.** У частині I представлені узагальнені питання ролі мітохондріальної дисфункції у патогенезі неінфекційних захворювань, визначення механізмів і шляхів первинної профілактики. Мітохондріальна дисфункція концептуалізована як універсальний патогенетичний механізм. **Висновки.** Мітохондріальна дисфункція зумовлює етіопатогенетичну основу переходу організму людини від стану функціонального здоров'я до патології з поступовим виникненням і прогресуванням неінфекційних захворювань. Акцентувати увагу у впровадженні здорового способу життя з метою профілактики неінфекційних захворювань слід на: 1) запобіганні надмірному надходженню харчових субстратів (переїдання); 2) недопущенні частого, постійного прийому їжі; 3) адекватному нутрицевтивному забезпеченні раціону харчування; 4) недопущенні гіподинамії; 5) необхідності вживання екологічних, натуральних харчових продуктів із достатнім вмістом клітковини, звичайним терміном зберігання; 6) відсутності шкідливих звичок; 7) доцільності життя в екологічно чистому навколишньому середовищі.

**Ключові слова:** неінфекційні захворювання, загальний континуум, серцево-судинний континуум, мітохондріальна дисфункція.

## Вступ

Триваюча пандемія неінфекційних захворювань (НІЗ) і відсутність очікуваних результатів у боротьбі з нею зумовлюють актуальність продовження наукового пошуку шляхів підвищення ефективності ранньої діагностики, профілактики і лікування НІЗ задля здолання цієї медико-соціальної проблеми світового рівня. Безперечно, якщо проблема довго існує у невирішеному стані, то необхідно змінювати і поглиблювати методологію її розв'язання. У зазначеному аспекті при виконанні науково-дослідних робіт за темами «Розробка алгоритмів і технологій впровадження здорового способу життя у хворих неінфекційними захворюваннями на підставі вивчення психоемоційного статусу» (№ державної реєстрації 0116U007798, УДК 613: 616-052: 159.942: 616-03, термін виконання 2016–2020 рр.) та «Розробка алгоритмів і технологій запровадження здорового способу життя у хворих на неінфекційні захворювання на підставі вивчення функціонального статусу» (№ державної реєстрації 0121U108237, УДК 613:616-056-06:616.1/9-03) нами продовжено розвиток наукових ідей В. Дзау та Е. Браунвальда [1] стосовно обґрунтованості розгляду патогенетичних процесів, як неперервних, таких, що слідує один за одним, змінюючи і доповнюючи один одного, та використано системно-медичний підхід із визнанням системності й поступовості розвитку патогенетичних механізмів НІЗ у межах загального континууму. Також зроблена спроба поглибити знання етіопатогенезу НІЗ шляхом концептуалізації магнітно-електрохімічної теорії обміну речовин із пошуком відповідних патогенетичних механізмів квантового рівня [2]. За результатами виконаного теоретичного дослідження саме мітохондріальна дисфункція (МД) виявилася універсальним патогенетичним механізмом, який спрацьовує на всіх етапах захворювання, починаючи з доклінічного.

При дослідженні ролі мітохондрій в організмі людини з позиції сучасної системної медицини встановлено, що завдяки по-

над сторічному їх вивченню на сьогодні фундаментальна наука накопичила значний пласт наукового матеріалу, що саме мітохондріальні процеси є основою обміну речовин на мікроскопічному рівні організму людини. При цьому погляди на мітохондрії та їх значення значно поглибилися. Встановлено, що мітохондрії — високодинамічні утворення, які виявляються біоенергетичними, біосинтетичними та сигнальними «станціями» для клітини, їм належить ключова роль у магнітно-електрохімічній генерації, енергозабезпеченні, обміні речовин, феноменах біологічного життя, здоров'я, хвороби, старіння й смерті клітин, тканин і самих живих біологічних систем, включаючи організм людини. Мітохондрії становлять 10% маси тіла людини: у людини з масою тіла 70 кг близько 6–7 кг маси тіла — це мітохондрії, тобто до 10<sup>15–17</sup> од. У клітинах людини мітохондрії — напівавтономні двомембранні органели у кількості 1–1500 од. (крім зрілих еритроцитів, які мітохондрій не мають) із власною кільцеподібною дезоксирибонуклеїновою кислотою (ДНК), які залежно від концентрації метаболічних субстратів знаходяться у різних формах мітохондріальної динаміки — злиття та поділу, утворюючи рухливу мережу мітохондріального ретикулууму за дефіциту субстрату (дієта, голод), або знаходяться у фрагментарному стані за його значної кількості (регулярне і надмірне харчування людини). Останнім часом стало зрозуміло, що зазначені особливості, а також постійний рух мітохондрій у клітині з можливістю переміщення між різними клітинами в організмі, наближують мітохондрії до окремих одноклітинних організмів із їх колективною поведінкою і свідчать на користь теорії бактеріального походження мітохондрій від  $\alpha$ -протеобактерій родин *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* та про складність біомагнітоелектрохімічної організації людського організму. Зараз мітохондрії починають розглядати як внутрішні бактерії клітин людського організму і називати їх «мітобіотою». При цьому розмаїття ефектів, викликаних мітохондріями та симбіотичними мікроорганізмами, стали

підставою для уявлень про «мітобіоту» та «мікробіоту» як про дві складові єдиної функціональної структури, яка регулює гомеостаз організму хазяїна через біоенергетичні, епігенетичні, метаболічні, ендокринні, імунні та нейрогуморальні зв'язки [3–9].

Так, біологічно активні низькомолекулярні сполуки, що утворюються представниками симбіотичної мікробіоти та клітинними мітохондріями, можуть взаємодіяти зі схожими клітинними рецепторами різних тканин. Бактеріальні та мітохондріальні ДНК можуть включатися в ядерний геном хазяїна. Надмірна генерація активних форм кисню (АФК) мітохондріями здатна втручатися у структуру мікробіоценозу кишечника і пошкоджувати цілісність епітеліального бар'єру шлунково-кишкового тракту. Нині вважають, що значна частина універсальних патогенетичних механізмів захворювань внутрішніх органів, зокрема гіперпродукція вільних радикалів, системне хронічне запалення, є результатом спільних ефектів мітохондрій та мікробіоти [5, 10–12]. Мітобіоту та мікробіоту почали розглядати не лише як єдиний «орган», відповідальний за енергетичний метаболізм людини, але й як джерело більшості ендегенних ферментів, субстратів, кофакторів і регуляторів, що беруть участь у епігенетичних процесах мітохондрій, клітинного хроматину, симбіотичних та патогенних мікроорганізмів [13–15]. Встановлено, що регуляція мітохондріальних функцій у різних тканинах відбувається не тільки за рахунок експресії ядерних генів мітобіоти, але й підтримується додатковим надходженням до мітохондрій генетичної інформації з мікрогеному, наявного на шкірі та слизових оболонках людини. Мітохондрії та симбіотична мікробіота спільно беруть участь у синтезі енергії та епігенетичної модифікації мікробного, ядерного та мітохондріального геному завдяки метилюванню ДНК, моделюванню хроматину та експресії мікроРНК. Доведено, що для функціонування мітохондрій важливою є здатність мікробіоти утворювати такі ключові мікробні метаболіти, як коротколанцюгові жирні кислоти, лактат, уроліїни, сірководень тощо, тобто якісний і кількісний склад кишкової мікробіоти впливає на мітохондріальні функції [4, 10, 15–20].

Погляд на роль мітохондрій в енергозабезпеченні клітин також поглибився і став більш широким. Мітохондрії забезпечують адекватність цитоенергетичного стану тканин, органів та організму людини шляхом виконання таких ключових функцій: енергозабезпечення, синтезу, сигналінг. Крім традиційно відомого синтезу енергії у вигляді аденозинтрифосфату (АТФ) на електронно-транспортних ланцюгах у циклі трикарбонових кислот та окисного фосфорилювання, мітохондрії беруть активну участь у біосинтетичних процесах, пов'язаних із поліпептидним, амінокислотним та жировим катаболізмом, формуванням та метаболізмом сечовини, органічних кислот, у біосинтезі гему, нуклеотидів, стероїдів, кардіоліпіну, убіхінону, різних метаболітів та сигнальних молекул. Мітохондрії функціонують як платформа для генерації простих (що містять 1 атом вуглецю) і складних (що містять 2 або 4 атоми вуглецю) углецевмісних продуктів на основі жирних кислот, пірувату, ацетату, кетоглутарату та багатьох амінокислот, здатних як локально, так і системно викликати різноманітні біологічні ефекти [19, 21–33].

Мітохондрії — фізіологічне джерело АФК і вільних радикалів — аніонного радикалу ( $O_2^-$ ), гідроксильного радикалу ( $-OH$ ), нерадикальних оксидантів (перекису водню ( $H_2O_2$ ), синглетного кисню ( $O_2$ ), оксиду азоту ( $NO$ ), пероксинітриду, ліпідних гідропероксидів, алкоксил радикалу, пероксил радикалу  $-OON$ , сульфат радикалу  $-SO_4$  та ін.). У фізіологічних умовах генерація та руйнування АФК у мітохондріях контролюються шляхом ензиматичних та неензиматичних реакцій і є складовою фізіологічної регуляції метаболічних процесів [8, 29–31, 33, 34].

Мітохондрії відіграють важливу роль у підтриманні буферної ємності іонів (насамперед іонів кальцію) в цитоплазмі клітин, які необхідні для роботи багатьох внутрішніх сигнальних шляхів, у першу чергу нейрональних синапсів [8, 25, 29, 31, 33, 38–42].

Мітохондрії є джерелом сигнальних молекул, і у здорових клітинах між мітохондріями та ядерним геномом існує постійна двостороння сигнальна інформаційна взаємодія, при якій ядерні гени регулюють у клітинах біогенез мітохондрій, їх кількісний вміст, функціональну активність, процеси ауто- та мітофагії.

При цьому мітохондрії є активними учасниками метаболічного репрограмування як окремих, так і усіх клітин організму людини [22–24, 35, 38, 42–46].

Мітохондрії беруть участь в імунній відповіді організму. Так, різні компоненти мітохондрій (мітохондріальна ДНК, N-форміл-метіонінові білки, поліпептиди, цитохром C, аденозинтрифосфат (АТФ), кардіоліпін, АФК та ін.) локалізовані на поверхні або секретуються у позаклітинний матрикс і як імуностимулятори можуть активувати дендритні клітини та макрофаги, а мітохондріальна ДНК та інші компоненти мітохондрій у позаклітинному просторі та біологічних рідинах організму можуть індукувати локальну та/або системні прозапальні процеси [10, 42, 47, 48].

Мітохондрії здатні ініціювати виникнення інфламасом, активувати каспазу-1, що полегшує секрецію прозапальних цитокінів інтерлейкіну-1, -18 та інших запальних медіаторів [8]. Мітохондріальна ДНК та АФК, що вивільняються еозинофілами, є ключовими компонентами вродженої імунної відповіді, антимікробного захисту [10, 27, 42, 45, 47–53]. У разі серйозних пошкоджень при вивільненні значної кількості мітохондрій відзначено індукцію активації моноцитів, нейтрофілів та інфламасом, що беруть участь у запальних процесах [36, 38, 54, 55].

Мітохондрії беруть участь у внутрішньоклітинній сигналізації, контролюючи проліферацію та диференціювання клітин, тим самим підтримуючи тканинний гомеостаз. Доведено є участь мітохондрій у процесах апoptозу, механізмах старіння та інших формах загибелі клітин [30, 34, 36, 38, 40, 49, 52, 54, 56–58].

Мітохондрії контролюють рівень статевих гормонів, беруть участь у стероїдогенезі тощо [59].

Таким чином, мітохондрії задіяні у значній кількості епігенетичних процесів людського тіла, мають ключове енергетично-метаболічне значення для існування клітини і забезпечення можливості реалізації феномену життя. Також існує значна кількість наукових досліджень стосовно патогенетичної ролі розладів функцій мітохондрій майже при всіх набутих захворюваннях внутрішніх органів шлунково-кишкової [12, 45, 56, 60], дихальної [44, 53, 61], сечостатевої [59], серцево-судинної [38, 62–67] систем, онкологічних процесах [46, 56, 68–70], ендокринних розладах [38, 58, 71, 72], нейродегенеративних захворюваннях [29–31, 33, 36, 37, 40, 73], в педіатрії [60, 74–76] тощо. Це вказує на системність і на шлях виникнення коморбідності при НІЗ за рахунок мітохондріальної патології.

Знання про функції мітохондрій у нормальних та патологічних умовах мають вирішальне значення не лише для розуміння причин НІЗ, але й для розробки адекватних стратегій їх ранньої профілактики. Якщо мітохондріальна дисфункція прямо чи опосередковано зумовлює розвиток патологічних станів, то її усунення може попереджати й уповільнювати виникнення та прогресування захворювання. Вищезазначене повинно і надалі привертати увагу медиків до мітохондріальної дисфункції як до перспективної профілактично-лікувальної цілі, досягнення якої, безперечно, може бути суттєвим внеском у вирішення проблеми НІЗ. Однак незважаючи на зазначене, на сьогодні цілісна картина участі мітохондріальної дисфункції при НІЗ залишається невизначеною й не описана. Саме тому метою теоретичного дослідження стало поглиблення знань щодо етіопатогенезу НІЗ шляхом концептуалізації питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції у загальному континуумі НІЗ.

## Об'єкт і методи дослідження

Теоретичне дослідження виконували у міждисциплінарній консолідації кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Полтавського державного медичного університету (відповідальний виконавець — Г.В. Невоїт) та кафедри інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (координатор співпраці — завідувач кафедри медичної інформатики, доктор медичних наук, професор О.П. Мінцер).

Об'єкт дослідження: виявлення, узагальнення питань системної участі механізмів мітохондріальної дисфункції при НІЗ

із наступним синтезом знань — концептуальною відбудовою у так званих серцево-судинному та загальному континуумах НІЗ.

Застосовували загальнонаукові (розчленування й об'єднання елементів досліджуваної системи, уявний експеримент, логічне, історичне дослідження, аналіз, індукція, дедукція та синтез знань) та теоретичні — методи побудови теорії (сходження від абстрактного до конкретного, узагальнення та абстрагування, аксіоматичний, гіпотетико-дедуктивний), а також логічні методи і правила нормативного характеру.

## Результати та їх обговорення

Загальний континуум НІЗ починається з формування факторів ризику на етапі клінічного і функціонального здоров'я індивіда шляхом недотримання ним принципів здорового способу життя, починаючи з дитинства. За даними педіатрів, 15–20% дітей у популяції вже мають помірні порушення клітинної енергетики [60, 74, 76, 77]. З роками кількість мітохондріальних дисфункцій зростає й у середньому віці на стадії розгорнутої картини НІЗ із наявним серцево-судинним захворюванням становить 100%. За даними літератури, старіння пов'язане саме з мітохондріальною дисфункцією, вираженість якої збільшується з віком [78, 79].

Профілактика НІЗ найбільш ефективна на етапі саме доклінічних проявів, коли ще відсутні серйозні гістоморфологічні і дегенеративні зміни у відповідних органах-мішенях. Тобто принципово важливо зрозуміти провідні механізми ураження мітохондрій, що можуть відмічатися у стані здоров'я.

Сучасні дослідження показують, що погляд на мітохондрії як на статичні органели у формі бобів застарів. Технології візуалізації довели, що мітохондрії є дуже рухливими і динамічними органелами, які часто зливаються і фрагментуються у відповідь на різні подразники навколишнього середовища за допомогою суворо регульованого процесу, який має назву «мітохондріальна динаміка» [9, 19]. При цьому у мітохондрій, як і у бактерій, наявні ознаки колективної поведінки у вигляді метаболічної адаптації до кількості харчового субстрату з виникненням циклів харчування. Контроль метаболічного гомеостазу є основоположним для нормальної фізіології людського організму і реалізується саме за рахунок мітохондріальної динаміки. Фізіологічні процеси, пов'язані з підвищенням попиту на енергію та зниженням енергопостачання (наприклад гострий стрес, загартовування/«моржування», голодування та фаза G1/S) характеризуються подовженням мітохондрій та активізацією їх електронно-транспортних ланцюгів з підвищенням синтезу АТФ. При цьому відбувається злиття мітохондрій у взаємопов'язану трубчасту сітчасту мережу, що дозволяє підвищити їхню біоенергетичну ефективність (кількість АТФ, що створюється на молекулу поживної речовини, зростає). З іншого боку, фізіологічні процеси, пов'язані зі зниженням попиту на енергію та збільшенням її постачання (високий рівень поживних речовин, гіподинамія) зумовлюють доцільність або запасу її у вигляді глікогену, або розсіювання цієї енергії як тепла. Завданням мітохондрій у цьому разі стає необхідність розсіяти більше енергії у вигляді тепла і синтезувати менше у вигляді АТФ, щоб зменшити стан метаболічного закиснення організму. Це досягається за рахунок фрагментації мітохондрій і дозволяє знизити їх біоцітоенергетичну ефективність. Якщо людина дотримується адекватного режиму прийому їжі з нічного перервою у харчуванні >12 год, не переїдає і збалансовано харчується, то вона має здорові цикли поділу мітохондрій у денний час та злиття у нічний як запоруку метаболічного здоров'я клітин. Постійне переїдання створює метаболічне навантаження на мітохондрії, порушує їх біогенез — вони все більше перебувають у дефрагментованому стані — у режимі зниженого біоенергетичного функціонування. Це, з одного боку, супроводжується перестійною надмірною генерацією протонів і поступово призводить до формування стану оксидативного стресу та буде запускати згодом патологічне коло перекисного окиснення ліпідів і білків у ході подальшого прогресування континууму НІЗ, з іншого — поступово сприятиме виродженню пулу мітохондрій, оскільки тривала фрагментація, як і тривале злиття, шкідливі для клітинного контролю генетичної якості мітохондрій. При розподілі мітохондрій утворюється дві дочірні, одна з яких має більш високий мембранний потен-

ціал і йде далі в цикл злиття — поділу, а інша, з деполяризованою мембраною, залишається відділеною до відновлення мембранного потенціалу. Якщо потенціал відновлюється, вона з'єднується з мітохондріальною мережею. Якщо вона залишається деполяризованою, то елімінується у процесі аутофагії, що є запорукою якості пулу мітохондрій, оскільки усуває дефектні мітохондрії. При надлишку їжі фрагментація мітохондрій протективна, не відбувається селективного видалення, мітохондріальна маса поступово зменшується і починає складатися з невеликих деполяризованих мітохондрій [3, 9, 29, 46, 68, 80]. Запускається наступне патогенетичне коло: незавершений цикл поділу — злиття мітохондрій порушує процеси аутофагії → підвищується внутрішньоклітинна гетерогенність мітохондрій → не відбувається селективного виведення мітохондрій → накопичуються мітохондрії з дисфункцією → збільшується вираженість мітохондріальної дисфункції → формуються метаболічні наслідки мітохондріальної дисфункції на мікрорівні → розвиваються дегенеративні і патоморфологічні зміни у тканинах → виникають клінічні прояви НІЗ залежно від індивідуального патогенетичного сценарію людини → подальше прогресування й поглиблення мітохондріальної дисфункції через різні механізми й органну локалізацію стають базисом виникнення і прогресування коморбідності при НІЗ, що продовжується аж до закінчення континууму.

Загальновизнано, що обмін вуглеводів відіграє принципову роль у патогенезі НІЗ. У організменному гомеостазі глюкози саме мітохондрії скелетної м'язової тканини відіграють важливу роль, підвищуючи кліренс глюкози у крові у відповідь на інсулін. Всі м'язи, перш за все скелетні, виконують завдяки особливостям своєї будови біоенергетичну функцію на організменному рівні, метаболізуючи за рахунок мітохондріальних процесів енергію їжі в інші види енергії (механічну, електромагнітну, теплову, акустичну тощо), АТФ і глікоген. Тому кількість м'язової тканини і кількісно-якісний вміст мітохондрій у її клітинах принципово важливі для існування людського організму у стані метаболічного здоров'я та адекватної реалізації феномену життя на квантовому рівні у тому числі. Значимість цих процесів підкреслює факт, що за добу в організмі дорослої людини виробляється і переробляється близько 65 кг АТФ. У серцевому м'язі людини вміст мітохондрій становить близько 25–30% об'єму клітин, він споживає >6 кг АТФ на день [21, 38, 67, 81].

Фізична активність досі є найбільш оптимальним та доведеним способом покращення мітохондріальної функції. Регулярні тренування протягом 1 міс збільшують вміст мітохондрій на 30–100%, а їх об'ємну щільність — на 40%. Систематичні регулярні тренування протягом 6 міс індукують системний біогенез мітохондрій, запобігають виснаженню мітохондріальної ДНК, знижують кількість мутацій, збільшують окисну ємність та покращують морфологію мітохондрій. Біогенез мітохондрій підвищує такий параметр, як максимальне поглинання кисню мітохондріями протягом 1 хв, оптимізує процеси поглинання кисню для окисного фосфорильовання та окиснення жирних кислот. Скорочення м'яза запусає як мінімум 4 внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які контролюють роботу мітохондрій через зростання внутрішньоклітинного рівня кальцію, зменшення співвідношення АТФ/АМФ, збільшення співвідношення НАД<sup>+</sup>/НАДН, підвищення фізіологічних форм і рівнів АФК. Усі ці шляхи через фермент-посередник цАМФ-залежну протеїнкіназу впливають на білок PGC-1 $\alpha$  — ключовий майстер-регулятор мітохондріального біогенезу. АФК діють також через фактор p53, що регулює клітинний цикл. При цьому як і тривалі тренування помірної інтенсивності, так і високоінтенсивний інтервальний тренінг, і навіть інтервальний спринт (який вважається типовим анаеробним навантаженням і займає 10 хв на тиждень), запускають подібні зміни маркерів біогенезу мітохондрій: підвищення рівнів PGC-1 $\alpha$  та цитохром с-оксидази. Хоча, мабуть, лише тривалі тренування зумовлюють збільшення кількості мітохондрій, а короточасні інтервальні швидше впливають на ефективність існуючих, змінюючи їх ультраструктуру та оптимізуючи роботу дихального ланцюга [82–87].

У той самий час фізична бездіяльність викликає атрофію м'язів, знижує м'язову силу, на організменному рівні формує астеновегетативний синдром. Доведено, що гіподинамія призводить до зменшення кількості мітохондрій у м'язах. Ймовірно, при цьому

також задіюються процеси розладу динаміки і біогенезу мітохондрій, зумовлені, з одного боку, зменшенням загальних енергетичних потреб тіла людини, з іншого — загальними регуляторними впливами гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Організм людини — складна багатоєрархічна система, яка має центральну регуляторну ланку підтримки гомеостазу енергії і метаболізму за рахунок гіпоталамічного контролю метаболізму енергії. Нейрони гіпоталамуса сприймають, обробляють та реагують на сигнали від жирової тканини (лептин), підшлункової залози (інсулін) та інші гормональні стимули (грелін, холецистокінін, панкреатичний поліпептид тощо) шляхом виділення нейроендокринних трансмітерів, що стимулюють або пригнічують вироблення гормонів гіпофіза. У головному мозку спеціалізовані нейронні мережі координують адаптивні зміни у поглинанні та витраті їжі. Вивчення динаміки мітохондрій у тканинах головного мозку також показало, що вона відіграє істотну роль у здатності нейронів гіпоталамуса контролювати рівень глюкози та гомеостаз енергії в організмі. Наприклад, у AgRP-нейронах (*англ.* hunger-promoting AgRP neurons), які стимулюють апетит і регулюють збільшення маси тіла, голодування призводить до поділу мітохондрій, а у high-fat feeding-нейронах — до злиття. Тобто відповідь мітохондрій відрізняється від такої у більшості інших клітин. Злиття мітохондрій у цих нейронах регулює електричну активність у відповідь на високожирову дієту, стимулюючи вироблення оресигеного пептиду (AgRP-пептиду), необхідного для збільшення маси тіла та відкладення жиру при надлишку поживних речовин. Делеції Mfn1 та Mfn2 у цих нейронах призводили до меншого набору маси тіла у щурів за рахунок зниження рівня циркулюючого лептину. Проопіомеланокортинови нейрони (пригнічують апетит) мають протилежну функцію, і динаміка мітохондрій у відповідь на надходження поживних речовин у них інша. Зниження експресії мітофузинів у цих нейронах призводить до порушення зв'язку мітохондрій із ендоплазматичним ретикулоном і, як наслідок, виникають гіперфагія, лептинорезистентність та ожиріння. При цьому збільшується прийом їжі, а енерговитрати зменшуються. Таким чином, відповідь організму на високожирову дієту залежить від патернів динаміки мітохондрій у нейронах гіпоталамуса. Ремодельовання мітохондрій у нейронах забезпечує їх відповідь на надходження в організм поживних речовин, стимулює вироблення нейропептидів, які або стимулюють, або пригнічують апетит, впливаючи на метаболізм на рівні організму. Зокрема, у відповідь на прийом їжі, зміни температури тіла, стрес або фізичні вправи бура жирова тканина, головний мозок, серце або скелетні м'язи адаптують свій метаболізм для контролю харчування, маси тіла, скорочувальних функцій, антиоксидантної відповіді чи чутливості до інсуліну [3, 84, 88]. До того ж нітросидативний стрес є основним чинником дегенерації дофамінергічних нейронів [30].

Розглядаючи квантовий рівень патогенезу НІЗ, важливо розуміти, що власне від морфофункціонального стану мембран мітохондрій залежать усі ключові процеси — аутофагія, мітофагія, апоптоз, зв'язок мітохондрій з ендоплазматичною мережею, динаміка мітохондрій. Внутрішня мембрана відіграє ключову роль в усіх біосинтетичних процесах, оскільки саме на ній розташовані комплекси електронно-транспортних ланцюгів і вона контактує з мітохондріальним матриксом в ході магнітоелектрохімічної реалізації метаболізму на нанорівні будови організму людини.

Оскільки мембрани клітинних органел складаються з ліпідів та білків і ремодельовання цих мембран контролюється взаємодіями між специфічними ліпідами та білками, то адекватне надходження в організм білків і жирів та інших необхідних нутрієнтів є життєво необхідним для адекватної реалізації процесів біогенезу мітохондрій і нормального їх функціонування.

Морфологічний стан мембран важливий для процесів нормальної динаміки мітохондрій та мітофагії. Кардіоліпін — фосфоліпід, який у нормі знаходиться у внутрішній мембрані мітохондрій і там же синтезується, має конічну форму, яка сприяє утворенню мітохондріальних крист, необхідний для оптимальної активності дихальних комплексів, збирання з них суперкомплексів, оптимізації роботи АТФ-синтази. Дефіцит кардіоліпіну призводить до порушення структури крист, зниження синтезу АТФ, процесів динаміки мітохондрій, мітофагії та апоп-

тозу. Фосфоліпід, зокрема лінолева кислота, є попередниками кардіоліпіну для більшості тканин. Відповідно, нутрицевтивний дефіцит забезпечення харчування фосфоліпідами, жирними кислотами, особливо ненасиченими, може мати критичні наслідки для функціонування мітохондрій і бути первинним чинником виникнення НІЗ [3, 89].

Харчування впливає на мітохондрії не тільки як енергетичний субстрат і джерело компонентів їх будови, воно чинить вплив на мікрофлору кишечника, продукти життєдіяльності якої разом із рядом інших нутрієнтів стимулюють біогенез і функції мітохондрій. Так, для усвідомленої раціоналізації харчування з метою запобігання мітохондріальній дисфункції становлять науково-практичний інтерес наступні нутрієнти — активатори аутомітофагії — «агенти довголіття» і профілактики НІЗ: спермідин (міститься у цільнозернових продуктах, зародках пшениці, манго, зеленому перці, гарбузах, волоських горіхах, ферментованих маринадах, сої, грибах, листі апельсину та зеленого чаю), агент довголіття у ссавців через різні механізми своєї метаболічної функції; уролітин (утворюється кишковою мікрофлорою (*Clostridium leptum*), гранати, малина, волоські горіхи), кукурбітацин (гіркі огірки), фізалін А (фізаліс), діосцин (соя), ресвератрол (червоний виноград, ягоди, арахіс), куркумін (куркума), катехін, епікатехін (зелений чай, какао), вітаміни В<sub>3</sub> (хліб, бобові, ячмінь, печериці, арахіс, волоські горіхи) та D [90, 91]. Велике значення мають і нутрієнти — індуктори біогенезу мітохондрій за рахунок активації PGC-1 $\alpha$ : кверцетин (брусниця, журавлина, калина, червона цибуля), катехіни (какао, зелений чай, ягоди асаї, деякі фрукти), ресвератрол, сульфорафан (ріпа, броколі та інші види капусти), галат епігалокатехіну (EGCG; зелений чай), еритроцитрин (шкурка цитрусових, зокрема лимону), вітамін В<sub>14</sub> (PQQ; органічний какао), бутират (олійна кислота, що утворюється бактеріями в кишечнику при розщепленні харчових волокон) [3, 32].

Дисбаланс мікробіоти можна розглядати як новітній ендогенний середовищний фактор ризику виникнення мітохондріальної дисфункції і перспективний предиктор НІЗ. Дисбіоз шляхом молекулярних та клітинних розладів водно-сольового, нутритивного та енергетичного метаболізму здатен призводити до численних дисфункцій мітохондрій, а оксидативний стрес, що виникає при цьому, стає пусковим фактором виникнення різноманітних епігенетичних негативних модифікацій експресії генів клітин хазяїна, його мітобіоти та мікробіоти [18, 20, 32, 43]. Зазначене доводить доцільність профілактичного введення у харчовий раціон пребіотичних продуктів рослинної їжі задля підтримання здорового стану мікробіому кишечника з метою запобігання НІЗ.

Для нормальної роботи дихального ланцюга необхідне адекватне (а не надмірне) надходження цинку, магнію, вітамінів групи В (В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>7</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>9</sub>), вітаміну С, вітаміну Е [41].

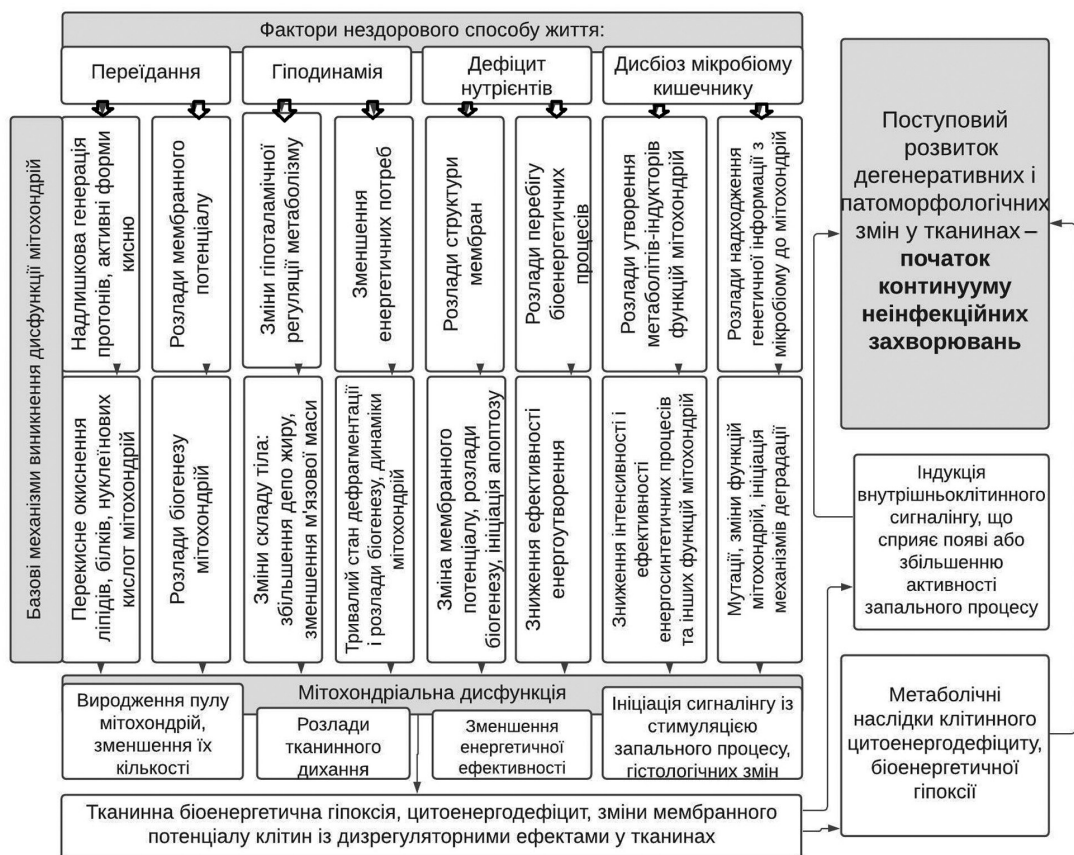
Таким чином, результати проведеного системного медичного аналізу свідчать, що спосіб життя, який ще з дитинства починає вести більша кількість людей, містить базові патогенетичні механізми розвитку мітохондріальної дисфункції і предиктори НІЗ, що узагальнено на [рис. 1](#).

Поява шкідливих звичок (паління, алкоголь, наркотичні речовини), вживання хімізованих продуктів харчування, нераціональна медикаментозна терапія [57, 92–95] на фоні загального побутового хімічного забруднення середовища проживання людини [96] зумовлюють ключові патогенетичні механізми виникнення і прогресування мітохондріальної дисфункції внаслідок прямої пошкоджувальної дії зовнішніх хімічних агентів на мітохондрії. При цьому специфічність проявів мітохондріальної дисфункції буде зумовлена індивідуальними особливостями тканин, що зазнали токсичної дії, і наявним типом ушкодження мітохондрій у цих тканинах. З позиції системної медицини визначено наступні мітохондріальні «мішені» екзотоксичного впливу [3, 89, 97]:

**1. Електронно-транспортні ланцюги тканинного дихання.** Токсичний вплив призводить до зниження його функцій, у першу чергу до розладів процесів тканинного дихання і виникнення біоенергетичної тканинної гіпоксії — стану у клітинах, коли при достатню кількості кисню і харчового субстрату виникають розлади з їх засвоєнням і синтезом АТФ. На тканинно-організменому рівні виникають дефіцит енергії і зниження резистентності.



Рисунок 1. Схема базових патогенетичних механізмів виникнення мітохондріальної дисфункції на етапі формування факторів ризику НІЗ у загальному континуумі захворювань



**2. Розлади переносу електронів на I, II і III комплексах електронно-транспортного ланцюга мітохондрій.** Виникає патологічна генерація супероксидного радикалу з наступним утворенням в реакціях з іншими молекулами мітохондріальної матриксу перекисиду водню, пероксинітриду, гідроксильного радикалу, гідроперекисів ліпідів і ліпідних радикалів. Створюються умови для виникнення самопідтримувальних процесів перекисного окиснення ліпідів, оксидативного ураження білків і нуклеїнових кислот. На тканинно-організменному рівні виникають пригнічення функцій клітин, накопичення мутацій РНК і ДНК, дегенеративні зміни у тканинах і органах.

**3. Система окисного фосфорилування.** Токсичне ураження призводить до пригнічення  $\beta$ -окиснення ліпідів, що викликає розлади ліпідного гомеостазу клітин із накопиченням потенційно токсичних ліпідних продуктів і патологічною активацією перекисного окиснення ліпідів.

**4. Мембранні компоненти мітохондрій.** Наслідки порушення їх цілісності і функціонування можуть бути різноманітними. Мобілізація у міжмембранний простір цитохрому С активує каспази і процес апоптозу. Вивільнення ендонуклеази G та AIF ініціює загибель клітин за незалежним від каспаз механізмом. Вихід танатогенних білків збільшує кількість мембранних пор і також ініціює сценарій загибелі клітини.

**5. Мітохондріальні нуклеїнові кислоти.** Поява і накопичення мутацій можуть призводити до виснаження пулу мітохондріальної ДНК, зміни процесів синтезу, розладів біогенезу мітохондрій зі збільшенням неякісних мітохондрій, зменшення їх загальної кількості. Клінічно важливо, що зазначені механізми мітохондріальних розладів є взаємозалежними, можуть виникати одночасно, паралельно та/або послідовно, формувати процеси за типом «хибного кола» і, як наслідок, зумовлюють появу комплексу дегенеративних змін у мітохондріях. Поступове прогресування мітохондріальної дисфункції призводить на квантовому рівні до зміни мембранного біопотенціалу клітин, зміни функцій сигналіну між клітинами і появи дизрегуляторних ефектів як у клітинах, так

і в тканинах органу, що утворюється ними. При цьому гіперпродукція АФК може індукувати внутрішньоклітинні сигнальні механізми, які зумовлюють появу та/або підвищення активності запального процесу і виникнення морфологічних змін у тканинах (гіпертрофія, фіброз, атеросклероз тощо). Кінцевими мітохондріальними наслідками токсичного впливу стають розлади біоенергетичного стану клітин, виникнення цитоенергодефіциту, ушкодження мітохондріальної ДНК із наступною ініціацією інтегративних процесів мітохондріальної дисфункції у вигляді активації механізмів власної деградації мітохондрій зі зменшенням їх кількості, апоптозу, запалення, старіння та імунологічних змін [34, 89]. Вказане узагальнено на [рис. 2](#).

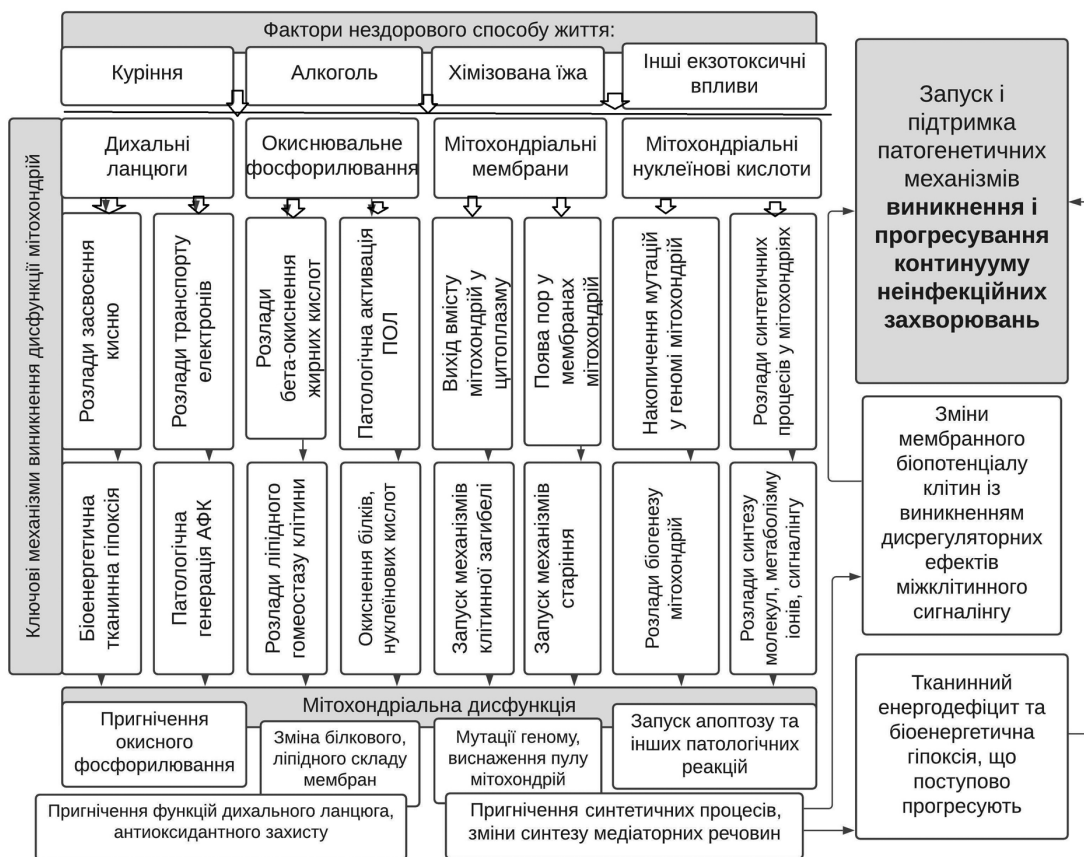
## Висновки

На квантовому рівні обміну речовин мітохондріальна дисфункція зумовлює етіопатогенетичну основу переходу організму людини від стану функціонального здоров'я до патології з поступовим виникненням і прогресуванням НІЗ.

Відповідно до базових і ключових патогенетичних механізмів мітохондріальної дисфункції акценти у впровадженні здорового способу життя серед усіх верств населення з метою профілактики НІЗ повинні робитися на:

- запобігання надмірному надходженню харчових субстратів (переїдання);
- недопущенні частого, постійного прийому їжі (доцільним є режим харчування 3–4 рази на добу з нічним інтервалом голоду не менше 12 год; короткотривалі голодування);
- адекватному нутрицевтивному забезпеченні раціону харчування;
- недопущенні гіподинамії, щоденному занятті фізичною культурою;
- необхідності вживання екологічних, натуральних харчових продуктів із достатнім вмістом клітковини, звичайним терміном зберігання;

**Рисунок 2** Схема ключових патогенетичних механізмів виникнення МД на етапі формування факторів ризику НІЗ у загальному континуумі захворювань



АФК — активні форми кисню, ПОЛ — перекисне окиснення ліпідів.

- відсутності шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання наркотичних речовин, у тому числі алкоголю);
- доцільності життя у екологічно чистому навколишньому середовищі (квартира, будинок, місто, країна, планета).

**Закінчення — у наступному номері.**

### Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній. Автори не перебувають у комерційних відносинах ні з ким із фізичних осіб та організацій, зазначених у статті. Викладений матеріал не є комерційним, а є виключно баченням стану проблеми авторами.

### Список використаної літератури

- Dzau V.J., Braunwald E. (1991) Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am. Heart J.*, 121: 1244–1263. DOI: 10.1016/0002-8703(91)90694-d.
- Мінцер О.П., Потяженко М.М., Невоїт Г.В. (2021) Магнітоелектрохімічна теорія обміну речовин. Том 1. Концептуалізація. Монографія за заг. ред. О.П. Мінцера, М.М. Потяженка. Інтерсервіс. Київ — Полтава, 352 с.
- Luis A.V., Marimán A., Ramos B. et al. (2022) Standpoints in mitochondrial dysfunction: Underlying mechanisms in search of therapeutic strategies. *Mitochondrion*, 63: 9–22. DOI: 10.1016/j.mito.2021.12.006.
- Шендеров Б.А. (2018) Роль митохондрий в профилактической и оздоровительной медицине. *Вестник восстановительной медицины*, 1: 21–31.
- Mach N., Fuster-Botella D. (2017) Endurance exercise and gut microbiota: A review. *J Sport Health Science*, 6: 179–97. DOI: 10.1016/j.shs.2016.05.001.
- Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Lyamzaev K.G. et al. (2015) Mitodiversity. *Biochemistry (Moscow)*, 80(5): 532–541.
- Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Zorova L.D. et al. (2017) Quantification of Mitochondrial Morphology in situ. *Cell and Tissue Biology*, 11(1): 51–58.
- Nibali L., Henderson B. (Eds.) (2016) *The Human Microbiota and Chronic Disease: Dysbiosis as a Cause of Human Pathology*, 1th Edition. By John Wiley & Sons, 544 p.
- Rong Y., Urban L., Monica N., Jian Z. (2020) Regulation of Mammalian Mitochondrial Dynamics: Opportunities and Challenges. *Front. Endocrinol.*, 11. DOI:10.3389/fendo.2020.00374.
- Saint-Georges-Chaumet Y., Edeas M. (2016) Microbiota-mitochondria inter-talk: consequence for microbiota-host interaction. *Pathogens Dis.*, 74: ftv096. DOI: 10.1093/femspd/ftv096.
- Mottawea W., Chiang C.-K., Mählbauer M. et al. (2016) Altered intestinal microbiota-host mitochondrial crosstalk in new onset Crohn's disease. *Nat. Commun.*, 7: 13419. DOI: 10.1038/ncomms13419.
- Frye G.J., Rose S., Slattery J., MacFabe D.F. (2015) Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome. *Microb. Ecol. Health Dis.*, 26: 27458. DOI: dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.27458.
- Zorov D.B., Plotnikov E.Y., Silachev D.N. et al. (2014) Putting an Equal Sign between Mitochondria and Bacteria. *Biochemistry, Moscow*, 79(10): 1017–1031.
- Torralla D., Baixela F., Sánchez-Madrid F. (2016) Mitochondria know no boundaries: mechanisms and functions of intercellular mitochondrial transfer. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 4: 107. DOI:10.3389/fcell.2016.00107.
- Shenderov B.A., Midtvedt T. (2014) Epigenomic programming: a future way to health? *Microb. Ecol. Health Dis.*, 25: 24145. DOI: 10.3402/mehd.v25.24145.
- Kozjak-Pavlovic V., Ross K., Rudel T. (2008) Import of bacterial pathogenicity factors into mitochondria. *Curr. Opin. Microbiol.*, 11(1): 9–14. DOI: 10.1016/j.mib.2007.12.004.
- Lobet E., Letesson J.J., Arnould T. (2015) Mitochondria: a target for bacteria. *Biochem. Pharmacol.*, 94(3): 173–85. DOI: 10.1016/j.bcp.2015.02.007.
- Selma M.V., Beltran D., Luna M.C. et al. (2017) Isolation of human Intestinal Bacteria Capable of producing the bioactive metabolite isourolithin A from Ellagic Acid. *Front Microbiol.*, 8. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01521.
- Franco-Obregon A., Gilbert J.A. (2017) The Microbiome-Mitochondrion connection: Common Ancestries, Common Mechanisms, Common Goals. *mSystems*, 2(3): e00018–e00017. doi.org/10.1128/mSystems.00018-17.
- Wang Y., Wu Y., Wang Y. et al. (2017) Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. *Nutrients*, 9: 521. DOI:10.3390/nu9050521.
- Brown D.A., Perry J.B., Allen M.E. et al. (2017) Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure: Expert consensus document. *Nat. Rev. Cardiol.*, 14(4): 238–250. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.203.
- Castegna A., Iacobazzi V., Infantino V. (2015) The mitochondrial side of epigenetics. *Physiol. Genomics*, 47: 299–307. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00096.2014.
- Chandel N.S. (2015) Evolution of mitochondria as signaling organelles. *Cell Metab.*, 22: 204–206. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00096.2014.

24. Khan N.A., Govindaraj P., Meena A.K., Thangaraj K. (2015) Mitochondrial disorders: challenges in diagnosis & treatment. *Indian J. Med. Res.*, 141(1): 13–26. DOI: 10.4103/0971-5916.154489.
25. Neis E.P.J.G., Dejong C.H.C., Rensen S.S. (2015) The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. *Nutrients*, 7(4): 2930–2946. DOI: 10.3390/nu7042930.
26. Kesner E.E., Saada-Reich A., Lorberbaum-Galski H. (2016) Characteristics of mitochondrial transformation into human cells. *Sci. Rep.*, 6. DOI: 10.1038/srep26057.
27. Pernas L., Scorrano L. (2016) Mito-morphosis: mitochondrial fusion, fission, and cristae remodeling as key mediators of cellular function. *Ann Rev Physiol.*, 78(1): 505–531. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105011.
28. Picard M., Wallace D.C., Burelle Y. (2016) The rise of mitochondria in medicine. *Mitochondrion*, 30: 105–116. DOI: 10.1016/j.mito.2016.07.003.
29. Johnsona J., Mercado-Ayona E., Mercado-Ayonb Y. et al. (2021) Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases. *Arch. Biochem. Biophys.*, 702: 108698. doi.org/10.1016/j.abb.2020.108698.
30. Nunes C., Laranjinha J. (2021) Nitric oxide and dopamine metabolism converge via mitochondrial dysfunction in the mechanisms of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 15(704): 108877. DOI: https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108877.
31. Yanga Y., Liua Y., Zhua J. et al. (2022) Neuroinflammation-mediated mitochondrial dysregulation involved in postoperative cognitive dysfunction. *Free Radical. Biology and Medicine*, 178: 134–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.12.004.
32. Espin J.C., Gonzalez-Sarrias A., Tomas-Barberan F.A. (2017) The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly) phenols. *Biochem. Pharmacol.*, 139: 82–93. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.033.
33. Jin H., Kanthasamy A., Ghosh A. et al. (2014) Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: preclinical and clinical outcomes. *Biochim. Biophys. Acta*, 1842: 1282–1294. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.09.007.
34. Ramachandran A., Moellering D.R., Ceaser E. et al. (2002) Inhibition of mitochondrial protein synthesis results in increased endothelial cell susceptibility to nitric oxide-induced apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99: 6643–6648. DOI: 10.1073/pnas.102019899.
35. Latorre-Pellicer A., Moreno-Loshuertos R., Lechuga-Vieco A.V. et al. (2016) Mitochondrial and nuclear DNA matching shapes metabolism and healthy ageing. *Nature*. 535(7613): 561–565. DOI: 10.1038/nature18618.
36. Angelova P.R., Abramov A.Y. (2018) Role of mitochondrial ros in the brain: from physiology to neurodegeneration. *FEBS Letters*, 592: 692–702. DOI: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29292494.
37. Elfawy H.A., Das B. (2019) Crosstalk between mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and age related neurodegenerative disease: etiologies and therapeutic strategies. *Life Sci.*, 218: 165–184. DOI: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30578866.
38. Walter H., Moos D.V., Faller I.P. et al. (2021) Pathogenic mitochondrial dysfunction and metabolic abnormalities. *Biochemical Pharmacology*, 193: 114809. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114809.
39. Marchi S., Patergnani S., Missiroli S. et al. (2018) Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death. *Cell Calcium.*, 72: 62–72. DOI: ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28515000.
40. Merlini E., Coleman M.P., Loreto A. (2022) Mitochondrial dysfunction as a trigger of programmed axon death. *Elsevier*, 45: 53–63. DOI: 10.1016/j.tins.2021.10.014.
41. Maguire D., Neytchev O., Talwar D. et al. (2018) Telomere Homeostasis: Interplay with Magnesium. *Int. J. Mol. Sci.*, 19(1): 157. DOI: 10.3390/ijms19010157.
42. Wallace D.C., Chalkia D. (2013) Mitochondrial DNA genetics and the heteroplasmic conundrum in evolution and disease. *Cold Spring Harb Perspect. Biol.*, 5: a021220. DOI: 10.1101/cshperspect.a021220.
43. Shenderov B.A. (2016) The microbiota as an epigenetic control mechanism. In book: *The Human Microbiota and Chronic Disease*: 179–197. DOI: 10.1002/9781118982907.ch11.
44. Larson-Casey J.L., He C., Carter A.B. (2020) Mitochondrial quality control in pulmonary fibrosis. *Redox Biology*, 33, article 101426. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101426.
45. Picard M., McManus M.J., Gray J.D. et al. (2015) Mitochondria functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *PNAS*, 116: 6614–6623. DOI: 10.1073/pnas.1515733112.
46. Senft D., Ronai Z.A. (2016) Regulators of mitochondrial dynamics in cancer. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 39: 43–52. DOI: 10.1016/j.ccb.2016.02.001.
47. Walker M.A., Volpi S., Sims K.B. et al. (2014) Powering the immune system: mitochondria in immune function and deficiency. *J. Immunol. Res.*, 2014: 164309. DOI: 10.1155/2014/164309.
48. Rongvaux A. (2018) Innate immunity and tolerance toward mitochondria. *Mitochondrion*, 41: 14–20. DOI: 10.1016/j.mito.2017.10.007.
49. Birsoy K., Wang T., Chen W.W. et al. (2015) An essential role of the mitochondrial electron transport chain in cell proliferation is to enable aspartate synthesis. *Cell*, 162: 540–551. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.016.
50. Zong W.-X., Rabinowitz J.D., White E. (2016) Mitochondria and cancer. *Molecular Cell*, 61. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.011.
51. Song S.B., Jang S.-Y., Kang H.T. et al. (2017) Modulation of mitochondrial membrane potential and ROS generation by nicotinamide in a Manner Independent of SIRT1 and Mitophagy. *Mol. Cells*, 40(7): 503–514. DOI: 10.14348/molcells.2017.0081.
52. Sinha P., Islam M.N., Bhattacharya S., Bhattacharya J. (2016) Intercellular mitochondrial transfer: bioenergetic crosstalk between cells. *Cur. Opin. Gen. Devel.*, 38: 97–101. DOI: 10.1016/j.gde.2016.05.002.
53. Yue L., Yao H. (2016) Mitochondrial dysfunction in inflammatory responses and cellular senescence: pathogenesis and pharmacological targets for chronic lung diseases. *Br. J. Pharmacol.*, 15(173): 2305–2318. DOI: 10.1111/bph.13518.
54. Akbari M., Kirkwood T.B.L., Bohr V.A. (2019) Mitochondria in the signaling pathways that control longevity and health span. *Ageing Res. Rev.*, 54: 100940. DOI: 10.1016/j.arr.2019.100940.
55. Vringer E., Tait S.W.G. (2019) Mitochondria and inflammation: cell death heats up. *Frontiers in Cell and Development. Biology*, 7: 100. DOI: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31316979.
56. Zorov D.B., Isaev N.K., Plotnikov E.Y. et al. (2013) Perspectives of Mitochondrial Medicine. *Biochemistry, Moscow*, 78(9): 979–990.
57. Zorov D.B., Juhaszova M., Sollott S.J. (2014) Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. *Physiol. Rev.*, 94(3): 909–950.
58. Karaa A., Goldstein A. (2015) The spectrum of clinical presentation, diagnosis, and management of mitochondrial forms of diabetes. *Pediatr. Diab.*, 16(1): 1–9. DOI: 10.1111/pedi.12223.
59. Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д. и др. (2015) Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников. *Акуш. Гинекол. Репрод.*, 4: 55–65.
60. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С. и др. (2019) Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом. *Рос. вестн. перинатол. педиатр.*, 64(5): 84–90. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-84-90.
61. Zhou W., Qu J., Xie S. et al. (2021) Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021: Article ID 5188306. DOI: 10.1155/2021/5188306.
62. Knight-Lozano C.A., Young C.G., Burrow D.L. et al. (2002) Cigarette smoke exposure and hypercholesterolemia increase mitochondrial damage in cardiovascular tissues. *Circulation*, 105: 849–854. DOI: 10.1161/hc0702.103977.
63. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. (2007) Митохондриальная дисфункция в механизмах атерогенеза. *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*, 2(54): 119–123.
64. Hayakawa K., Esposito E., Wang X. et al. (2016) Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*, 535(7613): 551–555. DOI: 10.1038/nature18928.
65. Егорова Л.А., Ежов М.В., Шиганова Г.М., Постнов А.Ю. (2013) Возможная роль мутаций митохондриального генома при ишемической болезни сердца. *Клиницист*, 2: 6–13.
66. Wu X., Zhang Z., Zhang W., Liu X. (2022) Mitochondrial dysfunction and mitochondrial therapies in heart failure. *Pharmacol. Res.*, 175: 106038. DOI: 10.3389/fcvm.2021.822969.
67. Bisaccia G., Ricci F., Gallina S. et al. (2021) Mitochondrial dysfunction and heart disease: Critical appraisal of an overlooked association. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(2): 614. DOI: 10.3390/ijms22020614.
68. Bordi M., Nazio F., Campello S. (2017) The Close Interconnection between Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in cancer. *Front Oncol.*, 7: 1–9. DOI: 10.3389/fonc.2017.00081.
69. Birsoy K., Possemato R., Lorber F.K. et al. (2014) Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature*, 508: 108–112. DOI: 10.1038/nature13110.
70. Stewart J.B., Alaei-Mahabadi B., Sabarinathan R. et al. (2015) Simultaneous DNA and RNA mapping of somatic mitochondrial mutations across diverse human cancers. *PLoS Genet.*, 11: e1005333. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005333.
71. Оковитый С.В. (2015) Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме. *Эффективная фармакотерапия*, 16: 46–48.
72. Wu H., Esteve E., Tremaroli V. et al. (2017) Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.*, 23(7): 850–858. DOI: 10.1038/nm.4345.
73. Hughes S.D., Kanabus M., Anderson G. et al. (2014) The ketogenic diet component decabocic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *J. Neurochem.*, 129: 426–433. DOI: 10.1111/jnc.12646.
74. Николаева Е.А. (2017) Митохондриальные болезни у детей: клинические проявления, возможности диагностики и лечения. *Учебное пособие*. Москва, 88 с.
75. Гречанина Ю.Б., Гречанина О.Я., Школьникова Д.В. (2020) Митохондриальні хвороби: генетична епідеміологія, діагностика та лікування (health-ua.com/article/61887-mitochondrial-hvorobi-genetichna-epidemiologiya-dagnostika-talkuvannya).
76. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. (2015) Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. *Медпрактика*, Москва, 112 с.

77. Ивянский С.А., Балькова Л.А., Шекина Н.В. и др. (2016) Нарушения соединительной ткани у детей и подростков, занимающихся спортом. *Consilium Medicum. Педиатрия*, 4: 94–101.
78. Frohlich J., Chaldakov G.N., Vinciguerra M. (2021) Cardio- and neurometabolic adipobiology: Consequences and implications for therapy. *Int. J. Mol. Sci.*, 8(22): 4137. DOI: 10.3390/ijms22084137.
79. Barteková M., Adameová A., Göbke A. et al. (2021) Natural and synthetic antioxidants targeting cardiac oxidative stress and redox signaling in cardiometabolic diseases. *Free Radic. Biol. Med.*, 169: 446–477. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.045.
80. Tilokani L., Nagashima S., Paupe V., Prudent J. (2018) Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms. *Essays Biochem.*, 62(3): 341–360. DOI: 10.1042/EBC20170104.
81. Khan M.S., Butler J. (2019) Targeting mitochondrial function in heart failure: Makes sense but will it work? *JACC Basic Transl. Sci.*, 4(2): 158–160. DOI: 10.1016/j.jaccbts.2019.03.003.
82. Taddeo E.P., Laker R.C., Breen D.S. et al. (2014) Opening of the mitochondrial permeability transition pore links mitochondrial dysfunction to insulin resistance in skeletal muscle. *Mol. Metabol.*, 3: 124–134.
83. Korzeniewski B. (2015) Effects of OXPHOS complex deficiencies and ESA dysfunction in working intact skeletal muscle: implications for mitochondrial myopathies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Bioenergetics*, 1847: 1310–1319. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.07.007.
84. Clark A., Mach N. (2015) Mitochondria, Microbiota, and Endurance Exercise compounds. *Gastroenterol. Res. Pract.*, e398585. DOI: 10.1155/2015/398585.
85. Chen Y.-M., Wei L., Chiu Y.-Sh. et al. (2016) Lactobacillus plantarum TWK10 Supplementation Improves Exercise Performance and Increases Muscle Mass in Mice. *Nutrients*, 8: 205. DOI: 10.3390/nu8040205.
86. Huertas J.R., Casuso R.A., Agustín P.H., Cogliati S. (2019) Stay Fit, Stay Young: Mitochondria in Movement: The Role of Exercise in the New Mitochondrial Paradigm. *Oxid Med Cell Longev.*, eCollection 2019 Jun: 7058350. DOI: 10.1155/2019/7058350.
87. Gremminger V.L., Harrelson E.N., Crawford T.K. et al. (2021) Skeletal muscle specific mitochondrial dysfunction and altered energy metabolism in a murine model (oim/oim) of severe osteogenesis imperfecta. *Mol. Genet. Metabol.*, 4(132): 244–253. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.02.004.
88. Muir R., Diot A., Poulton J. (2016) Mitochondrial content is central to nuclear gene expression: Profound implications for human health. *BioEssays*, 38(2): 150–156. DOI: 10.1002/bies.201500105.
89. Борисова О. Митохондриальна медицина. Часть 2. Научный обзор. *openlongevity.org/mitochondria\_medicine\_2*.
90. Nishimura K., Shiina R., Kashiwagi K., Igarashi K. (2006) Decrease in Polyamines with Aging and Their Ingestion from Food and Drink. *J. Biochem.*, 139: 81–90. DOI: 10.1093/jb/mvj003.
91. Щербаква Е. (2020) Питание биохакаера. Как питаться, чтобы быть эффективным и замедлить старение, Litres, 286 с.
92. Boelsterli U.A., Redinbo M.R., Saitta K.S. (2013) Multiple NSAID-induced hits injure the small intestine: underlying mechanisms and novel strategies. *Toxicol. Sci.*, 131(2): 654–667. DOI: 10.1093/toxsci/kfs310.
93. Bauer A.Z., Kriebel D. (2013) Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health*, 12: 41. DOI: 10.1186/1476-069X-12-41.
94. Kalghatgi S., Spina C.S., Costello J.C. et al. (2013) Bactericidal antibiotics induce mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Mammalian cells. *Sci. Transl. Med.*, 5: 192ra85. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006055.
95. Moullan N., Mouchiroud L., Wang X. et al. (2015) Tetracyclines Disturb Mitochondrial Function across Eukaryotic Models: A Call for Caution in Biomedical Research. *Cell Reports*, 10: 1681–1691. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.034
96. Bhonchal S., Nain C.K., Prasad K.K. et al. (2008) Functional and morphological alterations in small intestine mucosa of chronic alcoholics. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 23(2): 278–285. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05415.x.
97. Самойлов В.О. (2013) Медицинская биофизика. СпецЛит, Санкт-Петербург, 591 с.

## Mitochondrial dysfunction in the general continuum of non-communicable diseases from the position of systemic medicine. Part I. Literature review and results of theoretical research

O.P. Mintser<sup>1</sup>, M.M. Potiazenko<sup>2</sup>, G.V. Nevoit<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

**Abstract.** The conceptual issues of the involvement of the mechanisms of mitochondrial dysfunction in the general continuum of non-communicable diseases are considered in the article. **Aim:** to improve the knowledge of the etiopathogenesis of non-communicable diseases by conceptualizing the issues of systemic involvement of the mechanisms of mitochondrial dysfunction in their general continuum. **The object of the study:** to identify, summarize the issues of systemic involvement of the mechanisms of mitochondrial dysfunction in non-communicable diseases, followed by a conceptual restoration in the cardiovascular and general continuum of non-communicable diseases. **Research methods:** general scientific, theoretical, logical methods and normative rules. **Results.** Part I presents generalized issues of the role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of non-communicable diseases, identification of mechanisms and ways of primary prevention. Mitochondrial dysfunction is conceptualized as a universal pathogenetic mechanism. **Conclusions.** Mitochondrial dysfunction determines the etiopathogenetic basis for the transition of the human body from a state of functional health to pathology with the gradual onset and progression of non-communicable diseases. Emphasis in the introduction of a healthy lifestyle among all segments of the population in order to prevent non-communicable diseases should be placed on: 1) preventing excess intake of food substrates (overeating); 2) avoidance of frequent, constant eating; 3) adequate nutraceuticals of the diet; 4) prevention of hypodynamia; 5) the need to use ecological, natural food products with sufficient fiber content, normal shelf life; 6) absence of bad habits; 7) expediency of life in an ecologically clean environment.

**Key words:** non-communicable diseases, general continuum, cardiovascular continuum, mitochondrial dysfunction.

### Відомості про авторів:

Мінцер Озар Петрович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інформатики, інформаційних технологій та трансдисциплінарного навчання Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-7224-4886  
 Потяженко Максим Макарович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, Полтава, Україна. ORCID ID: 0000-0001-9398-1378  
 Невойт Ганна Володимирівна — кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб та медицини невідкладних станів Навчально-наукового інституту післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, Полтава, Україна. ORCID ID: 0000-0002-1055-7844

### Адреса для кореспонденції:

Невойт Ганна Володимирівна  
 36011, Полтава, вул. Шевченка, 23  
 E-mail: umsainua@ukr.net

### Information about the authors:

Mintser Ozar P. — MD, Professor, Head of the Department of Informatics, Information Technologies and Transdisciplinary Education of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-7224-4886  
 Potiazenko Maksim M. — MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine. ORCID ID: 0000-0001-9398-1378  
 Nevoit Ganna V. — PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Emergency Medicine of the Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-1055-7844

### Address for correspondence:

Ganna Nevoit  
 36011, Poltava, Shevchenko str., 23  
 E-mail: umsainua@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 23.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 01.02.2022

# Значення факторів ризику, пов'язаних з особливостями перебігу гонартрозу, у прогнозуванні віддалених результатів моноконділярного ендопротезування колінного суглоба

М.М. Маціпура

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

**Анотація. Мета:** встановити прогностичну цінність факторів ризику, пов'язаних з особливостями перебігу гонартрозу, щодо віддалених результатів моноконділярного ендопротезування колінного суглоба. **Об'єкт і методи дослідження.** Проаналізовано віддалені результати моноконділярного ендопротезування колінного суглоба у 99 пацієнтів із гонартрозом з переважним ураженням медіального відділу — 26 (26,26%) чоловіків та 73 (73,74%) жінки, середній вік —  $63,78 \pm 8,21$  року. Згідно з результатами опитувальника Oxford Knee Score сформовано 4 групи пацієнтів. У 1-шу групу включено 62 (62,63%) пацієнти без проявів прогресування гонартрозу у віддалений період. Легкі прояви гонартрозу встановлено у 23 (23,23%) хворих 2-ї групи, помірні — у 10 (10,10%) обстежених 3-ї групи, у 4 (4,04%) пацієнтів 4-ї групи — виражені прояви захворювання. Середній результат лікування у віддалений період становив  $37,65 \pm 7,89$  бала. Серед факторів ризику оцінювали патогенетичний варіант остеоартрозу, наявність попередніх операцій в ділянці суглоба, стадію, тривалість захворювання до операції та тривалість післяопераційного періоду. Для статистичного аналізу використовували програму «Statistica 13». **Результати.** Встановлено, що тривалість захворювання до операції  $\leq 5$  років (відношення шансів (ВШ) 2,70; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,1–6,58;  $p=0,02$ ) та тривалість післяопераційного періоду  $\leq 5$  років (ВШ 5,01; 95% ДІ 1,90–13,20;  $p=0,0007$ ) підвищують шанси щодо відсутності прогресування гонартрозу у віддалений період. Натомість наявність попередніх операцій в ділянці колінного суглоба (ВШ 12,00; 95% ДІ 1,15–125,52;  $p=0,02$ ) асоційована з прогресуванням захворювання. **Висновок.** Доведено високу прогностичну цінність факторів ризику, пов'язаних з особливостями перебігу гонартрозу, щодо оцінки віддалених результатів моноконділярного ендопротезування колінного суглоба.

**Ключові слова:** моноконділярне ендопротезування, колінний суглоб, гонартроз, фактори ризику, дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів.

## Вступ

Остеоартроз колінного суглоба (КС) — найбільш поширений патологічний стан у структурі дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів. У більшості пацієнтів із гонартрозом діагностують ізольоване ураження одного з відділів суглоба. Варіантом вибору в таких випадках є використання методики одновиросткової артропластики, яка асоційована з нижчими показниками післяопераційного болю та більш коротким відновним періодом, порівняно з результатами тотального ендопротезування КС. Крім того, в результаті тривалих спостережень доведено достовірно кращі функціональні результати моноконділярного ендопротезування (МКЕ) та вищі показники якості життя пацієнтів порівняно із застосуванням тотальної артропластики.

Зазначимо, що пацієнти у віддалений період після одновиросткової артропластики більш схильні забувати про імплантований штучний суглоб у повсякденному житті, що зумовлено вищою спорідненістю кінематики природного суглоба та одновиросткового ендопротезу порівняно з тотальним його аналогом. Збереження власних зв'язок КС під час моноконділярної артропластики є ключем до відновлення механіки рухів, схожої до кінематики природного здорового суглоба [1].

Проблема вибору між методами одновиросткової чи тотальної артропластики КС у схемі лікування гонартрозу залишається темою численних дискусій [2]. У багатьох дослідженнях вказані переваги МКЕ [3–5], однак необхідно зазначити і недоліки, пов'язані з цією хірургічною технікою. Незважаючи на швидше відновлення, нижчу частоту ускладнень та кращі функціональні результати, методика одновиросткової артропластики пов'язана з високим ризиком ревізійного ендопротезування, частота якого втричі вища порівняно з наслідками тотальної заміни суглобових поверхонь. Високий відсоток невдач пов'язаний з низькою частотою виконання подібних втручань та недотриманням стро-

гих показань до її застосування. У структурі ендопротезування КС частка МКЕ становить лише 5–10%. Крім того, вища частота ревізійного ендопротезування зафіксована у хірургів з низьким досвідом виконання подібних втручань [4, 6]. На противагу цьому деякі дослідники доводять безпеку виконання МКЕ в амбулаторних умовах, що, на їх думку, зумовить серйозні фінансові заощадження в системі охорони здоров'я [3].

Зважаючи на невинне підвищення частоти дегенеративно-дистрофічних захворювань КС та, відповідно, збільшення потреби у проведенні артропластичних втручань, проблема подальшого вивчення методики МКЕ КС є актуальною. Цікавим є дослідження факторів ризику, які пов'язані з особливостями перебігу дегенеративно-дистрофічного процесу та визначення їх впливу на віддалені результати лікування.

**Мета:** встановити прогностичну цінність факторів ризику, пов'язаних з особливостями перебігу дегенеративно-дистрофічного процесу, щодо віддалених результатів МКЕ КС.

## Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано віддалені результати лікування 99 пацієнтів, яким виконано МКЕ КС з приводу гонартрозу з переважним ураженням медіального відділу. Усі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в травматологічному відділенні КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» в період 2009–2019 рр. У досліджувану групу включено 26 (26,26%) чоловіків та 73 (73,74%) жінки. Середній вік пацієнтів становив  $63,78 \pm 8,21$  року. Більшість пацієнтів — особи похилого (60–74 роки) — 60 (60,61%) та середнього (45–59 років) — 30 (30,30%) віку. У досліджувану групу також включено 8 (8,08%) пацієнтів старечого (75–90 років) та 1 (1,01%) — молодого (25–44 роки) віку.

Результати лікування оцінювали за допомогою опитувальника Oxford Knee Score. Згідно з отриманими результатами сформо-

вано 4 групи пацієнтів. У 1-шу групу включено 62 (62,63%) пацієнти, прояви прогресування гонартрозу в яких були відсутні. Легкі прояви гонартрозу встановлено у 23 (23,23%) хворих 2-ї групи, помірні — у 10 (10,10%) обстежених 3-ї групи. У 4 (4,04%) пацієнтів, які включені до 4-ї групи, виявлено виражені прояви дегенеративно-дистрофічного ураження КС. Середній результат лікування у віддалений період становив  $37,65 \pm 7,89$  бала.

Серед факторів ризику, пов'язаних з особливостями перебігу дегенеративно-дистрофічного процесу, оцінювали патогенетичний варіант остеоартрозу, наявність попередніх оперативних втручань в ділянці досліджуваного суглоба, стадію гонартрозу, тривалість захворювання до операції та тривалість післяопераційного періоду.

Розподіл досліджуваної вибірки згідно з тестом Колмогорова — Смірнова відрізнявся від нормального ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показників клінічних груп використовували непараметричний критерій Краскела — Уолліса. Для вимірювання зв'язку між величинами застосовували коефіцієнт рангової кореляції Кендала ( $\tau$ ). Основні фактори ризику, пов'язані з особливостями перебігу дегенеративно-дистрофічного процесу, та їх прогностичну цінність встановлювали, використовуючи статистичну модель логістичної регресії, шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ). Вірогідність безпомилкового прогнозу визначали при  $p < 0,05$ . Для статистичного аналізу отриманих даних використовували програму «Statistica 13».

## Результати та їх обговорення

У більшості пацієнтів встановлено первинний остеоартроз — 83 (83,84%), у 16 (16,16%) — вторинний, у тому числі у 12 (12,12%) — післятравматичний, ще у 4 (4,04%) — гонартроз після перенесеного асептичного некрозу виростка стегнової кістки (табл. 1). Попередні оперативні втручання в ділянці ендопротезованого КС встановлено у 22 (22,22%) пацієнтів. Достовірної відмінності в частоті виявлених патогенетичних варіантів остеоартрозу з урахуванням прогресування захворювання не визначено ( $p > 0,05$ ). Попередні операції на КС відмічені в анамнезі у більшості пацієнтів 4-ї групи — 3 (75,0%), 10 (16,13%) обстежених 1-ї, 6 (26,09%) — 2-ї та 3 (30,0%) — 3-ї групи; відмінність між показниками статистично значуща ( $p = 0,04$ ). Крім того, встановлено, що наявність попередніх операцій на КС асоційована зі збільшенням тяжкості гонартрозу у віддалений період, що підтверджено наявністю прямого слабого кореляційного зв'язку між показниками ( $\tau = +0,21$ ;  $p = 0,002$ ).

У більшості осіб — 74 (74,75%) на момент проведення МКЕ діагностовано гонартроз III, у решти 25 (25,25%) — II стадії. II стадію дегенеративно-дистрофічного процесу встановлено у більшості осіб 2-ї групи — 7 (30,43%), 15 (24,19%) — 1-ї, 2 (20,00%) — 3-ї та 1 (25,00%) пацієнта 4-ї групи. У 47 (75,81%) пацієнтів 1-ї групи, 16 (69,57%) — 2-ї, 8 (80,00%) — 3-ї та 3 (75,00%) — 4-ї виявлено гонартроз III стадії. У групах достовірної відмінності у частоті дегенеративно-дистрофічного ураження КС II та III стадії не встановлено ( $p = 0,92$ ).

Середня тривалість захворювання до проведення МКЕ становила  $7,12 \pm 4,56$  року. У пацієнтів 4-ї групи тривалість дегенеративно-дистрофічного процесу становила  $16,25 \pm 4,79$ , у 3-й —  $10,10 \pm 5,90$ , у 2-й —  $9,22 \pm 4,95$  року. У хворих 1-ї групи зафіксовано найменшу тривалість захворювання —  $5,27 \pm 2,50$  року. При порівнянні отриманих показників у групах пацієнтів з урахуванням отриманих результатів лікування встановлено достовірну відмінність ( $p < 0,00001$ ). Доведено, що більша тривалість дегенеративно-дистрофічного процесу до проведення МКЕ пов'язана з достовірно гіршими результатами лікування у віддалений період ( $\tau = +0,39$ ;  $p \leq 0,000001$ ).

Тривалість дегенеративно-дистрофічного процесу  $\leq 5$  років встановлено у 31 (50,0%) — 1-ї, 7 (30,43%) — 2-ї та 3 (30,0%) — 3-ї групи (табл. 2). У більшості обстежених — 58 (58,59%) — тривалість захворювання перевищувала 5 років: у 31 (50,0%) пацієнта 1-ї, 16 (69,6%) — 2-ї, 7 (70,0%) — 3-ї та усіх хворих 4-ї групи — 4 (100,0%). При порівнянні частотних показників поширеності досліджуваних факторів ризику у групах пацієнтів з урахуван-

Таблиця 1 Характеристика частоти факторів, зумовлених захворюванням, з урахуванням віддалених результатів лікування

Фактор ризику	Група				p
	1-ша (n=62, n (%))	2-га (n=23, n (%))	3-тя (n=10, n (%))	4-та (n=4, n (%))	
<b>Етіопатогенетичні фактори</b>					
Первинний	50 (80,65)	19 (82,61)	10 (100,0)	4 (100,0)	0,36
Вторинний	12 (19,35)	4 (17,39)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,36
Після асептичного некрозу	4 (6,45)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,48
Післятравматичний	8 (12,90)	4 (17,3)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,47
Попередні операції	10 (16,13)	6 (26,09)	3 (30,00)	3 (75,00)	0,04*
<b>Стадія захворювання за Kellgren — Lawrence</b>					
II	15 (24,19)	7 (30,43)	2 (20,00)	1 (25,00)	0,92
III	47 (75,81)	16 (69,57)	8 (80,00)	3 (75,00)	0,92

\*Встановлено достовірну відмінність значень при  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 2 Характеристика тривалості захворювання та післяопераційного періоду з урахуванням віддалених результатів лікування

Фактор ризику	Група				p
	1-ша (n=62)	2-га (n=23)	3-тя (n=10)	4-та (n=4)	
<b>Тривалість захворювання до операції</b>					
M $\pm$ SD	5,27 $\pm$ 2,50	9,22 $\pm$ 4,95	10,10 $\pm$ 5,90	16,25 $\pm$ 4,79	<0,00001*
$\leq 5$ років, n (%)	31 (50,00)	7 (30,43)	3 (30,00)	0 (0,00)	0,10
>5 років, n (%)	31 (50,00)	16 (69,57)	7 (70,00)	4 (100,00)	0,10
<b>Тривалість післяопераційного періоду</b>					
M $\pm$ SD	3,21 $\pm$ 1,98	4,35 $\pm$ 2,77	5,20 $\pm$ 3,39	6,50 $\pm$ 2,52	0,04*
$\leq 5$ років, n (%)	53 (85,48)	14 (60,87)	5 (50,00)	1 (25,00)	0,003*
>5 років, n (%)	9 (14,52)	9 (39,13)	5 (50,00)	3 (75,00)	0,003*

\*Встановлено достовірну відмінність значень при  $p \leq 0,05$ .

ням отриманого результату лікування достовірної відмінності не встановлено ( $p = 0,10$ ).

Аналізуючи віддалені результати з урахуванням тривалості післяопераційного періоду, доведено достовірну відмінність значень у групах ( $p = 0,04$ ). Найменшу тривалість післяопераційного періоду зафіксовано у хворих 1-ї групи —  $3,21 \pm 1,98$  року, у 2-й групі цей показник становив  $4,35 \pm 2,77$ , у 3-й —  $5,20 \pm 3,39$  року, найвищі значення встановлено в 4-й групі хворих —  $6,50 \pm 2,52$  року. Середній показник по групі становив  $3,81 \pm 2,49$  року. Між показниками тривалості післяопераційного періоду та віддаленими результатами лікування встановлено прямий слабкий кореляційний зв'язок ( $\tau = +0,23$ ;  $p = 0,0007$ ), що свідчить про гірші результати лікування у пацієнтів із більшою тривалістю віддаленого періоду.

Оцінюючи прогностичну цінність таких етіологічних факторів, як патогенетичний варіант остеоартрозу, стадія дегенеративно-дистрофічного процесу у формуванні віддалених результатів лікування, достовірного впливу не встановлено ( $p > 0,05$ ), натомість наявність попереднього оперативного втручання в ділянці досліджуваного КС достовірно підвищує ризик розвитку вираженого гонартрозу у віддалений період після МКЕ (ВШ 12,00; 95% ДІ 1,15–125,52;  $p = 0,02$ ) (табл. 3).

Достовірно вищі шанси щодо відсутності проявів гонартрозу у віддалений період встановлено у пацієнтів з тривалістю захворювання в доопераційний період  $\leq 5$  років (ВШ 2,70; 95% ДІ 1,11–6,58;  $p = 0,02$ ), у хворих з більш тривалим періодом шанси відсутності проявів гонартрозу нижчі (ВШ 0,37; 95% ДІ 0,15–0,90;  $p = 0,02$ ) (табл. 4).

Тривалість післяопераційного періоду  $\leq 5$  років асоційована з вищими шансами щодо відсутності проявів гонартрозу у віддалений період (ВШ 5,01; 95% ДІ 1,90–13,20;  $p = 0,0007$ ), більша тривалість періоду достовірно знижує подібні шанси (ВШ 0,20; 95% ДІ 0,08–0,53;  $p = 0,0007$ ).

Таблиця 3 Прогностична цінність факторів, зумовлених захворюванням, з урахуванням віддалених результатів лікування

Фактор	Група			
	1-ша (n=62)	2-га (n=23)	3-тя (n=10)	4-та (n=4)
<b>Етіопатогенетичні фактори</b>				
Первинний	p=0,25	p=0,85	p=0,05	p=0,23
Вторинний	p=0,25	p=0,85	p=0,05	p=0,23
Після асептичного некрозу	p=0,049	p=0,14	p=0,35	p=0,56
Після травматичний	p=0,76	p=0,39	p=0,10	p=0,30
Попередні операції	p=0,06	p=0,62	p=0,55	ВШ 12,0; 95% ДІ 1,15–125,52; p=0,02*
<b>Стадія захворювання за Kellgren — Lawrence</b>				
II	p=0,75	p=0,52	p=0,68	p=0,99
III	p=0,75	p=0,52	p=0,68	p=0,99

\*Встановлено достовірну відмінність значень при  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 4 Прогностична цінність тривалості захворювання та післяопераційного періоду з урахуванням віддалених результатів лікування

Фактор	Група			
	1-ша (n=62)	2-га (n=23)	3-тя (n=10)	4-та (n=4)
<b>Тривалість захворювання до операції</b>				
≤5 років	ВШ 2,70; 95% ДІ 1,11–6,58; p=0,02*	p=0,22	p=0,43	p=0,04
>5 років	ВШ 0,37; 95% ДІ 0,15–0,90; p=0,02*	p=0,22	p=0,43	p=0,04
<b>Тривалість післяопераційного періоду</b>				
≤5 років	ВШ 5,01; 95% ДІ 1,90–13,20; p=0,0007*	p=0,12	p=0,09	ВШ 0,11; 95% ДІ 0,01–1,11; p=0,04
>5 років	ВШ 0,20; 95% ДІ 0,08–0,53; p=0,0007*	p=0,12	p=0,09	ВШ 9,39; 95% ДІ 0,90–97,54; p=0,04

\*Встановлено достовірну відмінність значень при  $p \leq 0,05$ .

## Висновки

У результаті проведеного дослідження встановлено високу прогностичну цінність таких факторів, як наявність попередніх оперативних втручань в ділянці КС, тривалість захворювання до операції та тривалість післяопераційного періоду щодо оцінки віддалених результатів МКЕ.

До факторів, які підвищують шанси щодо відсутності ознак прогресування гонартрозу у віддалений період, належать тривалість захворювання до операції ≤5 років (ВШ 2,70; 95% ДІ 1,11–6,58;  $p=0,02$ ) та тривалість післяопераційного періоду ≤5 років (ВШ 5,01; 95% ДІ 1,90–13,20;  $p=0,0007$ ).

Доведеним фактором, який асоційований з вираженими проявами гонартрозу у віддалений період, є наявність попередніх операцій на КС в анамнезі (ВШ 12,00; 95% ДІ 1,15–125,52;  $p=0,02$ ).

## Конфлікт інтересів

Відсутній.

## Відомості про автора:

Маціпура Максим Миколайович — аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. ORCID ID: 0000-0002-5631-8056

## Адреса для кореспонденції:

Маціпура Максим Миколайович  
21032, Вінниця, вул. Чайковського, 13, кв. 81  
E-mail: dr.matsipura@gmail.com

## Список використаної літератури

- Presti M.L., Costa G.G., Cialdella S. et al. (2018) Return to Sports after Unicompartmental Knee Arthroplasty: Reality or Utopia? A 48-Month Follow-Up Prospective Study. *J. Knee Surg.*, 1–6. doi.org/10.1055/s-0038-1635111.
- Sun X., Su Zh. (2018) A meta-analysis of unicompartmental knee arthroplasty revised to total knee arthroplasty versus primary total knee arthroplasty. *J. Orthopaed. Surg. Res.*, 13(158): 1–9. doi.org/10.1186/s13018-018-0859-1.
- Kamenaga T., Hiranaka T., Kikuchi K. et al. (2018) Influence of tibial component rotation on short-term clinical outcomes in Oxford mobile-bearing unicompartmental knee arthroplasty. *Knee*, 1–9. doi.org/10.1016/j.knee.2018.06.016.
- Murray D.W., Parkinson R.W. (2018) Usage of unicompartmental knee arthroplasty. *Bone Joint J.*, 100–B: 432–435. doi:10.1302/0301-620X.100B4. BJJ-2017-0716.R1.
- Wada K., Hamada D., Takasago T. et al. (2018) Native rotational knee kinematics is restored after lateral UKA but not after medial UKA. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 1–6. doi.org/10.1007/s00167-018-4919-1.
- Campi S., Tibrewal S., Cuthbert R., Tibrewal S.B. (2017) Unicompartmental knee replacement — Current perspectives. *J. Clin. Orthop. Trauma*, 1–7. doi.org/10.1016/j.jcot.2017.11.013.

## Significance of risk factors related to the features of knee osteoarthritis in forecasting long-term results of unicompartmental knee replacement

M.M. Matsipura

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Abstract. Aim:** to establish the prognostic value of risk factors associated with the peculiarities of knee osteoarthritis in relation to the long-term results of unicompartmental knee replacement. **Materials and methods.** Long-term results of unicompartmental knee replacement in 99 patients with medial knee osteoarthritis were analyzed — 26 (26.26%) men and 73 (73.74%) women. The average age was  $63.78 \pm 8.21$  years. According to the results of the Oxford Knee Score questionnaire, 4 groups were formed. Group 1 included 62 (62.63%) patients without progression of knee osteoarthritis in long-term period. Mild manifestations of knee osteoarthritis were found in 23 (23.23%) patients of group 2, moderate — in 10 (10.10%) examined 3 groups, and 4 (4.04%) patients of group 4 recorded severe manifestations of the disease. The average result of treatment in the remote period was  $37.65 \pm 7.89$ . Risk factors such as pathogenetic variants of osteoarthritis, previous joint surgery, stage, duration of the disease before surgery and duration of the postoperative period were assessed. «Statistica 13» was used for statistical analysis. **Results.** It was found that the duration of the disease before surgery ≤5 years (odds ratio (OR) 2.70; 95% confidence interval (CI) 1.11–6.58;  $p=0.02$ ) and the duration of the postoperative period ≤5 years (OR 5.01; 95% CI 1.90–13.20;  $p=0.0007$ ) increase the chances of no progression of knee osteoarthritis in the long term. Instead, the presence of previous operations in the knee joint (OR 12.0; 95% CI 1.15–125.52;  $p=0.02$ ) are associated with the progression of knee osteoarthritis. **Conclusion.** The high prognostic value of risk factors associated with the peculiarities of knee osteoarthritis in assessing the long-term results of unicompartmental knee replacement has been proven.

**Key words:** unicompartmental replacement, knee joint, knee osteoarthritis, risk factors, degenerative-dystrophic joint diseases.

## Information about the author:

Matsipura Maxim M. — graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-5631-8056

## Address for correspondence:

Maxim Matsipura  
21032, Vinnytsia, Tchaikovsky str., 13, apt. 81  
E-mail: dr.matsipura@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 31.01.2022

Прийнято до друку/Accepted: 03.02.2022

# Генерація активних форм кисню в еритроцитах пацієнтів із політравмою та станом відміни алкоголю, ускладненим алкогольним делірієм

**А.В. Омельченко-Селюкова**

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

**Анотація.** Протягом останніх двох десятиліть відмічається глобальне зростання зловживання алкоголем і частоти розладів, пов'язаних з цим. Алкоголь є провідним фактором ризику багатьох видів травм. Симптоми стану відміни алкоголю (СВА) виникають у 31% пацієнтів із травмами. У пацієнтів із політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, відмічають запальний процес, однією з відповідей організму на цей патологічний стан є утворення активних форм кисню (АФК) нейтрофілами. **Мета:** визначити генерацію АФК в крові пацієнтів із політравмою та СВА з алкогольним делірієм залежно від способу седації. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 80 пацієнтів із політравмою середньої тяжкості та СВА, ускладненим алкогольним делірієм. Медіана віку становила 45 років. Пацієнтам 1-ї групи (n=40) в якості методу седації обрано дексмететомідин, у 2-й групі (n=40) використовували седацію діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Для діагностики делірію використовували метод оцінки сплутаності свідомості у пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit — CAM-ICU). Визначення АФК в еритроцитах проводили методом проточної цитометрії із застосуванням програмного забезпечення «BD FACSDiva™» («Vecton Dickinson», США). **Результати.** У пацієнтів із політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, виявлено значно підвищену генерацію АФК в еритроцитах, що зумовлює ериптоз. **Висновок.** Застосування дексмететомідину може бути рекомендоване в якості седативного засобу в терапії алкогольного делірію у пацієнтів із політравмою та СВА.

**Ключові слова:** політравма, стан відміни алкоголю, алкогольний делірій, дексмететомідин, активні форми кисню.

## Вступ

Згідно з даними за 2018 р. в усьому світі 44% чоловіків і 32% жінок віком >15 років вживали надмірну кількість алкоголю [1]. Алкоголь виступає провідним фактором ризику для багатьох видів травм, потенціє агресивну поведінку та здатен подовжувати час реакції [2, 3]. Кожного дня в результаті травматичних ушкоджень гинуть >16 тис. осіб, на кожного загиблого припадає кілька тисяч інвалідизованих, у багатьох з яких наслідки травми зберігаються протягом усього життя. 25–85% пацієнтів перебувають у стані алкогольної інтоксикації під час госпіталізації до відділення травми та політравми [4]. Також відомо, що близько 16–26% госпіталізованих мають проблеми, пов'язані із вживанням алкоголю. Симптоми стану відміни алкоголю (СВА) відмічають у 31% пацієнтів з травмами і у 16% хворих хірургічного профілю в післяопераційний період [5]. Симптоми СВА виникають в середньому через 6–48 год після останнього вживання алкоголю та проявляються від помірних (головний біль, нудота, пітливість, тремор, тривога, безсоння) до тяжких (психомоторне збудження, галюцинації, алкогольний делірій, судоми). За даними різних авторів, 20–35% пацієнтів зі СВА потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії [2–4].

У свою чергу, у хворих із політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, виявляють запальний процес. Однією з відповідей організму на цей патологічний стан є утворення активних форм кисню (АФК) нейтрофілами. Надмірна продукція АФК впливає на стан клітинних мембран, порушує їх фізико-хімічні властивості та руйнує клітини, викликає окисну модифікацію білків.

На даний час в науковій літературі не знайдено жодних повідомлень щодо визначення АФК в еритроцитах пацієнтів із політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм. Тому доцільно визначити генерацію АФК, що є тригером розвитку ериптозу.

**Мета:** визначити генерацію АФК в крові пацієнтів із поєднаною травмою та СВА з алкогольним делірієм залежно від способу седації.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів із політравмою середньої тяжкості та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, які перебували на лікуванні у період 2016–2017 рр. на базі відділення політравми та анестезіології на 12 ліжок для інтенсивної терапії хворих зі сполученою травмою комунального

некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради. У контрольну групу включили 20 здорових добровольців віком 20–48 років.

Критерії включення у дослідження:

- вік 19–60 років;
- наявність пошкоджень у  $\geq 2$  анатомо-функціональних ділянках;
- ступінь тяжкості травматичного пошкодження за шкалою оцінки тяжкості пошкодження (Injury Severity Score — ISS) 9–15 балів (середня тяжкість);
- тяжкість стану постраждалих за шкалою оцінки гострих фізіологічних змін та хронічного стану здоров'я (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation — APACHE) II 7–14 балів;
- стан хронічної алкогольної інтоксикації, виявлений при кількості балів  $\geq 7$  у модифікованому тесті «Сітка LeGo»;
- $\geq 3$  позитивних відповідей в опитувальнику CAGE (Cut down, Annoyance, Guilty, Eye-opener);
- встановлений алкогольний делірій — збудження за шкалою збудження-седації Річмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale — RASS)  $\geq +2$ ;
- галюцинації;
- судоми;
- наявність делірію за методом оцінки сплутаності свідомості у пацієнтів, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії (BIT) (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit — CAM-ICU).

Усім 80 хворим в стаціонарі проводили обстеження згідно з медико-економічними стандартами надання медичної допомоги. Під час проведення дослідження систематично використовували принципи Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Письмова інформована згода отримана в усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

З урахуванням методів седації пацієнтів розподілено на дві групи, що дозволяло забезпечити реалізацію завдань дослідження. Для розподілу пацієнтів використовували фіксовану просту рандомізацію із застосуванням методу випадкових чисел.

1-ша група (n=40) включала пацієнтів із політравмою та тяжким СВА, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводи-



ли седацію дексмететомідином. Початкову швидкість інфузії встановлювали на рівні 0,7 мг/кг/год та коригували в межах 0,2–1,4 мг/кг/год залежно від досягнення цілей седації (від –2 до 0 за шкалою RASS) і оцінки за шкалою CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment of Alcohol Scale) <15.

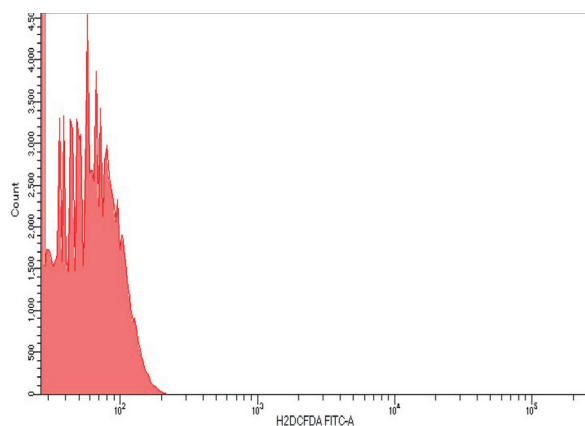
2-га група (n=40) включала пацієнтів із політравмою та тяжким СВА, ускладненим алкогольним делірієм, яким проводили седацію діазепамом за симптом-тригерним протоколом. Діазепам вводили кожні 30 хв у міру необхідності, щоб контролювати активні симптоми відміни.

Визначення АФК в еритроцитах проводили методом проточної цитометрії з використанням барвника 2',7'-дихлордигідрофлуоресцеїну діацетату (H<sub>2</sub>DCFDA). Аліквоти свіжої цільної крові від пацієнтів та здорових людей були зібрані в вакутейнери з K<sub>2</sub> етилендіамінтетраоцтовою кислотою (ЕДТА). Проби відмивали розчином Рінгера. Після розщеплення естеразою та подальшого окиснення АФК нефлуоресцуючий барвник H<sub>2</sub>DCFDA утворює флуоресцентний продукт 2',7'-дихлорфлуоресцеїн (DCF). Для аналізу середньої інтенсивності флуоресценції DCF в еритроцитах використовували програмне забезпечення «BD FACSDiva™» («Becton Dickinson», США) [6].

## Результати

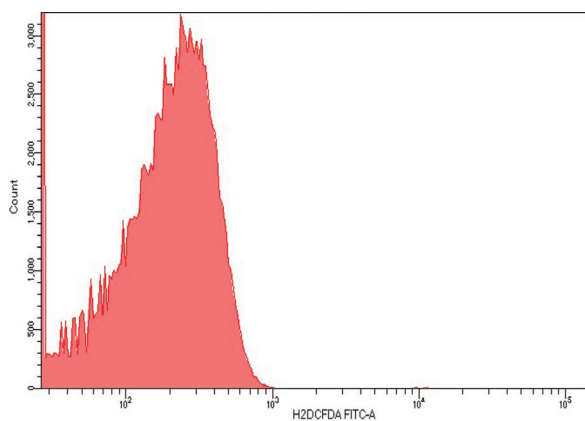
Визначено, що у здорових осіб генерація АФК в еритроцитах становила 39±3,2 у.о. (рис. 1).

**Рисунок 1** Генерація АФК в еритроцитах практично здорової особи, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах



У пацієнтів 1-ї групи під час надходження до ВІТ генерація АФК в еритроцитах становила 182±19,6 у.о., що в 4,67 рази більше, ніж у здорових осіб (рис. 2).

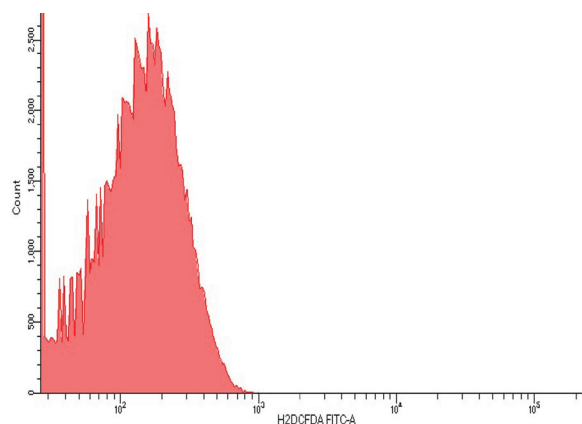
**Рисунок 2** Генерація АФК в еритроцитах хворого 1-ї групи з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, під час надходження до стаціонару, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о.)



Після проведеної інтенсивної терапії із застосуванням дексмететомідину через 1 тиж відмічали значне зниження генерації

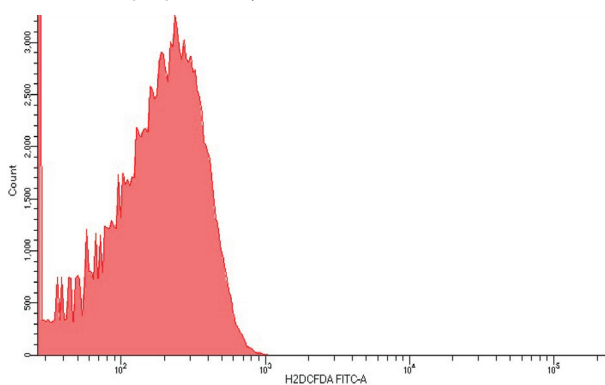
АФК в еритроцитах, а саме в 1,56 рази, яке, однак, не досягало рівня у контрольній групі (рис. 3).

**Рисунок 3** Генерація АФК в еритроцитах хворого 1-ї групи на 7-му добу лікування, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о.)



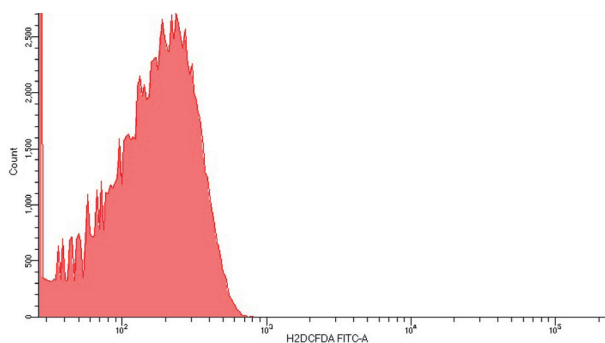
Схожий характер змін генерації АФК відмічали й у хворих 2-ї групи. Під час надходження до ВІТ генерація АФК в еритроцитах становила 154±13,8 у.о. (рис. 4).

**Рисунок 4** Генерація АФК в еритроцитах хворої 2-ї групи під час надходження до ВІТ, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о.)



Після проведеної інтенсивної терапії у хворих 2-ї групи незначно знижувалася генерація АФК, а саме на 15,6%, та залишалася на 33,35% вище відповідного показника у контрольній групі (рис. 5).

**Рисунок 5** Генерація АФК в еритроцитах хворого 2-ї групи на 7-му добу лікування, інтенсивність флуоресценції DCF в еритроцитах (у.о.)



## Обговорення

Під час циркуляції в крові еритроцити піддаються дії окисдативного стресу. У фізіологічних умовах існують антиоксиданти, які підтримують оксидантно-антиоксидантний баланс. Зниження активності компонентів антиоксидантної ферментативної системи, зокрема супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпе-

роксидази, що відмічається у цих пацієнтів [7], викликає імібаланс окисно-відновлювального потенціалу еритроцитів та трансформацію фосфоліпідів клітинної мембрани еритроцитів.

За своєю суттю підвищення АФК в еритроцитах призводить до ериптозу — процесу, що нагадує апоптоз ядровмісних клітин. Цей процес відбувається шляхом зморщування клітин, переміщення молекул фосфоліпідів з одного боку цитоплазматичної мембрани в інший, що призводить до зміни властивостей та функціональної активності еритроцитів [8]. Скремблювання фосфоліпідів клітинних мембран еритроцитів під час ериптозу зумовлює транслокацію фосфатидилсерину на зовнішній бік цитоплазматичної мембрани. Поява фосфатидилсерину в зовнішньому шарі мембрани викликає активацію макрофагів. Визначено, що запуском ериптозу є підвищення внутрішньоклітинної концентрації вільних іонів кальцію, а також дія ксенобіотиків [9].

## Висновок

У хворих з політравмою та СВА, ускладненим алкогольним делірієм, відмічали значну підвищену генерацію АФК в еритроцитах, що зумовлює ериптоз та в подальшому буде призводити до розвитку анемії та поглиблення гіпоксичного стану. При застосуванні дексмететомідину в якості седативного засобу в терапії алкогольного делірію у пацієнтів із політравмою та СВА виявлено значне зниження генерації АФК через 7 днів лікування.

## Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

## Інформація про фінансування

Дослідження виконувалося як частина науково-дослідницької роботи кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету МОЗ України «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів із синдромом системної запальної відповіді» (№ державної реєстрації 0199U001773).

## Перспективи подальших досліджень

Дослідження будуть продовжені у напрямку вивчення впливу седативної терапії дексмететомідином на стадії клітинної загибелі лейкоцитів у пацієнтів із поєднаною травмою та СВА.

## Список використаної літератури

1. World Health Organization (2019) Global status report on alcohol and health 2018.
2. Riuttanen A., Jääntti S.J., Mattila V.M. (2020) Alcohol use in severely injured trauma patients. *Sci. Rep.*, 10(1): 17891. doi: 10.1038/s41598-020-74753-y.
3. Guinle M.I.B., Sinha R. (2020) The Role of Stress, Trauma, and Negative Affect in Alcohol Misuse and Alcohol Use Disorder in Women. *Alcohol Res.*, 40(2): 5. doi: 10.35946/arcr.v40.2.05.
4. Mainerova B., Prasko J., Latalova K. et al. (2015) Alcohol withdrawal delirium — diagnosis, course and treatment. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech Repub.*, 159(1): 44–52. doi: 10.5507/bp.2013.089.

## Відомості про автора:

Омельченко-Селюкова Анна Валеріївна — аспірант кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна. ORCID: 0000-0001-5965-8526

## Адреса для кореспонденції:

Омельченко-Селюкова Анна Валеріївна  
61022, Харків, просп. Науки, 4  
E-mail: anna.omelcenkokh@gmail.com

5. ASAM (2020) The ASAM Clinical Practice Guideline on Alcohol Withdrawal Management. *J. Addict. Med.*, 14(3S Suppl. 1): 1–72. doi: 10.1097/ADM.0000000000000668.
6. Onishchenko A., Myasoedov V., Yefimova S. et al. (2021) UV Light-Activated GdYVO<sub>4</sub>:Eu<sup>3+</sup> Nanoparticles Induce Reactive Oxygen Species Generation in Leukocytes Without Affecting Erythrocytes *In Vitro*. *Biol. Trace Elem. Res.* doi: 10.1007/s12011-021-02867-z.
7. Omelchenko-Seliukova A. (2021) The dynamic of indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection status in patients with polytrauma and alcohol withdrawal syndrome complicated by alcohol delirium. *World Sci.*, 11(72) [https://doi.org/10.31435/rsglobal\\_ws/30122021/7729](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122021/7729).
8. Vaschenko V.I., Vil'yaninov V.N. (2019) Eryptosis (quasi-apoptosis) the human red blood cells. Its role in medicinal therapy. *Rev. Clin. Pharmacol. Drug Ther.*, 17(3): 5–38. doi: 10.17816/RCF1735-38.
9. Tkachenko A., Kot Y., Prokopyuk V. et al. (2021) Food additive E407a stimulates eryptosis in a dose-dependent manner. *Wien Med. Wochenschr.* doi: 10.1007/s10354-021-00874-2.

## Generation of reactive oxygen species in erythrocytes in patients with polytrauma and alcohol withdrawal complicated by alcoholic delirium

A.V. Omelchenko-Seliukova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** The last two decades have seen a global increase in alcohol abuse and the incidence of alcohol-related disorders. In turn, alcohol is a leading risk factor for many types of injuries. Alcohol withdrawal symptoms (AWS) occur in 31% of trauma patients. In patients with polytrauma and AWS, complicated by alcoholic delirium, there is an inflammatory process, one of the body's responses to this pathological condition is the formation of reactive oxygen species (ROS) by neutrophils. **Aim:** to determine the generation of ROS in the blood in patients with polytrauma and AWS with alcoholic delirium, depending on the method of sedation. **Materials and methods of the research.** Eighty patients with moderate polytrauma and AWS complicated by alcoholic delirium were examined. The median age was 45 years. In patients of Group 1 (n=40) dexmedetomidine was chosen as the method of sedation, in Group 2 (n=40) sedation with diazepam according to the symptom-trigger protocol was used. The Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit (CAM-ICU) method was used to diagnose delirium. Determination of ROS in erythrocytes was performed by flow cytometry using «BD FACSDiva™» software («Becton Dickinson», USA). **Results.** In patients with polytrauma and AWS, complicated by alcoholic delirium significantly increased generation of ROS in erythrocytes was found, which promotes eryptosis. **Conclusion.** The use of dexmedetomidine may be recommended as a sedative in the treatment of alcoholic delirium in patients with polytrauma and AWS.

**Key words:** polytrauma, alcohol withdrawal syndrome, alcoholic delirium, dexmedetomidine, reactive oxygen species.

## Information about the author:

Omelchenko-Seliukova Anna V. — postgraduate student of the Department of Emergency Medicine, Anesthesiology and Intensive Care, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-5965-8526

## Address for correspondence:

Anna Omelchenko-Seliukova  
61022, Kharkiv, Nauki ave., 4  
E-mail: anna.omelcenkokh@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 01.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 10.02.2022

# Ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при гонартрозі II стадії

Л.А. Маммадов

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

**Анотація. Мета:** оцінити функціональні результати та клінічну ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі II ст. протягом 12-місячного періоду спостереження. **Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 10 пацієнтів із деформуючим остеоартрозом колінного суглоба II ст.: 6 (60,0%) чоловіків та 4 (40,0%) жінки, середній вік  $48,55 \pm 14,00$  року. У 9 (90,0%) хворих встановлено одностороннє ураження колінного суглоба, у 1 (10,0%) — двобічне. Таким чином, проаналізовано результати обстеження 11 колінних суглобів. Лікування гонартрозу здійснювали шляхом внутрішньосуглобового введення мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, з використанням технології Lipogems® («Lipogems International SpA», Італія) згідно з рекомендованою методикою. Клінічні результати оцінювали до лікування та через 12 міс після процедури. Функціональний стан колінного суглоба оцінювали з використанням шкали KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Статистичний аналіз виконували з використанням програм «Microsoft Excel 2019» та «StatSoft STATISTICA 10». **Результати.** У віддалений період після використання мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, у пацієнтів із гонартрозом II ст. отримано позитивну динаміку за всіма категоріями оцінювання функціонального стану колінних суглобів: «Симптоми» ( $p=0,00005$ ), «Біль» ( $p=0,0002$ ), «Функція, повсякденне життя» ( $p=0,00007$ ), «Функція, спорт та активний відпочинок» ( $p=0,00006$ ), «Якість життя» ( $p=0,00006$ ). **Висновок.** Протягом 12-місячного періоду спостереження доведено високу клінічну ефективність застосування мезенхімальних стовбурових клітин, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі II ст.

**Ключові слова:** деформуючий остеоартроз, колінний суглоб, мезенхімальні стовбурові клітини, жирова тканина.

## Вступ

Деформуючий остеоартроз колінного суглоба (КС) вважають найбільш поширеним захворюванням опорно-рухового апарату людини та однією з провідних причин інвалідності в світі [1]. Незважаючи на широкий варіатив доступних методів консервативного та хірургічного лікування, частота дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів залишається високою, крім того, фіксують щорічне зростання цих показників.

Одним із найбільш сучасних та актуальних напрямків в лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів є використання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК). Відомо, що стовбурові клітини виділяють велику кількість біологічно активних речовин, що прискорюють метаболізм, стимулюють ангіогенез та володіють здатністю до проліферації та диференціації в інші типи клітин. Доведеною є здатність МСК до хондрогенної диференціації шляхом експресії колагену II типу та кислих мукополісахаридів, які є характерними для гіалінового хряща. Ключова роль використання мультипотентних МСК при деформуючому остеоартрозі полягає в індукції процесів регенерації хрящової тканини [2–4].

Серед джерел МСК найбільш оптимальним є жирова тканина завдяки великій кількості та відносній доступності порівняно з іншими. Саме стромально-васкулярна фракція жирової тканини є резервуаром МСК, подібних до МСК кісткового мозку, а їх концентрація в жировій тканині суттєво перевищує аналогічну в кістковому мозку. Так, в кістковому мозку дорослої людини концентрація МСК становить 1 на 50–100 тис., а в жировій тканині — 1 на 30–1000 клітин [5, 6].

Однак проблема використання МСК є надзвичайно дискусійною, залишаються численні невирішені питання як в розумінні біологічних властивостей МСК, так і їх практичного застосування. Попри певні протиріччя у поглядах науковців, безпека використання МСК є безперечною [7]. Важливим позитивним фактором є низька імуногенність МСК у зв'язку з використанням алогенного матеріалу.

Таким чином, розбіжність поглядів щодо використання МСК при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях опорно-рухового апарату є недостатньою кількістю клінічних досліджень зумовлюють підвищений інтерес до вивчення методики.

Мета: оцінити функціональні результати та клінічну ефективність застосування МСК, одержаних з жирової тканини, при деформуючому остеоартрозі II ст. протягом 12-місячного періоду спостереження.

## Об'єкт і методи дослідження

Обстежено 10 пацієнтів із деформуючим остеоартрозом КС II ст.: 6 (60,0%) чоловіків та 4 (40,0%) жінки. Середній вік обстежених становив  $48,55 \pm 14,00$  року. У більшості хворих — 9 (90,0%) — одностороннє ураження КС, у 1 (10,0%) пацієнтки процес мав двобічний характер. Таким чином, проаналізовано результати обстеження 11 КС.

Лікування деформуючого остеоартрозу КС здійснювали шляхом внутрішньосуглобового введення МСК, одержаних з жирової тканини. Отримано добровільні інформовані згоди пацієнтів на проведення процедури.

МСК отримували з жирової тканини, використовуючи технологію Lipogems® («Lipogems International SpA», Італія) згідно з рекомендованою методикою. Одержання МСК здійснювали за допомогою одноразового набору для ліпоаспірації, обробки та ін'єкції очищеної жирової тканини. Ліпоаспірацію виконували за допомогою вакуумного шприца під місцевим знеболенням. Після очищення ліпоаспірату фізіологічним розчином та емульгації здійснювали внутрішньосуглобове введення отриманого препарату.

До початку лікування в усіх пацієнтів оцінювали стан КС на основі результатів об'єктивного обстеження, даних рентгенографічного дослідження та магнітно-резонансної томографії КС. Показники функціонального стану ураженого суглоба оцінювали з використанням шкали KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Стадію остеоартрозу КС оцінювали відповідно до класифікації Kellgren — Lawrence (1957 р., зі змінами 1982 р.). Клінічну оцінку ефективності проведеної терапії здійснювали через 12 міс від моменту внутрішньосуглобового введення МСК, одержаних з жирової тканини, шляхом виконання ідентичних досліджень. У подальшому оцінювали динаміку зміни отриманих показників.

Статистичний аналіз даних проводили з використанням методів непараметричної статистики. Ймовірність безпомилкового прогнозу встановлювали на рівні  $p < 0,05$ . Для розрахунків використовували програми «Microsoft Excel 2019» та «StatSoft STATISTICA 10».

## Результати та їх обговорення

Протягом 12-місячного періоду спостереження у хворих з II ст. гонартрозу отримано позитивну динаміку за всіма досліджуваними категоріями оцінювання функціонального стану КС (таблиця).

У віддалений період після застосування МСК, одержаних з жирової тканини, відмічали підвищення показника за категорією «Симптоми» на 27,87%. Середній результат за категорією «Симптоми» при первинному зверненні пацієнтів становив  $57,14 \pm 3,19$ , через 12 міс —  $79,22 \pm 2,15$  бала. При порівнянні досліджуваних показників доведено достовірну відмінність між ними ( $p=0,00005$ ).

Протягом періоду спостереження у пацієнтів відмічали зниження болювого синдрому та відповідно достовірно кращі значення за категорією «Біль». До початку лікування значення за вказаною категорією становили  $54,29 \pm 10,78$ , через 12 міс після проведеного лікування —  $70,96 \pm 3,37$  бала. Відмінність між показниками статистично значуща ( $p=0,00002$ ). Зафіксовано зростання вказаних показників на 23,49%.

**Таблиця** Динаміка змін результатів лікування за шкалою KOOS у хворих з гонартрозом II ст.

Характеристика	Результати лікування		p
	Первинні	Віддалені	
Симптоми, бали	$57,14 \pm 3,19$	$79,22 \pm 2,15$	0,00005*
Біль, бали	$54,29 \pm 10,78$	$70,96 \pm 3,37$	0,0002*
Функція, повсякденне життя, бали	$58,96 \pm 7,45$	$72,73 \pm 1,52$	0,00007*
Функція, спорт та активний відпочинок, бали	$47,27 \pm 4,10$	$66,36 \pm 5,05$	0,00006*
Якість життя, бали	$50,00 \pm 4,84$	$73,30 \pm 5,65$	0,00006*

\*Встановлено достовірну відмінність показників при  $p \leq 0,05$ .

Показник спроможності рухатися та піклуватися про себе, визначений за категорією «Функція, повсякденне життя», у пацієнтів з II ст. дегенеративно-дистрофічного ураження КС при первинному зверненні становив  $58,96 \pm 7,45$  бала. Протягом дослідження відмічали достовірно покращення результату за визначеною категорією, який після повторного обстеження становив  $72,73 \pm 1,52$  бала ( $p=0,00007$ ). Після проведеного лікування зафіксовано підвищення показників, що характеризували спроможність рухатися та піклуватися про себе, на 18,93%.

Щодо показників фізичної активності обстежених пацієнтів, у віддалений період після проведеного лікування відмічали достовірно кращий результат за категорією «Функція, спорт та активний відпочинок», який до початку лікування становив  $47,27 \pm 4,10$  бала, а через 12 міс спостереження —  $66,36 \pm 5,05$  бала ( $p=0,00006$ ). Протягом дослідження виявлено зростання показника фізичної активності на 28,77% відносно первинних результатів обстеження, отриманих до початку лікування.

Окрім того, у віддалений період вдалося досягнути покращення показника якості життя на 31,79%. До початку лікування середній показник за категорією «Якість життя» у пацієнтів з II ст. дегенеративно-дистрофічних захворювань КС при первинному зверненні становив  $50,00 \pm 4,84$  бала, у віддалений період —  $73,30 \pm 5,65$  бала, відмінність між показниками статистично значуща ( $p=0,00006$ ).

## Висновки

Таким чином, протягом 12-місячного періоду спостереження доведено високу клінічну ефективність застосування МСК, одержаних з жирової тканини, при деформуючому гонартрозі II ст.

### Відомості про автора:

Маммадов Лачін Алі огли — аспірант кафедри травматології та ортопедії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна.  
E-mail: drlachinmammadov@gmail.com

У хворих з гонартрозом II ст. під впливом МСК, одержаних з жирової тканини, отримано позитивну динаміку за всіма категоріями оцінювання функціонального стану КС — «Симптоми» ( $p=0,00005$ ), «Біль» ( $p=0,00002$ ), «Функція, повсякденне життя» ( $p=0,00007$ ), «Функція, спорт та активний відпочинок» ( $p=0,00006$ ), «Якість життя» ( $p=0,00006$ ).

### Список використаної літератури

- Jones I.A., Wilson M., Togashi R. et al. (2018) A randomized, controlled study to evaluate the efficacy of intra-articular, autologous adipose tissue injections for the treatment of mild-to-moderate knee osteoarthritis compared to hyaluronic acid: a study protocol. *BMC Musculoskel. Dis.*, 19(1): 383. doi.org/10.1186/s12891-018-2300-7.
- Avila-Portillo L.M., Aristizabal F., Riveros A. et al. (2020) Modulation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cell Transcriptome by G-CSF Stimulation. *Stem Cells Int.*, 2020: 9 p. doi.org/10.1155/2020/5045124.
- Schiavone Panni A., Vasso M., Braile A. et al. (2019) Preliminary results of autologous adipose-derived stem cells in early knee osteoarthritis: identification of a subpopulation with greater response. *Int. Orthopaed.*, 43(1): 7–13. doi.org/10.1007/s00264-018-4182-6.
- Vezzani B., Shaw I., Lesme H. et al. (2018) Higher Pericyte Content and Secretory Activity of Microfragmented Human Adipose Tissue Compared to Enzymatically Derived Stromal Vascular Fraction. *Stem Cells Translat. Med.*, 7(12): 876–886. doi.org/10.1002/sctm.18-0051.
- Старцева О.И., Мельников Д.В., Захаренко А.С. и др. (2016) Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани: современный взгляд, актуальность и перспективы применения в пластической хирургии. *Res. Pract. Med. J.*, 3(3): 68–75. doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-7.
- Ceserani V., Ferri A., Berenzi A. et al. (2016) Angiogenic and anti-inflammatory properties of micro-fragmented fat tissue and its derived mesenchymal stromal cells. *Vascular cell*, 8: 3. doi.org/10.1186/s13221-016-0037-3.
- Al-Najar M., Khalil H., Al-Ajlouni J. et al. (2017) Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *J. Orthopaed. Surg. Res.*, 12(1): 190. doi.org/10.1186/s13018-017-0689-6.

## Efficacy of adipose tissue-derived stem cells in stage II of knee osteoarthritis

L.A. Mammadov

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

**Abstract.** *Aim:* to evaluate the functional results and clinical efficacy of adipose tissue-derived stem cells in stage II of knee osteoarthritis during a 12-month follow-up period. *Materials and methods.* 10 patients with stage II of knee osteoarthritis, 6 (60.0%) men and 4 (40.0%) women were examined, the mean age was  $48.55 \pm 14.00$  years. In 9 (90.0%) patients a unilateral knee osteoarthritis was established, in 1 (10.0%) — bilateral. Thus, the results of the examination of 11 knee joints were analyzed. Treatment of knee osteoarthritis was performed by intra-articular injection of adipose tissue-derived stem cells using Lipogems® technology («Lipogems International SpA», Italy) according to the recommended technique. Clinical outcomes were assessed before treatment and 12 months after the procedure. The functional state of the knee joint was assessed using the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). Statistical analysis was performed using «Microsoft Excel 2019» and «StatSoft STATISTICA 10». *Results.* In the remote period after the use of adipose tissue-derived stem cells in patients with stage II of knee osteoarthritis, positive dynamics was obtained in all categories of assessment of the functional state of the knee joints: «Symptoms» ( $p=0.00005$ ), «Pain» ( $p=0.0002$ ), «Function, everyday life» ( $p=0.00007$ ), «Function, sports and leisure» ( $p=0.00006$ ), «Quality of life» ( $p=0.00006$ ). *Conclusion.* During the 12-month follow-up period, high clinical efficacy of adipose tissue-derived stem cells in stage II of knee osteoarthritis was demonstrated.

**Key words:** osteoarthritis, knee joint, mesenchymal stem cells, adipose tissue.

### Information about the author:

Mammadov Lachin A. — graduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.  
E-mail: drlachinmammadov@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 11.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2022

# Нейроімунологічна характеристика хворих на системний червоний вовчак

С.О. Макаров

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

**Анотація.** Стаття присвячена нейроімунологічній характеристиці хворих на системний червоний вовчак (СЧВ). Невдячливі на те що неврологічні порушення є досить типовим проявом цього захворювання і навіть виділяються деякими авторами в окремий стан — нейропсихіатричний СЧВ — патогенез їх виникнення залишається не досить з'ясованим. Існує припущення про два основних патогенетичних механізми: аутоімунний (запальний) і судинний. Це дослідження присвячене вивченню першого з них. **Мета:** вивчити роль антитіл з антинейрональними властивостями у виникненні неврологічних проявів у хворих на СЧВ. **Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом дослідження були антитіла з можливими антинейрональними властивостями у хворих на СЧВ. Лабораторне обстеження передбачало проведення трьох різних аналізів крові: аналіз на наявність антинуклеарних антитіл (antinuclear antibodies — ANA) з визначенням їх типу та титру, аналіз крові на наявність антитіл до кардіоліпіну (antibodies to cardiolipin — aCL) та аналіз крові на вовчаковий антикоагулянт (ВА). **Результати.** Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, які перебували на лікуванні у відділенні ревматології та відділенні нефрології Комунального підприємства «Дніпровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпровської обласної ради в період 2018–2021 рр. Неврологічні розлади діагностовано у 54 (84,4%) учасників, ці пацієнти увійшли до основної групи дослідження. У 10 (15,6%) осіб проявів не виявлено, вони включені до групи порівняння. Аналіз крові на виявлення ВА проводився коагулометричним методом та включав два тести: скринінговий (LA1) та підтверджуючий (LA2), а також подальший розрахунок співвідношення цих двох тестів — LA1/LA2. За результатами цього співвідношення робили висновки про наявність або відсутність ВА у крові хворого, а також про ступінь вираженості позитивного результату. Негативний результат виявлено у 23 хворих (у 16 (29,6%) основної групи та у 7 (70,0%) групи порівняння) ( $p=0,002$ ). Дослідження крові на наявність aCL проводили методом імуноферментного аналізу. За результатами дослідження наявність цього типу антитіл виявлено у 29 учасників основної групи і не виявлено зовсім у групі порівняння ( $p=0,002$ ). За результатами аналізу на визначення ANA встановлено, що найчастішим типом ANA у хворих з неврологічними проявами (основна група) були антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, антитіла до нуклеоплазми (анти-SS-A, анти-SS-B) та антитіла до рибосомального білка Р, тоді як у учасників групи порівняння виявляли переважно антитіла до ядерної мембрани та антитіла до дво- та одноланцюгової ДНК, гістонів та нуклеосом, причому титри цих антитіл були достовірно нижчими, ніж у хворих основної групи ( $p<0,001$ ). Також виявлено численні кореляційні зв'язки між виявленням окремих антитіл і різними клініко-параклінічними знахідками. **Висновки.** Неврологічна симптоматика — один з найчастіших проявів СЧВ. Найбільш поширеними типами аутоантитіл, асоційованими з неврологічною симптоматикою, є aCL, ВА, а також деякі підтипи ANA. Ці антитіла можуть у майбутньому використовуватися для розробки алгоритму діагностики неврологічних розладів у хворих на СЧВ та вибудовування прогностичної моделі цих розладів.

**Ключові слова:** нейропсихіатричний системний червоний вовчак, антинуклеарні антитіла, вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла.

## Вступ

Системний червоний вовчак (СЧВ) — мультисистемна хвороба, яка має хронічний перебіг, в основі якої лежить зниження толерантності імунної системи до власних органів і тканин. Ознаки ураження нервової системи у пацієнтів із цим захворюванням, за різними даними, виявляють у 12–95% випадків [1–5]. Існує багато класифікаційних систем клінічних форм ураження нервової системи, проте найбільш прийнятною є класифікація, запропонована Американською колегією ревматологів (American College of Rheumatology), згідно з якою виділено 19 клінічних проявів нейропсихіатричного СЧВ (НСЧВ), які умовно можна поділити на фокальні та дифузні форми [6]. Патогенетичні механізми виникнення НСЧВ достовірно невідомі, проте на сьогодні виділяють два найбільш імовірних: аутоімунний та судинний [7].

Аутоімунний, чи запальний, механізм виникнення НСЧВ реалізується за рахунок дії аутоантитіл на структури нервової системи. Неврологічні розлади можуть виникати або через пряму дію цих антитіл, або опосередковано — через активацію інших імунних клітин. Імовірно, ці антитіла відіграють провідну роль у патогенезі ураження нервової системи при СЧВ. Хоча специфічних аутоантитіл не виявлено, кілька досліджень підтвердили наявність зв'язку між синтезом антифосфоліпідних антитіл (насамперед вовчакового антикоагулянту — ВА), антирибосомальних антитіл і цереброваскулярною патологією та гострим психозом відповідно [8]. Вважається, що антифосфоліпідні антитіла пов'язані з виникненням неврологічних порушень шляхом індукції тромбозу, що призводить до розвитку фокальних форм НСЧВ [9]. Однак цей протромботичний ефект не пояснює взаємозв'язок між цим видом антитіл та дифузними формами

НСЧВ [10]. Антирибосомальні та анти-SS-A-антитіла були виявлені у спинномозковій рідині пацієнтів із НСЧВ. Наявність зв'язку між ними та неврологічними проявами СЧВ доведено шляхом порівняння з хворими на СЧВ без ознак ураження нервової системи [11]. Відомо також, що наявність антитіл до глутаматних рецепторів (NMDA-рецепторів) може відігравати роль у розвитку когнітивних порушень і психічних розладів при СЧВ. У значній кількості досліджень відзначено, що ці антитіла наявні у 25–30% пацієнтів із цим захворюванням [12–14]. Хоча деякі дослідження не показали кореляції між наявністю антитіл до NMDA-рецепторів та когнітивною дисфункцією [12, 15], інші дослідники повідомили про зв'язок між цим типом антитіл та когнітивною дисфункцією та депресією [16] або лише депресією [15]. Також деякі підтипи антитіл до дволанцюгової ДНК взаємодіють з рецепторами NMDA. Наявність цих комплексів асоціювалася із розладами емоційної сфери, станом гострої сплутаності свідомості, зниженням когнітивних функцій [16]. Антитіла з антинейрональними властивостями можуть продукуватися шляхом інтрацельного синтезу або синтезу в органах кровотворення (червоні лімфатичні вузли). Зв'язок між високими титрами деяких антитіл у лікворі з підвищеним рівнем у ній альбумінів та ознаками пошкодження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) підтверджує теорію про пасивну дифузю антитіл із системного кровотоку [17]. У той самий час наявність антитіл до NMDA-рецепторів у спинномозковій рідині свідчить про їх локальний синтез, що підтверджується підвищенням співвідношення їх рівнів у спинномозковій рідині та сироватці крові [18].

Пошкодження ГЕБ є складовою патогенезу неврологічних проявів СЧВ [19]. Процеси, що лежать в основі його порушен-

ня, ймовірно, пов'язані з патологічною лейкоцитарно-ендотеліальною взаємодією, яка дозволяє антитілам та клітинам імунної системи проникати у тканини центральної нервової системи. Крім того, клітини ендотелію судин можуть стимулюватися прозапальними цитокинами або аутоантитілами, що призводить до експресії білків адгезії на їх поверхні та до проникнення лімфоцитів у центральну нервову систему [20].

Мета: вивчити роль антитіл з антинейрональними властивостями у виникненні неврологічних проявів у хворих на СЧВ.

## Об'єкт і методи дослідження

Об'єктом дослідження були антитіла з можливими антинейрональними властивостями у хворих на СЧВ. Лабораторне обстеження передбачало проведення трьох різних аналізів крові: аналіз на наявність антинуклеарних антитіл (antinuclear antibodies — ANA) з визначенням їх типу та титру, аналіз крові на наявність антитіл до кардіоліпіну (anticardiolipin antibodies — aCL) та аналіз крові на ВА.

## Результати та їх обговорення

Проведено комплексне обстеження 64 хворих на СЧВ, які перебували на лікуванні у відділенні ревматології та відділенні нефрології Комунального підприємства «Дніпровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» Дніпровської обласної ради в період 2018–2021 рр. Комплексне обстеження передбачало проведення повного соматичного та неврологічного огляду, нейропсихологічного тестування, радіологічного лабораторного дослідження.

Неврологічні розлади діагностовано у 54 (84,4%) учасників, ці пацієнти увійшли до основної групи дослідження. У 10 (15,6%) осіб цих проявів не виявлено, їх було включено до групи порівняння.

Аналіз крові на виявлення ВА проводили коагулометричним методом. Він включав два тести — скринінговий (LA1) та підтверджуючий (LA2), а також подальший розрахунок співвідношення цих двох тестів — LA1/LA2. За результатами цього співвідношення робили висновок про наявність або відсутність ВА в крові хворого, а також про ступінь вираженості позитивного результату. Негативний результат виявлено у 23 хворих (у 16 (29,6%) основної групи та у 7 (70,0%) групи порівняння;  $p=0,002$ ). Слабкопозитивний результат (LA1/LA2=1,2–1,5) був наявний у 6 (11,1%) учасників основної групи та 3 (30%) — групи порівняння. Таким чином, помірнопозитивний (LA1/LA2=0,8–1,2) і сильнопозитивний (LA1/LA2 >2,0) результат зареєстровані тільки у пацієнтів із неврологічними проявами: 18 (33,3%) і 14 (25,9%) відповідно.

Дослідження крові на наявність aCL проводили методом імуноферментного аналізу. За результатами цього дослідження такий тип антитіл виявлено у 29 учасників основної групи і не відмічено зовсім у групі порівняння ( $p=0,002$ ). Достовірну статистично значущу різницю також виявлено у значенні середніх титрів цього типу антитіл. Наприклад, у хворих основної групи середнє значення титру aCL становило 11,1 МО/л (2,3–30,0 МО/л), а у пацієнтів групи порівняння — 1,1 МО/л (0,8–1,5 МО/л) ( $p<0,001$ ).

За результатами аналізу на визначення ANA встановлено, що найчастішим типом ANA у хворих із неврологічними проявами (основна група) були антитіла до дво- та однокланцевої ДНК, гістонів та нуклеосом, антитіла до нуклеоплазми (анти-SS-A, анти-SS-B) та антитіла до рибосомального білка Р, тоді як у учасників групи порівняння виявляли переважно антитіла до ядерної мембрани та антитіла до дво- та однокланцевої ДНК, гістонів та нуклеосом, причому титри цих антитіл були достовірно нижчими, ніж у хворих основної групи ( $p<0,001$ ).

Також встановлено численні кореляційні зв'язки між виявленням окремих антитіл і різними клініко-параклінічними знахідками. Наприклад, наявність aCL корелює з розвитком неврологічних проявів ( $r_s=0,48$ ;  $p<0,001$ ), парезу в кінцівках ( $r_s=0,32$ ;  $p<0,005$ ), атактичних розладів ( $r_s=0,34$ ;  $p<0,001$ ), виявлення ВА

(точніше величина індексу LA1/LA2) корелює з наявністю неврологічної симптоматики ( $r_s=0,40$ ;  $p<0,001$ ), кількістю неврологічних симптомів ( $r_s=0,34$ ;  $p=0,006$ ), порушенням концентрації уваги ( $r_s=0,39$ ;  $p=0,001$ ), головним боєм ( $r_s=0,38$ ;  $p=0,002$ ), порушенням пам'яті ( $r_s=0,34$ ;  $p=0,006$ ), а позитивний статус за ANA корелює з неврологічними проявами ( $r_s=0,30$ ;  $p=0,016$ ).

Ці результати повністю узгоджуються з даними інших дослідників [1–20].

## Висновки

Неврологічна симптоматика — один з найчастіших проявів СЧВ. Найбільш поширеними типами аутоантитіл, асоційованими з неврологічною симптоматикою, є антикардіоліпінові антитіла, ВА, а також деякі підтипи АНА: антитіла до дво- та однокланцевої ДНК, гістонів та нуклеосом, антитіла до нуклеоплазми та до рибосомного білка Р. Ці антитіла можуть у майбутньому використовуватися для розробки алгоритму діагностики неврологічних розладів у хворих на СЧВ та вибудовування прогностичної моделі цих розладів.

## Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

## Назва та номер державної реєстрації наукової теми

Робота є фрагментом виконання теми науково-дослідної роботи кафедри неврології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № державної реєстрації 0119U000001. Робота виконана в рамках дисертаційної роботи «Особливості порушень нервової системи та їх аутоімунні маркери у хворих на системний червоний вовчак».

## Список використаної літератури

- Unterman A., Nolte J.E.S., Boaz M. et al. (2011) Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. In *Semin. Arthritis Rheum.*, 41(1): 1–11.
- Ainiala H., Loukkola J., Peltola J. et al. (2001) The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology*, 57(3): 496–500.
- Bertsias G.K., Boumpas D.T. (2010) Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6(6): 358–367.
- Boroway A.M., Pope J.E., Silverman E. et al. (2012) Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 faces of lupus cohort. In *Semin. Arthritis Rheum.*, 42(2): 179–185.
- Makarov S.O. (2021) Structure of neurological manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Bull. Probl. Biol. Med.*, 159(2): 90–93.
- American College of Rheumatology (1999) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*, 42(4): 599–608.
- Jeltsch-David H., Muller S. (2014) Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: pathogenesis and biomarkers. *Nat. Rev. Neurol.*, 10(10): 579–596.
- Sciascia S., Bertolaccini M.L., Roccatello D. et al. (2014) Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J. Neurol.*, 261(9): 1706–1714.
- Hanly J.G. (2014) Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 10(6): 338–347.
- Noureddine M.H., Harifi G., Berjawi A. et al. (2016) Hughes syndrome and epilepsy: when to test for antiphospholipid antibodies? *Lupus*, 25(13): 1397–1411.
- Hu C., Huang W., Chen H. et al. (2015) Autoantibody profiling on human proteome microarray for biomarker discovery in cerebrospinal fluid and sera of neuropsychiatric lupus. *PLoS One*, 10(5): e0126643.
- Harrison M., Ravdin L., Volpe B. et al. (2004) Anti-NR2 antibody does not identify cognitive impairment in a general SLE population. *Arthritis Rheum.*, 50(9): 596.
- Husebye E.S., Sthoeger Z.M., Dayan M. et al. (2005) Autoantibodies to a NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(8): 1210–1213.
- Omdal R., Brokstad K., Waterloo K. et al. (2005) Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur. J. Neurol.*, 12(5): 392–398.
- Lapteva L., Nowak M., Yarboro C.H. et al. (2006) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 54(8): 2505–2514.

16. Govoni M., Bortoluzzi A., Padovan M. et al. (2016) The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J. Autoimmun.*, 74: 41–72.
17. Hirohata S., Sakuma Y., Yanagida T., Yoshio T. (2014) Association of cere-brospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 16(5): 1–9.
18. Gulati G., Iffland P.H., Janigro D. et al. (2016) Anti-NR2 antibodies, blood-brain barrier, and cognitive dysfunction. *Clin. Rheumatol.*, 35(12): 2989–2997.
19. Abbott N.J., Mendonca L.L., Dolman D.E. (2003) The blood-brain barrier in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 12(12): 908–915.
20. Zaccagni H., Fried J., Cornell J. et al. (2004) Soluble adhesion molecule levels, neuropsychiatric lupus and lupus-related damage. *Frontiers in Bioscience*, 9: 1654–1661.

## Neuroimmunological features in patients with systemic lupus erythematosus

S.O. Makarov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

**Abstract.** The article is devoted to the neuroimmunological characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE). Despite the fact that neurological disorders are a fairly typical manifestation of this disease and are even singled out by some authors as a separate condition — neuropsychiatric SLE, the pathogenesis of their occurrence remains insufficiently elucidated. There is an assumption about two main pathogenetic mechanisms: autoimmune (inflammatory) and vascular. This study is devoted to the study of the first of them. **Aim:** to study the role of antibodies with antineuronal properties in the occurrence of neurological manifestations in patients with SLE. **Object and methods of the research.** The object of the study were antibodies with possible antineuronal properties in patients with SLE. Laboratory examination involved three different blood tests: an analysis for the presence of antinuclear antibodies (ANA) with the determination of their type and titer, a blood test for the presence of antibodies to cardiolipin (aCL) and a blood test for lupus anticoagulant (LA). **Results.** A compre-

hensive examination of 64 patients with SLE, who were treated in the department of rheumatology and the department of nephrology of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital during 2018–2021, was carried out. Neurological disorders were diagnosed in 54 (84.4%) participants, these patients were included in the main study group. In 10 (15.6%) individuals, these manifestations were not found and they were included in the comparison group. A blood test for the detection of LA was performed by the coagulometric method and included two tests: screening (LA1) and confirmatory (LA2) and further calculation of the ratio of these two tests — LA1/LA2. Based on the results of this ratio, a conclusion was made about the presence or absence of LA in the patient's blood, as well as the severity of the positive result. A negative result was detected in 23 patients (in 16 (29.6%) of the main group and in 7 (70.0%) of the comparison group) ( $p=0.002$ ). A blood test for the presence of aCL was carried out by enzyme immunoassay. According to the results of this study, the presence of this type of antibody was found in 29 participants in the main group and was not found at all in the comparison group ( $p=0.002$ ). According to the results of the analysis for the determination of ANA, it was found that the most common type of ANA in patients with neurological manifestations (main group) were antibodies to double- and single-stranded DNA, histones and nucleosomes, antibodies to the nucleoplasm (anti-SS-A, anti-SS-B) and antibodies to the ribosomal protein P, whereas in the participants of the comparison group, antibodies to the nuclear membrane and antibodies to double- and single-stranded DNA, histones and nucleosomes were predominantly detected, and the titers of these antibodies were significantly lower than in patients of the 1st group ( $p<0.001$ ). Numerous correlations were also found between the detection of individual antibodies and various clinical and para-clinical findings. **Conclusions.** Neurological symptoms are one of the most common manifestations of SLE. The most common types of autoantibodies associated with neurological symptoms are aCL, LA, and some ANA subtypes. These antibodies can be used in the future to develop an algorithm for diagnosing neurological disorders in SLE patients and to build a prognostic model for these disorders.

**Key words:** neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, antinuclear antibodies, lupus anticoagulant, anti-cardiolipin antibodies.

### Відомості про автора:

Макаров Сергій Олександрович — асистент кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету, Дніпро, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Макаров Сергій Олександрович  
E-mail: makarov295062@gmail.com

### Information about the authors:

Makarov Serhii O. — Assistant Professor of Department of Neurology, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.

### Address for correspondence:

Serhii Makarov  
E-mail: makarov295062@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 22.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 24.02.2022

# Ефективність сучасної імунomodуючої і кардіометаболічної терапії у корекції ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих на гострий інфаркт міокарда із реваскуляризацією міокарда: результати багатофакторного аналізу

О.В. Шумаков, О.В. Довгань, О.М. Пархоменко, Т.В. Талаєва, І.В. Третяк, С.П. Кушнір

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна

**Анотація.** *Мета:* вивчити сукупність факторів, які визначають тяжкість госпітального перебігу гострого інфаркту міокарда (ГІМ), та оцінити можливості корекції ризику розвитку ускладнень шляхом призначення терапії, яка має імунomodуючі/протизапальні та кардіометаболічні властивості. *Об'єкт і методи дослідження.* У дослідження включено 98 хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST на електрокардіограмі. Основна група хворих розділена на дві подібні за клініко-анамнестичними характеристиками підгрупи (73 та 25 осіб відповідно) залежно від того, чи отримували вони додатково до базисної терапії комплексне кардіометаболічне лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально). *Результати.* Однофакторний аналіз виявив протекторний вплив ( $p < 0,05$ ) досліджуваного лікування на ризик виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень, у той час як найвагомим фактором ризику ускладненого перебігу був вік пацієнта ( $p = 0,02$ ). При проведенні багатофакторного аналізу встановлено зв'язок ризику розвитку численних госпітальних ускладнень з віком пацієнта, тютюнопалінням та значенням лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу (ЛТІ, розроблений нами в попередніх роботах)  $\geq 150$  у.о. на 1-шу добу захворювання (відношення шансів (ВШ)=3,28; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,21–8,89;  $p = 0,02$ ), тоді як призначення досліджуваного лікування позитивно впливало на госпітальний перебіг ГІМ (ВШ=0,29; 95% ДІ 0,10–0,86;  $p = 0,026$ ). *Висновки.* Призначення терапії (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) у хворих старшого віку, курців та пацієнтів із ЛТІ  $\geq 150$  у.о. може використовуватися в якості єдиного діагностично-лікувального комплексу заходів для зменшення кількості госпітальних ускладнень, покращання якості життя та зменшення додаткових витрат на лікування ускладнень у хворих із ГІМ.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, госпітальні ускладнення, кверцетин, триметазидин, лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс.

## Вступ

Серцево-судинні захворювання наносять величезний збиток як здоров'ю суспільства, так і економіці, вони були і залишаються однією з 10 основних причин смерті у світі та Україні [1, 2]. Ішемічна хвороба серця (ІХС), у тому числі гострий коронарний синдром (ГКС), є поширеною нозологічною одиницею серед серцево-судинних захворювань, яка підвищує ризик кардіальної смерті та інших небажаних наслідків. За останні два десятиліття розроблено цілу низку прогностичних критеріїв, які дозволяють виділити серед хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) групу високого ризику для більш ретельного клінічного ведення в подальшому [3–5]. Ці критерії включають такі клініко-анамнестичні фактори, як тютюнопаління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет (ЦД), гіперліпідемія, чоловіча стать, вік, низька фізична активність, сімейне ожиріння та неправильне харчування. Кожен з цих факторів робить свій внесок у тяжкість перебігу ГІМ, і такі пацієнти, безсумнівно, потребують більш ретельного нагляду та оптимізації лікування. У той самий час лабораторно-інструментальні показники в цих критеріях використовують значно менше. Крім того, широковідомі клініко-анамнестичні шкали ризику (такі як TIMI, GRACE та ін.) розроблялися в той час, коли лікування хворих (зокрема інтервенційне, антикоагулянтне та ліпідомодифікуюче) значно відрізнялося від теперішньої ситуації. Сьогодні це зумовлює зростання невідповідності між результатами аналізу ризику у хворого за цими шкалами та дійсним ступенем ризику у цього хворого. Отже, доцільним є питання вдосконалення прогностичних критеріїв та підвищення їх інформативності за рахунок додавання до них результатів широкодоступних лабораторно-інструментальних досліджень, які б надавали інформацію про фактори несприятливого клінічного перебігу гострої фази ГІМ.

Одним із таких факторів, які обтяжують стан хворого на ГІМ, є ішемічно-реперфузійне ураження міокарда (ІРУМ), яке в більшості випадків супроводжує втручання з відновлення кровопостачання міокарда (реперфузійна терапія) під час загострень ІХС. З патофізіологічної точки зору, ІРУМ розвивається внаслідок таких факторів, як перевантаження кальцієм, апоптоз, пошкодження мітохондрій, збільшення утворення вільних радикалів кисню та інші біологічні процеси, що можуть зумовлювати підвищення смертності та збільшення тривалості госпіталізації після ГІМ [6]. Тому в центрі уваги в останні роки знаходиться питання, як ефективно запобігти розвитку ІРУМ та зменшити тривалість постінфарктної реабілітації [7, 8].

Попри різноманіття лікарських засобів та численні докази багатоцентрових контрольованих досліджень при ГІМ з елевацією сегмента ST, продовжується пошук оптимальних препаратів для профілактики реперфузійного пошкодження після відновлення коронарного кровотоку, попередження розвитку небезпечних для життя ускладнень, впливу на ключові патогенетичні ланки ІРУМ. Серед потенційних мішеней для медичних втручань у цьому контексті можна виділити відповідь імунної системи у хворих в гостру фазу ГІМ [9].

Мета: вивчити сукупність факторів, які визначають тяжкість госпітального перебігу ГІМ з елевацією сегмента ST, та оцінити можливості корекції ризику розвитку ускладнень шляхом призначення терапії, яка має імунomodуючі/протизапальні та кардіометаболічні властивості.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включено 98 хворих із ГКС з елевацією сегмента ST на електрокардіограмі (1-ша група), які в період з січня



2018 по червень 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України протягом перших 24 год від розвитку симптомів захворювання (в середньому через  $5,06 \pm 0,32$  год) та проходили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, а також занесені до єдиної бази даних відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. У подальшому діагноз ГІМ цим хворим встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Асоціації кардіологів України [10, 11].

Взяття зразка крові для дослідження на 1-шу добу здійснювали одразу ж при надходженні пацієнта в стаціонар (в середньому через  $5,06 \pm 0,32$  год після появи симптомів). У всіх випадках це відбувалося до проведення інвазивних втручань, якщо хворий їх отримував, а також до очікуваної дії препаратів, що призначали в стаціонарі. Загальний аналіз крові включав (крім гемоглобіну, еритроцитів та їх розмірів) фракційні лейкоцитарні та тромбоцитарні показники. Для аналізу діагностичних властивостей у гострий період захворювання обрані кількісні та відсоткові загальноклінічні показники лейкоцитів, а також показники немоногенності тромбоцитів за розміром (PDWc та P-LCR). На основі цього аналізу нами побудований комплексний індекс, який враховує прозапальну динаміку фракцій лейкоцитів та прогностично небажану лейкоцитарно-тромбоцитарну взаємодію — лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (ЛТИ):

$$ЛТИ(y.o.) = \left( \frac{GRA - MON}{LYM} \right) \cdot 10 + PDWc + P-LCR \quad [12]$$

1-ша група була в цілому типовою за клініко-анамнестичними характеристиками та проведеним лікуванням. Клінічна характеристика групи наведена в **табл. 1**.

У дослідження не включали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, тяжким порушенням функції нирок, печінки, гострим запальним процесом, анемією, перенесеним інсультом. У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень, а також на тривале спостереження. Усі пацієнти отримували базисну терапію, яка відповідає рекомендаціям на момент включення в дослідження і містила дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота з тикагрелором або клопідогрелем), низькомолекулярні гепарини, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу, антагоністи альдостерону (еплеренон). Також більшість хворих отримували водорозчинний кверцетин та триметазидин за рекомендованими схемами. Основним методом ревазуляризації у хворих із ГІМ з елевацією сегмента ST в групі було проведення первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), фармакоінвазивна стратегія використана у 4% хворих.

Далі основну групу хворих розділили на підгрупи 1А (n=73) та 1Б (n=25) залежно від того, чи отримували вони додатково до базисної терапії комплексне кардіометаболічне лікування, яке включало кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально. Клініко-анамнестична характеристика хворих підгруп 1А та 1Б представлена в **табл. 2**.

Суттєвих відмінностей у лікуванні хворих підгруп 1А та 1Б (за винятком застосування у хворих підгрупи 1А кардіометаболічної терапії кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально) не виявлено.

Також у двох групах хворих оцінювали частоту розвитку виникнення таких госпітальних ускладнень, як гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) II–III класу за Killip, розвиток фібриляції шлуночків, шлуночкової тахікардії, фібриляції передсердь, атріовентрикулярної блокади II–III ст., нефатальний рецидив інфаркту міокарда, внутрішньосерцеве тромбоемболізація, гостра аневризма, тромбоз стента, зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) на  $\geq 15\%$ , дилатація ЛШ  $> 15\%$ , діастолічна дис-

**Таблиця 1** Клініко-анамнестична характеристика хворих на ГІМ 1-ї групи

Показник	1-ша група 1 (n=98)	
	Абсолютний показник	%
Вік, роки	61,5±1,0	–
Чоловіча стать	78	79,5
Артеріальна гіпертензія	88	89,7
ЦД	20	20,4
Тютюнопаління	38	38,7
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	34	34,7
Стабільна стенокардія в анамнезі	12	12,2
Післяінфарктний кардіосклероз	12	12,2
Ревазуляризація в анамнезі	2	2
ГПМК в анамнезі	5	5
Фібриляція передсердь в анамнезі	7	7
Серцева недостатність в анамнезі	29	29,6

Тут і далі: ІМТ — індекс маси тіла; ГПМК — гостре порушення мозкового кровообігу.

**Таблиця 2** Клініко-анамнестична характеристика хворих на ГІМ підгруп 1А та 1Б

Показник	Підгрупа 1А (n=73)		Підгрупа 1Б (n=25)	
	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%
Вік, роки	61,7±10,7	–	60,8±8,9	–
Чоловіча стать	56	76,7	22	88
Артеріальна гіпертензія	68	93,2	20	80
ЦД	17	23,3	3	12
Тютюнопаління	25	34,2	13	52
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,5±4,47 <sup>1</sup>	–	29,8±4,71	–
ІМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	26	35,6	8	32
Стабільна стенокардія в анамнезі	7	9,6	5	20
Післяінфарктний кардіосклероз	10	13,7	2	8
Ревазуляризація в анамнезі	2	2,7	0	0
ГПМК в анамнезі	3	4,1	2	8
Фібриляція передсердь в анамнезі	3	4,1	4	16
Серцева недостатність в анамнезі	24	32,9	5	20

<sup>1</sup>Розбіжність між підгрупами на рівні  $p < 0,1$ .

функція (зміна показника Е/А зі значень  $< 1$  до значень  $> 1$  за зниженої ФВ ЛШ).

Для вирішення поставлених завдань використовували комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Ехокардіографічне обстеження проводили на ультразвуковому сканері «SSH-880CV Aplio Artida» («Toshiba Medical Systems Corporation», Японія) на 1-шу та 8-му добу госпітального періоду. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою, яка передбачала режим 2D, М-режим та доплерографію. Показники розгорнутого загального аналізу крові визначали на гематологічному автоматичному аналізаторі «Elite 3» (Україна). Показники біохімічного спектра крові отримували на автоматичному біохімічному аналізаторі «A-25» (Іспанія) за допомогою набору реагентів виробництва «BioSystems» (Іспанія). Активність системного запалення визначали за рівнем С-реактивного білка (СРБ) у плазмі крові на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі «BTS-350» (Іспанія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць «Microsoft Excel 2016» та програми «Statistica» («StatSoft Inc.», версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна — Уїтні та Уїлкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона і Спірмена. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використовували розроблений нами автоматизований алгоритм поєднаного підбору оптимального граничного значення на базі

«Microsoft Excel 2016» та методику побудови ROC-кривих з пакета «SPSS Statistics», версія 17.0. З метою виявлення незалежного впливу досліджуваної терапії на перебіг захворювання проводили регресійний аналіз прогностичних маркерів у хворих на ГІМ. На I етапі кожен чинник оцінювали окремо в бінарних регресіях. Побудова багатофакторної регресії передбачала послідовне додавання окремих чинників та оцінку якості моделі за допомогою тесту співвідношення правдоподібності (Likelihood Ratio Test) та інформаційних критеріїв із наступним тестуванням помилок за Шонфелдом (Schoenfeld residuals). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## Результати

На I етапі роботи оцінювали частоту розвитку госпітальних ускладнень в обох групах. Дані відносно основних госпітальних ускладнень у хворих підгруп 1А та 1Б наведені в **табл. 3**.

За результатами порівняльного аналізу госпітальних ускладнень у підгрупах звертає на себе увагу розбіжність у відсотках зниження ФВ ЛШ та прогресування діастолічної дисфункції: в підгрупі 1А вони були нижчими, ніж у підгрупі 1Б, за рахунок чого (переважною мірою) була достовірною розбіжність між підгрупами за частотою хворих, які мали ускладнений перебіг госпітального періоду ГІМ. Проте якщо врахувати також хворих, які мали гостру дилатацію порожнини ЛШ (41,1% у підгрупі 1А та 44% у підгрупі 1Б) та/або утворення гострої аневризми ЛШ протягом госпітального періоду ГІМ (22% у підгрупі 1А та 12% у підгрупі 1Б), ця розбіжність зникала ( $p > 0,1$ ). Таким чином, можна зробити висновок, що використання досліджуваної лікувальної схеми (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) не попереджувало утворення гострої аневризми та дилатації порожнини серця в 1-й групі, проте могло викликати певний протекторний ефект відносно порушень систолічної та діастолічної функції.

Надалі проведений аналіз зв'язку виникнення у хворих загальної когорті численних ( $\geq 2$ ) госпітальних ускладнень (у тому числі дилатації порожнини ЛШ та утворення гострої аневризми ЛШ протягом госпітального періоду захворювання) із клінічними та лабораторними показниками. Так, у випадку, коли протягом 1 тиж виникло  $\geq 2$  ускладнень, результуюча змінна  $Y=1$  (31 пацієнт), у протилежному випадку результуюча змінна  $Y=0$  (67 пацієнтів). Аналіз проводили для 11 факторів ризику: лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), стать, вік, ІМТ, час від початку захворювання, ГІМ в анамнезі, серцева недостатність, ГПМК в анамнезі, ЦД в анамнезі, тютюнопаління, рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 1-шу добу. Результати однофакторного аналізу наведені в **табл. 4**.

При проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з такими показниками: стать, ІМТ, час від початку захворювання, ГІМ в анамнезі, серцева недостатність, ГПМК в анамнезі, ЦД в анамнезі, тютюнопаління, рівень ХС ЛПНЩ на 1-шу добу ( $p > 0,05$  в усіх випадках). Натомість встановлено зв'язок ( $p < 0,05$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з досліджуваним лікуванням. Так, для пацієнтів, які отримували лікування кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально (підгрупа 1А), ризик був нижчим (26% пацієнтів), відношення шансів (ВШ)=0,38 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,15–0,98) порівняно з пацієнтами групи 1Б (48%). Встановлено також зростання ( $p=0,022$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з віком пацієнта, ВШ=1,05 (95% ДІ 1,01–1,10) на кожен рік.

На етапі багатофакторного аналізу проведено відбір сукупності факторних ознак, пов'язаних із ризиком виникнення  $\geq 2$  ускладнень протягом госпітального періоду ГІМ. При проведенні багатофакторного аналізу виділено три значимих фактори: призначення досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), вік пацієнта та тютюнопаління. Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках, була адекватною, площа під ROC-кривою (**рис. 1**)  $AUC=0,74$  (95% ДІ 0,64–0,82), що свідчить про наявність середнього ступеня ви-

раженості зв'язку ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з досліджуваним лікуванням, віком пацієнта та тютюнопалінням.

У **табл. 5** представлені результати багатофакторного аналізу зв'язку ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень із клінічними факторними ознаками у хворих 1-ї групи.

Таким чином, при проведенні багатофакторного аналізу встановлено зв'язок ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з призначенням досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), віком пацієнта та тютюнопалінням. Встановлено зростання ( $p=0,004$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з віком пацієнта, ВШ=1,08 (95% ДІ 1,03–1,14) на кожен рік (при стандартизації за досліджуваною терапією та тютюнопалінням). Виявлено також

**Таблиця 3** Ускладнення госпітального періоду ГІМ у хворих підгруп 1А та 1Б

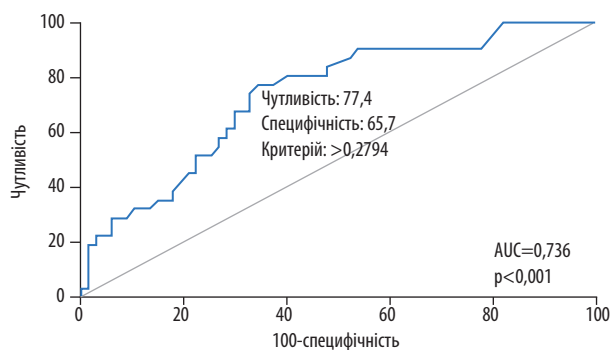
Показник	Підгрупа 1А (n=73)		Підгрупа 1Б (n=25)		
	Абсолютний показник	%	Абсолютний показник	%	
ГЛШН II–III класу за Killip	3-тя доба	10	13,7	3	12,0
	5-та доба	2	2,7	1	4,0
	7-ма–10-та доба	0	0	0	0
Шлуночкова тахікардія	0	0	2	8,0	
Фібриляція шлуночків	1	1,4	0	0	
Фібриляція передсердь	6	8,2	4	16,0	
Атріовентрикулярна блокада (II–III ст.)	0	0	0	0	
Нефатальний рецидив інфаркту міокарда	0	0	0	0	
Внутрішньосерцеве тромбоемболізація	7	9,7	2	8,0	
Тромбоз стента	1	1,4	1	2,0	
Гостра аневризма ЛШ	16	22	3	12	
Зниження ФВ ЛШ	7	9,6 <sup>2</sup>	11	44,0	
Дилатація ЛШ	30	41,1	11	44	
Діастолічна дисфункція	2	2,7 <sup>1</sup>	6	24,0	
Хворі з вищевказаними ускладненнями	28	38,4 <sup>1</sup>	19	76	

<sup>1</sup>Розбіжність між підгрупами на рівні  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup>розбіжність між підгрупами на рівні  $p < 0,01$ .

**Таблиця 4** Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення численних госпітальних ускладнень у хворих 1-ї групи

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	ВШ (95% ДІ)
Лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально)	Ні	Референтний	
	Так	-0,96±0,48	0,045
Стать	Ж	Референтний	
	Ч	0,19±0,53	0,717
Вік, роки	0,053±0,023	0,022	1,05 (1,01–1,10)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,072±0,048	0,129	–
Час від початку захворювання, год	-0,004±0,055	0,936	–
Рівень ХС ЛПНЩ на 1-шу добу	-0,01±0,21	0,944	–
ГІМ в анамнезі	Ні	Референтний	
	Так	-0,93±0,81	0,248
Серцева недостатність	Ні	Референтний	
	Так	-0,27±0,49	0,577
ГПМК в анамнезі	Ні	Референтний	
	Так	0,39±0,94	0,681
ЦД в анамнезі	Ні	Референтний	
	Так	-0,40±0,57	0,477
Тютюнопаління	Ні	Референтний	
	Так	0,78±0,44	0,079

**Рисунок 1** Крива операційних характеристик трифакторної моделі прогнозування ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень у хворих 1-ї групи (призначення кверцетину внутрішньовенно та триметазидину перорально, вік пацієнта, тютюнопаління)



**Таблиця 5** Коефіцієнти трифакторної моделі логістичної регресії при прогнозуванні ризику виникнення численних госпітальних ускладнень за клінічними факторними ознаками у хворих 1-ї групи

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$		Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	ВШ (95% ДІ)
	Ні	Так	Референтний	
Лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально)	Ні	Так	Референтний	0,38 (0,14–1,06)
Вік, роки	0,076 $\pm$ 0,026	0,054	0,004	1,08 (1,03–1,14)
Тютюнопаління	Ні	Так	Референтний	3,16 (1,15–8,70)

**Таблиця 6** Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику виникнення численних госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ 1-ї групи за значеннями показників ЗАК (з показниками негомогенності тромбоцитів за розміром та показником ЛТІ) та СРБ на 1-шу добу захворювання

Факторна ознака на 1-шу добу ГКС	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$		Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$	ВШ (95% ДІ)
	Ні	Так	Референтний	
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	0,006 $\pm$ 0,071	0,929	–	–
Моноцити, $\times 10^9/\text{л}$	–0,38 $\pm$ 0,92	0,645	–	–
Моноцити, %	–0,066 $\pm$ 0,093	0,475	–	–
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–0,80 $\pm$ 0,39	0,040	0,45	0,45 (0,21–0,96)
Лімфоцити, %	–0,052 $\pm$ 0,033	0,119	–	–
Нейтрофіли, $\times 10^9/\text{л}$	0,020 $\pm$ 0,061	0,749	–	–
Нейтрофіли, %	0,043 $\pm$ 0,031	0,155	–	–
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	–0,0001 $\pm$ 0,0034	0,974	–	–
Середній об'єм тромбоцитів, фл	0,17 $\pm$ 0,16	0,291	–	–
PDWs, фл	–0,051 $\pm$ 0,073	0,483	–	–
PDWc, %	–0,057 $\pm$ 0,056	0,312	–	–
P-LCC, фл	–0,006 $\pm$ 0,009	0,515	–	–
P-LCR, %	0,004 $\pm$ 0,015	0,768	–	–
ЛТІ, у.о.	<150	Референтний	–	–
	$\geq 150$	1,08 $\pm$ 0,45	0,016	2,96 (1,22–7,15)
СРБ, мг/л	0,0023 $\pm$ 0,0085	0,789	–	–

зростання ( $p=0,026$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень для тих, хто палить, ВШ=3,16 (95% ДІ 1,15–8,70) порівняно з тими, хто не палить (при стандартизації за досліджуваною терапією та віком пацієнта). Важливим висновком на цьому етапі аналізу є те, що досліджувана терапія має протекторне значення

для хворих більш тяжкої клінічної категорії (з високим ризиком виникнення численних ускладнень госпітального періоду ГІМ, які включають, перш за все, порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ), в той час як пацієнти з більш легким клінічним перебігом хвороби (1 ускладнення протягом госпітального періоду захворювання, зокрема ознаки дилатації порожнини ЛШ), очевидно, не отримують від лікування кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально очікуваної користі. Так, встановлено зниження ( $p=0,054$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень для тих, хто отримував вказану терапію, ВШ=0,38 (95% ДІ 0,14–1,06) порівняно з іншими хворими (при стандартизації за віком пацієнта та тютюнопалінням).

Останнім кроком аналізу факторів ризику численних госпітальних подій у хворих на ГІМ був аналіз зв'язку показників загальноклінічного гематологічного аналізу (що включає показники негомогенності тромбоцитів за розміром, розроблений нами показник ЛТІ та показник СРБ, отримані на 1-шу добу ГІМ, із розв'язком  $\geq 2$  госпітальних ускладнень у хворих 1-ї групи. У випадку, коли протягом 1 тиж виникло  $\geq 2$  ускладнень, результуюча змінна  $Y=1$  (31 пацієнт), у протилежному випадку результуюча змінна  $Y=0$  (67 пацієнтів). Аналіз проводили для 14 факторів ризику, які складають показники загального аналізу крові (ЗАК) на 1-шу добу ГКС (кількість лейкоцитів, кількість та відсоток нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів, кількість тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілення тромбоцитів за розміром (абсолютний показник PDWs та відсотковий — PDWc), кількість та відсоток великих за розміром ( $>12$  фл) тромбоцитів (P-LCC та P-LCR відповідно)), показник СРБ на 1-шу добу ГІМ. Результати аналізу наведені в табл. 6.

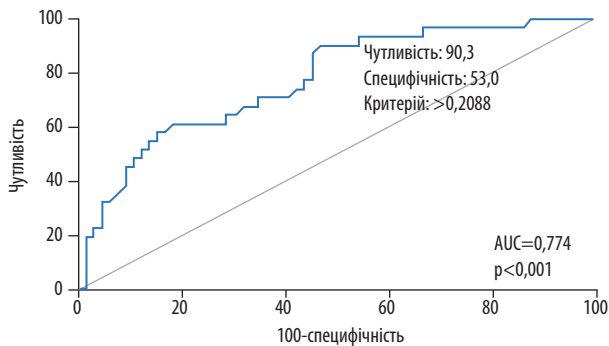
Згідно з даними, наведеними в табл. 6, при проведенні однофакторного аналізу не виявлено зв'язку ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з показниками ЗАК та СРБ ( $p>0,05$  в усіх випадках), за винятком рівня лімфоцитів та ЛТІ. Так, нижчі рівні лімфоцитів на 1-шу добу ГІМ відповідають більш високому ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень, ВШ=0,45 (95% ДІ 0,21–0,96) на кожну 1 од. вимірювання показника (за стандартизаційним виключенням впливу ЛТІ). Встановлено також, що у випадку, якщо на 1-шу добу ГІМ значення ЛТІ сягають  $\geq 150$  у.о., ризик виникнення численних госпітальних ускладнень зростає: ВШ=2,96 (95% ДІ 1,22–7,15),  $p=0,016$ , порівняно з хворими 1-ї групи, в яких значення цього показника були  $<150$  у.о.

На завершення статистичної обробки методом логістичної регресії даних відносно ризику виникнення численних госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ побудована багатфакторна модель логістичної регресії, яка відповідає зв'язку сукупності вищевказаних факторних ознак (загальноклінічні та лабораторні ознаки, які були інформативними на попередніх етапах аналізу) із ризиком виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень. При проведенні аналізу виділено 4 значимих фактори: призначення досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), вік пацієнта, тютюнопаління та значення ЛТІ на 1-шу добу захворювання. Чотирифакторна модель, побудована на виділених ознаках, була адекватною, площа під кривою операційних характеристик (рис. 2)  $AUC=0,77$  (95% ДІ 0,68–0,85), що свідчить про наявність досить сильного зв'язку ризику виникнення численних госпітальних ускладнень зі вказаними факторами.

У табл. 7 представлені результати багатфакторного аналізу зв'язку ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень із клінічними та лабораторними факторними ознаками у хворих 1-ї групи.

Таким чином, при проведенні багатфакторного аналізу виявлено зв'язок ризику виникнення численних госпітальних ускладнень з призначенням досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), віком пацієнта, тютюнопалінням та значенням показника ЛТІ на 1-шу добу захворювання. Зокрема, встановлено зниження ( $p=0,026$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень при призначенні досліджуваного лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально), ВШ=0,29 (95% ДІ 0,10–0,86) порівняно з пацієнтами групи досліджуваної терапії (при стандар-

**Рисунок 2** Крива операційних характеристик чотирифакторної моделі прогнозування ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень у хворих на ГІМ 1-ї групи (призначення кверцетину внутрішньовенно та триметазидину перорально, вік пацієнта, тютюнопаління та значення ЛТІ на 1-шу добу захворювання)



**Таблиця 7** Коефіцієнти трифакторної моделі логістичної регресії при прогнозуванні ризику виникнення численних госпітальних ускладнень за клінічними факторними ознаками у хворих 1-ї групи

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm t$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, $p$		ВШ (95% ДІ)
		Ні	Референтний	
Лікування (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально)	Так	-1,24 $\pm$ 0,56	0,026	0,29 (0,10–0,86)
Вік, роки		0,069 $\pm$ 0,026	0,009	1,07 (1,02–1,13)
Тютюнопаління		1,14 $\pm$ 0,54	0,033	3,14 (1,10–9,00)
ЛТІ на 1-шу добу, у.о.	<150		Референтний	
	$\geq 150$	1,19 $\pm$ 0,51	0,020	3,28 (1,21–8,89)

тизації за іншими факторами ризику). Встановлено зростання ( $p=0,009$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень з віком пацієнта, ВШ=1,07 (95% ДІ 1,02–1,13) на кожен рік (при стандартизації за іншими факторами ризику, які входять до моделі). Також виявлено підвищення ( $p=0,033$ ) ризику виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень для тих, хто палить, ВШ=3,14 (95% ДІ 1,10–9,00) порівняно з тими, хто не палить (при стандартизації за іншими трьома факторами ризику моделі). Крім того, якщо у пацієнта на 1-шу добу значення ЛТІ становить  $\geq 150$  у.о., ризик виникнення  $\geq 2$  госпітальних ускладнень зростає ( $p=0,020$ ), ВШ=3,28 (95% ДІ 1,21–8,89) порівняно з пацієнтами зі значеннями ЛТІ на 1-шу добу <150 у.о. (при стандартизації за іншими факторами ризику).

## Обговорення

У нашому дослідженні вивчено сукупність факторів, які визначають тяжкість перебігу ГІМ, а також можливість впливу на ці фактори з метою покращення стану хворих. Визначено, що найбільший позитивний вплив на госпітальний перебіг хвороби на тлі сучасного лікування чинить метаболічна та імунomodуюча терапія, а саме комбінація кверцетину внутрішньовенно та триметазидину перорально. Враховуючи те, що з факторів ризику, які увійшли до побудованої нами багатфакторної моделі, модифікованим є лише фактор тютюнопаління (і лише в довготривалій перспективі), вважаємо за доцільне використати фактор протекції (тобто досліджену нами терапію) саме у хворих із наявністю сукупності вищевказаних факторів ризику, а саме: курці, хворі старшого віку, а також пацієнти, в яких показник ЛТІ на 1-шу добу захворювання перевищує встановлені нами граничні значення ( $\geq 150$  у.о.).

ГІМ асоціюється із запальною відповіддю, яка включає збільшення циркулюючих прозапальних цитокінів, хемокінів та активацію імунних клітин [13].

Патофізіологія ішемії та реперфузійного ураження охоплює багато клітин, включаючи кардіоміоцити, фібробласти, мезенхімальні стромальні клітини, ендотеліальні та гладком'язові клітини судин, тромбоцити, поліморфно-ядерні ліфтини, макрофаги та Т-лімфоцити. Відомо, що ендотеліальна дисфункція, активація імунітету та запальна реакція є вирішальними подіями під час ІРМ, як і метаболічні порушення в міокарді (зокрема електролітні порушення та дисбаланс між утворенням активних форм кисню та ендogenous антиоксидантами). Активація ендотеліальних клітин призводить до порушення судинно-рухової реакції, виникнення запалення, тромботичних явищ та дисфункції мікроциркуляції [14].

Хоча терапія, яка включає реперфузійні заходи, безсумнівно, є загалом корисною, проте вищезазначені несприятливі аспекти можуть зменшити позитивні ефекти реперфузії міокарда та призводити до негативних наслідків, включаючи ремоделювання позаклітинного матриксу ЛШ, оглушення міокарда, шлуночкові аритмії внаслідок переважання кальцієм, прогресуючу загибель клітин, ендотеліальну дисфункцію [8]. Одним із препаратів, для якого описані численні фармакологічні ефекти (протидіабетичний, антиоксидантний, протизапальний та протипухлинний, антивіковий), є рослинний флавоноїд-поліфенол кверцетин [7]. Нещодавно показано, що кверцетин має значний потенціал для поліпшення функції ЛШ під час пошкодження міокарда при ішемії/реперфузії різними шляхами [15]. У контексті ІРМ кверцетин може полегшити пошкодження від оксидативного стресу шляхом інгібування НАДФН-оксидази та ксантинооксидази, блокування реакції Фентона та поглинання активних форм кисню. Під час генерації активних форм кисню створюється високий градієнт  $H^+$ , що сприяє надходженню  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$  через обмінник  $2Na^+/Ca^{2+}$ , що призводить до накопичення  $Ca^{2+}$ , яке зумовлює подальше виснаження макроергічних сполук і є однією з основних причин у реперфузійному аритмогенезі, тому в цій ситуації кверцетин може мати антиаритмічні властивості [6, 16].

Кверцетин також може виявляти протизапальну та антиапоптотичну дію, зменшуючи реакцію на фактори запалення та пригнічуючи апоптоз клітин. Застосування кверцетину пов'язано зі зниженням кількості множинних запальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -2, -10, фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , білок хемоаттрактанта макрофагів-1 і циклооксигеназа-2 [17]. Крім того, він може викликати вазодилатаційні ефекти через інгібування рецепторів ендотеліну-1, посилення стимуляції NO та активацію швидких калієвих каналів, активованих кальцієм. Нарешті кверцетин також може протидіяти переважанню кальцієм. Ці багатогранні дії кверцетину роблять його потенційно привабливим засобом для корекції запальних зрушень під час міокардіальної ішемії та реперфузійного ушкодження міокарда [15]. Нещодавні дослідження виявили, що поліфеноли специфічно зв'язуються з білками плазми крові та частинками ліпопротеїну та змінюють фізичну та біологічну структуру ліпопротеїну. Це дає нове та важливе уявлення про механізми, за допомогою яких кверцетин впливає на клітинні функції [18].

Ще одним віддаленим ефектом кверцетину може бути запобігання патологічному ремоделюванню серця. Після гострих коронарних катастроф відбувається багато патологічних адаптацій, таких як посилене відкладення позаклітинного матриксу, що призводить поряд із апоптотичним усуненням м'язових клітин до інтерстиціального фіброзу міокарда, зміни морфології клітин міокарда і, зрештою, розширення шлуночків. Ці зміни негативно впливають на розслаблення та скорочення ЛШ [19]. Кардіопротекторний ефект кверцетину в цьому аспекті досягається за рахунок зниження активності кінази Src, сигнального перетворювача та активатора транскрипції 3 (STAT3), каспази 9, внутрішньоклітинної продукції активних форм кисню. Кверцетин дефосфорилує Src-кіназу в  $H_2O_2$ -індукованих клітинах і блокує  $H_2O_2$ -індуковану запальну відповідь за допомогою модуляції кінази STAT3. Це сприяє запобіганню ІРМ та апоптотичним змінам кардіоміоцитів [20].

Антиоксидантні та антитромбоцитарні властивості кверцетину сприяють також проліферації й міграції гладких м'язових клітин, що, у свою чергу, покращує функцію мітохондрій серцевих клітин і пригнічує ядерний фактор-каппа, що підсилює легкій ланцюг активованих В-клітин (NF- $\kappa$ B) [16].

Окрім безпосередніх фармакологічних ефектів під час гострих ішемічно-запальних процесів та ІРУМ, слід також брати до уваги сприятливий вплив кверцетину на дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, старіння та інші фактори ризику, який можна розглядати як первинну профілактику ендотеліальної дисфункції і пов'язаних з нею несприятливих серцево-судинних подій. Одним із найяскравіших прикладів є тривала ішемія міокарда, коли дисфункціональні ендотеліальні клітини коронарних артерій викликають локальні порушення в інших типах клітин, у тому числі кардіомиоцити та фібробласти. Вони викликають відповідну реакцію, яка включає підвищений оксидативний стрес, порушення балансу кальцію, а також активацію цитокінів, тромбоцитів і лейкоцитів. Клінічно це призводить до прогресування ІХС. Крім того, експериментальні дані показали, що ендотеліальна дисфункція корелює зі ступенем ураження міокарда як внаслідок ішемічного, так і реперфузійного ураження. Ці спостереження свідчать про те, що здатність кверцетину мінімізувати пошкодження міокарда після ішемічної події може бути, принаймні частково, опосередкована його впливом на ендотелій [21]. Результати експериментальних досліджень також вказують на те, що кверцетин може захищати від атеросклерозу, втручаючись у численні шляхи, що беруть участь у прогресуванні захворювання, зокрема в процес регуляції метаболізму ліпідів. Недавній метааналіз 16 рандомізованих контрольованих досліджень, опублікованих у період 2007–2017 рр., розглядав вплив кверцетину на ліпідні профілі пацієнтів із ознаками метаболічного синдрому. Об'єднаний аналіз показав, що кверцетин сприяє значному зниженню загального ХС та ХС ЛПНЩ, не впливаючи на рівень тригліцеридів [22].

Ще одним метаболічним агентом зі значними антиішемічними властивостями є триметазидин. Інгібує кінцевий фермент на шляху  $\beta$ -окиснення, він змінює метаболізм енергетичного субстрату шляхом інгібування довогланцюгової 3-кетоацил-КоА тіолази в серці з подальшим зниженням окиснення жирних кислот і стимуляцією окиснення глюкози. Таким чином, він підтримує виробництво енергії з меншим споживанням кисню — ефект, необхідний у випадках гострої ішемії міокарда. З недавніх досліджень з'являється все більше доказів того, що додавання триметазидину пацієнтам із гострими ішемічними станами (ГІМ, ЧКВ та аортокоронарне шунтування) є корисним з точки зору ураження міокарда та серйозних серцевих подій, а також зменшення реперфузійного ураження та контраст-індукованої нефропатії [23]. Однак механізм, за допомогою якого триметазидин сприяє кардіопротекції при ішемічному ушкодженні, ще не до кінця з'ясований. Аденозинмонофосфатактивована протеїнкіназа (АДМП) — енергетичний датчик, який контролює надходження АТФ, що утворюється від метаболізму субстрату та захищає серце від перевантаження макроергічними сполуками. Вважається, що триметазидин змінює співвідношення АМФ/АТФ серця, модулюючи окиснення жирних кислот, тим самим запускаючи сигнальний каскад АДМП, що сприяє захисту серця від реперфузійного пошкодження [24].

У кількох дослідженнях оцінювали ефект застосування триметазидину у пацієнтів із ГІМ. У цих пацієнтів догоспітальне призначення триметазидину показало сприятливі ефекти щодо розміру пошкодження міокарда, позитивну динаміку загальної кількості серцевих ферментів та на електрокардіограмі. У проспективному рандомізованому дослідженні, в якому взяла участь 100 хворих на ЦД із ГІМ з підйомом сегмента ST, застосування триметазидину було пов'язано з меншим ураженням міокарда (нижчий рівень креатинкінази — загальної та МВ-фракції порівняно з плацебо та більш рання позитивна динаміка на електрокардіограмі). Крім того, через 6 міс група, що приймала триметазидин, мала вищу ФВ ЛШ і менше ускладнень порівняно з плацебо ( $p < 0,05$ ) [25]. За даними літератури

(огляд 14 рандомізованих контрольованих досліджень), триметазидин зменшував перипроцедурне пошкодження міокарда та перебіг післяопераційного періоду, зокрема збільшення ФВ ЛШ у пацієнтів з ІХС, які перенесли ЧКВ. Попереднє введення триметазидину відіграло також певну роль у зменшенні перипроцедурного ураження міокарда у пацієнтів із ІХС, які перенесли ЧКВ [26].

Отже, отриманий у нашому дослідженні позитивний ефект на перебіг госпітального періоду ГІМ комбінованої терапії (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) може бути пояснений з патофізіологічної точки зору.

## Висновки

При проведенні багатофакторного аналізу доведено, що комбінована терапія (кверцетин внутрішньовенно та триметазидин перорально) чинить протекторну дію у відношенні ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих із ГІМ.

Згідно з побудованою чотирифакторною моделлю призначена терапія зумовлюватиме також найбільшу користь у хворих із порушеннями клітинної імунної відповіді (згідно з підвищеним значенням ЛПТ), що підтверджує наявність імуномодулюючого ефекту цієї терапії.

Терапія кверцетином внутрішньовенно та триметазидином перорально у хворих старшого віку, курців та пацієнтів із ЛПТ  $\geq 150$  у.о. може використовуватися в якості єдиного діагностично-лікувального комплексу заходів для зменшення кількості госпітальних ускладнень, покращання якості життя та зменшення додаткових витрат на лікування ускладнень у хворих із ГІМ.

## Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

## Список використаної літератури

- Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J. et al. (2020) Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141(9): e139–e596. doi:10.1161/CIR.0000000000000757.
- Коваленко В.М., Корнацький В.М. (2016) Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики. Ін-т кардіол. ім. М.Д. Стражеска НАМН України. Друкарня «Гордон», Київ, 261 с.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O. et al. (2003) Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch. Intern. Med.*, 163(19): 2345–2353. doi:10.1001/archinte.163.19.2345.
- Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. et al.; GRACE and GRACE2 Investigators (2010) The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 — GRACE. *Heart*, 96(14): 1095–1101. doi:10.1136/hrt.2009.190827.
- Fox K.A., Fitzgerald G., Puymirat E. et al. (2014) Should patients with acute coronary disease be stratified for management according to their risk? Derivation, external validation and outcomes using the updated GRACE risk score. *BMJ Open*, 4(2): e004425. doi:10.1136/bmjopen-2013-004425.
- Hausenloy D.J., Yellon D.M. (2013) Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.*, 123(1): 92–100. doi:10.1172/JCI62874.
- Lu L., Ma X., Zheng J. et al. (2020) Quercetin for myocardial ischemia reperfusion injury: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99(26): e20856. doi:10.1097/MD.00000000000020856.
- Lu J., Meng Y., Wang R. et al. (2020) Anti-arrhythmic effects of quercetin postconditioning in myocardial ischemia/reperfusion injury in a rat model. *J. King Saud Univ. Sci.*, 1910–1916. doi.org/10.1016/j.jksus.2020.01.038.
- Yan W., Song Y., Zhou L. et al. (2017) Immune Cell Repertoire and Their Mediators in Patients with Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris. *Int. J. Med. Sci.*, 14(2): 181–190. doi:10.7150/ijms.17119.
- Ibanez B., James S., Agewall S. et al. (2018) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 39(2): 119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.
- Пархоменко А.М., Дзяк Г.В., Коваленко В.М. та ін. (2013) Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST. *Укр. кардіол. журн., додаток 3*.

12. Пархоменко А.М., Шумаков О.В., Талаєва Т.В. та ін. (2021) Нові можливості оцінювання ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за даними вивчення клітинного складу крові. Укр. кардіол. журн., 28(1): 7–17. doi.org/10.31928/1608-635X-2021.1.717.
13. López E., Sánchez-Margallo F.M., Álvarez V. et al. (2019) Identification of very early inflammatory markers in a porcine myocardial infarction model. BMC Vet. Res., 15(1): 91. doi:10.1186/s12917-019-1837-5.
14. Valikeserlis I., Athanasiou A.A., Stakos D. (2021) Cellular mechanisms and pathways in myocardial reperfusion injury. Coron. Artery Dis., 32(6): 567–577. doi:10.1097/MCA.0000000000000997.
15. Zhang Y.M., Zhang Z.Y., Wang R.X. (2020) Protective Mechanisms of Quercetin Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. Front. Physiol., 11: 956. doi:10.3389/fphys.2020.00956.
16. Bhat I.U.H., Bhat R. (2021) Quercetin: A Bioactive Compound Imparting Cardiovascular and Neuroprotective Benefits: Scope for Exploring Fresh Produce, Their Wastes, and By-Products. Biology (Basel.), 10(7): 586. doi:10.3390/biology10070586.
17. Xue F., Nie X., Shi J. et al. (2017) Quercetin Inhibits LPS-Induced Inflammation and ox-LDL-Induced Lipid Deposition. Front. Pharmacol., 8: 40. doi:10.3389/fphar.2017.00040.
18. Atrahimovich D., Samson A.O., Barshesht Y. et al. (2019) Genome-wide localization of the polyphenol quercetin in human monocytes. BMC Genomics, 20(1): 606. doi:10.1186/s12864-019-5966.
19. Pagliaro B.R., Cannata F., Stefanini G.G., Bolognese L. (2020) Myocardial ischemia and coronary disease in heart failure. Heart Fail Rev., 25(1): 53–65. doi:10.1007/s10741-019-09831-z.
20. Chen Y.W., Chou H.C., Lin S.T. et al. (2013) Cardioprotective Effects of Quercetin in Cardiomyocyte under Ischemia/Reperfusion Injury. Evid. Based Complement. Alternat. Med.: 364519. doi:10.1155/2013/364519.
21. Dagher O., Mury P., Thorin-Trescases N. et al. (2021) Therapeutic Potential of Quercetin to Alleviate Endothelial Dysfunction in Age-Related Cardiovascular Diseases. Front. Cardiovasc. Med., 8: 658400. doi:10.3389/fcvm.2021.658400.
22. Tabrizi R., Tamtaji O.R., Mirhosseini N. et al. (2020) The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit. Rev. Food Sci. Nutr., 60(11): 1855–1868. doi:10.1080/10408398.2019.1604491.
23. Kallistratos M.S., Poulimenos L.E., Giannitsi S. et al. (2019) Trimetazidine in the Prevention of Tissue Ischemic Conditions. Angiology, 70(4): 291–298. doi:10.1177/0003319718780551.
24. Liu Z., Chen J.M., Huang H. et al. (2016) The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. Metabolism, 65(3): 122–130. doi:10.1016/j.metabol.2015.10.022.
25. Shehata M. (2014) Cardioprotective Effects of Oral Trimetazidine in Diabetic Patients With Anterior Wall Myocardial Infarction Treated with Thrombolysis. Cardiol. Res., 5(2): 58–67. doi:10.14740/cr330w.
26. Wang C., Chen W., Yu M., Yang P. (2021) Efficacy of Trimetazidine in Limiting Periprocedural Myocardial Injury in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-Analysis. Angiology, 72(6): 511–523. doi:10.1177/0003319720987745.

#### Відомості про авторів:

Шумаков Олександр Валентинович — кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Довгань Олена Володимирівна — молодший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Пархоменко Олександр Миколайович — доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, керівник відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ, Україна.

Талаєва Тетяна Володимирівна — доктор медичних наук, професор, керівник відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Третьак Ірина Василівна — кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

Кушнір Сергій Петрович — кандидат медичних наук, лікар-кардіолог відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ, Україна.

#### Адреса для кореспонденції:

Довгань Олена Володимирівна  
03680, Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: dovhanhelen2020@gmail.com

## The effectiveness of modern immunomodulatory and cardiometabolic therapy in correction the risk of hospital complications in patients with acute myocardial infarction with myocardial revascularization: the results of multifactorial analysis

O.V. Shumakov, O.V. Dovgan, O.M. Parkhomenko, T.V. Talaeva, I.V. Tretyak, S.P. Kushnir

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology», Kyiv, Ukraine

**Abstract. Objective:** to study the set of factors that determine the severity of inpatient acute myocardial infarction (AMI), and to assess the possibility of correcting the risk of complications by prescribing therapy with immunomodulatory/anti-inflammatory and cardiometabolic properties. **Materials and methods.** The study involved 98 patients with AMI with elevation of the ST segment on the electrocardiogram. The main group of patients was divided into two similar clinical and anamnestic characteristics subgroups (73 and 25 individuals) depending on whether they received in addition to basic therapy complex cardiometabolic treatment (intravenous quercetin and oral trimetazidine). **Results.** One-factor analysis revealed a protective effect ( $p < 0.05$ ) of the studied treatment on the risk of  $> 2$  hospital complications, while the most important risk factor for complications was the patient's age ( $p = 0.02$ ). The multifactor analysis revealed a link between the risk of numerous hospital complications with the patient's age, smoking and the value of the leukocyte-platelet index (LPI, developed by us in previous works)  $\geq 150$  c.u. on the 1st day of the disease (odds ratio (OR) = 3.28 (95% CI 1.21–8.89),  $p = 0.02$ ), while the appointment of the treatment (intravenous quercetin and oral trimetazidine) has a positive effect on the hospital course of AMI (OR = 0.29 (95% CI 0.10–0.86),  $p = 0.026$ ). **Conclusion.** Appointment of therapy with intravenous quercetin and oral trimetazidine in elderly patients, smokers and patients with LPI  $\geq 150$  c.u. can be used as a single diagnostic and treatment package of measures to reduce the number of hospital complications, improve quality of life and reduce additional costs for the treatment of complications in patients with AMI.

**Key words:** acute myocardial infarction, hospital complications, quercetin, trimetazidine, leukocyte-platelet index.

#### Information about the authors:

Shumakov Oleksandr V.— Candidate of Medical Sciences, Research Fellow of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Dovgan Olena V. — Junior Researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Parkhomenko Oleksandr M. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Talaeva Tatiana V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Physiology and Genetics of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Tretyak Iryna V. — Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow of the Department of Clinical Physiology and Genetics of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Kushnir Sergiy P. — Candidate of Medical Sciences, cardiologist of the Intensive care Department of the SI NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

#### Address for correspondence:

Olena Dovgan  
03680, Kyiv, People's Militia str., 5  
E-mail: dovhanhelen2020@gmail.com

Надійшло до редакції/Received: 17.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 23.02.2022

# Стоматологічний супровід хворих з високим та дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань у питаннях гігієнічного догляду за порожниною рота

Н.Ю. Ємельянова

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

**Анотація.** Ставлення населення до гігієни порожнини рота є важливим фактором стоматологічного здоров'я. Рівень гігієни у пацієнтів із соматичною патологією є важкою медичною та соціальною проблемою. **Мета:** визначити ефективність групових та індивідуальних занять з гігієнічного догляду за порожниною рота у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком розвитку хронічних неінфекційних захворювань. **Об'єкт і методи дослідження.** Проаналізовано рівень знань та усвідомленості 304 пацієнтів із високим та дуже високим ризиком розвитку кардіоваскулярних та метаболічних захворювань щодо стоматологічного здоров'я за опитуванням. Додатково в рамках школи здоров'я для пацієнта «Основа здорового способу життя» проводили групові та індивідуальні заняття з гігієни порожнини рота. **Результати.** Виявлено низький рівень базових знань з гігієнічного догляду за порожниною рота, відсутність розуміння зв'язку між соматичними та стоматологічними захворюваннями, низька мотивація до профілактичного відвідування лікаря-стоматолога. **Висновок.** Стоматологічний персоналізований супровід пацієнтів високого ризику розвитку хронічних неінфекційних захворювань є необхідним у роботі сучасного лікаря-стоматолога.

**Ключові слова:** високий ризик розвитку хронічних неінфекційних захворювань, гігієна порожнини рота, школа пацієнта.

## Вступ

Покращення та збереження стоматологічного здоров'я населення є важливими складовими охорони здоров'я України та потребують спільних зусиль лікаря-стоматолога та самого пацієнта. Одними з найважливіших факторів, що забезпечують стоматологічне здоров'я, є знання та ставлення населення до професійної та індивідуальної гігієни порожнини рота [1]. У свою чергу, гігієнічна поведінка залежить від цілої низки факторів, одним з яких є інформаційна підкріпленість знань, а її відсутність стає однією з причин недотримання правил індивідуального догляду за ротовою порожниною.

На теперішній час як у нашій державі, так і у країнах Європи та США, проведено безліч досліджень для оцінки знань та спроможності населення щодо здоров'я порожнини рота [2]. Але, на жаль, у всіх країнах відчувається брак знань з цього питання. Навіть ті люди, які мають легкий доступ до стоматологічної допомоги, стають жертвами стоматологічних уражень через нездоровий спосіб життя, недбале ставлення до гігієнічних процедур та харчових звичок [3].

Стоматологічна культура громадян характеризується рівнем відвідування стоматолога. Якщо проаналізувати низку проведених досліджень, стає зрозуміло, що лише 30–35% осіб відвідують стоматолога для проведення профілактичних заходів хоча б два рази на рік, тоді як більшість навідується до лікаря лише у разі потреби [4]. Дворазове чищення зубів зубною щіткою, застосування зубної нитки або йоржика притаманне лише 34,9% респондентів, одноразове чищення зубів лише зубною щіткою здійснюють близько 83,0% населення, а 35,5% людей ніколи не застосовували інші предмети гігієни, окрім щітки, а такий базовий метод підтримання гігієни порожнини рота, як чищення язика, знайомий лише 20,0% опитаних.

Безумовно, ті пацієнти, що регулярно взаємодіють з гігієністом або лікарем-стоматологом, отримують необхідні знання стосовно предметів та засобів гігієни, методу чищення зубів, рекомендації щодо харчування та ін., проте робота з таким малим контингентом не є достатньою для формування повноцінної обізнаності населення, оскільки, як правило, стосується соматично здорових громадян. Проте викликає занепокоєність гігієнічний стан порожнини рота та стоматологічне виховання пацієнтів із соматичною патологією та високим ризиком її виникнення.

Відомо, що системне запалення є фактором, що викликає ураження органів та тканин порожнини рота. На сьогодні відомо близько 100 захворювань внутрішніх органів та >350 медикаментів, які як безпосередньо, так і опосередковано впливають на стан слизової оболонки порожнини рота та зубів, на кількісний і якісний склад слини та ін. [5–7]. У той самий час стоматологічні захворювання (зокрема запальні хвороби пародонта) стають фактором ризику розвитку системного запалення, ускладнюють перебіг соматичного захворювання, отже, має місце міцний патогенетичний орально-системний взаємозв'язок, розірвати який може тільки комплексна спільна робота лікаря-інтерніста та стоматолога. Пацієнти з соматичною патологією, а також ті, що мають високий та помірний ризик її виникнення, обов'язково потребують високого рівня санітарної освіти, а також персоналізованої схеми гігієнічного догляду за порожниною рота. Але на сьогодні рівень гігієни порожнини рота у таких хворих залишається складною медичною та соціальною проблемою, яку часто ігнорують.

Викликає занепокоєність те, що більшість пацієнтів із соматичною патологією (за даними більшості досліджень це майже 70,0%) не обізнані про взаємозалежність соматичного та стоматологічного здоров'я, не мають мотивації для більш ретельного догляду за порожниною рота, не бачать сенсу у відвідуванні стоматолога для необхідного профілактичного спостереження та ін. Цікаві дані проведеного в Австралії дослідження опубліковано у 2019 р.: з 300 пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи лише половина мала деякі уявлення про негативний вплив незадовільного догляду за порожниною рота на серцево-судинні захворювання, а інші були впевнені, що людям з соматичною патологією навіть потрібно уникати стоматологічного втручання [8].

Так само і пацієнти із цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, хронічною обструктивною хворобою легень та іншими захворюваннями іноді зовсім відмовляються від чищення зубів щіткою та не застосовують допоміжні засоби гігієни, що викликає кровоточивість та набряком ясен при зазначених захворюваннях [9, 10]. Або хворі, що застосовують медикаменти з приводу соматичних захворювань (антихолінергічні, антигіпертензивні препарати, діуретики, антигістамінні засоби, антидепресанти) не завжди обізнані про їх ксерогенні властивості та продовжують застосовувати ополіскувачі зі спиртом, відбілюючі зубні пасти та гелі. Стандартний метод чищення зубів, який так широко призначається стоматологами,

не дозволяє повною мірою провести домашню гігієну порожнини рота у зазначеній категорії пацієнтів, що призводить до негативних наслідків. Отже, хворим як з високим ризиком соматичної патології, так і для попередження її ускладнень, необхідний скоригований стоматологом гігієнічний догляд за порожниною рота та широка систематична санітарно-просвітницька робота.

Мета: визначити ефективність групових та індивідуальних занять з гігієнічного догляду за порожниною рота у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком розвитку хронічних неінфекційних захворювань.

## Об'єкт і методи дослідження

У рамках школи здоров'я для пацієнта «Основа здорового способу життя» відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» та у рамках асоціації профілактичної медицини проаналізовано рівень знань та усвідомленості 304 пацієнтів із високим та дуже високим ризиком розвитку кардіоваскулярних та метаболічних захворювань щодо стоматологічного здоров'я за опитуванням. До подальшого дослідження відібрано 152 особи, для 79 з яких проводили групові (мінілекції) та індивідуальні заняття в режимі «лікар-пацієнт» з гігієнічного догляду за порожниною рота (основна група). Лекції були присвячені основним факторам ризику розвитку уражень порожнини рота, містили інформацію про необхідні засоби гігієнічного догляду, харчування, шкідливі звички та ін. Індивідуально здійснювали персоналізований підбір предметів гігієни та методу чищення зубів з урахуванням соматичного та стоматологічного статусу, проводили професійну гігієну порожнини рота з навчанням та неодноразовим контролем гігієни. Кожному пацієнту видавали одноразові стоматологічні дзеркала, таблетки для індикації зубного нальоту, зубні щітки. Контрольний візит проводили через 3 та 6 міс.

Із 73 пацієнтами, що не увійшли до школи здоров'я, було проведено одноразові профілактичні консультації з гігієнічного догляду за порожниною рота. На повторну стоматологічну консультацію їх було запрошено через пів року.

Критерії залучення до дослідження: підписана інформована згода пацієнта, високий і дуже високий ризик захворювань за шкалою SCORE, комплаєнс з лікарем, відсутність значних порушень когнітивної функції.

Хворих було опитано за допомогою декількох блоків запитань, які стосувалися обізнаності пацієнтів щодо стоматологічного здоров'я та базових знань з гігієни порожнини рота.

## Результати та їх обговорення

### Знання та обізнаність інтерв'юваних пацієнтів щодо взаємозв'язку стоматологічного та соматичного здоров'я

Результати дослідження показали, що рівень знань та розуміння взаємообтяжувального впливу соматичних та стоматологічних захворювань є досить низьким. Лише 41,1% хворих мали базове уявлення про зазначений зв'язок, тоді як майже 60% вперше про це чули. З тих пацієнтів, що були обізнані про орально-соматичний зв'язок, 59 повідомили про усвідомлення негативної дії зубного нальоту та каменю на внутрішні органи, а інші стверджували, що знають про вплив уражень серцево-судинної та ендокринної патології на стан порожнини рота та що отримали необхідну інформацію від лікарів-інтерністів та стоматологів під час відвідувань.

Лише 36 хворих з 304 запевнили, що відвідують лікаря-стоматолога регулярно 2–3 рази на рік для огляду та профілактичних заходів, у той час як інші пацієнти повідомили, що звертаються за стоматологічною допомогою лише у разі виникнення проблеми, а в інший час навіть не відчувають необхідності це робити (табл. 1).

### Знання та обізнаність інтерв'юваних пацієнтів щодо гігієнічного догляду за порожниною рота

Більшість опитаних відповідали, що чистять зуби 1 раз на добу, переважно зранку, тоді як лише невелика частина стверджувала,

що обов'язковим є щоденне дворазове чищення зубів. Слід додати, що 21 особа чистила зуби не кожного дня, а час від часу. Цікаво, що більшу частину пацієнтів турбує кровоточивість ясен у період чищення зубів, тому, зі слів хворих, вони «дуже обережно ставляться до ясен і намагаються не чистити зовсім зуби в цій ділянці».

Таблиця 1 Знання та обізнаність інтерв'юваних пацієнтів щодо навчочок гігієнічного догляду за порожниною рота

Запитання	Позитивна відповідь, n (%)	Негативна відповідь, n (%)
Знання про орально-соматичний зв'язок	125 (41,2)	179 (58,8)
Регулярне відвідування стоматолога	36 (11,8)	268 (88,2)
Пов'язування оральних проявів з основним захворюванням або ліками	59 (19,4)	245 (80,5)
Кратність чищення зубів:		
• одноразово	216 (71)	88 (28,9)
• дворазово	67 (21)	237 (77,9)
• періодично	21 (6,9)	283 (93,1)
Кровоточивість ясен — перепона для чищення зубів?	215 (70,7)	89 (29,2)
Тривалість чищення зубів:		
• <1 хв	75 (24,7)	229 (75,3)
• 1 хв	151 (49,7)	153 (50,3)
• 2–3 хв	78 (25,7)	226 (74,3)
Назва пасти домашнього користування	61 (20,1)	243 (79,9)
За яким принципом підбирається зубна паста:		
• телевізійна реклама	72 (23,7)	232 (76,3)
• випадковий вибір	193 (63,5)	111 (36,5)
• красива упаковка	20 (6,6)	284 (93,4)
• рекомендація стоматолога	19 (6,25)	285 (93,75)
Перевага якій зубній щітці надається?		
• електричній	19 (6,25)	285 (93,75)
• мануальній м'якій	77 (25,4)	227 (74,6)
• мануальній середньої жорсткості	227 (74,6)	77 (25,4)
• монопучкової	0	304 (100)
Отримання інформації про допоміжні предмети для гігієни порожнини рота	215 (71)	89 (29)
Застосування допоміжних предметів для гігієни порожнини рота	58 (19)	246 (81)
Використання іригатора для гігієнічного догляду за порожниною рота	5 (1,6)	299 (98,4)
Чищення язика	27 (8,9)	277 (91,1)

Маже всі опитані відмітили, що не дотримуються якогось певного методу чищення зубів і віддають перевагу різним рухам, як вертикальним, так і горизонтальним. Лише 18 пацієнтів знали стандартний метод чищення зубів та змогли його продемонструвати. Жоден з опитаних ніколи не чув про метод Басса, Соло та інші методи, які можуть застосовувати хворі з ураженням тканин пародонта.

На запитання про час, який витрачають хворі для чищення зубів, найбільша кількість респондентів (n=151) зазначила, що не більше 1 хв, тоді як кількість тих, хто витрачає менше 1 хв і тих, хто чистить зуби протягом 3 хв, була майже однаковою.

Викликає занепокоєність те, що більшість пацієнтів не знали назви своєї зубної пасти та її властивостей. А на запитання «*Чим Ви користуєтеся при виборі зубної пасти та ополіскувача?*» основна частина відповіла, що пасту купує інший член родини (відповідь чоловіків) або вибір пасти здійснюється за зовнішнім виглядом упаковки та, як правило, усі члени родини користуються однією пастою. Лише 19 (6,25%) пацієнтів відповіли, що пасту та ополіскувач рекомендував лікар-стоматолог.

Оцінка стоматологічної обізнаності виявила, що зубна щітка та паста мають перевагу в порівнянні з іншими допоміжними предметами гігієни. Під час вибору зубної щітки пацієнти керуються зовнішнім виглядом, ціною та популярністю з телевізійної реклами. Більшість хворих віддають перевагу мануальним зубним щіткам середньої жорсткості, уникаючи під час чищення тих проблемних ділянок ясен, що мають кровоточивість або викликають більшість відчуття. Зубними щітками з м'якою щетиною користуються лише 77 (25,0%) пацієнтів, 1/3 з яких під час вибору



щітки керувалася рекомендаціями стоматолога. Цікаво, що жоден з респондентів не використовував монопучкову зубну щітку та ніколи не чув про неї від стоматолога. Також більшість пацієнтів знає, що зубну щітку треба періодично замінювати, але на запитання, що є індикатором заміни щітки на нову, жоден з опитаних не відповів.

Слід зазначити, що допоміжні предмети гігієни, такі як флос, інтердентальний йоржик, іригатор, постійно застосовують лише 58 респондентів, а 89 опитаних не тільки не використовують, а й ніколи про них не чули. Інші пацієнти, хоча і знали про їх існування, але ніколи не використовували їх у якості допоміжних засобів. Інформацією про необхідність чищення язика від лікаря-стоматолога отримувала 51 особа, проте тільки 27 пацієнтів стверджували про практичне застосування цієї інформації. Більшість респондентів заявили, що вони ніколи не отримували від лікаря-стоматолога інформації про спеціальні засоби для усунення або зменшення сухості в роті, неприємного запаху з рота, контролю гігієнічного стану порожнини рота, але відмітили, що бажать отримувати зазначену інформацію та готові до взаємодії зі стоматологом.

Обнадійливі результати отримано під час контрольного опитування тих респондентів, що були залучені до школи здоров'я. Так, пацієнти стверджували, що стали більш вмотивованими, частіше відвідували стоматолога, більш ретельно та регулярно проводили гігієнічні процедури, застосовували різні допоміжні предмети гігієни для порожнини рота, проводили самоконтроль вдома за допомогою дзеркала та таблеток для виявлення зубної нальоту. Усі детальні зміни представлені в табл. 2.

**Таблиця 2** Зміни в знаннях та обізнаності інтерв'юваних пацієнтів у динаміці

Запитання	1-й візит, %	2-й візит, %
Регулярне відвідування стоматолога	12,6	58,2
Кратність чищення зубів:		
• одноразово	69,6	29,1
• дворазово	20,2	67,1
• періодично	10,1	3,8
Тривалість чищення зубів:		
• <1 хв	26,6	10,1
• 1 хв	50,4	30,4
• 2–3 хв	23,0	59,5
Назва пасти домашнього користування	19,0	81,0
Перевага якій щітці надається?		
• електричній	6,3	16,4
• мануальній м'якій	25,4	40,5
• мануальній середньої жорсткості	68,3	21,5
• монопучковій	0	21,5
Застосування допоміжних предметів для гігієни порожнини рота	16,4	94,0
Використання іригатора для гігієнічного догляду за порожниною рота	1,3	11,4
Чищення язика	8,9	15,2

Для порівняння слід додати дані опитування тих хворих, що увійшли до групи спостереження і стоматологічні консультації з якими проводилися одноразово. Зазначені пацієнти також отримували допомогу з вибору предметів та засобів гігієни. Проте, з 73 респондентів на контрольному огляді погодились бути присутні тільки 21 (29%), 5 (6,8%) пацієнтів вибули з дослідження з об'єктивних причин, а інші погодились спілкуватися тільки по телефону. Практично всі опитані відмічали, що після первинної консультації отримали позитивний настрій, одразу почали застосовувати отримані знання. Але рівень засвоєння інформації, яку було отримано лише одноразово, виявився досить низьким, тому що на момент опитування лише 13 (19,1%) хворих повністю виконували всі призначені заходи в повному обсязі.

Отже, покращення знань та вмінь з догляду за ротовою порожниною є необхідною передумовою для підтримання стоматологічного здоров'я, зниження ризику розвитку та ускладнення основного захворювання. Проте не завжди отримані знання пацієнти застосовують на практиці, що, можливо, пов'язано з недостатньою кількістю інформації від лікарів-стоматологів, нерегу-

лярними візитами та відсутністю диспансерного спостереження. Дослідження довело, що інформування пацієнтів із ризиком виникнення соматичної патології про наявність взаємозв'язку між захворюваннями внутрішніх органів та органів порожнини рота є недостатнім, а рівень знань та навичок з гігієнічного догляду за порожниною рота з урахуванням соматичного статусу у них є значно нижчим порівняно з тим, що було отримано під час інтерв'ювання здорових осіб.

Результати дослідження демонструють, що більша частина учасників не мають достатніх знань щодо необхідності регулярного стоматологічного спостереження, не володіють інформацією про вибір засобів гігієни з урахуванням соматичного статусу, не вмотивовані підтримувати стоматологічне здоров'я. Пацієнти отримують інформацію про предмети гігієни не від лікарів-стоматологів, а здебільшого з реклами, що, враховуючи їх соматичний статус, ризику та можливі медикаменти з різноманітними побічними ефектами (сухість у роті, спотворення смакових відчуттів, галітоз, кровоточивість ясен та ін.), може призводити до посилення скарг та погіршення стоматологічного стану. Кровоточивість ясен стає перешкодою для повноцінного чищення зубів, більшість пацієнтів намагаються берегти ясна та зовсім відмовляються від гігієнічних процедур, що посилює запалення та формує хибне коло.

Допомога пацієнтам у розумінні процесу стоматологічної та соматичної коморбідності та необхідних профілактичних заходів спонукає змінити своє ставлення до гігієни порожнини рота та знизити ризику, що демонструють результати діяльності школи здоров'я для пацієнта.

## Висновок

Незадовільна гігієна порожнини рота є одним з етіологічних факторів, що призводять до виникнення соматичних захворювань. Проте ця інформація пацієнтами досі ігнорується, застосування знань та вмотивованість у населення дуже низькі, а ризик розвитку та ускладнень основного захворювання є вкрай високим. Активна санітарно-просвітницька робота, стоматологічний персоналізований супровід та регулярні індивідуальні та групові заняття з гігієнічного догляду за порожниною рота пацієнтів із високим та дуже високим ризиком розвитку судинно-серцевих метаболічних порушень є необхідними в роботі сучасного лікаря-стоматолога.

## Список використаної літератури

- Bracksley-O'Grady S., Anderson K., Masood M. (2021) Oral health academics' conceptualisation of health promotion and perceived barriers and opportunities in dental practice: a qualitative study. *BMC Oral Health*, 21: 165. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01508-0>.
- Mertz E.A. (2016) The dental-medical divide. *Health Aff (Millwood)*, 35(12): 2168–2175. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2016.0886>.
- Selvaraj S., Naing N.N., Wan-Arfah N. et al. (2022) Development and Validation of Oral Health Knowledge, Attitude and Behavior Questionnaire among Indian Adults. *Medicina*, 58, 68. <https://doi.org/10.3390/medicina58010068>.
- Jahangiry L., Bagheri R., Darabi F. et al. (2020) Oral health status and associated lifestyle behaviors in a sample of Iranian adults: an exploratory household survey. *BMC Oral Health*, 20: 82. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01072-z>.
- Kitamoto S., Nagao-Kitamoto H., Jiao Y. et al. (2020) The Intermucosal Connection between the Mouth and Gut in Commensal Pathobiont-Driven Colitis. *Cell*, 23;182(2): 447–462.e14. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.048.
- Hajshengallis G., Chavakis T. (2021) Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nat Rev Immunol.*, 21: 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>.
- Gor I., Nadeem G., Bataev H., Dorofeev A. (2021) Prevalence and Structure of Periodontal Disease and Oral Cavity Condition in Patients with Coronary Heart Disease (Prospective Cohort Study). *Int. J. Gen. Med.*, 14: 8573–8581. doi:10.2147/IJGM.S330724.
- Sanchez P., Everett B., Salamonsky Y. et al. (2019) The oral health status, behaviours and knowledge of patients with cardiovascular disease in Sydney Australia: a cross-sectional survey. *BMC Oral Health*, 19(1): 12. doi:10.1186/s12903-018-0697-x.
- Sahile A.T., Mgutshini T., Ayehu S.M. (2020) Oral Health Screening Status of Diabetes Patients in Selected Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia. *Patient Relat. Outcome Meas*, 11: 173–180 <https://doi.org/10.2147/PROM.S269292>.

10. Emelyanova N., Komir I. (2021) Effect of drug-induced pathomorphosis on oral cavity organs and tissues in chronic obstructive pulmonary disease combined with coronary heart disease: A clinical case. *Biomed. Res. Ther.*, 8(1): 4197–4202. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v8i1.657>.

## Dental support of patients with high and very high risk of cardiovascular diseases in matters of hygienic care of the oral cavity

**N.Yu. Emelyanova**

GI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

**Abstract.** The attitude of the population to oral hygiene is the most important factor in dental health. The level of oral hygiene in patients

### Відомості про автора:

Ємельянова Наталія Юрївна — доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Ємельянова Наталія Юрївна  
61039, Харків, просп. Любові Малої, 2А  
E-mail: natadenta@gmail.com

with somatic pathology is a serious medical and social problem. **Objective:** to determine the effectiveness of group and individual classes in hygienic oral care for patients with high and very high risk of developing chronic non-infectious diseases. **Object and methods of research.** The level of knowledge of 304 patients with high and very high risk of developing cardiovascular and metabolic diseases regarding dental health was analyzed according to the survey. In addition, within the framework of the health school for the patient «The basis of a healthy lifestyle», group and individual classes in oral hygiene were held. **Results.** A low level of basic knowledge of hygienic care of the oral cavity, a lack of understanding of the relationship between somatic and dental diseases, low motivation for preventive visits to the dentist were revealed. **Conclusion.** Dental personalized support for patients at high risk of developing chronic non-infectious diseases is necessary in the work of a modern dentist.

**Key words:** high risk of developing chronic non-infectious diseases, oral hygiene, patient school.

### Information about the author:

Emelyanova Natalya Yu. — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of complex risk reduction of chronic non-communicable diseases of the GI «L.T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Natalya Emelyanova  
61039, Kharkiv, Lubov Malaya ave., 2A  
E-mail: natadenta@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 11.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2022

# Оптимізація діагностики і лікування гострого холециститу та сучасні заходи профілактики інтраопераційних та післяопераційних ускладнень

Ю.В. Павлович, В.В. Крижевський, О.О. Біляєва

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

**Анотація. Мета:** удосконалення результатів хірургічного лікування пацієнтів із гострим холециститом. **Об'єкт і методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз хворих, яким виконано лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ) в хірургічних відділеннях Київської міської лікарні № 6 та МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» у період 2015–2020 рр. В основну групу ввійшли пацієнти, у яких у період 2015–2017 рр. застосовано інтраопераційно метод «критичний погляд безпеки» (КПБ) для попередження ускладнень ЛХЕ. У порівняльну групу включили хворих, яким було виконано ЛХЕ в період 2018–2020 рр., під час якої застосовували класичні методи («хобот слона», створення «двох вікон»). **Результати.** Частота ускладнень у групі порівняння становила 28,2%, в основній — 20,9%. Рівень конверсії в групі порівняння — 6,1%, в основній — 4,2%. Такі показники є результатом використання методу КПБ. Застосування двокільцевого раного протектора під час операції знизило частоту нагноєння післяопераційних ран з 7,0 до 2,9%. **Висновки.** Результати лікування хворих на гострий холецистит залежать від термінів лікування і своєчасного звернення за медичною допомогою. Рівень С-реактивного білка є об'єктивним критерієм перебігу запального процесу. Анестезіологічна шкала Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists — ASA) і розподіл пацієнтів згідно з Токійськими рекомендаціями — важливі інструменти правильного відбору пацієнтів із ЛХЕ. КПБ — єдиний безпечний метод, який попереджує інтраопераційні ускладнення і виникнення конверсії. Конверсія є не поразкою хірурга, а свідченням його розумного підходу до безпечного виконання ЛХЕ.

**Ключові слова:** гострий холецистит, лапароскопічна холецистектомія, ускладнення, стратегії виходу, конверсія, рановий протектор.

## Вступ

Жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) відмічають у близько 15% дорослого населення. Кількість хворих на ЖКХ щорічно зростає і кожне десятиріччя збільшується в 1,5–2 рази.

На сьогодні гострий холецистит (ГХ) є найпоширенішим гострим захворюванням органів черевної порожнини [1]. ГХ серед ускладнень ЖКХ становить 42–50% у хворих похилого та старечого віку [2, 3].

Слід відмітити, що жінки хворіють вдвічі частіше в порівнянні з чоловіками.

Причини виникнення ГХ різноманітні. Основною з них є ЖКХ, яка обумовлює 80–90% випадків ГХ.

Порушення дієти є пусковим механізмом розвитку ГХ. Клінічна картина хвороби залежить від тривалості захворювання, патоморфологічної форми, наявності або відсутності ускладнень, реактивності організму, супутньої патології, особисто захворювань серцево-судинної системи, що впливає прямо або опосередковано на результати лікування. ГХ починається з болю в правій підреберній ділянці, яка іррадіює в праве плече, лопатку. У 50% випадків цей стан супроводжується нудотою та блюванням, які не приносять поліпшення. Відмічається підвищення температури тіла, іноді буває озноб, виникає тахікардія, сухість язика, біль у животі в правій підреберній ділянці.

Під час постукування ребром долоні по краю реберної дуги виникає різкий біль (симптом Ортнаера — Грекова), різкий біль при пальпації підреберної ділянки на вдиху (симптом Образцова). Симптом Мерфі полягає в тому, що хворий не може вдихнути при глибокій пальпації в правому підребер'ї. При деструкції жовчного міхура розвивається перитоніт, частіше всього обмежений, у таких випадках виникає напруження м'язів живота, позитивний симптом Щоткіна — Блюмберга (патогномонічний симптом наявності перитоніту).

При збільшенні жовчного міхура і розповсюдженні запального процесу виникає інфільтрат у підреберній ділянці.

До небезпечних ускладнень ГХ належать холангіт, гепатит з появою жовтяниці, які супроводжуються високою температурою тіла, ознобом і тяжким станом, що зумовлений інтоксикацією і потребує термінової госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та реанімації.

Найголовнішим етіологічним фактором ГХ є підвищення внутрішньопорожнинного тиску в жовчному міхурі внаслідок вклиненого конкременту в його шийці. Останнє спричиняє виникнення запалення в стінці жовчного міхура і приєднання патогенної флори жовчі.

Клінічно у 95% випадках ГХ супроводжується больовим синдромом — білярною колікою, під час розвитку якої можуть відмічатися диспептичні розлади (нудота, блювання) та підвищення температури тіла до субфебрильних цифр. Лабораторно додаються такі ознаки запалення, як лейкоцитоз крові з частим зсувом формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та рівня С-реактивного білка (СРБ).

У 2013 р. (з останнім переглядом у 2018 р.) у м. Токіо групою експертів створено рекомендації щодо діагностики та лікування пацієнтів з ГХ. Для вибору правильного підходу до лікування хворих їх поділено на три ступені тяжкості залежно від клінічної картини, рівня лейкоцитозу і даних ультразвукового дослідження (УЗД) — легкий, середній, тяжкий [4, 5].

У 2010 р. Товариством американських загальних хірургів та ендоскопістів (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons — SAGES) створено та введено в практичну діяльність рекомендації щодо застосування лапароскопії при ЖКХ. Визначено з високим ступенем доказовості, що лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ) є першочерговим і безпечним методом лікування пацієнтів з ГХ при давності захворювання в межах 24–72 год [6].

УЗД — стандарт у діагностиці ГХ та його ускладнень. УЗД є простим, інформативним, динамічним (у реальному часі) інструментом для визначення показань та термінів хірур-

гічного втручання. Достовірними ознаками гострого запалення жовчного міхура є збільшення його поперечного розміру >70 мм, товщина стінки >3 мм, подвоєння контуру стінки, ультразвукові ознаки перипузирного інфільтрату та рідини. Подвоєння стінки жовчного міхура є патогномонічним симптомом його деструкції [7].

Стандартом хірургічного лікування пацієнтів з ГХ є ЛХЕ, яка сприяє швидкому поверненню працездатності та задовільним косметичним результатам. Завдяки удосконаленню лапароскопічної техніки та набуття досвіду за останні роки значно розширилися показання до термінів ЛХЕ при ГХ. Це дозволяє безпечно виконувати ЛХЕ при ГХ, уникаючи тяжких ускладнень [8].

Для уникнення інтраопераційних ускладнень загальнозвизнаним, безпечним і простим є застосування методу «критичного погляду безпеки» (КПБ). S. Strasberg та його команда вперше ввели поняття КПБ у 1995 р. і довели, що він є найкращим і дієвим методом попередження пошкодження жовчних протоків (ПЖП) при виконанні ЛХЕ. КПБ — це техніка оцінки правильного виділення структур під час ЛХЕ. КПБ вважається досягнутим, тоді подальший хід операції можна вважати безпечним, коли дотримано трьох критеріїв: 1) тільки дві структури входять у жовчний міхур — міхурова артерія та міхурова протока; 2) зона втручання (трикутник Кало) повністю очищена від фіброзної та жирової тканини; 3) нижня  $\frac{1}{3}$  жовчного міхура відділена від ложа [9].

Мета дослідження: удосконалення результатів хірургічного лікування пацієнтів із ГХ.

## Об'єкт і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз хворих, пролікованих у хірургічних відділеннях Київської міської лікарні № 6 та МЦ «Універсальна клініка «Оберіг» з діагнозом «гострий холецистит» за період 2015–2020 рр.

У зазначених клініках проліковано 4188 хворих із гострою патологією органів черевної порожнини, ГХ виявлено у 591 пацієнта, що у структурі гострих хірургічних захворювань становило 14,1%.

Усім пацієнтам виконано ЛХЕ за класичною 4-траокарною технікою або конверсією з переходом у відкриту методику. Останню виконували з правого підреберного доступу.

Фактори, що враховували під час аналізу: паспортні та анамнестичні дані, результати клінічного огляду та лабораторно-інструментальних досліджень, інтра- та післяопераційні ускладнення.

Хворих на ГХ, включених у дослідження, було розділено на основну групу та групу порівняння. В основну групу включено пацієнтів, у яких у період 2015–2017 рр. застосовано інтраопераційно КПБ для попередження або зменшення вираженості ускладнень ЛХЕ. У порівняльну групу включили хворих, яким виконано ЛХЕ в період 2018–2020 рр. і у яких застосовували відомі методи безпечного виконання ЛХЕ: «хобот слона» та створення «двох вікон» під час інтраопераційного виділення структур.

Середній вік пацієнтів у групі порівняння становив  $53,3 \pm 13,9$ , в основній —  $54,7 \pm 14,7$  року. У групі порівняння чоловіків було 87 (31,3%), жінок — 191 (68,7%), в основній — 103 (32,9%) та 210 (67,1%) відповідно.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, виконували доопераційне УЗД жовчного міхура на апараті експертного класу «Toshiba Aplio 500».

Лабораторні тести, а саме загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою та печінкові проби, проводили за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «Accent 200».

Отримані дані проаналізовано за допомогою R-програмування 4.0 (статистичний пакет «EZR»). Кількісні дані представлені у вигляді середнього  $\pm$  середньоквадратичного відхилення. Неперервні числові дані подані в абсолютних та відносних величинах. Якісні величини було співставлено з використанням методу точного критерію Фішера і представлено у вигляді відносних величин у відсотках та абсолютній кількості випадків. Величину  $p < 0,05$  вважали статистично значущою.

## Результати

Розподіл хворих залежно від статі та віку представлено в табл. 1.

Очевидним є те, що жінки хворіють на ГХ частіше за чоловіків: у групі порівняння у 2,2 раза більше чоловіків, в основній групі — у 2 рази. Що стосується віку, то слід відмітити, що ГХ відмічають у більшості випадків у пацієнтів віком 45–70 років: у групі порівняння — у 184 (66,2%) хворих, в основній — у 203 (64,8%).

Результати терапії хворих на ГХ залежать від своєчасності лікування, що пов'язано з тим, як швидко пацієнт звертається за медичною допомогою. У табл. 2 представлено розподіл хворих на ГХ залежно від давності захворювання. Як видно, більшість пацієнтів звертаються за допомогою в термін від 72 год до 7 діб.

Супутні захворювання впливають на виникнення післяопераційних ускладнень і результати лікування ГХ. Розподілення пацієнтів за супутніми захворюваннями представлено в табл. 3.

Серед супутніх захворювань домінуючими є захворювання серцево-судинної системи: в групі порівняння — 22,3%, в основній групі — 24,3% ( $p > 0,05$ ). Слід відмітити великий відсоток наявності ожиріння у хворих на ГХ. Так, в основній групі ожиріння відмічено у 18,5% пацієнтів, тоді як у групі порівняння — у 7,6%, тобто у 2,7 раза менше ( $p < 0,05$ ).

Усім хворим з ГХ виконували стандартні лабораторні та інструментальні дослідження. Ми виділили з даних лабораторних досліджень показники, які, на наш погляд, є об'єктивними кри-

Таблиця 1 Розподіл пацієнтів з ГХ залежно від статі та віку

Показник	Група порівняння		Основна група	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Стать:				
• чоловіки	87	31,3	103	32,9
• жінки	191	68,7	210	67,1
Вік, роки:				
• 18–29	12	4,3	21	6,7
• 30–44	61	21,9	59	18,8
• 45–59	113	40,6	109	34,8
• 60–74	71	30,1	94	30,1
• 75–89	21	3,1	30	9,6
Усього	278	100	313	100

Таблиця 2 Розподіл пацієнтів з ГХ за давністю захворювання

Показник	Група порівняння		Основна група	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
<24 год	113	40,6	59	18,8
24–72 год	91	32,7	131	41,9
73 год–7 діб	51	18,3	117	37,4
8–20 діб	23	8,3	6	1,9
Усього	278	100	313	100

Таблиця 3 Розподіл пацієнтів за супутніми захворюваннями

Супутній стан	Група порівняння		Основна група	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Спайкова хвороба очеревини	15	5,4	32	10,2
Серцево-судинна патологія	62	22,3	76	24,3
Цироз печінки	3	1,1	6	1,9
Цукровий діабет	7	2,5	12	3,8
Ожиріння	21	7,6	58	18,5
Усього пацієнтів у групі	278	100	313	100

Таблиця 4 Лабораторні дані хворих на ГХ

Показник	Група порівняння, n (%)	Основна група, n (%)
Лейкоцити крові (10 <sup>9</sup> /л)	11,3 (9,4–13,8)	10,2 (8,2–12,7)
ШОЕ	23,7 (18,1–26,4)	26,1 (24,6–28,2)
СРБ (мг/л)	6,1 (1,5–9,8)	6,7 (2,1–8,8)
Аланінамінотрансфераза (МЕ/л)	31 (21–39)	28 (21–44)
Аспаратамінотрансфераза (МЕ/л)	32 (24–55)	29 (19–49)
Загальний білірубін (ммоль/л)	16,4 (7,2–25,8)	18,4 (8,3–26,4)
Прямий білірубін (ммоль/л)	4,1 (1,9–6,1)	4,6 (2,3–6,8)
Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ)	2,2 (1,8–2,9)	2,9 (2,0–3,4)
Усього пацієнтів	278 (49,5%)	313 (46,3%)

Таблиця 5 Характеристика пацієнтів із ГХ за Токійськими рекомендаціями 2013 та 2018 р. та шкалою ASA

Показник	Група порівняння		Основна група	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
<b>Ступінь за Токійськими рекомендаціями</b>				
I ст.	150	54,1	196	62,6
II ст.	127	45,7	110	35,1
III ст.	1	0,2	7	2,2
<b>Клас за шкалою ASA</b>				
I	2	0,7	44	14,1
II	266	95,7	258	82,4
III	10	3,6	11	3,5
Усього	278	49,5	313	46,3

теріями ступеня запального процесу в жовчному міхурі (табл. 4). Дані, представлені в табл. 4, статистично не відрізняються в групах ( $p > 0,05$ ).

На наш погляд, зазначені показники є найбільш значущими для визначення ступеня запального процесу в жовчному міхурі. СРБ, ШОЕ і ЛІІ є об'єктивними критеріями перебігу запального процесу. ЛІІ дозволяє оцінювати динаміку запального процесу та вірогідність розвитку ускладнень у післяопераційний період.

Усіх пацієнтів для ретельного планування ЛХЕ було розподілено з використанням анестезіологічної шкали Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists — ASA) та ступеня тяжкості за Токійськими рекомендаціями 2013 р. з переглядом у 2018 р. Результати представлено в табл. 5.

Дані з табл. 5 показують, що в основній групі було більше пацієнтів із ГХ III ст., що свідчить про більшу кількість випадків тяжкого перебігу ГХ з вищим ризиком розвитку ускладнень та переходу в конверсію. За класом ASA групи були зіставними ( $p > 0,05$ ).

Шкала ASA та Токійські рекомендації є зручними і важливими критеріями правильного відбору пацієнтів на доопераційному етапі. Оскільки зі збільшенням ступенів цих ознак підвищується і вірогідність виникнення складної ЛХЕ, це допомагає хірургу ретельно спланувати операцію та підібрати відповідну операційну команду.

Об'єктивним і розповсюдженим методом діагностики захворювань жовчного міхура є УЗД, що дозволяє діагностувати до операції зміни в ньому і навколишніх тканинах (табл. 6).

Як видно з табл. 6, найчастішими критеріями ГХ на УЗД є збільшення жовчного міхура та стан його стінки, розшарування його стінки є показником деструкції жовчного міхура.

На сьогодні основним методом лікування ЖКХ, у тому числі і ГХ, є малоінвазивні технології, а саме ЛХЕ. Ускладнення ЛХЕ поділяють на інтра- та післяопераційні (табл. 7).

Найбільш частим інтраопераційним ускладненням була перфорація жовчного міхура, яку виявили в обох групах — по 5,6% випадків. Це пов'язано з наявністю ГХ і деструкцією стін-

Таблиця 6 Дані УЗД жовчного міхура за групами у пацієнтів із ГХ

Показник	Група порівняння		Основна група	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
Товщина стінки > 4 мм	68	21,7	162	51,7
«Розшарування» стінки міхура	38	13,7	100	31,9
Вклинений у шийку міхура конкремент	15	5,4	38	12,1
Збільшений жовчний міхур	17	6,1	101	32,3
Зменшений (склеротичний) міхур	3	1,1	4	1,3
Перивезикальна рідина	11	4,1	34	10,9
Холедохолітаз	14	5,1	14	4,5
Поліп	2	0,7	9	2,9
Усього пацієнтів у групі	278	100	313	100

Таблиця 7 Характеристика ускладнень ЛХЕ у пацієнтів з ГХ за групами

Показник	Група порівняння		Основна група	
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%
<b>Інтраопераційні</b>				
Холангіт	2	0,7	5	1,3
Білома	4	1,4	2	0,5
Пошкодження жовчних проток	2	0,7	2	0,5
Перфорація жовчного міхура	16	5,6	21	5,6
Розсипання конкрементів жовчного міхура	11	3,8	17	4,6
<b>Післяопераційні</b>				
Серома	7	7	6	1,6
Нагноєння рани	20	7,0	11	2,9
Троакарна грижа	18	6,3	14	3,6
Усього	80	28,2	78	20,9

ки жовчного міхура. Що стосується післяопераційних ускладнень, то найчастішим з них було нагноєння рани, яке в групі порівняння відмічали у 7% пацієнтів, тоді як в основній групі — у 2,9%. Незважаючи на те що в основній групі ожиріння спостерігали у 2,7 рази частіше, ніж у групі порівняння (як відомо, ожиріння є фактором ризику нагноєння ран), зменшення числа нагноєння рани в основній групі пов'язане із застосуванням ранового кільцевого протектора, який дозволяє попередити інфікування післяопераційних ран (Патент на корисну модель № 136045, опубліковано 25.07.2019 р., бюлетень № 14).

Стратегією виходу при складній ЛХЕ була конверсія у відкрити холецистектомію, яка виконана у 30 (5,1%) пацієнтів: в основній групі — 13 (4,2%), у групі порівняння — 17 (6,1%). Відмічено, що в основній групі відносна кількість конверсій є меншою на 1,9%, що пояснюється декількома факторами: по-перше, багаторічним досвідом у виконанні всіх етапів ЛХЕ та удосконаленням лапароскопічного обладнання, по-друге, прецизійним виконанням етапу виділення міхурових артерій та протоки з дотриманням принципів критичного погляду безпеки, по-третє, більш ретельним відбором пацієнтів для ЛХЕ на доопераційному етапі.

## Висновки

ГХ є частим ускладненням ЖКХ. У структурі гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини ГХ становить 14,1%.

Результати лікування хворих на ГХ залежать від своєчасності лікування, що пов'язано з тим, наскільки швидко пацієнт звернувся за медичною допомогою.

СРБ, ШОЕ та ЛІІ є об'єктивними критеріями перебігу запального процесу та дозволяють спрогнозувати виникнення ускладнень у післяопераційний період.

Шкала ASA і розподіл пацієнтів за ступенями тяжкості згідно з Токійськими рекомендаціями є зручними і важливими інструментами правильного відбору пацієнтів на доопераційному ета-

пі. Оскільки з підвищенням ступенів цих ознак зростає і вірогідність виникнення складної ЛХЕ, це допомагає хірургу ретельно спланувати операцію та підібрати відповідну операційну команду.

Стратегією виходу при складній ЛХЕ у нашому дослідженні була конверсія у відкриту холецистектомію у 30 (5,1%) пацієнтів. Конверсія є не поразкою хірурга, а навпаки — свідченням розумного підходу до безпечного виконання холецистектомії і попередження інтраопераційних ускладнень.

#### Інформація про внесок кожного учасника

Ю.В. Павлович — збір матеріалу, написання статті, концепція дослідження; В.В. Крижевський — визначення структури та змісту статті; О.О. Біляєва — дизайн дослідження, редагування статті.

#### Конфлікт інтересів

Автори, що взяли участь у цьому дослідженні, повідомляють про відсутність конфлікту інтересів щодо рукопису цього дослідження.

#### Згода на публікацію

Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

#### Фінансування

Дослідження профінансовано коштом авторів.

#### Список використаної літератури

- Cutt C.N. (2012) Acute cholecystitis: primarily conservative or operative approach. *Chirurg*, 84(3): 185–190. DOI:10.1007/s00104-012-2356-0.
- Андріюшенко Д.В. (2013) Оптиміальна класифікація ускладнень гострого холециститу, як підґрунтя стандартизованої техніки їх хірургічної корекції. *Харківська хірургічна школа*, 60(3): 136–138.
- Василюк С.М., Чурлій В.К. (2011) Особливості клінічної симптоматики гострого калькульозного холециститу у хворих літнього і старечого віку. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 3(10): 69–71.
- Okamoto K., Suzuki K., Takada T. et al. (2018) Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 25(1): 55–72. DOI: 0.1002/jhbp.516.
- Yokoe M., Takada T., Strasberg S.M. et al. (2013) TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 20(1): 35–46. DOI:10.1007/s00534-012-0568-9.
- Overby D.W., Apelgren K.N., Richardson W., Fanelli R.; Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (2010) SAGES guidelines for the clinical application of laparoscopic biliary tract surgery. *Surg. Endosc.*, 24(10): 2368–2386. DOI: 10.1007/s00464-010-1268-7.
- Mulla S.A., Pai S., Shetty D. (2020) Ultrasound abdomen as a tool to predict difficult cholecystectomy. *Int. Surg. J.*, 7(4): 1247–1250. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20201406.

#### Відомості про авторів:

Павлович Юлія Василівна — асистент кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, лікар-хірург МЦ «Універсальна клініка Оберіг», Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-3516-0907

Крижевський Вадим Віталійович — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-8538-2583

Біляєва Ольга Олександрівна — доктор медичних наук, професор кафедри загальної та невідкладної хірургії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

#### Адреса для кореспонденції:

Павлович Юлія Василівна  
03680, Київ, просп. Любомира Гузара, 3  
E-mail: yuliia.pavlovych@gmail.com

- Pisano M., Allievi N., Gurusamy K. et al. (2020) World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J. Emerg. Surg.*, 15(1): 1–26. DOI: 10.1186/s13017-020-00336-x.
- Strasberg S.M., Hertl M., Soper N.J. (1995) An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J. Am. Coll. Surg.*, 180(1): 101–125.

## Optimization of diagnosis and treatment of acute cholecystitis and modern measures for prevention of intraoperative and postoperative complications

Yu.V. Pavlovych, V.V. Kryzhevsky, O.O. Bilyaeva

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract. Objective:** to improve the results of surgical treatment of patients with acute cholecystitis. **Object and methods of research.** A retrospective analysis of patients who underwent laparoscopic cholecystectomy (LHE) in the surgical departments of the Kyiv City Hospital № 6 and MC «Universal Clinic Oberig» from 2015 to 2020 was performed. The main group included patients who underwent in 2015–2017 intraoperatively the method of «critical view of safety» (CVS) to prevent complications of LHE. The comparative group included patients who performed LHE in 2018–2020, which used classical methods («elephant trunk», the creation of «two windows»). **Results.** The frequency of complications in the comparison group was 28.2%, in the main group — 20.9%. The conversion rate in the comparison group is 6.1%, in the main group — 4.2%. Such indicators are the result of applying the CVS method. The use of a two-ring wound protector during surgery reduced the frequency of suppuration of postoperative wounds from 7.0 to 2.9%. **Conclusions.** The results of treatment of patients with acute cholecystitis depend on the timing of treatment and timely treatment of patients. C-reactive protein is an objective criterion for the course of the inflammatory process. ASA scale and the distribution of patients according to the Tokyo guidelines are important tools for the proper selection of patients for LHE. CVS is the only safe method that prevents intraoperative complications and the occurrence of conversion. The conversion is not a defeat for the surgeon, but evidence of his prudent approach to the safe performance of LHE.

**Key words:** acute cholecystitis, laparoscopic cholecystectomy, complications, exit strategies, conversion, wound protector.

#### Information about the authors:

Pavlovych Yulia V. — Assistant of the Department of General and Emergency Surgery of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Surgeon in Medical Center «Universal Clinic Oberig», Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-3516-0907

Kryzhevsky Vadym V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Emergency Surgery of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0002-8538-2583

Bilyaeva Olga O. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of General and Emergency Surgery of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine. ORCID ID: 0000-0003-2862-0423

#### Address for correspondence:

Yulia Pavlovich  
03680, Kyiv, Lyubomyr Husar Ave., 3  
E-mail: yuliia.pavlovych@gmail.com

Надійшла до редакції/Received: 02.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 16.02.2022

# Порівняльні результати ендопротезування колінного суглоба у хворих на гонартроз із застосуванням та без застосування джгута

Т.І. Осадчук<sup>1</sup>, А.В. Калашніков<sup>1</sup>, О.В. Хиць<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup>КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна

**Анотація.** Сьогодні значна кількість хірургів продовжує рутинно використовувати джгут при тотальному ендопротезуванні (ТЕП) колінного суглоба, хоча з'являється все більше даних на користь проведення ТЕП без джгута. У статті наведено огляд літератури стосовно технології проведення ТЕП колінного суглоба без джгута, її ефективності та безпеки. Представлено результати власного порівняльного аналізу 311 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба, яким на базі Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» проведено ТЕП колінного суглоба з/без використання джгута.

**Ключові слова:** тотальне ендопротезування колінного суглоба, джгут, ендопротезування без джгута, остеоартрит, остеоартрит колінного суглоба, остеоартроз, гонартроз.

## Вступ

Технологія ендопротезування колінного суглоба є комплексом послідовних дій, які потрібні для успішної операції та тривалого ефекту. Спрощення цього процесу може скоротити тривалість операції та зменшити травмування пацієнта.

Джгут був та залишається невід'ємною частиною тотального ендопротезування (ТЕП) колінного суглоба від моменту його видалення. Проте на сучасному етапі у все більшій кількості публікацій піднімається питання щодо доцільності використання джгута під час ТЕП колінного суглоба [1–7].

Так, дані літератури свідчать, що, незважаючи на значний науковий прогрес у галузі ортопедії та травматології, у США використання джгута є звичайною рутинною практикою. Американська асоціація хірургії кульшового та колінного суглобів (The American Association of Hip and Knee Surgeons) у 2010 р. провела опитування серед своїх учасників та виявила, що 100% респондентів тим чи іншим способом продовжують використовувати джгут при ТЕП колінного суглоба [8]. Повторне опитування, проведене у 2019 р., виявило, що 88% респондентів усе ще використовують джгут під час ендопротезування колінного суглоба [2]. Ці дані хоча і свідчать, що частина хірургів відійшла від використання джгута, проте більшість американських хірургів досі ним користуються. Упродовж останніх років активно накопичуються літературні дані щодо питання доцільності застосування джгута при ТЕП колінного суглоба [5–7, 9, 10], проте подальшого практичного впровадження змін у клінічну практику не сталося [1].

Ключова перевага застосування джгута при ТЕП колінного суглоба полягає в зменшенні інтраопераційної крововтрати, забезпечуючи безкровне операційне поле та кращу візуалізацію [3, 6, 11].

Донедавна наукові аргументи щодо переваг застосування джгута для пацієнта ґрунтувалися на гіпотетично кращій цементній фіксації та зменшенні загальної крововтрати, проте ці два прогнозованих фактори не отримали належної підтримки в літературі. Наприклад, у дослідженні С.Л. Herndon та співавторів (2020) не було виявлено різниці у глибині проникнення цементу [11]. Результати іншого дослідження — D. Liu та співавторів (2014) — не виявили відмінностей у товщині цементної мантії або видимої ділянки просвітлення на рентгенограми після ТЕП колінного суглоба, як з використанням джгута, так і без нього [12]. А. Ejaz та співавторів (2015) провели перспективний рандомізований аналіз цементних великогомілкових опорних пластин, за результатами якого не було виявлено різниці в міграції імплантату або строку служби впродовж 2 років після операції з/без використання джгута [4]. Ці дослідження визначили, що про-

никнення цементу і відповідної стабільної фіксації імплантату можна досягти при ТЕП колінного суглоба без використання джгута.

Крововтрата при ТЕП без використання джгута була одним з найсерйозніших ускладнень, і для оцінки цього фактору проведено численні дослідження. Питання збереження крові стало ключовим в ендопротезуванні, оскільки потреба в її переливанні тягне за собою істотні ризики, які включають передачу захворювань, реакції на переливання, а також інфікування [8]. Значна кількість досліджень, які мали на меті визначити різницю між крововтратою та обсягами переливання залежно від того, чи використовувався джгут, виявили підвищення інтраопераційної крововтрати без жодної подальшої різниці в обсязі переливання або загальної крововтрати між двома групами [3, 5, 6]. Z. Huang та співавторів (2018) виявили, що пацієнти, яким проведено ТЕП колінного суглоба без застосування джгута та які отримували транексамову кислоту, мали меншу загальну приховану крововтрату та аналогічну інтраопераційну крововтрату порівняно з групою, в якій ТЕП виконували із застосуванням джгута і транексамової кислоти, та з групою, в якій використовували лише джгут [10]. Дослідники дійшли висновку, що застосування транексамової кислоти без використання джгута мало переваги порівняно із застосуванням джгута, як з транексамовою кислотою, так і без неї. Ці результати продемонстрували, що без застосування джгута інтраопераційна крововтрата збільшиться (як можна запідозрити), однак це не призведе до зростання потреби в переливанні крові або загальної крововтрати.

Автори численних досліджень намагалися визначити вплив використання джгута на відновлення пацієнтів після ТЕП. Так, біль у стегні та зниження функції чотириголового м'яза визначалися як потенційні небажані ефекти після застосування джгута. ТЕП без використання джгута порівняно з операцією з його застосуванням продемонструвало нижчу частоту виникнення післяопераційного больового синдрому [6, 9, 10], меншу потребу в застосуванні знеболювальних засобів [5, 6], менш виражений набряк ніг [10, 11], більший діапазон рухів після операції, кращу функцію коліна [3, 5, 12, 13], а також вищі показники відновлення пацієнтів після оперативного втручання.

Два метааналізи [14, 15] та проспективне рандомізоване дослідження [13] виявили підвищений ризик тромбоемболічних ускладнень при використанні джгута при ТЕП колінного суглоба; одне рандомізоване контрольоване дослідження не продемонструвало різниці [16]. Сучасні дані свідчать, що серйозні ускладнення, асоційовані із застосуванням джгута, є доволі рідкісними. ТЕП колінного суглоба без використання джгута дозволяє уник-

нути ймовірних пов'язаних із джгутом ускладнень, а також тенденційно знижує ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень.

ТЕП колінного суглоба без джгута дозволяє хірургу виявити інтраопераційне пошкодження судини, якщо воно наявне. І хоча пошкодження судини визначається як дуже рідкісне ускладнення, проте якщо воно наявне, то асоціюється зі значними ускладненнями [17]. Так, за наявності пошкодження судини ключовим фактором успіху є час, і результат безпосередньо пов'язаний з проміжком часу, який проходить до реперфузії. У разі використання джгута наявна ймовірність пізнього виявлення пошкодження судини, особливо якщо джгут не знімається до закриття суглоба та накладання пов'язки. Також існує ймовірність розвитку тромбозу в післяопераційний період при ТЕП колінного суглоба. S.N. Kumar та співавтори (1998) порушили питання про те, що про тромбоз повідомлялося лише у разі використання джгута, і жодного аналогічного повідомлення не було при ТЕП колінного суглоба без застосування джгута, тому на підставі своїх результатів вони поставили під сумнів доцільність застосування джгута [18]. Незалежно від того, чи використовується джгут, важливо після ТЕП колінного суглоба постійно моніторити пульс та мати низьке порогове значення для подальшої оцінки судин у разі будь-яких сумнівів.

### Об'єкт і методи дослідження

Проведено порівняльний аналіз 311 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба на базі Державної установи «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», яким проведено ТЕП колінного суглоба з використанням (n=109) та без використання джгута (n=202). Результати представлено в таблиці.

Ендопротезування колінного суглоба без джгута може безпечно виконуватися із загальною або спінальною анестезією. Ми віддали перевагу спінальній анестезії, оскільки її ключовими перевагами є зниження частки смертності та коротший термін госпіталізації [9]. Гіпотензивна анестезія є ключовим компонентом ТЕП колінного суглоба без джгута, при якій цільовим рівнем систолічного артеріального тиску (САТ) є 60 мм рт. ст. Для втілення цього ми рекомендуємо, щоб хірург тісно співпрацював з командою анестезіологів і пам'ятав про те, що пацієнти з тяжкими розладами серцево-судинної системи або нирок не переносять контрольованої гіпотензії.

Ми використовуємо медіальний парапателлярний з розтинном широкого м'яза (m. vastus) доступ. Перший розріз шкіри та глибокі розрізи виконуються при згинанні приблизно на 100°. Це буде мінімізувати кровоточивість малих судин всередині синовіального шару, жирової подушки та фасції. Ми прагнемо коагулювати кожну малу судину, яка кровоточить. Після цього ми виконуємо будь-яке ослаблення, необхідне для мобілізації надколінка, та тримаємо ногу в зігнутому положенні. Більшість хірургічних маніпуляцій (медіальне та латеральне розкриття з видаленням меніску, усі резекції кісток, підготовка для імплантації та глибоке закриття) виконуються при зігнутому коліні. Це забезпечує майже безкровне операційне поле в більшості пацієнтів після досягнення первинного гемостазу.

Обробка інструментами інтрамедулярного каналу стегна спричиняє внутрішньокісткову кровотечу. Ми рекомендуємо використовувати кісткову заглушку в дистальній частині каналу після виконання резекції дистальної частини стегнової кістки, оскільки це зменшує загальну крововтрату. Для цього добре служити власний кістковий фрагмент після формування передньої вирізки.

Особливу увагу ми приділяли наступним заходам:

- передопераційне обстеження та коригування анемії у хворих;
- призначення транексамової кислоти під час передопераційної підготовки та операції;
- наявність стерильного джгута на випадок виникнення артеріальної кровотечі;
- спінальна гіпотензивна анестезія (середній цільовий рівень САТ 60 мм рт. ст.), яка сприяє мінімізації інтраопераційної крововтрати;

- знаходження коліна у позиції згинання впродовж більшої частини операції;
- повний гемостаз усіх малих судин, що кровоточать;
- застосування кісткової заглушки стегнового каналу із аутокістки в місці входу інтрамедулярного цілеспрямовувача.

### Результати та їх обговорення

Критерії оцінки ефективності застосування технології ТЕП колінного суглоба: об'єм крововтрати, тривалість операції, вміст гемоглобіну в крові (до та після операції), інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), ускладнення з боку післяопераційної рани та загальні ускладнення.

**Таблиця** Порівняльна характеристика стану пацієнтів, оперованих за технологією з використанням та без використання джгута (середні значення  $M \pm m$ )

Параметр	Із використанням джгута	Без використання джгута
Об'єм крововтрати	100±11,2	200±13,6
Тривалість операції (хв)	88±10,4	87±9,3
Гемоглобін (г/л) до операції	125±10,4	130±12,1
Гемоглобін (г/л) після операції	88±7,4	87±6,9
Больовий синдром в післяопераційний період (ВАШ), доба:		
• 1-ша	6,4±1,4	6,2±1,5
• 2–3-тя	5,0±0,8	4,9±1,1
• 4–5-та	3,7±0,6	3,3±0,4
Ускладнення з боку післяопераційної рани (кількість):		
• ранні	13	12
• пізні	0	0
Загальні ускладнення (кількість)	4	4

ВАШ (максимально 10 балів): 1–2 бали — мінімальний, 3–4 — помірний, 5–6 — сильний, 7–8 — дуже сильний, 9–10 — максимальний біль.

Згідно з отриманими даними не встановлено достовірної різниці між показниками тривалості операції, вмісту гемоглобіну, інтенсивності больового синдрому та ускладнень. Статистично достовірною різницею в результатах виявлена при визначенні крововтрати під час операції, проте ця різниця не відіграла ролі у зниженні рівня гемоглобіну в крові хворих після операції. Це можна пояснити кращим гемостазом при ендопротезуванні без джгута та післяопераційною геморагією у разі ендопротезування зі джгутом. Слід визначити, що при застосуванні джгута його знімали після цементування компонентів протезу.

### Висновок

Ортопеди та травматологи продовжують щодня користуватися джгутом, проте наразі зростає обсяг літератури, в якій обґрунтовується ТЕП колінного суглоба без застосування джгута. Використання джгута забезпечує кращу візуалізацію та меншу інтраопераційну крововтрату, натомість потенційно може завдати шкоди. Ми рекомендуємо виконувати ендопротезування колінного суглоба без джгута як варіант для своїх пацієнтів.

### Список використаної літератури

1. Husted H., Gromov K., Malchau H. et al. (2014) Traditions and myths in hip and knee arthroplasty. *Acta Orthop.*, 85: 548.
2. Abdel M.P., Berry J.D. (2019) Current practice trends in primary hip and knee arthroplasties among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons: A long-term update. *J. Arthroplasty*, 34: S24.
3. Dennis D.A., Kittleson A.J., Yang C.C. et al. (2016) Does tourniquet use in TKA affects recovery of lower extremity strength and function? A randomized trial. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 474: 69.
4. Ejaz A., Laursen A.C., Jakobsen T. et al. (2015) Absence of a tourniquet does not affect fixation of cemented TKA: A randomized RSA study of 70 patients. *J. Arthroplasty*, 30: 2128.
5. Ejaz A., Laursen A.C., Kappel A. et al. (2014) Faster recovery without the use of a tourniquet in total knee arthroplasty. *Acta Orthop.*, 85: 422.



6. Kheir M.M., Ziemba-Davis M., Dilley J.E. et al. (2018) Tourniquetless total knee arthroplasty with modern perioperative protocols decreases pain and opioid consumption in women. *J. Arthroplasty*, 33: 3455.
7. Schnettler T., Papillon N., Rees H. (2017) Use of a tourniquet in total knee arthroplasty causes a paradoxical increase in total blood loss. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 99: 1331.
8. Berry D.J., Bozic K.J. (2010) Current practice patterns in primary hip and knee arthroplasty among members of the American Association of Hip and Knee Surgeons. *J. Arthroplasty*, 25(6 suppl.): 2.
9. Brusalis C.M., Bostrom M.P.G., Richardson S.S. (2018) Has tranexamic acid in total knee arthroplasty made tourniquet use obsolete? *HSS J.*, 14: 338.
10. Huang Z., Xie X., Li L. et al. (2018) Intravenous and topical tranexamic acid alone are superior to tourniquet use for primary total knee arthroplasty: A prospective, randomized controlled trial. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 99: 2053.
11. Herndon C.L., Grosso M.J., Sarpong N.O. et al. (2020) Tibial cement mantle thickness is not affected by tourniquetless total knee arthroplasty when performed with tranexamic acid. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 28: 1526–1531.
12. Liu D., Graham D., Gillies K. et al. (2014) Effects of tourniquet use on quadriceps function and pain in total knee arthroplasty. *Knee Surg. Relat. Res.*, 26: 207.
13. Abdei-Salam A., Eyres K.S. (1995) Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomized study. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 77: 250.
14. Tai T.W., Lin C.J., Jou I.M. et al. (2011) Tourniquet use in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, 19: 1121.
15. Zhang W., Li N., Chen S. et al. (2014) The effects of a tourniquet used in total knee arthroplasty: A meta-analysis. *J. Orthopaedic. Surg. Res.*, 9: 13.
16. Wakankar H.M., Nicholl J.E., Koka R. et al. (1999) The tourniquet in total knee arthroplasty. A prospective, randomized study. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 81: 30.
17. Parvizi J., Pulido L., Slenker N. et al. (2008) Vascular injuries after total joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 23: 1115.
18. Kumar S.N., Chapman J.A., Rawlins I. (1998) Vascular injuries in total knee arthroplasty. A review of the problem with special reference to the possible effects of the tourniquet. *J. Arthroplasty*, 13: 211.

## Comparative results of knee arthroplasty in patients with gonarthrosis with and without the use of a tourniquet

T.I. Osadchuk<sup>1</sup>, A.V. Kalashnikov<sup>1</sup>, O.V. Hits<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Today, a significant number of surgeons continue to routinely use a tourniquet in total knee arthroplasty (TKA), although more and more evidence is emerging in favor of performing TKA without a tourniquet. The article reviews the literature on the technology of TKA without a tourniquet, its effectiveness and safety. The results of our own comparative analysis of 311 operated patients with osteoarthritis of the knee are presented on the basis of the State institution «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», which underwent TKA with/without the use of a tourniquet.

**Key words:** total knee arthroplasty, tourniquet, endoprosthesis without tourniquet, osteoarthritis, osteoarthritis of the knee joint, osteoarthritis, gonarthrosis.

### Відомості про авторів:

Осадчук Тарас Іванович — кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог вищої категорії, заслужений лікар України, старший науковий співробітник клініки ортопедії і травматології дорослих ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.  
Калашніков Андрій Валерійович — доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, керівник відділу травматичних пошкоджень опорно-рухового апарату та проблем остеосинтезу ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ, Україна.  
Хиць Олександр Володимирович — лікар ортопед-травматолог КНП «Консультативно-діагностичний центр» Подільського району, Філія № 2, Київ, Україна.

### Адреса для кореспонденції:

Осадчук Тарас Іванович  
01601, Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27  
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

### Information about the authors:

Osadchuk Taras I. — Candidate of Medical Sciences, Orthopedist-Traumatologist of the highest category, Honored Doctor of Ukraine, Senior Research Fellow of the Clinic of Orthopedics and Adult Traumatology, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.  
Kalashnikov Andriy V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of Traumatic Musculoskeletal Injuries and Osteosynthesis Problems, SI «Institute of Traumatology and Orthopedics of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine.  
Khyts Olexandr V. — Orthopedist-Traumatologist, CNE «Consulting and Diagnostic Center» of the Podilsk district Branch № 2, Kyiv, Ukraine.

### Address for correspondence:

Taras Osadchuk  
01601, Kyiv, Bulvarno-Kudriavska str., 27  
E-mail: osadchyktaras@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 21.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 23.02.2022

# Вплив COVID-19 на перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та стан новонароджених

**О.М. Кетова**

Заклад вищої освіти «Полтавський державний медичний університет», Полтава, Україна

**Анотація.** Оцінено перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, а також стан новонароджених та перебіг періоду новонародженості дітей, народжених від жінок із COVID-19. Проведено ретроспективний аналіз історій вагітності жінок із COVID-19 та історій новонароджених. З'ясовано, що COVID-19 має схильність до тяжкого перебігу у вагітних із екстрагенітальною патологією та є ризиком розвитку передчасних пологів та збільшення показань до оперативного розродження. Майже 50% вагітностей завершуються передчасними пологами, а стан >70% новонароджених ускладнюється синдромом дихальних розладів.

**Ключові слова:** COVID-19, вагітність, період новонародженості.

## Вступ

За даними літератури, специфічних клінічних проявів COVID-19 у вагітних не зареєстровано, але дослідження свідчать про несприятливі результати вагітності у пацієнок із COVID-19 [1, 2]. Також викликає значний інтерес питання можливої вертикальної передачі інфекції від матері до дитини [3].

Мета: оцінити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду, а також стан новонароджених та перебіг періоду новонародженості у дітей, народжених від жінок із COVID-19.

## Об'єкт і методи дослідження

Проведено ретроспективний аналіз історій вагітності жінок із COVID-19, що проходили лікування у КП «Міський клінічний пологовий будинок» ПМР у 2021 р., та історій новонароджених.

## Результати та їх обговорення

Проаналізовано дані 92 жінок з підтвердженням COVID-19: 84 вагітні, 4 — з аномальною матковою кровотечею, 4 — з післяпологовими ускладненнями. Гінекологічні хворі мали безсимптомний перебіг COVID-19. Вагітність ранніх термінів (8–14 тиж) мали 4 жінки, в них відмічено легкий перебіг захворювання. У 1 вагітної відбувся самовільний викидень, інші виписані з негативними тестами і прогресуючими вагітностями. 80 вагітних терміном 22–40 тиж проходили стаціонарне лікування (середній вік — 30,8±4,2 року). Тяжкий перебіг COVID-19 діагностовано у 26 (32,5%) вагітних, з них кисеньзалежними виявилися 23 (88,5%), 3 (11,5%) потребували штучної вентиляції легень. У 75% вагітних відмічали лихоманку (37,2–38,7 °C) та зниження сатурації до 95–87%. Рівні аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази та С-реактивного білка були підвищені у 73,8% пацієнок.

Всі вагітні з тяжким перебігом COVID-19 мали те чи інше хронічне соматичне захворювання: 57,7% — гіпертонічну хворобу, 11,5% — цукровий діабет, 38,5% — варикозне розширення вен нижніх кінцівок, у 50,0% індекс маси тіла становив >30 кг/м<sup>2</sup>. 33 вагітні були розроджені, 21 (63,6%) шляхом кесаревого розтину, у 12 (36,4%) відбулися пологи, при чому у 2 — з антенатальною загибеллю плода. У 16 (48,5%) вагітних пологи були передчасними в терміні 31,9±2,5 тиж, у 3 (9,1%) пологи відбулися двійнею. У 6 (18,2%) породіл післяпологовий період ускладнився субінволюцією матки, 3 (14,3%) після кесаревого розтину проведена релапаротомія з екстирпацією матки.

З 35-ти новонароджених 16 (45,7%) народилися передчасно в терміні гестації 31,9±2,5 тиж, 19 (54,3%) були доношеними та зрілими. Кількість балів за шкалою Апгар на 1-й хвилині становила

6,8±0,8, на 5-й — 7,2±0,9. У 1 дитини підтверджений COVID-19. Період новонародженості у 27 (77,1%) випадках ускладнився синдромом дихальних розладів, 4 (11,4%) дитини народилися у стані асфіксії, у 2 (5,7%) діагностована вроджена пневмонія, у 9 (25,7%) — жовтяниця, у 6 (17,1%) — церебральне збудження, у 3 (8,6%) — кон'юнктивіт, у 3 (8,6%) — піодермія, у 6 (17,1%) — анемія, у 4 (11,4%) — кандидоз. Також діагностовано внутрішньошлунковий крововилив, порушення м'язового тону, ентероколіт і шуми серця. 1 дитина померла на 6-ту добу після пологів.

## Висновок

COVID-19 має схильність до тяжкого перебігу у вагітних з екстрагенітальною патологією, є ризиком передчасних пологів і збільшення показань до оперативного розродження. При COVID-19 майже 50% вагітностей завершуються передчасними пологами, а стан >70% новонароджених ускладнюється синдромом дихальних розладів.

## Список використаної літератури

1. Рябоконе О.В., Черкаський В.В., Рябоконе Ю.Ю. (2021) Коронавірусна хвороба у вагітних: сучасний стан питання. Інфекційні хвороби, 1(103): 45–49.
2. Ellington S., Strid P., Tong V.T. et al. (2020) Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status — United States, January 22–June 7, 2020. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep., 69(25): 769–775.
3. Vallejo V., Ilagan J.G. (2020) A postpartum death due to Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Obstet. Gynecol., 136(1): 52–55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.

## Influence of COVID-19 on pregnancy, childbirth, postpartum and newborn

**E.M. Ketova**

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

**Abstract.** The course of pregnancy, childbirth, postpartum, as well as the condition of newborns and the neonatal period in children of women with COVID-19 were evaluated. A retrospective analysis of pregnancy histories of women with COVID-19 and newborns were conducted. COVID-19 is prone to severe in pregnant with extragenital pathology and a risk of premature birth and increased indications for preterm birth. Almost 50% of pregnancies are at risk of premature birth, and >70% of newborns are complicated by respiratory disorders.

**Key words:** COVID-19, pregnancy, neonatal period.

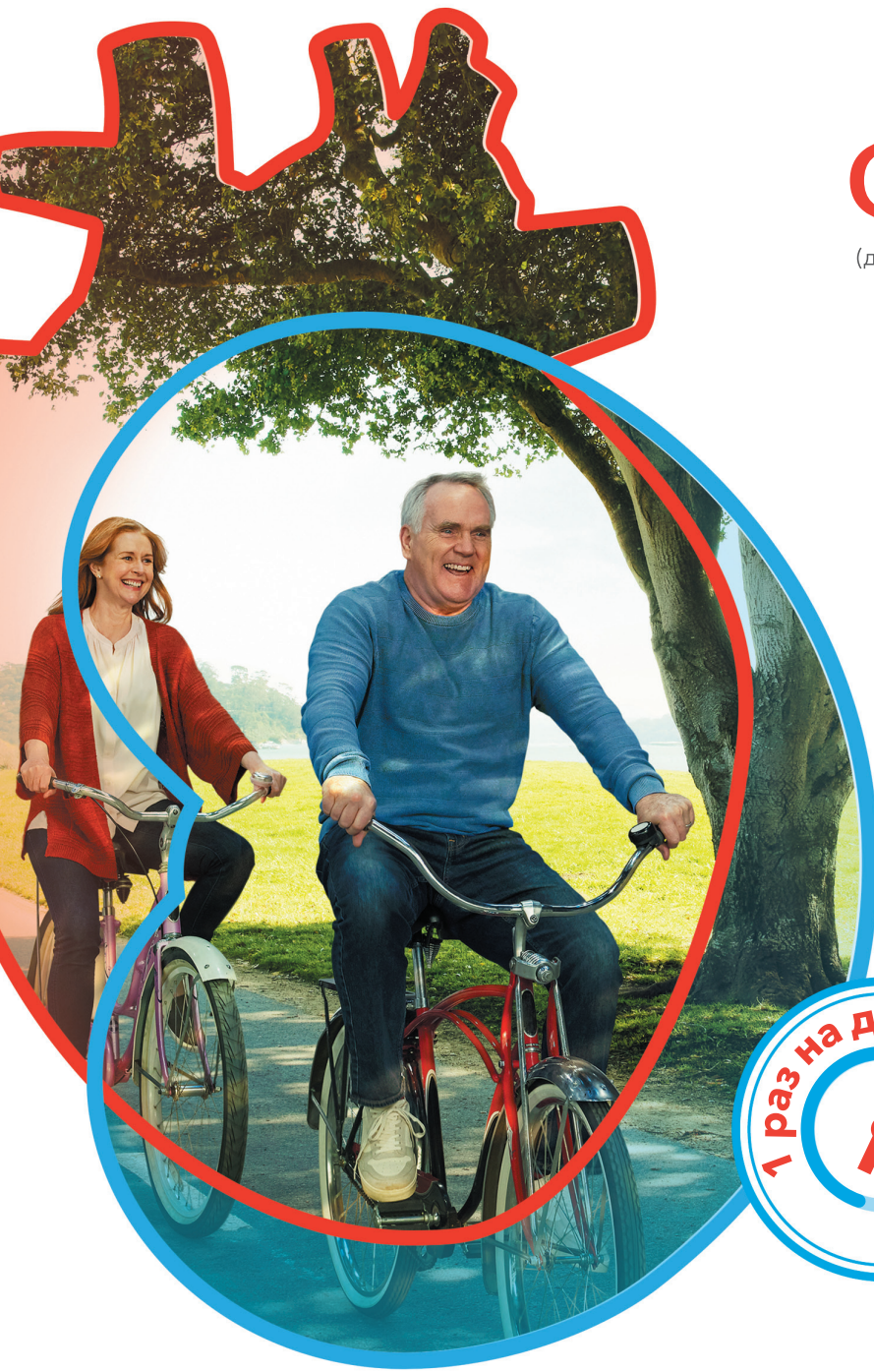
Кетова Олена Миколаївна — кандидат медичних наук, заклад вищої освіти «Полтавський державний медичний університет», Полтава, Україна. E-mail: zyatina\_t@ukr.net

Ketova Elena M. — Candidate of Medical Sciences, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine. E-mail: zyatina\_t@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 04.02.2022

Прийнято до друку/Accepted: 14.02.2022

# Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію<sup>1</sup>



## ФОРКСІГА

(дапагліфлозин)

### ПОКАЗАННЯ:

**Цукровий діабет 2 типу** – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

### ПОКАЗАННЯ:

**Серцева недостатність** – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.



Скорочення: ЦД – цукровий діабет.

Література: 1. Adaptation to Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98-S110 | <https://doi.org/10.2337/dk20-5009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

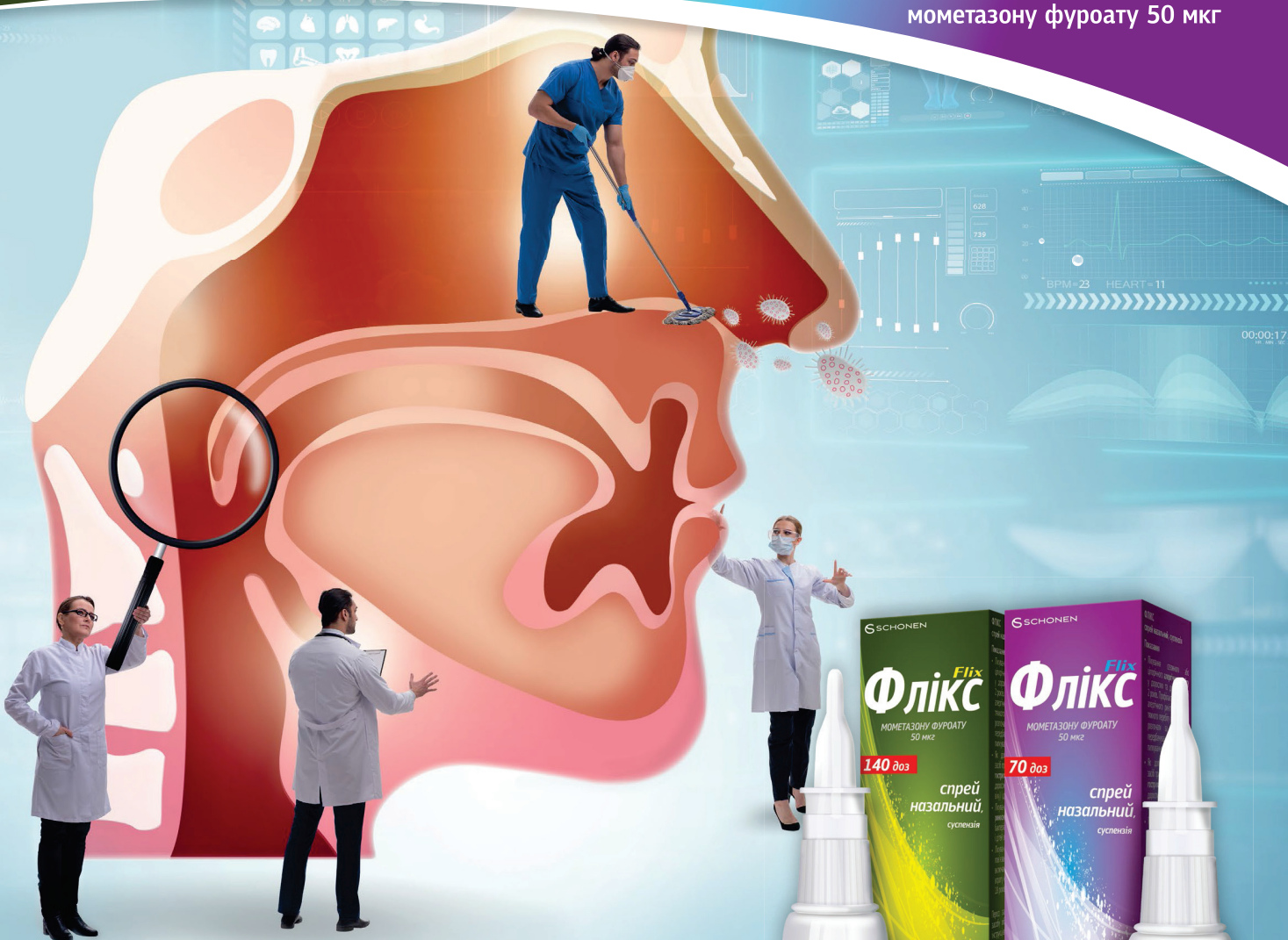
**Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин, 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пролонгованої дії/монітарату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Форматарегульована група:** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті, інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗГКТ/ГК). Код АТХ A10BK01. **Показання:** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксіга показаний для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Список застосування та дозу:** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність:** Лікарський засіб Форксіга показаний для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Побічні реакції:** Найбільш часто побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відображає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування:** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починаючи застосування лікарського засобу Форксіга пацієнтам із ШФФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШФФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШФФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Згідно своєю механізмом дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до поглибленого зневодження організму, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем літосності в крові. Слід дотримуватися обсяговості пацієнтам, для яких підняти артеріальний тиск, високіше застосування дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму мієлітарної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму мієлітарної рідини. За наявності підозри на даєктистатичні порушення або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні гіпоглікемією або уроспівисом може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурью, застосування препаратів Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. **Діти:** Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Увага:** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистеру у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія візусу:** За рецептом. **Реєстраційні посвідчення МОЗ України:** UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. \* Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенка, будь ласка, повідомити про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (записати відповідальний номер фармакологічного) або ел. поштою: [PharmSafety.Ukraine@astrazeneca.com](mailto:PharmSafety.Ukraine@astrazeneca.com). А також Ви можете повідомити нам цю інформацію, скориставшись вебформою: <https://reporting.astrazeneca.com/content/WebServices/global/286-globalreporting-form/ua/ua/home.html>. Поприць за посилання та дотримуйтесь інструкції. За повною інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Світл. Пракхови, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. \*ФОРКСІГА – торгова марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2018-2021.



- ▶ **АЛЕРГІЧНИЙ РИНИТ – ВІД 2 РОКІВ**
- ▶ **ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ – ВІД 12 РОКІВ**
- ▶ **НАЗАЛЬНІ ПОЛІПИ – ВІД 18 РОКІВ<sup>1</sup>**

# Флікс *Flix*

спрей назальний, суспензія  
мометазону фуuratoу 50 мкг



**Потужна протизапальна дія**  
**Протиалергічний ефект<sup>2</sup>**  
**Відсутність системної дії<sup>3</sup>**

1. Вікові рекомендації для застосування, згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу: від 2 років – при лікуванні алергічного риніту; від 12 років – при лікуванні риносинуситу; від 18 років – при лікуванні назальних поліпів. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. 3. Локальна протизапальна дія виявляється при застосуванні доз, що не чинять системних ефектів.

**ФЛІКС** - спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором № 1 (70 доз або 140 доз) • Склад: діюча речовина: мометазону фуuratoу; 1 доза містить 51,8 мкг мометазону фуuratoу моногідрату, що еквівалентно 50 мкг мометазону фуuratoу. Лікарська форма. Спрей назальний, суспензія. Фармакотерапевтична група. Протинабрякові та інші препарати для місцевого застосування при захворюваннях порожнини носа. Кортикостероїди. Код АТХ R01A D09. **Фармакологічні властивості.** Мометазону фуuratoу - синтетичний кортикостероїд для місцевого застосування, який чинить виражену протизапальну дію. Локальна протизапальна дія мометазону фуuratoу виявляється при застосуванні доз, які не спричиняють системних ефектів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого неактивного компонента лікарського засобу. **Побічні реакції.** Носова кровотеча, фарингіт, відчуття печіння у носі, відчуття подразнення у носі, виразки в носі, головний біль, подразнення горла, біль у животі, діарея, нудота та ін. Докладний перелік побічних реакцій та застережень дивіться в інструкції для застосування. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей місці. Не заморожувати. Термін придатності: для флаконів місткістю 9 г - 2 роки; для флаконів місткістю 18 г - 3 роки. **Умови відпуску.** За рецептом.

Інформація про лікарський засіб: Флікс. Спрей назальний, суспензія 0,05% по 18 г або по 9 г у флаконах з насосом-дозатором № 1. Виробник: «АБДІ ІБРАХІМ Ілач Санай ве Тіджарет А. Ш.», Туреччина. Заявник: «Дельта Медікел Промоушз АГ», Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушз АГ». РП МОЗ України: № ІА/13463/01/01. Повна інформація про застосування препарату та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Флікс/Флікс, SCHONEN – зареєстровані товарні знаки «Дельта Медікел Промоушз АГ». Представництво «Дельта Медікел Промоушз АГ»: вул. Чорновола, 43, м. Вишневе, Київська обл., 08132. Тел.: (044) 585-00-41 • DMUA.Flix.20.09.01.