Проблеми екології та медицини

Том 25 N 5-6 2021

НАУКОВО–ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ *Заснований в 1997 році*

Виходить 1 раз на 2 місяці

З м і с т

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ШКАЛИ ЗАГАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ І ПЛАНУВАННЯ ПСИХОТЕРАПІЇ В НАРКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ
Борисенко В.В., Скрипніков А.М., Гринь К.В., Фисун Ю.О., Казаков О.А., Назаренко С.М. 3

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КОАГУЛОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ COVID-19 ІНФЕКЦІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А. 7

ПЕРФУЗІЙНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ: ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ
Кербаж Н.Р., Панасенко С.І. 12

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОСІБ, ЩО ДОГЛЯДАЮТЬ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З ДЕМЕНЦІЄЮ
Орлова О.В., Животовська Л.В., Бойко Д.І., Боднар Л.А. 16

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНИМ ЗАПЛІДНЕННЯМ З ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ ПО ВИНИКНЕННЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ
Шиманська Я.В. 20

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ВИКЛИКАНОЇ KLEBSIELLA PNEUMONIA, ВНАСЛІДОК КОНТАКТУ ІЗ ЧЛЕНОМ РОДИНИ
Герасименко Н.Д., Дігтяр Н.І. 24

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МОЖЛИВОЇ МІГРЕНІ З АУРОЮ, УСКЛАДНЕНОЇ МІГРЕНОЗНИМ ІНФАРКТОМ
Нікіфорова О.С., Саник О.В., Дельва М.Ю. 28

ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ВИПАДОК ГІПОТИРЕОЗА З УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ
Лавренко А.В., Борзих О.А. 32

ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА КРИЛОПІДНЕБІННИЙ ГАНГЛІОНІТ
Колісник І.А., Ткаченко П.І., Панькевич А.І., Гоголь А.М. 36

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

MORPHOLOGICAL CHANGES AND OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE LIVER TISSUES DURING LONG CENTRAL DEPRIVATION OF LUTEINIZING HORMONE SYNTHESIS BY TRIPTORELIN
Polyvyana O.A., Shepitko V.I., Stetsuk Ye.V., Akimov O.Ye., Yakushko O.S., Voloshyna O.V. ***39***

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ ***43***

INFORMATION FOR AUTHORS ***44***

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

© Борисенко В.В., Скрипніков А.М., Гринь К.В., Фисун Ю.О., Казаков О.А.

УДК 616.89-008.441.13:612.766.1:616-07:615.851

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.01

ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ ШКАЛИ ЗАГАЛЬНОЇ ОЦІНКИ ФУНКЦІОНУВАННЯ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ І ПЛАНУВАННЯ ПСИХОТЕРАПІЇ В НАРКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Борисенко В.В., Скрипніков А.М., Гринь К.В., Фисун Ю.О., Казаков О.А., Назаренко С.М.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава,

Стаття є фрагментом науково-дослідної теми «Клініко-психопатологічні та параклінічні дослідження і оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів при основних формах психічної патології та коморбідних розладах» (№ державної реєстрації 0121U108235).

Significant consequences of alcohol abuse give grounds to classify alcohol dependence as a medical and social pathology that poses a danger to society. The number of patients registered in medical dispensaries in Ukraine reaches 1 million. Recurrences of the disease during the year after treatment are observed in 60-75% of patients with alcohol dependence. The problem is exacerbated by the medical and social consequences of alcohol abuse in the form of increased mental and physical illness, trauma, suicide attempts and aggressive behavior, criminal acts. This renders the search for new therapeutic approaches to the treatment of alcohol dependence relevant. The aim of the study was to examine the feasibility and effectiveness of using the global assessment of functioning scale (GAFS) to diagnose the dynamics of social functioning of patients with alcohol dependence. The study of the dynamics in the level of general functioning with the use of GAFS in the main and control groups yielded the following results. There was a significant increase in psychological, social and professional functioning in 74.0% of patients in whom a system of treatment and prophylactic measures was applied as compared to 46.7% of patients in the comparison group ($\chi 2 = 6.062$, $p < 0.05$). A follow-up study showed that the number of persistent remissions was by 2 times higher in the main group than in the comparison group, 54.0% and 23.3%, respectively ($p < 0.001$).

Key words: alcohol dependence, global assessment of functioning scale, psychotherapy, the system of treatment and prophylactic measures.

Значні наслідки зловживання алкоголем дають підстави віднести алкогольну залежність до категорії медико-соціальної патології, що становить небезпеку суспільству. Кількість пацієнтів, що знаходяться на медичному обліку в наркологічних диспансерах України досягає 1 млн. осіб. У 60 - 75% пацієнтів із алкогольною залежністю після лікування відмічаються рецидиви захворювання протягом року. Проблема поглиблюється медико-соціальними наслідками зловживання алкоголем у вигляді зростання психічної та соматичної захворюваності, травматизації, суїцидальних спроб та агресивної поведінки, кримінальних дій. Це актуалізує пошук нових терапевтичних підходів до лікування алкогольної залежності. Метою роботи було дослідження доцільності та ефективності використання шкали загальної оцінки функціонування (ШЗОФ) для діагностики динаміки соціального функціонування пацієнтів з алкогольною залежністю. За результатами вивчення динаміки рівня загального функціонування з використанням ШЗОФ в основній та контрольній групах отримані наступні результати. Виявлено достовірне підвищення психологічного, соціального та професійного функціонування у 74,0% пацієнтів, до яких застосовано систему лікувально-профілактичних заходів порівняно з 46,7% пацієнтів групи порівняння ($\chi^2=6,062$, $p<0,05$). Катамнестичне дослідження показало, що кількість стійких ремісій в 2 рази більше в основній групі, ніж в групі порівняння, відповідно 54,0% та 23,3% ($p<0,001$).

Ключові слова: алкогольна залежність, шкала загальної оцінки функціонування, психотерапія, система лікувально-профілактичних заходів.

Вступ

Катастрофічність соціально-економічних та медико-біологічних наслідків зловживання алкоголем населення, що значно посилилися за роки незалежності України, дає всі підстави віднести алкогольну залежність до категорії медико-соціальної патології, що становить собою реальну небезпеку благополуччю та здоров'ю нації [1; 2, 3].

**Цитування при атестації кадрів: Борисенко В.В., Скрипніков А.М., Гринь К.В., Фисун Ю.О., Казаков О.А., Назаренко С.М. Досвід використання шкали загальної оцінки функціонування для діагностики і планування психотерапії в наркологічній практиці // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 3-6.*

Поточний період формування державності України обумовлений великою кількістю соціально детермінованих деструктивних стресогенних чинників, внаслідок чого умови проживання населення характеризуються значним підвищенням довготривалого стресового навантаження. Це впливає на формування цілого ряду несприятливих факторів щодо значного збільшення вживання психоактивних речовин, зокрема, алкоголю [4 5 6 7].

Офіційна статистика свідчить, що кількість пацієнтів, які знаходяться на медичному обліку в наркологічних диспансерах України, на теперішній час сягає близько 1 млн. осіб, що за даними більшості науковців, є тільки вершиною айсбергу даної проблеми. В структурі невідкладної наркологічної допомоги розлади, внаслідок алкогольної залежності, займають чи не одне з перших місць. Незважаючи на достатньо великий вибір сучасних методів лікування алкогольної залежності, її поширеність має загальносвітові масштаби. У близько 60 - 75% пацієнтів із алкогольною залежністю після активного лікування не формуються стійкі довготривалі ремісії і впродовж року відмічаються рецидиви захворювання [8,9].

Проблема терапії та соціально-психологічної реабілітації при алкогольній залежності в Україні залишається досить гострою, оскільки дані статистичних досліджень підтверджують значне збільшення кількості споживачів алкоголю серед населення, з негативними демографічними показниками. Ці показники свідчать про значний ріст алкоголізації серед молоді та жінок. Проблема поглиблюється значними несприятливими медико-соціальними наслідками зловживання алкоголем у вигляді зростання показників психічної та соматичної захворюваності, травматизації, суїцидальних спроб та агресивної поведінки, кримінальних дій, що являється одним із основних факторів демографічної та соціальної кризи в Україні [10,11,12,13,14,15].

Також відмічено, що протягом останніх років в умовах проведення тривалих бойових дій на сході України, спостерігається «спалах» психічних, наркологічних захворювань як «відповідь» суспільства на хронічну психотравмуючу стресову ситуацію. Автори сучасних наукових досліджень виявили зв’язок між ступенем соціального стресу та рівнем пов’язаних з алкоголем проблем [6,15].

Сучасні дослідження алкогольної залежності направлені на оновлення та модернізацію концепції психосоціальної реабілітації хворих, їх соціальній реінтеграції та відновленню якості життя. Це актуалізує пошук нових психотерапевтичних підходів до лікування алкогольної залежності та розробки ефективних схем, що відповідають сучасним стандартам лікування [8, 11,15].

Мета дослідження. Дослідити доцільність та ефективність використання шкали загальної оцінки функціонування (ШЗОФ) для діагностики динаміки соціального функціонування пацієнтів з алкогольною залежністю і можливості планування психотерапевтичної тактики в комплексному лікуванні залежності.

Матеріали та методи дослідження

За умови підписання інформованої згоди і з дотриманням принципів медичної деонтології та біоетики обстежено 80 пацієнтів у яких було діагностовано запійні форми алкогольної залежності

З метою вивчення рівня загального функціонування та динаміки клініко-психопатологічних проявів при поетапному застосуванні в системі лікувально-профілактичних заходів індивідуальної та групової психотерапії, всі пацієнти були розподілені на 2 групи. Основну групу (ОГ) склали 50 пацієнтів, яким проводилося комплексне лікування із застосуванням психотерапії, враховуючи їх індивідуально-психологічні особливості. До групи порівняння (ГП) були включені 30 осіб, репрезентативних за віком і статтю, що отримували загальноприйняте традиційне курсове лікування, переважно психофармакотерапію.

В цілому система лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із запійними станами складалася з трьох етапів. На етапі активної терапії проводилося купірування синдрому відміни, що включало в себе активну фармакотерапію в стаціонарних умовах протягом двох тижнів, з проведенням дезінтоксикації, лікування афективно-вегетативних проявів, соматоневрологічніх розладів та відновлення сну.

Основною метою другого етапу, адаптаційно-стабілізуючим, була нормалізація соматичного та психічного стану, дезактуалізація патологічного потягу до алкоголю як традиційними фармакологічними засобами, так і застосування психотерапії за інтегративним принципом в залежності від типу реагування особистості. Основним змістом психотерапевтичної корекції було формування мотивації для проведення психотерапії та подолання анозогнозії, визначення мішеней психотерапевтичного впливу і встановлення доцільних терапевтичних стосунків. Психотерапевтичні взаємодії базувались на афективно-значимих особистісних переживаннях для відновлення порушеної адаптації, через зміну внутрішнього світу пацієнта, перебудову його поглядів, поведінки з подоланням патологічних стереотипів поведінки. З пацієнтами проводилась групова, індивідуальна та сімейна психотерапія з використанням поля групової взаємодії, підтриманням між учасниками групи зворотного зв'язку.

Індивідуальна психотерапія проводилася за інтегративним принципом, що складався з комплексу особистісно-орієнтованої, раціональної та когнітивно-поведінкової терапії. У тих пацієнтів, де діагностовано домінування стенічного типу реагування, особистісно-спрямована психотерапія передбачала використання сугестивних технік та аутотренінгу. Когнітивно-поведінковий тренінг був направлений на формування механізмів тамування патогенних впливів з переключенням активності на соціально прийнятні цілі. У пацієнтів з переважанням гіпостенічного типу реагування особистісно-спрямована психотерапія була спрямована на стимуляцію адаптивних ресурсів та підвищення самооцінки, когнітивно-поведінковий тренінг – на активацію позитивних властивостей особистості та формування конструктивних копінг-стратегій. Другий етап розпочинався в умовах стаціонару та продовжувався вже в амбулаторних умовах з метою найбільш повної соціальної реінтеграції пацієнтів.

Третій, завершальний етап проводився в умовах амбулаторного лікування та мав на меті розширення соціальної взаємодії і закріплення сформованих нових стереотипів поведінкових реакцій для підвищення соціально-психологічної адаптації хворого до безалкогольного способу життя. В основу методологічного підходу була закладена групова психотерапія, що носила підтримуючий характер із спрямуванням на перетворення підтримки середовища в самопідтримку пацієнта. В цьому процесі були використані різні ко-

мунікативні методики, поле групової взаємодії та підтримувався зворотній зв'язок між учасниками в групі.

Для оцінки та порівняння терапевтичного ефекту на початку та в кінці другого етапу системи лікувально-профілактичних заходів застосовувалася ШЗОФ – Шкала загальної оцінки функціонування (McCullough Vaillant, 1997). Доцільність подвійного використання шкали зумовлено діагностичною значимістю вихідних даних на початку проведення психотерапії та порівнянні отриманих результатів після максимальних психотерапевтичних навантажень пацієнтів. ШЗОФ дозволяє не тільки оцінити симптоматику та психологічні проблеми пацієнта і рівень його соціального і професійного функціонування, але й відстежувати загальний клінічний прогрес хворих. Планування психотерапевтичного втручання – це комплекс заходів, що включає аналіз скарг та загального стану пацієнта, діагностичний процес та визначення оптимального виду психотерапевтичної інтервенції з можливою психофармакологічною корекцією із урахуванням поточних ресурсів та можливостей пацієнта. ШЗОФ – це корисний інструмент для початкової діагностики, так як будучи дуже простим за формою методом оцінювання, він вбирає в себе велику кількість релевантної інформації про пацієнта і допомагає прийняти рішення про оптимальний вид психологічної, психотерапевтичної або психіатричної допомоги. ШЗОФ – це вільна від діагнозів оцінка комплексного функціонування, яка відображає як слабкі, так і сильні сторони пацієнта у трьох сферах функціонування: психологічній (симптоми), соціальній та професійній. Згідно ШЗОФ рівень загального функціонування може бути визначений в діапазоні від хвороби до психічного здоров'я. Оцінюється максимальне значення в рівнях функціонування. Сумарна оцінка формулюється у вигляді одного числа за шкалою від 1 до 100, з 10-ти бальними інтервалами, які характеризують різні дискретні рівні функціонування: вищий ступінь функціонування з широким діапазоном соціальної активності – 100-91; добре функціонування в усіх областях – 90-81; не більше, ніж легкі порушення – 80-71; деякі незначні симптоми або труднощі – 70-61; симптоми середнього ступеню або помірні труднощі – 60-51; серйозні симптоми або труднощі – 50-41; значні труднощі в декількох сферах – 40-31; серйозні труднощі або нездатність функціонувати в усіх областях – 30-21; деяка небезпека заподіяння шкоди собі чи іншим – 20-11; стійка загроза агресії чи аутоагресії або стійка нездатність функціонування – 10-1 і 0 – мало інформації [16,17].

Результати та їх обговорення

Визначення рівня загального функціонування за шкалою ШЗОФ показало, що на початковому рівні, до проведення психотерапії в основній групі та групі порівняння переважав помірний рівень загального функціонування, а через 10 тижнів в основній – домінував переважно високий рівень, а в групі порівняння – помірний. При цьому перед початком психотерапії середній бал психологічного функціонування в ОГ складав 63,9±1,1, в ГП - 65,3±1,7, соціального функціонування – 56,6±1,9 та 59,3±1,3 відповідно, професійного функціонування – 59,5±1,7 та 57,8±1,6 балів. Через 10 тижнів комплексної терапії в ОГ відмічено високий рівень психологічного (86,3±1,1), соціального (77,4±1,2) та професійного функціонування (75,1±1,4) порівняно з помірним рівнем в ГП (70,3±1,8; 64,3±1,5; 62,7±1,1 відповідно, $p<0,05$).

Динаміка рівня загального функціонування в процесі терапії показана на рисунку 1.

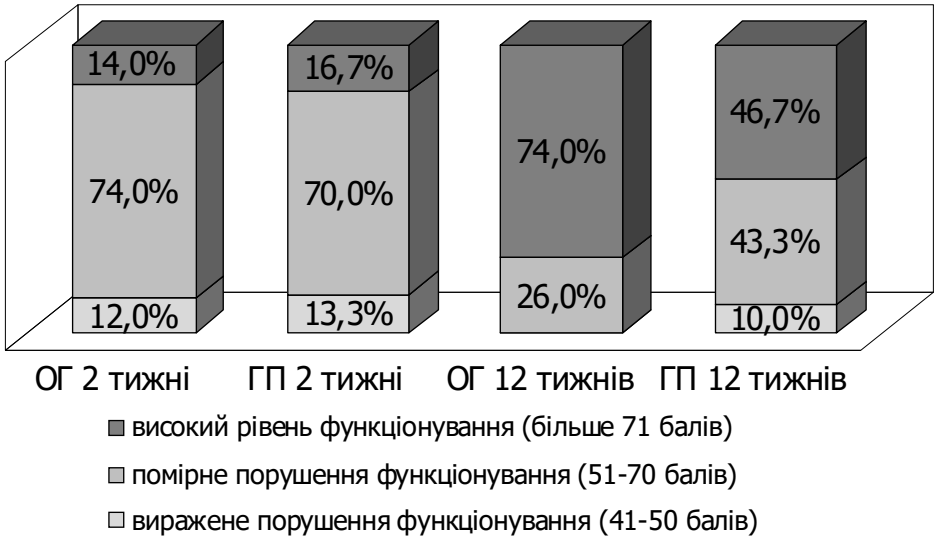


Рисунок 1. Динаміка рівня загального функціонування за шкалою ШЗОФ в процесі психотерапії

Вихідний рівень характеризувався вираженим порушенням функціонування (41-50 балів) у 6 (12,0%) осіб ОГ та 4 (13,3%) ГП, помірним порушенням функціонування (51-70 балів) – відповідно у 37 (74,0%) пацієнтів ОГ та 21 (70,0%) ГП, високим рівнем функціонування (більше 70 балів) – відповідно у 7 (14,0%) та 5 (16,7%) осіб. Через 10 тижнів комплексної терапії з активним використанням психотерапевтичних інтервенцій виражене порушення функціонування зафіксовано у 3 (10,0%) пацієнтів ГП, помірне порушення функціонування – у 13 (26,0%) осіб ОГ та 13 (43,3%) ГП, високий рівень функціонування (більше 70 балів) – у 37 (74,0%) обстежених ОГ та 14 (46,7%) ГП.

Наведені дані свідчать про достовірне підвищення рівня психологічного, соціального та професійного функціонування у 74,0% пацієнтів ОГ порівняно з ГП – 46,7% ($\chi^2=6,062$, $p<0,05$).

Одним із основних критеріїв ефективності терапії є тривалість ремісії, що відображено таблиці 1.

Таблиця 1.
Тривалість ремісій в основній групі та групі порівняння після завершення лікування

Тривалість ремісії	Кількість хворих			
	Основна група		Група порівняння	
	абс. к-кість (n)	%	абс. к-кість (n)	%
3 міс.	48	96,0	26	88,7
6 міс.	39	58,0	16	53,3
більше 12 міс.	27	54,0	7	23,3

Катамнестичне дослідження показало, що кількість ремісій більше 12 місяців в ОГ в 2 рази більше, ніж в ГП ($p<0,001$), відповідно 54,0% та 23,3%.

Таким чином, динаміка кількісних показників рівня загального функціонування за шкалою ШЗОФ при застосуванні комплексного лікування з використанням психотерапії за інтегративним принципом у хворих на алкогольну залежність відповідає змінам клінічного стану пацієнтів, та допомагає на початкових етапах лікування в адекватному виборі психотерапевтичних підходів.

Література

1. Voloshyn PV, Maruta NO Osnovni napryamky naukovykh rozrobok v nevrolohiyi, psykhiatriyi ta narkolohiyi v Ukrayini. Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi. 2017; 25(1): 10-18.
2. Linskiy IV, Kuzminov VN, Minko OI, Kozhyna HM, Grynevych YeG, Ovcharenko MO, Chugunov VV, Postrelko VM, Denysenko MM, Plekhov VA, Tkachenko TV, Zadorozhny VV, Malykhina NA, Minko OO, Lakinskiy RV, Vasilyeva OO, Yurchenko OM. (Kharkiv, Kyiv, Rubizhne, Zaporizhzhia) Drinkers in the micro-social environment of the inhabitants of Ukraine. Age and gender characteristics Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi. 2021; 29(1): 4-12.
3. Chorna VV, Khlyestova SS, Humenyuk NI, Makhnyuk VM, Sydorchuk TM Pokaznyky zakhvoryuvanosti i poshyrenosti ta suchasni pohlyady na profilaktyku khvorob. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2020; 24(1): 158-164.
4. Yur"yeva LM, Vyshnichenko TY. Shusterman S I. Dynamika L. Yuryeva, T. Shusterman, S. Vyshnichenko Dynamika psykhichnykh ta povedinkovykh rozladiv sered viys'kovosluzhbovtsiv natsional'noyi hvardiyi Ukrayiny (2014—2017 roky) Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi. 2018; 26(4): 5-9.
5. Markozova, LM Problema zalezhnosti vid alkoholyu ta inshykh psykhoaktyvnykh rechovyn Zdorov'ya Ukrayiny. 2016; 1(Nevrolohiya. Psykhiatriya. Psykhoterapiya): 54-55.
6. Haponov, KD Analiz svoyeridnosti klinichnykh proyaviv alkohol'noyi zalezhnosti i post·stresovykh rozladiv u khvorykh z riznym rivnem psykhosotsial'noho stresu. Medytsyna s'ohodni i zavtra. 2018; 3: 40-48.
7. Linskiy IV, Minko AI, Baranenko AV, Ovcharenko NA, Grinevich EG, Linev AN, Yevtushenko YUA, Verbitskiy EYU, Samoylova YES, Lesnaya NN, Gol'tsova SV Vzaimosvyaz' mezhdu upotrebleniyem alkogolya i psikhicheskimi rasstroystvami u uchastnikov antiterroristicheskoy operatsii Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya 2019; 10(1): 78-86.
8. Artemchuk, AP, Artemchuk OA, Artemchuk KA Biolohichni ekspres-kryteriyi formuvannya terapevtychnoyi remisiyi pislya stresopsykhoterapiyi khvorykh, zalezhnykh vid alkoholyu. Med. psykholohiya 2017; 12(1): 79-85.
9. Rudavka SI Sotsial'no-ekonomichni problemy alkoholizmu v Ukrayini ta yoho vplyv na zdorov"ya lyudyny. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2017; 21 (2): 529-534.
10. Hruzyeva, T·S Stratehichni napryamy borot'by z nebezpechnym ta shkidlyvym vzhyvannyam alkoholyu v dokumentakh Vsesvitn'oyi orhanizatsiyi okhorony. Visnyk sotsial'noyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorov'ya Ukrayiny. 2019; 3: 124-135.
11. Lobanov, IY Psykhosotsial'na skladova formuvannya rozladiv, sprychynenykh uzhyvannyam alkoholyu v pidlitkovomu vitsi. Med. psykholohiya. 2019; 14 (4): 83-85.
12. Markov, YUI, Loskutov OA, Polishchuk VO Poshyrenist' psykhoaktyvnykh rechovyn yak anesteziolohichna problema. Medytsyna nevidkladnykh staniv. 2019; 2: 49-57.
13. S Thor, J Raninen, J Landberg More drinking, more problems—stable association between alcohol consumption and harm among Swedish youth 1995–2012. Alcohol and alcoholism. 2017; 52 (3): 358-364.
14. Markova MV, Rosins'kyy HS Porushennya zdorov"ya rodyny v uchasnykiv boyovykh diy u svitli kontseptsiyi post·stresovoyi psykholohichnoyi dezadaptatsiyi: kliniko−psykholohichni proyavy, mekhanizmy formuvannya, zasady psykhokorektsiyi. Problemy bezperervnoyi medychnoyi nauky ta osvity. 2019; 3 (35): 5–9.
15. M. Palmisano, S.C. Pandey, Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. Alcohol Volume. 2017; 60: 7-18.
16. Zhyvotovska LV. The analysis of the pathogenetic factors for the psychosocial maladaptation formation in patients with alcohol dependence. Wiadomosci Lekarskie.2018(LXXI)6:P.1186-1192.
17. Tsanava OV. Yagnyuk KV Ispol'zovaniye Shkaly obshchey otsenki funktsionirovaniya dlya diagnosticheskoy otsenki i planirovaniya psikhoterapii. Zhurnal Prakticheskoy Psikhologii i Psikhoanaliza. 2016; 1 DOI: https://psyjournal.ru/articles/ispolzovanie-shkaly-obshchey-ocenki-funkcionirovaniya-dlya-diagnosticheskoy-ocenki-i

Матеріал надійшов до редакції 09.11.2021.

© Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А.
УДК:612.115:616.9 (COVID-19)

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.02

СУЧАСНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ КОАГУЛОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ ПРИ COVID-19 ІНФЕКЦІЇ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

This review summarizes current knowledge about coagulation disorders associated with COVID-19 infection. Despite a significant amount of research, it is currently unclear whether COVID-19 is the direct cause of coagulopathic disorders or they occur as the infectious process progresses. Different authors have proposed several pathogenetic mechanisms for the development of coagulopathy in this disease. However, the most important is the release of a large number of cytokines that provoke interstitial inflammation, endothelial damage and activation of coagulation, in the pathogenesis of which the tissue factor plays a key role. Hyperinflammatory reactions lead to tissue damage, disruption of the endothelial barrier and uncontrolled activation of coagulation. In the lungs and, possibly, in other organs, under the influence of the virus, local damage to the vascular endothelium occurs, which leads to angiopathy, activation and aggregation of platelets with the formation of blood clots and concomitant consumption of platelets. Systemic hypercoagulation and hyperfibrinogenemia significantly increase the likelihood of large vessel thrombosis and thromboembolic complications, which are detected in 20–30% of patients in the intensive care units. Along with an increase in the level of cytokines in the blood, their content also increases in the lungs and in the bronchoalveolar lavage fluid. Cytokine storm leads to systemic intravascular coagulation, multiple organ failure and death. The review also provides the rationale for the principles of managing patients with coagulopathy based on the known mechanisms of unique disorders inherent in COVID-19. It has been shown that the problem of the pathogenesis of the development of blood clotting disorders in COVID-19 infection remains relevant.

Key words: COVID-19, coagulopathy, thrombosis, anticoagulants.

У цьому огляді узагальнено сучасні дані про порушення коагуляції, що виникають при COVID-19 інфекції. Незважаючи на значну кількість досліджень, в даний час залишається нез'ясованим, чи COVID-19 є безпосередньою причиною коагулопатичних порушень або вони виникають у період прогресування інфекційного процесу. Різними авторами пропонується кілька патогенетичних механізмів розвитку коагулопатії при цьому захворюванні. Однак найбільш важливим вважається вивільнення великої кількості цитокінів, які провокують інтерстиціальне запалення, ендотеліальне пошкодження та активацію коагуляції, у патогенезі якої ключова роль належить тканинному фактору. Гіперзапальні реакції призводять до тканинних пошкоджень, порушенн ендотеліального бар'єру та неконтрольованої активації коагуляції. У легенях та, можливо, в інших органах під дією вірусу відбувається локальне ураження ендотелію судин, що призводить до ангіопатії, активації та агрегації тромбоцитів з формуванням тромбів та супутнього вживання тромбоцитів. Системна гіперкоагуляція та гіперфібриногенемія значно підвищують ймовірність тромбозу великих судин та тромбоемболічних ускладнень, які виявляються у 20-30% пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Поряд із підвищенням рівня цитокінів у крові їх вміст також збільшується у легенях, у рідині бронхоальвеолярного лаважу. Цитокіновий шторм призводить до системного внутрішньосудинного згортання, поліорганної недостатності та летального результату. Також в огляді наведено обґрунтування принципів ведення пацієнтів з коагулопатією на основі відомих механізмів унікальних порушень, властивих COVID-19. Показано, що проблема патогенезу розвитку порушень згущення крові при COVID-19 інфекції залишається актуальною.

Ключові слова: COVID-19, коагулопатія, тромбоз, антикоагулянти.

Вступ

Нова коронавірусна хвороба 2019 р., яка супроводжується важким гострим респіраторним синдромом-2 (SARS-CoV-2), характеризується високою захворюваністю та смертністю в усьому світі та позначена Всесвітньою організацією охорони здоров'я як пандемія COVID-19.

SARS-CoV-2 подібний до вірусів SARS (вірус важкого гострого респіраторного синдрому) і MERS (вірус близькосхідного респіраторного синдрому), відноситься до сімейства Coronaviridae з одноланцюжковим РНК-геномом і містить поверхневий глікопротеїн, який надає йому характерну корону при дослідженні на електронному мікроскопі. Ці теломери відомі як спайкові (шиповидні) білки, або S-білки, і вважається, що вони відповідальні за властивий вірусу тропізм, оскільки взаємодіють лише зі специфічними рецепторами на поверхнях клітин органів-мішеней [2]. SARS-CoV-2 переважно націлений на респіраторний епітелій, де він потрапляє в клітини організму через рецептор ACE2 (ангіотензинперетворюючий фермент 2) [3].

Частими ускладненнями при COVID-19 є венозні тромбози та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), а також описані випадки артеріальних тромбозів та тромбозів у екстракорпоральних контурах [4].

Метою нашої роботи було узагальнити сучасні знання про порушення коагуляції, що виникають при інфекції COVID-19.

Слід зазначити, що перші аутопсії показали, що легені при COVID-19 мали дифузний набряк, і навіть

**Цитування при атестації кадрів: Дудченко М.О., Заєць С.М., Прихідько Р.А. Сучасні аспекти розвитку коагулопатії у пацієнтів при COVID-19 інфекції: огляд літератури // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 7-11.*

картину ОРДС (гострого респіраторного дистрес-синдрому), мікроангіопатичних, геморагічних і тромботичних явищ. Досліджувані легені характеризувалися широко поширеним альвеолярним ушкодженням, наявністю значної кількості CD4+ лімфоцитів, агрегованих навколо невеликих тромбованих судин та супутньою кровотечею [5,6]. В даний час залишається незрозумілим, чи COVID-19 є безпосередньою причиною коагулопатичних порушень або вони виникають у період прогресування інфекційного процесу [7].

Так, на думку M. Paz Ocaranza, J. Riquelme [8] , вивільнення цитокінів відбувається внаслідок того, що SARS-CoV2 є коронавірусом з одноланцюжковою РНК, що належить до сімейства Coronaviridae (рід бета-коронавірусу), який проникає в клітини людини шляхом зв'язування «шип-білка» (S-білок) з рецептором ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2). Він діє як основний рецептор SARS-CoV-2, що призводить до пригнічення АПФ2 та підвищення експресії ангіотензину II, який має виражені вазоконстрикторні властивості, і збільшує гіперкоагуляцію за рахунок посилення продукції тканинного фактора та інгібітора активатора плазміногену [9].

АПФ2 переважно експресується ендотеліальними клітинами легень, а також усіма внутрішніми органами, кровоносними судинами та м'язами, що може пояснити органну дисфункцію, яка спостерігається у пацієнтів із COVID-19. Але основною та швидко досяжною мішенню є альвеолоцити II типу, що призводить до дифузного альвеолярного пошкодження та розвитку ГРДС [10].

Але крім того, цитокіни, що вивільнилися, провокують інтерстиціальне запалення, ендотеліальне пошкодження і активацію коагуляції, в патогенезі якої ключова роль належить тканинному фактору (ТФ). Він виділяється моноцитами, і навіть ушкодженими чи активованими внаслідок впливу цитокінів ендотеліальними клітинами. Вивільнення ТФ призводить до активації зовнішнього шляху згущення крові [11].

Гіперзапальні реакції призводять до тканинних ушкоджень, порушення ендотеліального бар'єру та неконтрольованої активації коагуляції [12,13]. У той же час Apoorva Jayarangaiah [et al.] вказують, що можливе вирішальне значення для активації коагуляції має пряме вірусне пошкодження ендотелію [14]. Адже саме ендотелій відповідальний за підтримку судинного тонусу та гомеостазу, його ушкодження може спричинити системну дисфункцію кровообігу, звуження судин з подальшою ішемією уражених органів та порушенням мікроциркуляції. Автор передбачає, що вірусопосередкована коагуляція відбувається 4 основними способами: руйнуванням ендотелію, взаємодією лейкоцитів та тромбоцитів, вивільненням цитокінів та вивільненням внутрішньосудинного ТФ [14].

Swystun L. [15] пояснює активацію згущення крові та тромбоз розвитком нетоза. Він вважає, що крім експресії ТФ на моноцитах і макрофагах, відбувається активація нейтрофілів і викид нейтрофілів позаклітинних пасток (Neutrophil extracellular traps, NET), які також викликають тромбоутворення. Позаклітинні пастки нейтрофілів є матрицею ДНК, гістонів і різних нейтрофілів, що мають антимікробні властивості. Крім забезпечення антимікробного захисту ці мережі відіграють фундаментальну роль у забезпеченні каркасу для прокоагулянтних ефекторів, що складаються з тромбоцитів, фактора Віллебранда, тканинного фактора, позаклітинних гістонів, високомобільної групи box-1, серинових протеаз нейтрофілів і фібриногену [16].

Завдяки надмірному та неконтрольованому формуванню NET, нейтрофіли можуть сприяти розвитку патологічного венозного та артеріального тромбозу або «імунотромбозу». У розвитку імунотромбозу важлива роль приділяється лейкоцитам. Зокрема, моноцити та нейтрофіли активують тромбоцити та коагуляційний каскад, продукують цитокіни, які надають проадгезивну та прокоагулянтну дію на ендотеліальні клітини [15].

Додаткові взаємодії тромбоцитів та фактора Віллебранда з NET є ключовими механізмами імунотромбозу. Під впливом вірусу, активованих тромбоцитів та цитокінів нейтрофіли сприяють утворенню захисних мереж за допомогою процесу, що називається нетозом [15]. Підтвердженням нетозу при COVID-19 було виявлення на аутопсії пацієнтів мікроваскулярних тромбів, що містять безліч нейтрофілів з позаклітинними пастками нейтрофілів (NET) [17].

І нарешті, ще один механізм залучення гемостазу до патогенезу COVID-19 – це вироблення антифосфоліпідних антитіл, описане китайськими авторами [18]. У публікації описані 3 пацієнти з COVID-19, у яких тромботичні ускладнення проявились тромбозами артерій кінцівок, ішемічними інсультами, виникли на 3, 10 та 18-й дні захворювання. При детальному обстеженні у всіх були виявлені антитіла до β2-глікопротеїну-I, що відносяться до імуноглобулінів (Ig) класів G і A, а також антикардіоліпінові антитіла, що відносяться до IgA [18]. Французькими авторами при обстеженні 56 пацієнтів з підтвердженим діагнозом COVID-19 у 25 (45 %) виявлено вовчаковий антикоагулянт, тоді як антитіла до β2-глікопротеїну та антикардіоліпінові антитіла виявлені лише у 5 (10 %). Підступність вовчакового антикоагулянту при COVID-19 полягає в тому, що, з одного боку, у людей визначається збільшення показника активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), а з іншого – ускладнення перебігу захворювання на тромбози. Більше того, за наявності вовчакового антикоагулянту не можна орієнтуватися на показник АЧТЧ при призначенні гепарину [19].

На думку інших авторів, тяжкий перебіг COVID-19 інфекції супроводжується двома різними патологічними механізмами порушення системи згортання крові. У легенях та, можливо, в інших органах під дією вірусу відбувається локальне ураження ендотелію судин, що призводить до ангіопатії, активації та агрегації тромбоцитів з формуванням тромбів та супутнього вживання тромбоцитів [20]. Системна гіперкоагуляція та гіперфібриногенемія значно підвищують ймовірність тромбозу великих судин та тромбоемболічних ускладнень, які виявляються у 20–30% пацієнтів відділень інтенсивної терапії [21,22].

Однією з найчастіших лабораторних знахідок при інфекції COVID-19 є підвищення рівня D-димеру. Це показник, який використовується у пацієнтів із підозрою на венозні тромбоемболії. D-димер – це маркер утворення фібринового згустку та його розчинення. Внаслідок цих процесів у крові людини з'являються фрагменти цього тромбу. Так, у дослідженні, що включало 560 пацієнтів, було виявлено збільшення вмісту D-димеру в 46,4% випадків, з них 40% пацієнтів мали легкий та середньотяжкий перебіг захворювання COVID-19, а 60% хворих були у тяжкому стані [23]. Ще в одному дослідженні високий рівень D-

димера пов'язаний з несприятливим прогнозом хвороби [24]. Іншими авторами при обстеженні 343 пацієнтів із COVID-19 встановлено, що примежове значення рівня D-димеру 2,0 мг/л може бути предиктором смерті (чутливість 92,3%, специфічність 83,3%) [25].

Значно пізніше N. Tang та ін. повідомили про підвищення концентрації D-димеру та продуктів розпаду фібрину, а також про незначне та помірне збільшення протромбінового часу (ПТЧ) та активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) при COVID-19 [26].

Щодо вмісту тромбоцитів у периферичній крові у пацієнтів із COVID-19 є різні повідомлення. Так, у поданому метааналізі було виявлено достовірно низьку кількість тромбоцитів у тяжких пацієнтів із COVID-19. На думку авторів, тромбоцитопенія була пов'язана з 5-кратним підвищенням ризику розвитку тяжкого перебігу захворювання на тлі вторинних інфекцій [27].

Разом з тим, тромбоцитопенія не так часто виявляється при COVID-19 [28]. Так, в одному дослідженні кількість тромбоцитів $<100,0\times10^9$/л було виявлено лише у 8% тяжких хворих у відділенні інтенсивної терапії і лише у 4% від усіх госпіталізованих пацієнтів [29]. В іншому дослідженні при порівнянні кількості тромбоцитів у пацієнтів з ГРДС, асоційованим з COVID-19 та іншими інфекціями, було виявлено незначні клінічні відмінності [30].

Відсутність тромбоцитопенії спростовує наявність коагулопатії споживання, типової для синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром). Останні дані свідчать про те, що коагулопатія при COVID-19 відрізняється від ДВЗ-синдрому, викликаного бактеріальною інфекцією, щодо мінімальних змін кількості тромбоцитів, показників антитромбіну, ПТЧ і АЧТЧ [26].

Інфекція COVID-19 спричиняє гостре пошкодження легень внаслідок активації макрофагів та нейтрофілів, апоптозу лімфоцитів. Макрофаги продукують цитокіни та хемокіни, включаючи MCP-1 (моноцитарний хемотаксичний білок 1), IP-10 (інтерфероніндукований білок 10), MIP-1 (білок запалення макрофагів 1), і вивільняють ці медіатори в альвеоли.

L. Gattinoni та ін. розглядали два різні механізми пошкодження легень при ГРДС - L-тип і H-тип [31]. На їхню думку, L-тип характеризується низькою еластичністю та високою податливістю, що рідко зустрічається при ОРДС, тоді як H-тип демонструє високу еластичність і низьку податливість, що характерно для ОРДС. Автори пояснюють, що основною причиною гіпоксемії при L-типі є порушення перфузії, спричинене вазоконстрикцією та високою фракцією шунту. Висока еластичність при H-типі може призводити до набряку легень.

COVID-19 також викликає пошкодження ендотелію судин шляхом активації системи комплементу, що призводить до збільшення проникності та утворення запальних тромбів. Внаслідок активації фібринолітичної системи в циркуляторне русло надходять фрагменти деградації фібрину (D-димери) [22]. Дійсно, M. Dolhnikoff та ін. повідомили про фібринозні тромби в легеневих артеріолах як пошкодженої, так і збереженої паренхіми легень. Пошкодження ендотелію легеневих капілярів також прискорюється за рахунок ураження ендотелію судин [32]. SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини через рецептор ACE2 [33]. Швидка реплікація вірусу викликає масивний апоптоз ендотеліальних клітин та призводить до втрати антикоагулянтної функції у просвіті судин.

На думку інших авторів, в основі COVID-19 лежить мультисистемне запалення з порушенням згортання крові. При COVID-19 підвищені рівні різних прозапальних цитокінів, а цитокіновий шторм відповідальний за прогресування та модифікацію хвороби. Фактор некрозу пухлини, ІЛ-1b, ІЛ-6, інтерферон-g та гранулоцитарний колоніїстимулюючий фактор є типовими цитокінами, які опосередковують запалення та коагуляцію. Поряд із підвищенням рівня цитокінів у крові їх вміст також збільшується у легенях, у рідині бронхоальвеолярного лаважу [34].

Цитокіновий шторм призводить до системного внутрішньосудинного згортання, поліорганної недостатності та летального результату [35, 36]. Було зазначено, що поліорганна недостатність найчастіше виникає у пацієнтів із сепсисом та коагулопатією, тому інгібування продукції тромбіну може призвести до зниження летальності [37].

Таким чином, регулювання підвищеної продукції цитокінів є основною метою лікування, спрямованого на пригнічення ІЛ-1 та ІЛ-6. Але, численні медіатори запалення також можуть викликати пошкодження мікроциркуляції та утворення тромбу. При посмертній експертизі легеневих артерій з використанням імунного забарвлення каспазою-3 виявлені нейтрофільна та мононуклеарна клітинна інфільтрація, апоптоз ендотеліальних та мононуклеарних клітин [20].

Неухильно зростає кількість робіт, у яких вказується на підвищений ризик венозних тромбозів та ТЕЛА при COVID-19. При обстеженні 81 пацієнта з пневмонією викликаною COVID-19, які лікувались у відділенні інтенсивної терапії, безсимптомний тромбоз вен нижніх кінцівок виявили у 25% випадків [38]. Ще в одному дослідженні, яке включало пацієнтів з інфекцією, викликаною SARS-CoV-1, тромбоз вен був виявлений у 20,5% пацієнтів, а ТЕЛА - у 11,4% [39].

Слід зазначити, що поширеність венозного тромбозу та ТЕЛА недооцінюється внаслідок обмеження проведення МСКТ із контрастним посиленням у хворих в критичному стані. Отже, всім пацієнтам у тяжкому стані слід проводити профілактику венозної тромбоемболії (ВТЕ), переважно з використанням низькомолекулярних гепаринів (НМГ) незалежно від рівня D-димеру. У разі раптового погіршення стану хворого зі збільшенням потреби в кисні, при правошлуночковій недостатності та/або шоці насамперед необхідно виключати ТЕЛА [40].

Тимчасовий алгоритм розпізнавання та лікування коагулопатії при COVID-19 розроблений ISTH. Для визначення прогнозу у всіх пацієнтів з інфекцією COVID-19 рекомендується проводити наступні лабораторні маркери: D-димер, ПТЧ, тромбоцити та фібриноген (у порядку зменшення важливості). В даний час доведено зв'язок підвищеного рівня D-димеру з високою смертністю у пацієнтів із COVID-19 [40].

Таким чином, D-димер є маркером тяжкості захворювання та негативного прогнозу, але немає доказів на користь його ефективності як біомаркера, що передбачає необхідність посилення антикоагулянтної терапії [26].

Тимчасове керівництво ISTH рекомендує призначення НМГ у профілактичній дозі всім пацієнтам із COVID-19, які потребують госпіталізації, за відсутності протипоказань (активна або нещодавня кровотеча,

кількість тромбоцитів <25×10^9/л) [39]. У дослідженні F.A. Klok et al., що включав 184 тяжких пацієнтів з COVID‑19, які перебували у трьох ВІТ та отримували гепарини у профілактичній дозі, у 25 хворих були виявлені венозні тромбози. Слід зазначити, що у 2 з 3 ВІТ спочатку використані дози НМГ були нижчими за стандартні та підвищувалися з часом. Вік пацієнта та коагулопатія були незалежними предикторами тромботичних подій. Результати цього дослідження дозволяють припустити, що у тяжких пацієнтів із COVID‑19 ВТЕ може розвинутись на фоні введення НМГ у профілактичній дозі [21].

Проте застосування гепаринів виправдане і підтверджується даними інших досліджень. В італійському дослідженні було вивчено дві групи пацієнтів: пацієнти з COVID-19 та пацієнти без COVID-19. Група COVID-19 з підвищеним рівнем D-димеру (>6 разів верхньої межі норми) показала нижчі показники смертності при введенні НМГ, ніж ті, які не отримували їх [41].

Відомий ряд механізмів застосування гепарину при COVID-19 асоційованої коагулопатії. Крім того, що гепарин є антикоагулянтом, у легенях він знижує запалення та тромбоутворення, вираженість ГРДС, покращує оксигенацію; зменшує утворення тромбів у коронарних артеріях та порожнинах серця, вираженість міокардіопатії та кардіальної дисфункції внаслідок ішемічної гіпоксії субендотеліального шару; в інших органах гепарин зменшує вираженість мікросудинної ішемії, поліорганної дисфункції, вираженість набряку та капілярного витоку. До того ж, будучи аніоном, пов'язує протеїни та пригнічує тим самим приєднання вірусу.

Гепарин також має широкий діапазон позитивних ефектів: антиатеросклеротичний, аналгезуючий, протизапальний, протиалергічний, імуносупресивний, гіполіпідемічний, діуретичний, калійзберігаючий.

Застосування антиагрегантів при COVID-19 згадується у поодиноких публікаціях. Не описано важких кровотеч цієї категорії пацієнтів. Хоча при COVID-19-коагулопатії тромбоцити можуть бути залучені до місцевої та системної тромботичної відповіді, додавання інгібітора тромбоцитів до нефракціонованого гепарину або НМГ у терапевтичних дозах збільшує ризик виникнення кровотеч. Цей феномен спостерігається при гострому коронарному синдромі, коли терапія антикоагулянтами та антиагрегантами може знижувати частоту артеріального тромбозу, але при цьому підвищується ризик кровотечі [42].

За даними спостереження у 12 пацієнтів з пневмонією, викликаною вірусом SARS-CoV-2, які отримували профілактичну антикоагулянтну терапію, додавання дипіридамолу в дозі 150 мг на добу було пов'язане зі значним збільшенням кількості тромбоцитів і лімфоцитів та зниженням рівня D-димеру контрольної групи. Таким чином, лікування дипіридамолом поряд зі зменшенням реплікації вірусу та імуномодулюючою дією пригнічує стан гіперкоагуляції у пацієнтів з COVID‑19. Для підтвердження цих терапевтичних ефектів необхідні об’ємні клінічні дослідження [43].

Таким чином, аналіз літератури показав, що потрібно провести велику роботу, щоб зрозуміти всі механізми, за допомогою яких коронавірус викликає коагулопатію. З іншого боку, завдяки міждисциплінарній співпраці виявляються багато аспектів цієї проблеми. Профілактика та лікування COVID-19 асоційованої коагулопатії дозволяють уникнути розвитку потенційно незворотних легеневих та системних станів. Попередні дані з літератури також передбачають сприятливий прогностичний ефект лікування антикоагулянтами та антиагрегантами у пацієнтів із цією патологією. Однак відсутні рандомізовані випробування, які обґрунтовують реальну перевагу лікування повними дозами цих препаратів у пацієнтів з тяжким захворюванням перед потенційним підвищеним ризиком кровотечі. Потрібні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти патогенез COVID-19 асоційованої коагулопатії.

Література

1. Hulswit RJ, de Haan CA, Bosch BJ. Coronavirus spike protein and tropism changes. Advances in Virus Research 2016;96:29‑57.
2. Connors JM, Levy JH. COVID‑19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020 Jun;135(23):2033‑40.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet 2020 Feb; 395(10224):565‑74.
4. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID‑19. The New England Journal of Medicine 2020 Apr; 382(17):e38.
5. Xie M., Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus – an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int J Epidemiol. 2020;94:119 – 124.
6. Peeri N. , Shrestha N., Rahman M. S. et al. SARS, MERS, and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. Int J Epidemiol.2020;49:717 – 726.
7. Yavelov I. S., Drapkina O. M. COVID-19: sostoyanie sistemy gemostaza i osobennosti antitromboticheskoj terapii / I. S. YAvelov, – Tekst: neposredstvennyj. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2020;19,(3): 310 – 318.
8. Ocaranza M. Paz, Riquelme J., Garc´ıa L. et al. Counterregulatory renin – angiotensin system in cardiovascular diseas. Nat Rev Cardiol.2020;17:116 – 129.
9. Forrester S., Booz G., Sigmund C. et al. Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology.Physiol Rev.2018;98:1627 – 1738.
10. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China.JAMA Intern. Med.2020;80:934.
11. Galstyan, G. M. Koagulopatiya pri COVID-19. Pul'monologiya.2020;30(5):645 – 657.
12. Colling M., Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. Vascular Medicine.2020;25:471 – 478.
13. Frantzeskaki, F. Armaganidis A., Orfanos S. Immunothrombosis in acute respiratory distress syndrome: Cross talks between inflammation and coagulation.Respiration.2017;93:212 – 225.
14. Apoorva Jayarangaiah et al. COVID-19-Associated Coagulopathy: An Exacerbated Immunothrombosis Response.Clin Appl Thromb Hemost.2020;26: 1076029620943293.
15. Swystun, L**.,** Liaw P. The role of leukocytes in thrombosis / L. Swystun.Blood.2016;128:753 – 762.
16. M. von Bruhl, Stark K., Steinhart A. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice *in vivo.* J Exp Med.2012;209:819 – 835.
17. Fox S., Akmatbekov A., Harbert J. et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: An autopsy series from NewOrleans. Lancet Respir Med.2020;8:681 – 686.

18. Zhang Y., Xiao M., Shulan S. Zhang et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19.N. Engl. J. Med.2020:38.
19. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. J. Thromb. Haemost. 2020.18: 2064 – 2065.
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet 2020 May; 395(10234):1417-8.
21. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thrombosis Research 2020 Jul; 191:145-7.
22. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. Critical Care Medicine 2020 Sep; 48(9):1358-64.
23. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, et al., China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. The New England Journal of Medicine 2020 Apr; 382(18):1708-20.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet 2020 Mar; 395(10229):1054-62.
25. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun;18(6):1324-9.
26. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Apr;18(4):844-7.
27. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. Clinica Chimica Acta 2020 Jul;506:145-8.
28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered,
1. retrospective, observational study. The Lancet. Respiratory Medicine 2020 May; 8(5):475-81.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020 Feb; 395(10223):497-506.
30. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2020 Apr 3;1-4. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8. Online ahead of print.
31. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? Intensive Care Medicine 2020 Jun; 46(6):1099-102.
32. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun; 18(6):1517-9.
33. Zhang H, Penninger JM, Li Y,et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Medicine 2020 Apr; 46(4):586-90.
34. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al.Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerging Microbes & Infections 2020 Dec; 9(1):761-70.
35. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. Emerging Microbes & Infections 2020 Dec; 9(1):727-32.
36. Kaidashev, I., Shlykova, O., Izmailova, O., Torubara, O., Yushchenko, Y., Tyshkovska, T., . . . Maryniak, D. (2021). Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon, 7*(8) doi:10.1016/j.heliyon.2021.e07863
37. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2019 Nov;17(11):1989-94.
38. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 Jun;18(6):1421-4.
39. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2004 Feb;128(2):195-204.
40. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020 May;18(5):1023-6.
41. COVID-19-associated coagulopathy / M. Franchini, G. Marano, M. Cruciani [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Diagnosis (Berl). – 2020. – Vol. 18. – P. 357 – 363.
42. Анаев Э. Х. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию / Э. Х. Анаев, Н. П. Княжеская // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1 – С. 3 – 13.
43. Liu X, Li Z, Liu S, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. Acta Pharmaceutica Sinica B 2020 Apr 20; 10(7):1205-15.

Матеріал надійшов до редакції 08.11.2021.

© Кербаж Н.Р., Панасенко С.І.

УДК: 616.37-002

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.03

ПЕРФУЗІЙНА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ: ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМКИ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА СТРАТИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Кербаж Н.Р., Панасенко С.І.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Дана робота є фрагментом НДР Полтавського державного медичного університету «Розробка науково обґрунтованих принципів стратифікації, моніторингу і прогнозування перебігу хірургічних захворювань та травм», номер державної реєстрації 0120U101176

Introduction. Acute pancreatitis (AP) is one of the most common diseases of the digestive system that require hospitalization. To date, the problem of stratification and differential diagnosis of AP in the early stages remains unresolved, which encourages the search for new methods of diagnosis and prediction of the severity of AP. Aim. To evaluate the possibility of creating a clinically oriented system of stratification and prognosis of AP on the basis of dynamic changes in microcirculation depending on the duration of the disease and severity of AP. Materials and methods. Assessment of the state of microcirculation (MC) of patients by laser Doppler flowmetry (LDF) was performed with the "LAKK-02" device. Kruskal-Wallis non-parametric analysis of variance and the median test were used to test statistical hypotheses when comparing independent samples. Pairwise comparison of independent samples was performed using the Mann-Whitney U test. Results. The study determined the indicators of MC in patients with different AP severity degrees on the first day of the disease. The microcirculation parameter (MP) in patients with mild, moderate, and severe AP was 3.9; 3.8 and 6.8 perfusion units (p.u.), respectively. The blood flow modulation rate (σ) was 0.52; 0.54 and 0.69 p.u. in mild, moderate, and severe AP. In our study, the coefficient of variation (Kv) averaged 17.3%; 20.0% and 11.7% in patients with mild, moderate, and severe AP, respectively. Conclusions. LDF in AP is an informative method of diagnosing the state of MC, which is a universal link in all pathophysiological reactions of the organism. Changes of MC in AP depend on the severity of AP and the period of the disease. The pathophysiological microcirculatory phenomena, revealed on the first day of the disease, provide us with the perspectives of early clinical distinguishing the moderate and severe forms of AP from the so-called group of "destructive forms".

Keywords: acute pancreatitis, laser Doppler flowmetry, perfusion, perfusion dysfunction.

Вступ. Гострий панкреатит (ГП) є одним із найпоширеніших захворювань дигестивної системи, що потребують стаціонарного лікування. На сьогоднішній день проблема стратифікації та диференційної діагностики ГП на ранніх етапах залишається невирішеною, що спонукає до пошуку нових методів діагностики та прогнозування тяжкості ГП. Мета дослідження. Оцінити можливість створення клінічно орієнтованої системи стратифікації та прогнозу перебігу ГП на основі динамічних змін показників мікроциркуляції залежно від термінів захворювання і тяжкості ГП. Матеріали і методи. Оцінку стану мікроциркуляції (МЦ) пацієнтів за методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) проводили за допомогою апарату ЛАКК-02. З метою перевірки статистичних гіпотез при порівнянні незалежних вибірок застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса та медіанний тест. Попарне порівняння незалежних вибірок проводилось за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Результати. У дослідженні визначались показники МЦ у пацієнтів з різними ступенями тяжкості ГП у першу добу захворювання. Показник мікроциркуляції (ПМ) у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП склав 3,9; 3,8 та 6,8 перфузійних одиниць (пф.од.) відповідно. Показник модуляції кровотоку (σ) дорівнював 0,52; 0,54 та 0,69 пф.од. при легкому, середньотяжкому та тяжкому ГП. У нашому дослідженні коефіцієнт варіації (Kv) у середньому склав 17,3%; 20,0% та 11,7% у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП відповідно. Висновки. ЛДФ при ГП є інформативним методом діагностики стану МЦ як універсальної ланки всіх патофізіологічних реакцій організму. Зміни в МЦ при ГП залежать від тяжкості ГП та термінів захворювання. Виявлені нами патофізіологічні мікроциркуляторні феномени в першу добу захворювання дозволяють говорити про можливість ранньої клінічної сепарації середньотяжкої і тяжкої форми ГП із так званої групи «деструктивних форм».

Ключові слова: гострий панкреатит, лазерна доплерівська флоуметрія, перфузія, перфузійна дисфункція.

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) є одним із найпоширеніших захворювань дигестивної системи, що потребують стаціонарного лікування [1]. Глобальна захворюваність на ГП за останнє десятиліття зросла приблизно до 34 випадків на 100 000 осіб на рік та складає 5-80 випадків на 100 000 населення щорічно, в залежності від країни [2]. Наразі в Україні цей показник дорівнює 67-70 випадків на 100 000 осіб на рік, завдяки чому ГП посідає друге місце по захворюваності серед гострої патології шлунково-кишкового тракту, після гострого апендициту [3]. Близько 80% випадків ГП мають легкий перебіг та проходять самостійно, без наслідків. У решті випадків хвороба прогресує, некроз в підшлунковій залозі розповсюджується та виникає перипанкреатит [4]. Незважаючи на те, що летальність, пов'язана з ГП, поступово знижується та зага-

**Цитування при атестації кадрів: Кербаж Н., Панасенко С.. Перфузійна дисфункція при гострому панкреатиті: перспективні напрямки удосконалення діагностики та стратифікації захворювання // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 12-15.*

льна смертність від цього захворювання становить 2–8% [5], при наявності тяжкого ГП, смертність залишається на надзвичайно високому рівні та може сягати 60% [3].

Мета дослідження: вивчити клініко-функціональні динамічні зміни показників мікроциркуляції залежно від термінів захворювання і тяжкості ГП, та на основі отриманих даних оцінити можливість створення клінічно орієнтованої системи стратифікації та прогнозу перебігу ГП.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні приймали участь 31 пацієнт з біліарним, алкогольним та гіпертригліцеридемічним ГП, які знаходились на лікуванні у Комунальному підприємстві «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради» з 2020 р. по 2021 р. З них 35,5% (n=11) складали жінки, 64,5% (n=20) – чоловіки. Середній вік пацієнтів склав 47,4 роки та варіювався від 22 до 76 років. Серед пацієнтів у 12 (38,7%) спостерігався легкий ГП, у 12 (38,7%) – середньотяжкий ГП, та у 7 (19,4%) хворих діагностовано тяжкий ГП, з яких троє (42,9%) мали летальний наслідок. Загальна смертність серед пацієнтів склала 9,7%. Представлені характеристики дослідницького масиву відповідають відомим міжнародним статистикам та свідчать про його наукову репрезентитвність. Діагноз та ступінь тяжкості ГП визначались на основі класифікації перегляду Атланти 2012 року. Для визначення органної недостатності оцінювались три системи: дихальна, серцево-судинна та ниркова, за допомогою системи оцінювання Marshall [9]. Для морфологічної оцінки використовували ультразвукову діагностику та/або комп'ютерну томографію. Оцінку стану мікроциркуляції (МЦ) пацієнтів за методом лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) проводили за допомогою апарату ЛАКК-02 (свідоцтво про реєстрацію № 6081/2007, від 15.02.2007р.). ЛДФ – це неінвазивний метод дослідження структурно-функціональних характеристик МЦ, який застосовується у світовій медичній практиці, але не набув значного поширення у клінічній медицині як метод вибору при оцінці стану МЦ або для прогнозування перебігу захворювань [10]. Його основою є оптичне сканування тканин лазерним променем з довжиною хвилі 780-810 нм і аналіз частотного спектру сигналу, що відбивається від еритроцитів у капілярах [11].

Для ЛДФ використовувались 3 точки в ділянках верхньої, середньої та нижньої третини передпліччя по серединній лінії. На думку деяких авторів [12], стан МЦ зовнішньої поверхні передпліччя є узагальнюючим для оцінки стану мікроциркуляторного русла макроорганізму, тому завжди рекомендується для дослідження. Вибір цієї зони обумовлений тим, що вона, по-перше, бідна на артеріо-венулярні анастомози, тому більшою мірою відображає кровоплин у нутритивному руслі, по-друге, МЦ у цій ділянці менш схильна до зовнішніх впливів, порівняно з ділянками, багатими на артеріо-венулярні анастомози. Обов'язковою умовою було виключення фізичної активності пацієнтів та їх знаходження у лежачому положенні протягом щонайменше 10 хвилин до початку обстеження. Для мінімізації впливу зовнішніх факторів на результат, дослідження проводилось в однакових умовах мікроклімату. Так, температурний режим всередині приміщення, де проводилось дослідження складав 21-24 ^{o}C, вологість повітря – 50-60%. А для зменшення впливу циркадного ритму, дослідження проводилось у ту саму пору доби, о 16:00-18:00.

Критерії включення: пацієнти зі встановленим та стратифікованим за клінічними, морфологічними та етіологічними критеріями діагнозу ГП за класифікацією Атланти перегляду 2012 року.

Критерії виключення: фульмінантний ГП, попереднє лікування в інших закладах; пацієнти з хронічним панкреатитом, ГП внаслідок маніпуляцій на гепатобіліарній системі; пацієнти з імунодефіцитом будь-якого генезу, злоякісними новоутвореннями, хронічними захворюваннями у стадії декомпенсації, наявністю хронічної дихальної, серцевої, ниркової, печінкової недостатності в анамнезі. У зв'язку зі значним впливом на стан мікроциркуляції, до критеріїв виключення також було віднесено наступні фонові захворювання: цукровий діабет, синдром обструктивного апное сну, периферична нейропатія, ожиріння, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатії, церебральний вазоспазм, системна склеродермія, системний червоний вовчак, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, амілоїдоз, деменція, шизофренія, запальні захворювання кишечника, інфаркт міокарда.

Статистична обробка отриманих результатів проводилась з використанням програми SPSS версії 26.0.0.0 (IBM). З метою перевірки статистичних гіпотез при порівнянні незалежних вибірок застосовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса та медіанний тест. Попарне порівняння незалежних вибірок проводилось за допомогою U-критерію Манна-Уітні. Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймався $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Показник мікроциркуляції (ПМ) у перший день захворювання у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП склав 3,9; 3,8 та 6,8 перфузійних одиниць (пф.од.) (табл.1) відповідно.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика показника мікорциркуляції у пацієнтів з гострим панкреатитом у перший день захворювання залежно від тяжкості захворювання.

Показник	Клінічна група (форма ГП)		
	Легкий ГП (n=12)	Середньотяжкий ГП (n=12)	Тяжкий ГП (n=7)
ПМ, пф.од.	3,9 (1,9-6,8)	3,8 (2,0-6,8)	6,8 (4,5-8,2)
σ, пф.од.	0,52 (0,3-0,9)	0,54 (0,47-0,7)	0,69 (0,67-0,7)
Kv, %	17,3 (6,7-49,6)	20,0 (16,9-23,1)	11,7 (8,6-14,9)

При попарному аналізі ПМ між групою пацієнтів з легким та середньотяжким ГП статистично достовірної різниці не було, при цьому виявлена статистично значуща відмінність ПМ між групами легкий-тяжкий ГП та середньотяжкий-тяжкий ГП ($p<0,05$) (рис.1).

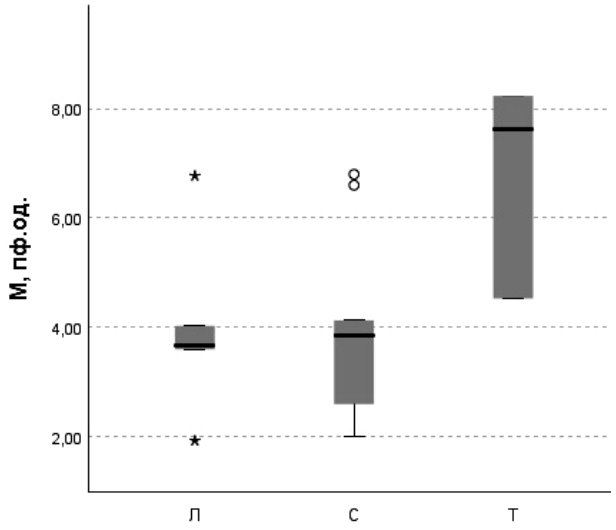


Рисунок 1. Медіанний тест Краскела-Уолліса для ПМ у пацієнтів з легким (Л), середньотяжким (С) та тяжким (Т) ГП.

Показник модуляції кровотоку (σ) відображає середнє коливання перфузії щодо середнього арифметичного потоку крові ПМ. Він характеризує тимчасову мінливість перфузії, що відображає середню модуляцію кровотоку у всіх частотних діапазонах. Підвищення значення σ свідчить про поглиблення модуляції мікрокровотоку. Зниження цього показника свідчить про пригнічення активних вазомоторних механізмів модуляції тканинного кровотоку або переважання в регуляції тонічних симпатичних впливів.

У нашому дослідженні також була виявлена статистично значуща різниця показника σ між групами легкий-тяжкий ГП та середньотяжкий-тяжкий ГП ($p<0,05$) (рис.2). Цей показник статистично достовірно не відрізнявся між пацієнтами з легким та середньотяжким перебігом ГП. У Табл.1 наведені середні значення показника σ у пацієнтів з різними варіантами перебігу ГП у перший день захворювання. Результат свідчить про посилену вазомоторну активність у пацієнтів з тяжким ГП.

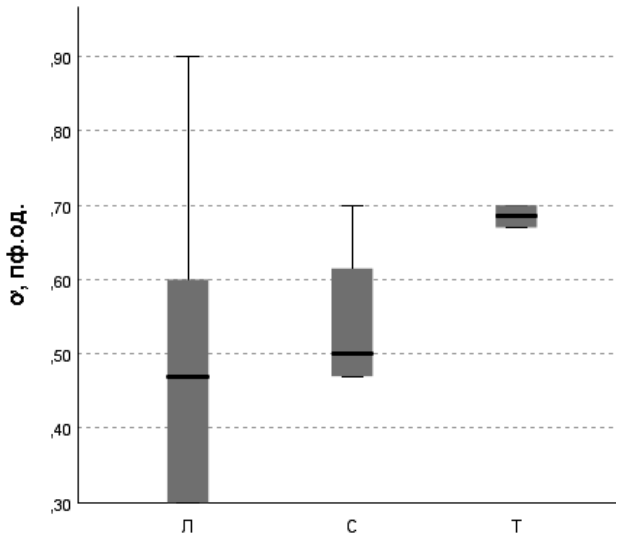


Рисунок 2. Медіанний тест Краскела-Уолліса для σ у пацієнтів з легким (Л), середньотяжким (С) та тяжким (Т) ГП.

Коефіцієнт варіації (Kv) визначає відношення між перфузією та величиною її модуляції. У нашому дослідженні даний показник у середньому склав 17,3%; 20,0% та 11,7% у пацієнтів з легким, середньотяжким та тяжким ГП відповідно (табл.1). Статистично значуща різниця виявлена між групами легкий-середньотяжкий ГП та середньотяжкий-тяжкий ГП ($p<0,05$) (рис.3), що вказує на значнішу варіабельність МЦ у пацієнтів із середньотяжким ГП.

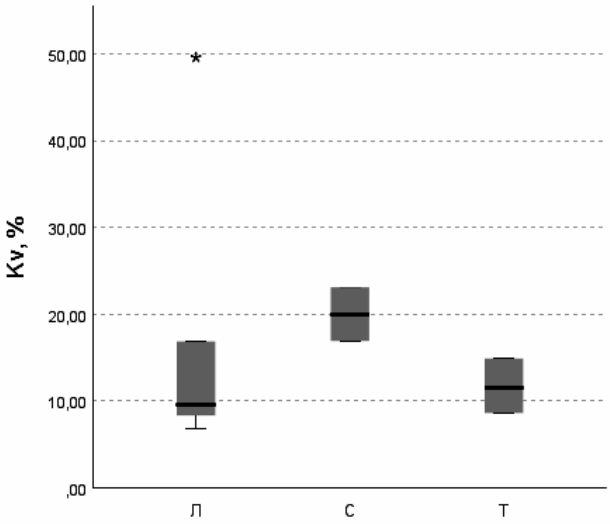


Рисунок 3. Медіанний тест Краскала-Уолліса для Kv у пацієнтів з легким (Л), середньотяжким (С) та тяжким (Т) ГП.

Обговорення отриманих результатів

Так чи інакше, всі технології діагностики, лікування та режим їх застосування, і, відповідно, ефективність терапевтичного напряму залежать від клінічно орієнтованої системи стратифікації захворювання. Не інакше як «історичною» можна назвати класифікацію ГП «Атланта 1992», саме ця консенсусна стратифікаційна система свого часу відіграла глобальну роль в реалізації програм діагностики і лікування ГП на засадах Evidence-based medicine [6]. Переглянута у 2012 «Атланта» [7], при всій її «прогресивності», залишає складну і не вирішену діагностичну дилему диференційної діагностики ГП середньотяжкої і тяжкої форм і розтягує її на 48 годин [17]. Таким чином, пацієнти із вірогідною летальністю, приближеною до летальності при легкому ГП [8] отримують ідентичну терапію, як і пацієнти із вірогідною летальністю 60%. Стає очевидним, що перспективним напрямком наукового пошуку з метою покращеня лікування ГП в цілому і його тяжких форм зокрема – є розробка технології ранньої сепарації зазначених клінічних груп.

Отримані нами дані свідчать про можливість ранньої (в першу добу захворювання) верифікації груп пацієнтів із середньотяжким і тяжким ГП на основі визначення параметрів МЦ. Відповідно, подальше накопичення наукових даних та збільшення масиву дослідження створить передумови реальної перспективи створення нової системи стратифікації та прогнозу перебігу ГП.

Гемодинамічний шок є одним із основних факторів несприятливого перебігу ГП. Порушення макрогемодинамічних показників (серцевий викид, середній артеріальний тиск) зазвичай піддаються корекції за допомогою інфузійної терапії, проте стійка мікроцирку-

ляторна дисфункція може завдати шкоди органам, уразливим до порушень перфузії, таким як печінка, легені та нирки, і може бути ключовим елементом у розвитку синдрому поліорганної дисфункції, асоційованої з ГП.

Наявні в наукових джерелах інформації дані про характер змін МЦ при ЛДФ носять спорадичний, несистемний, а інколи і сумнівний щодо їх достовірності характер. Більшість досліджень, нажаль, не диференціює дифеніції «доба захворювання» і «доба госпіталізації», тому представлені дані ЛДФ не узгоджені за термінами захворювання. В дослідженні Троїцької та ін. [15] вказано на супресію мікроциркуляторних показників при ГП, яка є прямо пропорційною до тяжкості захворювання, що категорично суперечить отриманим нами даним. Якщо «феномен супресії» МЦ в перші дні захворювання ще якось і можна пояснити при фульмінантному ГП, що супроводжується «панкретогенним шоком» (частота таких форм панкреатиту не перевищує 5%) [16], то при інших формах ГП цей «феномен» не узгоджується із патогенезом ГП. В той же час гіперергічна реакція МЦ при тяжких формах ГП, що виявлена нами, логічно пояснюється синдромом системної запальної відповіді, який є складовою патогенезу подібних форм ГП.

МЦ відіграє важливу роль як у обмінних процесах окремих тканин, так і у гомеостазі макроорганізму в цілому. Функція МЦ реалізується за рахунок таких послідовних процесів, як wash-in (доставка субстратів для енергетичного та пластичного метаболізму); власне обмін; wash-out (виведення продуктів метаболізму) [13]. Задача МЦ полягає у максимізації розподілу поживних речовин і кисню, торкаючись майже кожної живої клітини, при цьому мінімізуючи займану площу, щоб залишити місце для мережі паренхіматозних клітин, структурної тканини, нервів, запальних та інших типів клітин, які безпосередньо впливають на функціонування органу [14].

Подальше вивчення характеристик МЦ та аналіз його вейвлету залежно від термінів і тяжкості захворювання дозволять не лише створити нові, науковообгрунтовані системи стратифікації і прогнозування перебігу ГП, але і поглибити знання щодо патогенезу та танатогенезу ГП. Це, в свою чергу, дозволить вчасно коригувати лікувальну тактику.

Проведений об'єм досліджень на даний час дозволяє дійти наступних **висновків**:

1. ЛДФ при ГП є інформативним методом діагностики стану МЦ як універсальної ланки всіх патофізіологічних реакцій організму.
2. Зміни в МЦ при ГП залежать від тяжкості ГП та термінів захворювання.
3. Виявлені нами феномени МЦ в першу добу захворювання дозволяють говорити про можливість ранньої клінічної сепарації середньотяжкої і тяжкої форми ГП із так званої групи «деструктивних форм».

Література

1. Pendharkar SA, Salt K, Plank LD, Windsor JA et al. Quality of life after acute pancreatitis a systematic review and meta-analysis. Pancreas. 2014 Nov;43(8):1194-200.
2. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Mar;16(3):175-184.
3. Fomina PD, Bereznitskiy YS. Nevidkladna khirurgia organiv cherevnoyi porozhnyny [Emergency surgery of the organs of abdominal cavity]. Kyiv; 2018. 354 p. (Ukrainian).
4. Li Y, Zhang J, Zou J. Evaluation of four scoring systems in prognostication of acute pancreatitis for elderly patients. BMC Gastroenterol. 2020 Jun 1;20(1):165.
5. García-Rayado G, Varela-Moreiras G, Lanas Á, Ferrández Á, et al. Dietary Fat Patterns and Outcomes in Acute Pancreatitis in Spain. Front Med. 2020;7:126.
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou N V., Bernard GR, et al. Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. Critical Care Medicine. 1995 Oct;23(10):1638-52.
7. Dynnyk OB, Marunchyn NA, Mostovy SY. Endothelial dysfunction in clinical practice: the role of laser Doppler flowmetry (literature review). Int J Endocrinol. 2019;15(4):358-62.
8. Holowatz LA. Human cutaneous microvascular ageing: Potential insights into underlying physiological mechanisms of endothelial function and dysfunction. J Physiol. 2008 Jul 15;586(14):3301.
9. Kvandal P, Stefanovska A, Veber M, Kvermmo HD et al. Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: Importance of nitric oxide and prostaglandines. Microvasc Res. 2003 May;65(3):160-71.
10. Bradley EL. A Clinically Based Classification System for Acute Pancreatitis: Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 Through 13, 1992. Arch Surg. 1993 May;128(5):586-90.
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG et al. Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. 2013 Jan;62(1):102-11.
12. Ignatavicius P, Gulla A, Cernauskis K, Barauskas G et al. How severe is moderately severe acute pancreatitis? Clinical validation of revised 2012 Atlanta Classification. World J Gastroenterol. 2017 Nov 21;23(43):7785-7790.
13. 13. Dynnyk OB. Microcirculation as a goal of correction in macroangiopathy (atherogenesis). Infus Chemother. 2020;(3.2):80-81.
14. 14. Gutterman DD, Chabowski DS, Kadlec AO, Durand MJ et al. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and beyond. Circulation Research. 2016 Jan 8;118(1):157-72.
15. Троицкая НИ. Изменения микроциркуляции при различных формах острого панкреатита. Врач-аспирант [Internet]. 2013;4.3(59):473–7.
16. Korymasov EA, Khoroshilov MY. "Fulminant" acute pancreatitis: Diagnosis, prognosis, treatment. Ann HPB Surg. 2009 Oct;88(10):563-7.
17. Kasian YY, Cherkun OYu,Sytnyk DA, Sheiko VD. Perspektyvy vyvchennya tyreoyidnoho profilyu u patsiyentiv z organnymy dysfunktsiyamy pry hostromu pankreatyti [Perspektives of study of tieroid profile in patients with organ ysdunetions in acute pancreatitis].Visnyk problem biologii i medycyny 2019;1481(1):43-47. (Ukrainian).

Матеріал надійшов до редакції 08.11.2021.

© Орлова О.В., Животовська Л.В., Бойко Д.І., Боднар Л.А.

УДК 616.899-083-051-056.2

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.04

ПОКАЗНИКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОСІБ, ЩО ДОГЛЯДАЮТЬ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З ДЕМЕНЦІЄЮ

Орлова О.В., Животовська Л.В., Бойко Д.І., Боднар Л.А.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава,

Стаття є фрагментом науково-дослідної теми «Клініко-психопатологічні та параклінічні дослідження і оптимізація лікувально-реабілітаційних заходів при основних формах психічної патології та коморбідних розладах» (№ державної реєстрації 0121U108235).

Dementia is associated with decreased memory, impaired thinking, behavior and ability to perform daily functions. This condition mainly affects the elderly and is one of the main causes of disability. Dementia affects not only patients, their families and caregivers, but society as a whole. The number of people with dementia is on the rise worldwide, and prognosis generally indicates a significant increase in overall prevalence associated with population aging. A large number of patients with dementia are at home, where their family members perform the function of caring for them. With the progression of the disease, patients lose the ability to care for themselves on their own, so the question of outside care arises for their relatives. The aim of this study is to analyze the quality of life indicators in persons performing the function of caring for patients with dementia. It has been found that almost 80% of patients with dementia are cared for by their relatives. Caregivers are at risk of depression, anxiety and psychological stress. In this study, the authors identified factors influencing the mental health of caregivers, among which the degree of dementia and the patient's ability to perform daily activities were significant. In caregivers with a low level of mental tension, manifestations of social maladaptation were less common. Depending on the level of psychological stress, individuals with a high level of tension had lower indicators of quality of life on the scales "physical functioning" (p=0.003), "role functioning due to physical condition" (p<0.001), "social functioning" (p=0.04), "role functioning due to emotional state" (p=0.003), "mental health" (p=0,004). For this category of people, it is recommended to use counseling, psycho-educational activities aimed at understanding the improvement of quality of life.

Key words: caregivers of patients with dementia, quality of life, level of psychological stress.

Деменція супроводжується зниженням пам'яті, порушенням мислення, поведінки та здатності виконувати щоденні функції, що вражає здебільшого осіб літнього віку і є однією з основних причин інвалідності. Це робить глибокий вплив не тільки на пацієнтів, їхні родини та осіб, які здійснюють догляд, а й на суспільство в цілому У всьому світі зростає кількість людей з деменцією і прогнози, як правило, свідчать про значне збільшення загальної поширеності, пов'язаної із старінням населення. Велика кількість пацієнтів з деменцією перебувають вдома, де функцію догляду за ними виконують рідні. При прогресуванні захворювання пацієнти втрачають можливість доглядати за собою самостійно, а тому перед рідними постає питання стороннього догляду. Метою роботи було провести аналіз показників якості життя осіб, що виконують функцію догляду за пацієнтами з деменцією. Встановлено, що майже за 80% хворих на деменцію доглядають їхні родичі. Особи, які доглядають за пацієнтами, мають ризик депресії, тривоги та психологічного навантаження. В ході дослідження виявлено фактори, що впливають на психічне здоров'я доглядачів, серед яких вагомими були ступінь деменції та здатність пацієнта до повсякденної активності. У доглядачів із низьким рівнем показника психічної напруженості рідше відмічалися прояви соціальної дезадаптації. В залежності від рівня психологічного стресу, у осіб з високим рівнем психічної напруженості були нижчі показники якості життя за шкалами «фізичне функціонування» (p=0,003), «рольове функціонування обумовлене фізичним станом» (p<0,001), «соціальне функціонування» (p=0,04), «рольове функціонування обумовлене емоційним станом» (p=0,003), «психічне здоров`я» (p=0,004). Для даної категорії людей рекомендовано використовувати консультативну допомогу, психоосвітні заходи спрямовані на усвідомлення покращення якості життя.

Ключові слова: особи, що доглядають за пацієнтами із деменцією, якість життя, рівень психологічного стресу.

Деменція - синдром, який супроводжується зниженням пам'яті, порушенням мислення, поведінки та здатності виконувати щоденні функції, що вражає здебільшого осіб літнього віку і є однією з основних причин інвалідності. Це робить глибокий вплив не тільки на пацієнтів, їхні родини та осіб, які здійснюють догляд, а й на суспільство в цілому [1]. Найбільш частою формою деменції є хвороба Альцгеймера (60-80%), рідше відмічається судинна (10-25%), з тільцями Леві (7-25%), змішані та інші не перевищують 10% [2]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 2015 року кількість осіб, які страждають на деменцію, оцінювалася у 47,5 мільйонів осіб, до 2030 року передбачалося збільшення числа таких пацієнтів майже вдвічі (до 82 млн.), а до 2050 року – до 152 мільйонів [3].

У зв'язку зі старінням населення, яке продовжує зростати та кількості людей, які живуть з хронічними захворюваннями, медична допомога все частіше переходить від лікарні до громади та сім'ї [4]. Велика кількість пацієнтів з деменцією перебувають вдома, де функцію догляду за ними виконують рідні. Через погану поінформованість та відсутність стратегії раннього виявлення когніти-

**Цитування при атестації кадрів: Орлова О.В., Животовська Л.В., Бойко Д.І., Боднар Л.А. Показники якості життя осіб, що доглядають за пацієнтами з деменцією // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 16-19.*

вних розладів у осіб похилого віку такі пацієнти не отримують лікування на ранніх етапах захворювання [5]. При прогресуванні захворювання вони втрачають можливість доглядати за собою самостійно, а тому перед рідними постає питання стороннього догляду [6].

Члени сім'ї є ключовими для надання довготривалої допомоги пацієнтам, що значно збільшує ризик фізичного та емоційного навантаження [7]. Щоденна опіка вимагає максимального залучення особистісних адаптаційних процесів доглядачів і активізації психосоціального ресурсу в цілому, адже від допомоги доглядачів залежить ефективність лікування і якість життя хворих з деменцією [8, 9].

Метою роботи було провести аналіз показників якості життя осіб, що виконують функцію догляду за пацієнтами з деменцією.

Матеріали та методи дослідження

Із дотриманням принципів біоетики та медичної деонтології та за умови інформованої згоди обстежено 104 пацієнтів з деменцією та їх 104 доглядачі. Критеріями включення до участі в дослідженні осіб, що виконують функцію догляду були: інформована згода на проведення анкетування, клініко-психопатологічного та психодіагностичного обстеження, вік 25 років і старше, догляд за одним пацієнтом, у якого було діагностовано деменцію.

Дослідження проводилося з використанням психометричних шкал: опитувальника PSM-25 (в адаптації Н.Є. Водоп'янової, 2009) для оцінки показника психічної напруженості, шкали самооцінки соціальної адаптації – SASS (Social Adaptation Self–evaluation Scale, 1997), анкети оцінки якості життя SF-36. Для пацієнтів з деменцією використовувалася коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini–Mental State Examination, MMSE, 1975) для встановлення ступеню тяжкості деменції та шкала оцінки повсякденної активності (Weintraub et al., 2009).

Результати та їх обговорення

Доглядачі були розподілені на 3 групи в залежності від рівня психологічного стресу, який визначали за опитувальником PSM–25. В першу групу (Гр. I) було включено 33 (31,7%) особи з низьким рівнем (до 100 балів) показника психічної напруженості (ППН), в другу групу (Гр. II) – 38 (36,5%) з середнім рівнем ППН (100–154 балів), в третю групу (Гр. III) – 33 (31,7%) з високим рівнем ППН (більше 155 балів). Всі обстежені були репрезентативні за віком та статтю. В результаті опитування осіб, що доглядають за пацієнтами з деменцією, було виокремлено провідні скарги: дратівливість, відчуття відчаю і скорботи, почуття провини, самотності, виснаженості, втоми, відсутність часу для себе та інших членів родини. Ознаки психологічної напруженості вони описували у вигляді нездатності зосередитися, зниження уваги, труднощі у виконанні розумових операцій, зниження швидкості розумової переробки інформації.

Згідно короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) легкий ступінь деменції мали 28 (26,9%) пацієнтів, середній – 41 (39,4%), тяжкий – 35 (33,7%). Особи Гр. I доглядали за пацієнтами з деменцією, серед яких 14 (42,4%) мали легкий ступінь, 16 (48,5%) - середній, 3 (9,1%) - тяжкий; в Гр. II - 10 (26,3%), 15 (39,5%), 13 (32,4%), в Гр. III – 4 (12,1%), 10 (30,3%) та 19 (57,6%) відповідно. Легкий ступінь прогресування хвороби доглядачі описували як: «здатні обслуговувати себе самі, їм доступні звичні види побутової діяльності, такі як приготування їжі, прибирання, особиста гігієна», помірний – «виникають труднощі з користуванням побутовою технікою, телефоном, людина забуває закривати двері, вимикати електрику і газ», важкий – «потребує цілодобового нагляду». При статистичному аналізі виявлено, що в Гр. I рідше відмічався тяжкий ступінь деменції на відміну від осіб з Гр. II ($\chi2$ =3,841, p=0,012) та Гр. III ($\chi2$ =17,455, p<0,001).

Опитування за шкалою оцінки повсякденної активності показало, що серед всіх обстежених 50 (48,1%) пацієнтів були здатні до виконання щоденних справ (до 8 балів), у 54 - (51,9%) виникали труднощі при повсякденній активності (9-30 балів). Встановлено, що в Гр. I нормально справляються із повсякденними справами 32 (97,0%) пацієнта з деменцією із середнім балом 6,88±0,14, в Гр. II – 21 (55,3%) з середнім балом 7,29±0,14, а в Гр. III - 1 (3,0%) з результатом 8,0 балів. Труднощі при виконанні щоденних справ відмічалися у 1 (3,0%) пацієнта Гр. I з результатом 11 балів, у 17 (44,7%) – Гр. II з середнім балом 12,06±0,56 та у 32 (97,0%) - Гр. III з середнім балом 12,59±0,49. На рис. 1 продемонстровано результати, отримані за шкалою оцінки повсякденної активності.

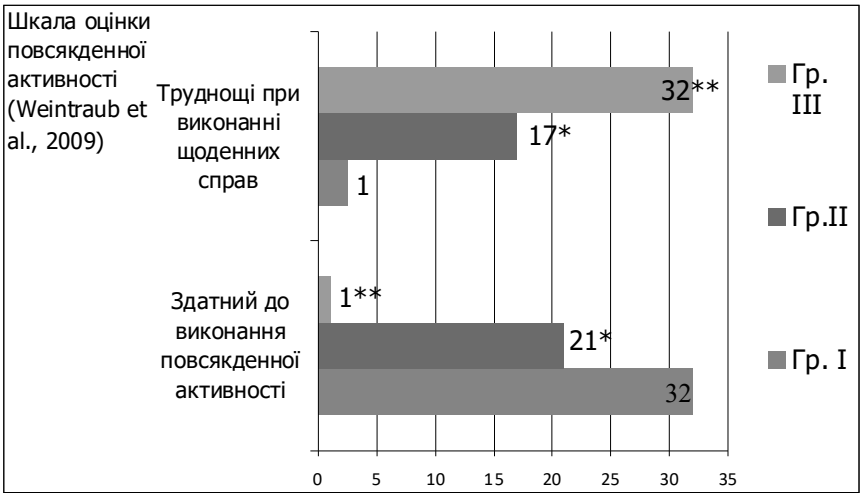


Рисунок 1. Оцінка повсякденної активності пацієнтів з деменцією в залежності від показника психічної напруженості доглядачів

*Примітка: * - різниця є достовірною в порівнянні з Гр. I, p<0,001;*
*** - різниця є достовірною в порівнянні з Гр. I, p<0,001*

Спостерігалася значуща тенденція до зменшення частоти виникнення труднощів при повсякденній активності у пацієнтів з деменцією у Гр. І на відміну від осіб Гр. ІІ ($\chi2$ =16,223, p<0,001) та Гр. ІІІ ($\chi2$ =58,242, p<0,001).

За результатами шкали SASS констатовано що у 33 (31,7%) доглядачів відмічалась соціальна дезадаптація, у 29 (27,9%) – ускладнена адаптація, у 29 (27,9%) – достатній рівень адаптації та у 13 (12,5%) – дуже добрий рівень адаптації. Результати оцінки соціальної адаптації за шкалою SASS продемонстровано в таблиці 1. За такої умови в Гр. І 1 (3%) особа мала соціальну дезадаптацію, 1 (3%) – утруднену, 19 (57,6%) – достатній рівень, 10 (30,3%) – високий рівень соціальної адаптації. В Гр. ІІ 7 (18,4%) осіб мали дезадаптацію, 18 (47,4%) – утруднену адаптацію, 10 (26,3%) – достатній рівень, 3 (7,9%) – високий рівень. В Гр. ІІІ дезадаптація була у 25 (75,8%) доглядачів, утруднена адаптація – у 8 (24,2%).

Таблиця 1.

Оцінка соціальної адаптації в залежності від показника психологічної напруженості.

Рівень соціальної адаптації	Група І	Група ІІ	Група ІІІ
Соціальна дезадаптація	1 (3%)	7 (18,4%)*	25 (75,8%)**
Утруднена адаптація	1 (3%)*	18 (47,4%)**	8 (24,2%)
Достатній рівень адаптації	19 (57,6%)	10 (26,3%)	0
Високий рівень адаптації	10 (30,3%)	3 (7,9%)	0

*Примітка * різниця достовірна порівняно з Гр. І, p<0,01;*
*** різниця достовірна порівняно з Гр. І, p<0,001*

При статистичному аналізі виявлено збільшення частоти проявів соціальної дезадаптації в Гр. ІІІ порівняно із Гр. ІІ ($\chi2$=23,453, p<0,001) та Гр. І ($\chi2$=36,554, p<0,001). Утруднена адаптація частіше спостерігалася в Гр. ІІ у порівнянні із Гр. І ($\chi2$=12,424, p<0,001), та в Гр. ІІІ у порівнянні із Гр. ІІ ($\chi2$=4,070, p<0,044). Прояви дезадаптації проявлялися зміною поведінки доглядачів у соціальній сфері, її невідповідністю своїм соціальним функціям, психоемоційними порушеннями у вигляді негативно забарвлених переживань, іноді відмічалися клінічно виражені психопатологічні синдроми.

При оцінці якості життя за опитувальником SF–36 враховувалося зниження функціонування (менше 37 балів), що показано в таблиці 2. Виявлено, що в осіб Гр. І у порівнянні з Гр. ІІ відмічалося зменшення частоти порушень фізичного функціонування ($\chi2$=4,671, p=0,003), соціального функціонування ($\chi2$=4,24, p=0,04), психічного здоров'я ($\chi2$=7,889, p=0,05). В Гр. ІІ порівняно з Гр. ІІІ констатовано збільшення частоти порушень фізичного функціонування ($\chi2$=6,424, p=0,012), життєвої активності ($\chi2$=13,255, p<0,001), соціального функціонування ($\chi2$=5,073, p=0,025), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом ($\chi2$=9,031, p=0,003), психічного здоров'я ($\chi2$=8,615, p=0,004).

Таблиця 2

Показник психічної напруженості / Шкала оцінки якості життя SF–36	Гр. І n (%)	Гр. ІІ n (%)	Гр. ІІІ n (%)
Фізичне функціонування	0(0%)	5(13,2%)*	13(39,4%)**
Рольове функціонування обумовлене фізичним станом	0(0%)	4(10,5%)	9(27,3%)*
Інтенсивність болю	0(0%)	1(2,6%)	7(21,2%)*
Життєва активність	4(12,1%)	8(21,1%)	21(63,6%)*
Соціальне функціонування	5(15,2%)	14(36,8%)*	21(63,6%)**
Рольове функціонування обумовлене емоційним станом	10(30,3%)	18(47,4%)	27(81,8%)*
Психічне здоров`я	9(27,3%)	23(60,5%)*	30(90,9%)**

*Примітка: * різниця достовірна порівняно з Гр. І, p<0,01;*
*** різниця достовірна порівняно з Гр. І, p<0,001*

При аналізі середніх показників за шкалами оцінки якості життя констатовано, що в Гр. І показник «фізичне функціонування» становив 52,91±1,55 балів, «рольове функціонування обумовлене фізичним станом» – 52,85±1,56, «інтенсивність болю» – 52,97±1,53, «загальний стан здоров`я» – 53,48±1,54, «життєва активність» – 50,76±1,91, «соціальне функціонування» – 49,7±2,0, «рольове функціонування обумовлене емоційним станом» – 47,73±2,24, «психічне здоров`я» – 48,33±2,18.

В Гр. ІІ за шкалою «фізичне функціонування» середній бал був 45,53±1,49 балів, «рольове функціонування обумовлене фізичним станом» – 45,84±1,45, «інтенсивність болю» – 47,66±1,19, «загальний стан здоров`я» – 48,0±1,08, «життєва активність» – 43,63±1,41, «соціальне функціонування» – 40,61±1,42, «рольове функціонування обумовлене емоційним станом» – 38,63±1,48, «психічне здоров`я» – 36,53±1,4.

В Гр. ІІІ показник «фізичне функціонування» становив 41,3±1,79 балів, показник «рольове функціонування обумовлене фізичним станом» – 43,12±1,69, «інтенсивність болю» – 43,55±1,64, «загальний стан здоров`я» – 47,73±0,97, «життєва активність» – 38,3±1,82, «соціальне функціонування» – 37,94±1,72, «рольове функціонування обумовлене емоційним станом» – 35,3±1,55, «психічне здоров`я» – 32,88±1,03, що зображено на рисунку 2.

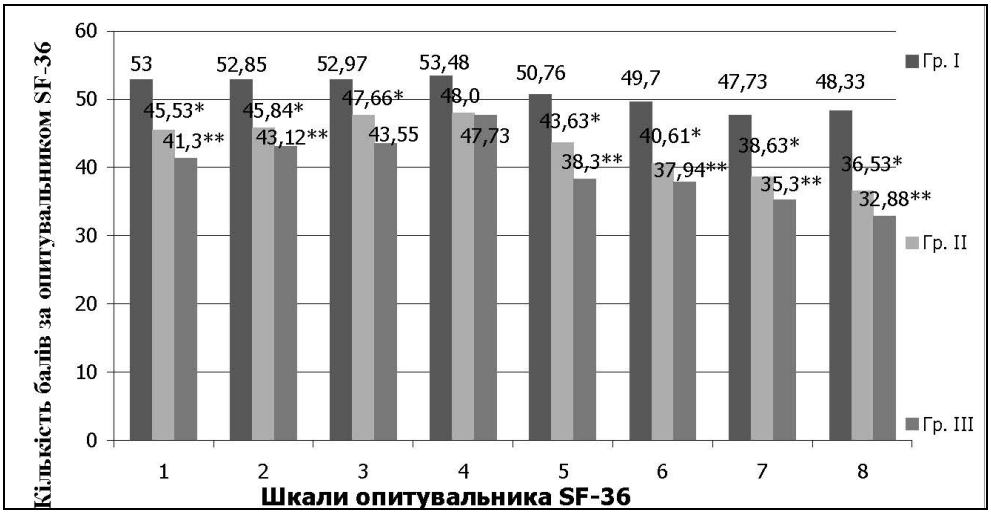


Рисунок 2. Характеристика досліджуваних за даними оцінки якості життя:
1 – фізичне функціонування, 2 – рольове функціонування обумовлене фізичним станом,
3 – інтенсивність болю, 4 – загальний стан здоров`я,
5 – життєва активність, 6 – соціальне функціонування,
7 – рольове функціонування обумовлене емоційним станом, 8 – психічне здоров`я.

Середній бал за шкалами «фізичне функціонування», «рольове функціонування обумовлене фізичним станом», «рольове функціонування обумовлене емоційним станом» та «соціальне функціонування» в Гр. I був вище у порівнянні з Гр. II ($p<0,001$) та Гр. III ($p<0,001$). Статистично значуща різниця за показниками «інтенсивність болю» та «життєва активність» спостерігалася в Гр. I порівняно з Гр. II ($p<0,001$). За шкалою «психічне здоров`я» показники були вище в Гр. I порівняно з Гр. II ($p<0,001$) і Гр. III ($p<0,001$) та в Гр. II порівняно з Гр. III ($p=0,03$).

Таким чином, в ході дослідження виявлено фактори, що впливають на психічне здоров'я доглядачів, серед яких вагомими були ступінь деменції та здатність пацієнта до повсякденної активності. Встановлено, що у доглядачів із низьким рівнем показника психічної напруженості рідше відмічалися прояви соціальної дезадаптації ($p<0,001$). Констатовано, що в залежності від рівня психологічного стресу, у осіб з високим рівнем психічної напруженості були нижчі показники якості життя за шкалами «фізичне функціонування» ($p=0,003$), «рольове функціонування обумовлене фізичним станом» ($p<0,001$), «соціальне функціонування» ($p=0,04$), «рольове функціонування обумовлене емоційним станом» ($p=0,003$), «психічне здоров`я» ($p=0,004$). Отримані дані свідчать про необхідність використання психоосвітніх заходів для доглядачів щодо їх власного здоров'я, визнання їх ключової ролі та пов'язаних з доглядом проблем, а також емоційну підтримку в ході консультування з питань їх установок і очікувань.

Література

1. Dementia: a public health priority. World Health Organization. 2012.112 s.
2. Smolij G. Nastanovy` shhodo vedennya paciyentiv iz demenciyeyu. 2019(1): 22-26
3. Collaborators GBDD. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019;18:88–106.
4. Myshakivska OM. Svitova praktyka nadannia dopomohy khvorym na dementsiiu, paliatyvna dopomoha. Arkhiv psykhiatrii. 2013;19(4):42-43.
5. Isakov R.I. Analiz stavlennya do dostupnosti cinnostej riznih sfer zhyttiediialnosti u zhinok, hvorih na depresivni rozlad riznogo genezu, v zalezhnosti vid virazhenosti psykhosotsialnoi dezadaptacii. Actual`nye problem transportnoj medytsyny. 2020; 1 (59): 36-44.
6. Mudrenko IH. Suchasni pohliady na sotsialno psykholohic hni, kliniko-psykhopatolohichni zakonomirnosti suitsydogenezu pry dementsiiakh ta metody sotsialnoi dopomohy. Psykhiatriia, nevrolohiia ta medychna psykholohiia. 2017;4(8): 33-39.
7. Korolyuk O. Profilaktika ta vedennya demenciї: zvit Komisiї Lancet (2020). Medichna gazeta «Zdorov'ya Ukraïni 21 storichchya». 2021;(1):496.
8. Gerasimenko L.O. psihosocial'na dezadaptaciya osib, yaki doglyadayut' pacientiv iz hvoroboyu Al'cgejmera. Medichna psihologiya, 2017; (1): 9-12.
9. Souza A. L. R., Guimaraes R. A., Vilela D., Factors associated with the burden of family caregivers of patients with mental disorders: a crosssectional study. BMC Psychiatry. 2017; 17(1). P. 353. DOI : 10.1186/s12888-017-1501-1.

Матеріал надійшов до редакції 01.11.2021.

© Шиманська Я.В.

УДК 618.2/5-06:[618.177-089.888.11+618.396-037]

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.05

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА РОЗРОДЖЕННЯ ЖІНОК З ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНИМ ЗАПЛІДНЕННЯМ З ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ ПО ВИНИКНЕННЮ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ

Шиманська Я.В.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава,

Стаття є фрагментом НДР кафедри акушерства і гінекології №2 ЗВО Полтавського державного медичного університету «Роль хронічного інфікування матки та нижніх відділів статевих шляхів у формуванні акушерської та гінекологічної патології» (№ держреєстрації 0117U005276, термін виконання 2017-2022 роки).

The article is a part of the research project at the Department of Obstetrics and Gynecology No.2 of Higher Education Institution Poltava State Medical University "The role of chronic infection of the uterus and lower genital tract in the formation of obstetric and gynecological pathology" (state registration No. 0117U005276, implementation period 2017-2022).

In modern reproductive medicine, infertility in marriage is considered a problem of particular importance. That is why modern assisted reproductive technologies are chosen as a method of treatment for many married couples, and their increased application necessitates intensive monitoring of the course of pregnancy and delivery. Pregnant women after in vitro fertilization programs are at high risk of miscarriage and preterm birth. The aim of the research was to study the features of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in women after in vitro fertilization, which are classified as high risk for preterm birth. Women were included in the study at 18-20 weeks 6 days of pregnancy. We examined 85 women who became pregnant after in vitro fertilization (study group A: 37 pregnant women who refused preventive treatment and received medications in accordance with regulations; study group B: 48 pregnant women who have received the proposed treatment since their inclusion in the study. The control group included 20 apparently healthy pregnant women with its natural pregnancy onset. In pregnant women of study group A, pregnancies ended in premature birth by 1.7 times more often, and most of them occurred before 34 weeks; during pregnancy, there was a greater risk of preterm birth, which required enhanced correction in addition to conservative measures: suturing the cervix and the use of obstetric unloading pessary; the frequency of delivery by cesarean section prevailed by 1.3 times. Moreover, only in this group, pathological bleeding was observed, surgery was performed and perinatal mortality was recorded. Pregnant women who agreed to preventive treatment developed fewer preterm births after 34 weeks. Complications of pregnancy and childbirth were much less common in these women. Surgical intervention in childbirth and the frequency of delivery by cesarean section were also much less common.

Key words: in vitro fertilization, the threat of premature birth, treatment, perinatal consequences.

У сучасній репродуктивній медицині неплідддя у шлюбі розглядається як проблема, що має особливе значення. Саме тому методом лікування багатьох подружніх пар обираються сучасні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), ефективність яких в успішному досягненні вагітності доведена. Збільшення в популяції кількості індукованих вагітностей зумовлює необхідність посиленого спостереження за їх перебігом і закінченням. Вагітні після програм екстакорпорального запліднення становлять групу високого ризику з невиношування вагітності та передчасних пологів. Мета дослідження - вивчити особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок після екстракорпорального запліднення, що віднесені до групи високого ризику по виникненню передчасних пологів. Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів, частоти акушерської патології проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 85 жінок, вагітність у яких настала після екстракорпорального запліднення (дослідна підгрупа А (ДГ-А) 37 вагітних, які відмовились від превентивного лікування загрози передчасних пологів і отримували лікарські засоби відповідно нормативним настановам; ДГ-В підгрупа – склала 48 вагітних, які отримували з моменту включення в дослідження запропоноване нами лікування. В якості контролю обстежені 20 практично здорових вагітних із природнім її настанням. Залучення в дослідження жінок проводилось в 18-20+6 тижнів вагітності на етапі проведення другого біохімічного скринінгу. У вагітних ДГ-А підгрупи, в 1,7 рази частіше вагітність закінчувалась передчасними пологами, причому основна їх частина відбулась до 34 тижнів; під час вагітності частіше виникала загроза передчасних пологів, що потребувало окрім консервативних заходів і підсиленої корекції: накладання шва на шийку матки та застосування акушерського розвантажувального песарію; в 1,3 частіше переважала частота розродження шляхом операції кесарів розтин. Причому лише в цій групі виникла патологічна кровотеча, виконувалось оперативне втручання в пологах та зафіксована перинатальна смертність. У вагітних, які погодились на проведення превентивного лікування передчасні пологи розвивались в меншій кількості та наставали у термін після 34 тижнів. Значно рідше у цих жінок виникали ускладнення вагітності, та пологів. Оперативне втручання в пологах та частота розродження шляхом операції кесарів розтин також зустрічались значно рідше.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, загроза передчасних пологів, лікування, перинатальні наслідки.

**Цитування при атестації кадрів: Шиманська Я.В., Особливості перебігу вагітності та розродження жінок з екстракорпоральним заплідненням з групи високого ризику по виникненню передчасних пологів // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 20-23.*

Вступ

У сучасній репродуктивній медицині неплідді у шлюбі розглядається як проблема, що має особливе значення. Про її актуальність переконливо свідчить демографічна ситуація останніх років в Україні: зменшується народжуваність, збільшується кількість жінок з непліддям, зростає число випадків штучних та самовільних абортів, передчасних пологів. Показник сімейного неплідді в Україні коливається в межах 15–20 % [1,2]. Вже з 27-річного віку у жінок розпочинається стрімке зменшення кількості овоцитів у яєчниках, а пік цього падіння припадає на 35-37 років [3]. Саме тому методом лікування багатьох подружніх пар обираються сучасні допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), ефективність яких в успішному досягненні вагітності доведена [4]. У структурі жінок, які звертаються щорічно з питань лікування безпліддя в клініки ДРТ, значну частку займають жінки старшого репродуктивного віку. Однак не завжди лікувальні програми ДРТ є успішними. Ефективність їх в Україні складає у середньому 33,5% на цикл [5,6].

Збільшення в популяції кількості індукованих вагітностей зумовлює необхідність посиленого спостереження за їх перебігом і закінченням. За даними Всесвітнього звіту з методів допоміжної репродукції [7] лише 70–80 % клінічних вагітностей після екстракорпорального запліднення з переносом ембріона (ЕКЗ+ПЕ) закінчуються живонародженням, причому в 20–37 % випадків — передчасними пологами [2,8].

Вагітні після програм ЕКЗ становлять групу високого ризику з невиношування вагітності (НВ) та передчасних пологів (ПП) [9,10]. Цей факт обумовлений наявністю обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, стимуляцією суперовуляції в програмі ЕКЗ та масивною гормональною терапією для підтримки ранніх термінів вагітності. Перераховані чинники є тригерами для активації нейроендокринних порушень, інфекційних та імунних процесів, які призводять до передчасних пологів [10,11,12]. Проблема передчасних пологів є актуальною складовою усіх ускладнень перебігу вагітності, оскільки вони супроводжуються високим рівнем перинатальної смертності і захворюваності новонароджених, особливо з критичною масою тіла при народженні. Важливим аспектом є необхідність використання значних ресурсів системи охорони здоров'я на виходжування даного контингенту дітей. В цілому, залишаються до кінця не з'ясованими етіопатогенетичні чинники та фактори ризику ПП у жінок з ЕКЗ+ПЕ, не розроблені алгоритми ведення та лікування цього контингенту вагітних.

Мета дослідження - вивчити особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок після ЕКЗ + ПЕ, що віднесені до групи високого ризику по виникненню передчасних пологів.

Матеріали і методи дослідження

Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у обстежених жінок, частоти акушерської патології було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 85 жінок, вагітність у яких настала після ЕКЗ+ПЕ. В якості контролю обстежені 20 практично здорових вагітних із природнім її настанням.

Відбір жінок проводився серед вагітних з ЕКЗ+ПЕ, у яких була виключена генетична патологія (після передімплантаційної генетичної діагностики, ПІГД) і мали підвищений ризик із реалізації ПП (наявність в анамнезі частих запальних захворювань органів малого тазу; неплідність по жіночому фактору трубного генезу; наявність прогностичних ознак, які свідчать про високий ризик виникнення у таких жінок загрози передчасних пологів в подальшому, а саме зниження β-ХГЛ та/або вільного естріолу <0,5 Мом; підвищення АФП >2,0 Мом; зменшення рівня плацентарного лактогену нижче нижньої межі норми). Залучення в дослідження жінок проводилось в 18-20^{+6} тижнів вагітності на етапі проведення другого біохімічного скринінгу.

Жінки, залучені в дослідження, були розподілені на наступні групи:

- **дослідна група (ДГ)** – 85 жінок, у яких вагітність наступила в результаті ЕКЗ+ПЕ, яким провели ПІГД і у яких були виявлені фактори ризику виникнення ПП. У всіх цих жінок не була знайдена інфекція в піхві та цервікальному каналі. Дана група була розділена на дві підгрупи:
  - ✓ *ДГ-А підгрупа* – 37 вагітних, які відмовились від превентивного лікування загрози передчасних пологів і отримували лікарські засоби відповідно нормативним настановам;
  - ✓ *ДГ-В підгрупа* – склала 48 вагітних, які отримували з моменту включення в дослідження запропоноване нами лікування (холекальциферол, L-аргініну гідрохлорид, супозиторії «Ревітакса», мікронізований прогестерон);
- **група порівняння (ГП) –** 20 жінок з фізіологічною вагітністю, яка наступила без застосування допоміжних репродуктивних технологій, з відсутністю факторів ризику виникнення передчасних пологів (без змін біохімічних показників β-ХГЛ, АФП, ПЛ у терміні 18-20^{+6} вагітності), і за відсутності інфекції в піхві та цервікальному каналі. Перебіг вагітності не був ускладнений і пологи відбулися в терміні після 37 тижнів вагітності.

Проводився збір соматичного, акушерсько-гінекологічного, інфекційного та репродуктивного анамнезів. Особлива увага приділялась таким показникам: час настання менархе, характеристика менструальної та репродуктивної функції, стан статевої сфери до настання даної вагітності, попередньо перенесені гінекологічні, соматичні та інфекційні захворювання, оперативні втручання на органах статевої системи, методи контрацепції, які були застосовані раніше, наявність спадкових тромбофілій, кількість невдалих попередніх репродуктивних спроб та особливості перебігу попередніх вагітностей і пологів, якщо вони були.

Досліджувались антропометричні показники. Ріст визначали за допомогою ростоміра в метрах; масу тіла – в кілограмах за допомогою електронних вагів; вираховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

ІМТ = маса тіла (кг)/зріст (в м^2).

Виконані загальноклінічні та лабораторні обстеження. Проведений аналіз перебігу і ускладнень вагітності та пологів, стану новонароджених.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності отриманих результатів у процесі обстеження пацієнток кількісні показники обробляли методом варіаційної статистики з розрахунком середніх вибіркових значень (M), дисперсії (σ) та помилок середніх значень (m). Критерієм вірогідності вважали P, рівну або більше 95%, ризик помилки менше 5%, а в частках одиниці 0,05 і менше ($p<0,05$). Статистистичну значущість відмінностей між групами для кожного показника визначали за непараметричним методом по U критерію Mann-Whitney з урахуванням розміру експериментальних клінічних груп.

Параметричні методи застосовували для показників, розподіл яких відповідав критеріям нормальності. Також проводили перевірку нормальності за методами Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Вілка.

Для оцінки частоти реалізації ускладнень перебігу вагітності, причин розродження та визначення ролі наявності або відсутності конкретного фактору вико-

ристовували розрахунок відношення шансів (ВШ) у кожній досліджуваній підгрупі. Визначення асоціацій показників із біноміальною залежною змінною було проведено із використанням логістичного регресійного аналізу із розрахунком коефіцієнтів β, стандартизованих коефіцієнтів β (відношення шансів - ВШ та їх 95 % довірчих інтервалів - ДІ).

Отримані результати обробляли з використанням статистичної програми Statistica 6.1 for Windows (США).

Результати та їх обговорення

У 85 вагітних дослідної групи, вагітність у яких наступила в результаті ДРТ (ЕКЗ + ПЕ із ПІГД) до розподілу на дві підгрупи порівняно з 20 здоровими вагітними групи порівняння були виявлені фактори ризику по виникненню ПП:

- серед вікових показників звертає на себе увагу, що в ГП переважають жінки від 21 до 30 років, тоді як в ДГ - жінки 31-35 років (ВШ 8,5 95% ДІ [2,31- 31,25] P<0,05);
- в ДГ і в ГП не виявлено різниці в частоті жінок, які займались розумовою та фізичною працею (ВШ 0.91 95% ДІ [0,336- 2,45] P>0,05);
- у пацієнток ДГ частіше був ускладнений інфектологічний анамнез (хронічні захворювання сечостатевої системи, жовчного міхура, ЛОР-органів та ін.) (ВШ 3,47 95% ДІ [1,26- 11,5] P<0,05);
- у жінок дослідної групи переважало раннє та пізнє менархе (85,1%), тоді як у ГП таких жінок було 40% (ВШ 8,31 95% ДІ [2,84 - 24,27] P<0,05);
- у жінок ДГ частіше спостерігався ускладнений акушерський і гінекологічний анамнез (хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, тривале неплідддя, самовільні аборти, завмерлі вагітності, в тому числі при перших вагітностях, передчасні пологи, затримка розвитку плода, передчасний розрив плодових оболонок, внутрішньоутробне інфікування плода) (по сукупності цих анамнестичних факторів ВШ дорівнює 5.91 95% ДІ [2,32- 9,45] P<0,05);
- у пацієнток ДГ при попередніх вагітностях була вищою частота багатоплідних вагітностей, оперативного лікування істміко-цервікальної недостатності, застосування акушерських песаріїв, оперативних втручань в пологах (по сукупності патологій ВШ становило 3,76 95% ДІ [1,29-7,05] P <0,05).

Таким чином, у вагітних ДГ (в цілому, до розподілу її на дві підгрупи) порівняно із ГП, переважали жінки більш старшого репродуктивного віку (після 30 років); із раннім і пізнім менархе та порушеною менструальною функцією; з ускладненим інфектологічним анамнезом. В акушерському анамнезі жінок ДГ частіше були випадки неплідддя, самовільні аборти, завмерлі вагітності при першій вагітності. Вищою була частота багатоплідних вагітностей, передчасних пологів, оперативного лікування істміко-цервікальної недостатності, застосування акушерських песаріїв, передчасного вилиття навколоплідних вод, оперативних втручань в пологах. В ДГ в анамнезі були зафіксовані випадки перинатальної смертності, яких не спостерігалось в ГП.

При порівнянні ускладнень вагітності у жінок ДГ групи по підгрупах, нами виявлено, що передчасні пологи в 1,7 рази частіше виникли у вагітних ДГ-А підгрупи (89,2% випадків) проти 50,0% випадків у ДГ-В підгрупі (ВШ 8.25 95% ДІ [2,53 - 26,9] P<0,05). Причому переважна більшість ПП (41,7%) у ДГ-В підгрупі відбулася після 34 тижнів вагітності. А в ДГ-А підгрупі 59,5% ПП відбулась до 34 тижнів вагітності, тоді як в ДГ-В підгрупі цей показник становив лише 8,3% (ВШ 16,13 95% ДІ [4,78-54,42] P < 0,05).

Хірургічна корекція істміко-цервікальної недостатності проводилась в 10,2% випадків у ДГ-А підгрупі та у 4,2% випадків у ДГ-В підгрупі. Акушерський песарій жінкам дослідної групи був застосований майже з однаковою частотою (ДГ-А підгрупа – 16,2%, ДГ-В підгрупа – 14,6%). Прееклампсія виникала у 2,9 рази рідше у жінок ДГ-В підгрупи (8,3% проти 24,3% в ДГ-А підгрупі. Передчасний розрив плодових оболонок виникав майже з однаковою частотою в обох досліджуваних групах: у ДГ-А підгрупі – 38%, у ДГ-В – 33,3% (ВШ 0.474 95% ДІ [0.196- 1,143] P>0,05).

Дистрес плода під час вагітності діагностовано у 10,8% жінок ДГ-А підгрупи проти 2,1% у жінок ДГ-В підгрупи (ВШ 5,88 95% [ДІ 0.627-55,1] P>0,05) У 8,9% випадків у жінок ДГ-А підгрупи перебіг вагітності ускладнився синдромом затримки розвитку плода та передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, хоріоамніоніт діагностовано в 4,7% випадків, частково щільне приростання плаценти – в 8,1%. У вагітних ДГ-В підгрупи вищезазначені ускладнення взагалі не розвинулись. Передлежання плаценти у жінок ДГ-В підгрупи не діагностовано, а в ДГ-А підгрупі - у 2,7% випадків.

Тазове передлежання плода «А» - 18,9% та косе положення плода - 24,3% діагностовано у жінок ДГ-А підгрупи. А у жінок ДГ-В підгрупи дані ускладнення пологів спостерігались в 3,0 та 3,8 рази рідше (відповідно 6,25% і 6,25%) порівняно з ДГ-А підгрупою (сукупне ВШ 5,33 95% ДІ [1.82- 15,62] P < 0,05).

Більша кількість ускладнення перебігу пологів у ДГ-А підгрупі жінок, що не отримували лікування, порівняно з жінками ДГ-В підгрупи, які отримували запропоноване нами лікування, призвело в ДГ-А підгрупі до зростання кількісті завершення пологів шляхом операції кесарів розтин – 54% проти 41,7% в ДГ-В відповідно (ВШ 1,65 95% ДІ 0,69-3,91] P>0,05). Оперативні втручання в пологах спостерігались лише у жінок ДГ-А підгрупи: епізіотомія – 2,3%; ручне відокремлення плаценти та обстеження стінок матки -8,1%.

Загальна кількість дітей, що народились в ДГ, із-за великої кількості двійнят (36 випадків в обох підгрупах) склала 121 дитину, причому майже однаково в обох групах - 60 і 61. Слід відзначити, що у жінок ДГ-В підгрупи 55 дітей (90,2%) народилась без асфіксії, а з асфіксією легкого ступеня 6 дітей (9,8%) за повної відсутності випадків тяжкої асфіксії. У жінок же ДГ-А підгрупи асфіксія мала місце у 16 дітей (26,7% випадків) (ВШ 3,33 95% ДІ [1,20-9,23] P<0,05). Крім того в ДГ-А у 2 дітей спостерігалась тяжка асфіксія (3,4%). Показник перинатальної смертності в ДГ-А склав 16,7%, а в ДГ-В перинатальної смертності не було.

З вагою менше 1000 г народилося 5 дітей (8,3%) у жінок ДГ-А підгрупи, а в ДГ-В підгрупі з такою екстремально низькою вагою не було зафіксовано жодної дитини. З вагою, яка менша 2500 г, у ДГ-А підгрупі народилась 51 дитина (85%), тоді як у ДГ-В підгрупі - у 2 рази менше (25 дітей, 41,1%) (ВШ 8,16 95% ДІ [3,40-19,54] P<0,05).

При аналізі особливостей перебігу вагітності та пологів по підгрупах групи дослідження обстежених, у ДГ-А підгрупі (вагітні групи високого ризику по виникненню передчасних пологів, що відмовились від запропонованого превентивного лікування) у порівнянні з ДГ-В підгрупою (вагітні, що приймали вітамін D3, L-аргініну гідрохлорид, супозиторії «Ревітакса», мікронізований прогестерон) виявлені наступні відмінності:

- основна частина жінок ДГ-А дослідної групи, які мали першу вагітність, отримали її за допомогою ЕКЗ + ПЕ та відповідно не мали великого досвіду невдалих спроб;
- у вагітних ДГ-А підгрупи, які відмовились від превентивного лікування з метою запобігання виникнення передчасних пологів, в 1,7 рази частіше вагіт-

ність закінчувалась передчасними пологами, причому основна їх частина відбулась до 34 тижнів. При цьому спостерігалась висока питома вага пологів до 28 тижнів (13,5 %), глибоко недоношених дітей з екстремально низькою вагою, в той час як у жінок ДГ-В підгрупи, які отримували превентивне лікування, в даному терміні не народилася жодна дитина;

– у жінок ДГ-А підгрупи під час вагітності частіше виникала загроза передчасних пологів, що потребувало окрім консервативних заходів і підсиленої корекції: накладання шва на шийку матки (16,2% випадків) та застосування акушерського розвантажувального песарію (14,6%);

– ускладнення перебігу вагітності частіше виникали у жінок ДГ-А підгрупи: передчасне вилиття навколоплідних вод, прееклампсія (в 2,9 рази), дистрес плода (у 5 разів), порівняно з ДГ-В підгрупою. Крім того, у жінок ДГ-В підгрупи не спостерігалось таких ускладнень вагітності і пологів як затримка розвитку плода і передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, частково щільне прирощення плаценти, патологічна крововтрата і хоріоамніоніт які мали місце у жінок ДГ-А підгрупи;

– косе положення плода та тазове передлежання плода «А» в 3,8 та 3,0 рази частіше спостерігалось у жінок ДГ-А підгрупи;

– у жінок ДГ-А підгрупи в 1,3 частіше переважала частота розродження шляхом операції кесарів розтин. Причому лише в цій групі виникла патологічна кровотеча (8,1%), виконувалось оперативне втручання в пологах та зафіксована перинатальна смертність;

– діти із вагою менше 1000 г народились лише у жінок ДГ-А підгрупи, а з вагою, меншою за 2500 г, народилось дітей в 2 рази більше порівняно з ДГ-В підгрупою.

Висновки

1. Виявлення фактору ризику розвитку передчасних пологів у жінок, вагітність у яких настала в результаті екстракорпорального запліднення і які пройшли ПІГД у 18-20^{+6} тижнів вагітності на етапі проведення другого біохімічного скринінгу, є інформативною прогностичною ознакою вірогідності виникнення передчасних пологів.

2. Серед вагітних групи ризику порівняно із контрольною групою (здоровими вагітними) була вищою питома вага жінок, які займались розумовою працею; з раннім та пізнім менархе, порушеною менструальною функцією; з ускладненим інфектологічним анамнезом; у яких в акушерському анамнезі мали місце неплідддя, самовільні аборти та завмерлі вагітності при першій вагітності, була вищою частота передчасних пологів, питома вага яких припадала на термін до 34 тижнів. Перебіг пологів у жінок дослідної групи ускладнювався передчасним вилиттям навколоплідних вод, прееклампсією, дистресом плода під час вагітності і пологів, затримкою розвитку плода. Неправильне положення плода, оперативне втручання в пологах та частота розродження шляхом операції кесарів розтин також переважали у жінок ДГ-А дослідної групи.

3. У вагітних, які погодились на проведення превентивного лікування порівняно з групою жінок, які від нього відмовились, передчасні пологи розвивались в меншій кількості та наставали у термін після 34 тижнів. Значно рідше у цих жінок виникали ускладнення вагітності (передчасне вилиття навколоплідних вод, прееклампсія, затримка розвитку плода, дистрес плода) та не спостерігались передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, хоріоамніоніт, частково або щільне прирощення плаценти. Оперативне втручання в пологах та частота розродження шляхом операції кесарів розтин також зустрічались значно рідше.

Література

1. Boichuk OH, Dorofeyeva US. Suchasni pohlyady na nepliddya zhinok starshoho reproduktyvnoho viku (ohlyad literatury). [Contemporary views on female infertility in women of advanced maternal age (literature review)]. Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi. 2020; 1:74–79. [in Ukrainian]. https://doi.org/10.11603/24116-4944.2020.1.11489
2. Yuzko OM, Yuzko TA. Zastosuvannia dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohii pry likuvanni bezpliddia v Ukraini [The use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine.]. Zhinochyi likar – Female Doctor.2020; 2 (28): 30-34. [in Ukrainian].
3. Dakhnno FV, Kamins'kyy VK, Yuz'ko OM redaktory. Dopomizhni reproduktyvni tekhnolohiyi likuvannya bezpliddya: navchal'nyy posibnyk.[Assisted reproductive technologies for infertility treatment] Kyyii: Zdorovya; 2011. 339s. [in Ukrainian].
4. Tumanova LYe, Molchanova OO, Kolomiyets' OV. Perebih vahitnosti, polohiv ta stan novonarodzhenykh u zhinok pislya EKZ metodom IKSI. [Pregnancy period, childbirth and state of health of newborns among women after IVF with ICSI method] Perinatologiya i pediatriya.2014; 4 (60):34–38. [in Ukrainian]. doi10.15574/PP.2014.60.34
5. Bendas VV. Neplidnist' ta deyaki imunolohichni faktory, shcho yiyi sprychynyayut'.[Infertility and some immunological factors that cause it]. Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya.2017; № 1 (98):36-38. [in Ukrainian].
6. Rudenko IV, Likhachev VK, Mishchenko VP, Golubenko MYu, Shimanskaya YaV. Mediko-geneticheskaya diagnostika nasledstvennoy sklonnosti k nevynashivaniyu beremennosti i reproduktivnym poteryam. Svít meditsini í bíologíí. 2018; №2(64): 075-077
7. Ruth BA, Ole BC, Janine E, Astrid MK, Sheena L, Saskia M, et al ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, Human Reproduction [Internet]. 2018 [cited 2021 Dec]; 2: hoy004. Available from: https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004
8. Mozhova OM. Kompleksna diahnostyka ryzyku ta popередzhennya zahrozy pereryvannya vahitnosti u zhinok pislya ekstrakorporal'noho zaplidnennya. [Comprehensive risk diagnosis and preventionthreats of abortion in women after in vitrofertilization.]. Ukrayins'kyy medychnyy chasopys. 2005; 2 (46):102-109. [in Ukrainian].
9. Nathalie A, Ugochinyere VU, Shu Qin Wei. Hope for predicting successful pregnancy in couples with recurrent losses? Fertility and Sterility. [Internet]/ 2021 December [cited 2021 Dec]. Available from: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.006
10. Myrthe M van D, Astrid MK, Jacqueline L, Emma K, Siobhan Q, et al Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. Human Reproduction Update. [Internet], 2020,May-June [cited 2021 Dec]; Volume 26, Issue 3:356–367. Available from: https://doi.org/10.1093/humupd/dmz048
11. Pardis H, Luis RH, M Blake E. Following the leaders: common practices among high-performing in vitro fertilization programs. Fertility and Sterility. [Internet]. 2021 December [cited 2021 Dec]. Available from: https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.005
12. du Fossé NA, van der Hoorn MP, de Koning R, Mulders AGMGJ, van Lith JMM, et al Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: taking both partners into account. Fertil Steril. [Internet] 2021 Dec .[cited 2021 Dec]:S0015-0282(21)01978-6. Available from: doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.037 PMID: 34863518.

Матеріал надійшов до редакції 03.11.2021.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

© Герасименко Н.Д., Дігтяр Н.І.
УДК 616.24-002:579.842.16-039.57-02:616-055.5/7

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.06

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ, ВИКЛИКАНОЇ KLEBSIELLA PNEUMONIA, ВНАСЛІДОК КОНТАКТУ ІЗ ЧЛЕНОМ РОДИНИ

Герасименко Н.Д., Дігтяр Н.І.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

The problem of morbidity and mortality due to infectious lesions of the respiratory tract, in particular nosocomial pneumonia, remain one of the most pressing problems of modern medicine. Nosocomial pneumonia ranks 3rd among all infectious diseases that a patient can contract at a medical institution after urinary and wound inflammation and it is characterized by high mortality. Nosocomial pneumonia is provoked by antibiotic-resistant microorganisms; in the intensive care patients, it is complicated by the re-aspiration of bacteria that accumulate above the cuff of the intubation tube. Identification of nosocomial and community-acquired pneumonia involves a particular flora of pathogens and, accordingly, involves empiric therapy. Routine analysis of sputum according to Gram gives approximate data, which is a clarification for empiric treatment. We present a clinical case, which demonstrates that infection is also possible due to contact of a family member with another one, working at a medical institution. Therefore, in our clinical case, we emphasize that it is very important to collect a thorough history. Careful collection of medical history can provide additional information: working in a team, being a medical professional, relatives working at a medical institution. It should be noted that in this category of patients, the causative agent of infection, including nosocomial pneumonia, may be the strains of nosocomial microorganisms. Regardless of age, we recommend the use of preventive measures (lifestyle modification, acclimatization training, sports, etc.) to increase the non-specific resistance of the body. As a preventive measure, medical personnel should follow the regimes of ventilation and wet cleaning in the premises, wash their hands and rinse their nasal passages as often as possible with saline solutions, use a mask to protect the respiratory organs, disinfect hands with alcohol.

Key words: nosocomial pneumonia, infection, diagnosis, prevention

Проблема захворюваності та смертності в результаті інфекційного ураження дихальних шляхів, зокрема госпітальної пневмонії, залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Лікарняна пневмонія посідає 3 місце серед усіх інфекційних захворювань, які може «отримати» пацієнт в медичному закладі після сечових і ранових запалень і характеризується високою летальністю. Лікарняна пневмонія провокується стійкими до антибіотиків мікроорганізмами, у реанімаційних пацієнтів ускладнюється повторної аспірацією бактерій, які скупчуються вище манжети інтубаційної трубки. Визначення госпітальної та негоспитальной пневмонії передбачає ту чи іншу флору збудників і відповідно передбачає емпіричну терапію. Рутинний аналіз харкотиння по Граму дає орієнтовні дані, що є уточненням для емпіричної терапії. Нами наведено клінічне спостереження, виконане на базі нашої клініки, яке демонструє, що інфікування можливо також внаслідок контакту одного з членів родини з другим, який працює в медичному закладі. Отже, у наведеному нами клінічному випадку треба підкреслити те, що дуже важливо збирати ретельно анамнез. Ретельний збір анамнезу може дати додаткову інформацію: працює у колективі, є медичним працівником, родичі працюють у медичній установі та слід зазначити, що у даної категорії пацієнтів збудником інфекції, зокрема госпітальної пневмонії, можуть бути штами госпітальних мікроорганізмів. Незалежно від віку рекомендувати застосування профілактичних заходів (модифікація способу життя, загартовування, заняття спортом тощо) для підвищення неспецифічної резистентності організму. Медичному персоналу в якості профілактики слід дотримуватись режимів провітрювання та вологого прибирання в приміщеннях, якомога частіше мити руки та промивати носові ходи сольовими розчинами, використовувати маску для захисту органів дихання, дотримання знезараження рук спиртовмісними речовинами.

Ключові слова: госпітальна пневмонія, інфікування, діагностика, профілактика

**Цитування при атестації кадрів: Герасименко Н.Д., Дігтяр Н.І. Клінічний випадок госпітальної пневмонії, викликаної Klebsiella pneumoniа, внаслідок контакту із членом родини // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 24-27.*

Вступ

Незважаючи на прогрес сучасної медичної науки, проблема захворюваності та смертності в результаті інфекційного ураження дихальних шляхів, зокрема госпітальної пневмонії, залишаються однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. До того ж наявність великої кількості різноманітних антибактеріальних засобів на фармацевтичному ринку нашої країни у багатьох випадках ускладнює вибір оптимального препарату для лікування конкретного пацієнта.

Лікарняна пневмонія посідає 3 місце серед усіх інфекційних захворювань, які може «отримати» пацієнт в медичному закладі після сечових і ранових запалень і характеризується високою летальністю [1,2]. За смертністю серед внутрішньолікарняних інфекцій вона виходить на перше місце [3, 4].

Лікарняна пневмонія - запальне захворювання легенів, що виникає протягом 48 годин після потраплянння людини в медичний заклад, а також інфекційне захворювання співробітника медичного закладу, яке розвивається внаслідок його роботи в даній установі, незалежно від появи симптомів захворювання під час або після перебування в лікувальному закладі. Характеризується тим, що на рентгенограмі з'являються «нові» вогнищево-інфільтративні зміни в легенях через 48 год і більше після госпіталізації, а також при наявності клінічної симптоматики, яка підтверджує їх інфекційну природу (рецидив лихоманки, гнійне мокротиння, лейкоцитоз та ін.), при виключенні інших інфекційних захворювань, що знаходилися в інкубаційному періоді на момент надходження хворого до стаціонару [5]. Лікарняна пневмонія провокується стійкими до антибіотиків мікроорганізмами. Її збудники можуть бути типовими: пневмокок, стрептокок, кишкова і гемофільна палички, але бактерії мають стійкість до антибіотиків. Лікарняна пневмонія часто виявляється у реанімаційних пацієнтів з штучною вентиляцією органів дихання. Лікарняна пневмонія у реанімаційних пацієнтів ускладнюється повторною аспірацією бактерій, які скупчуються вище манжети інтубаційної трубки. Мікроорганізми здатні утворювати захисну плівку, яка запобігатиме вплив на них антибіотиків і імунних факторів.

Здавалося б, щоб усунути внутрішньолікарняні інфекції досить провести дезінфекцію палат. Медичний персонал проводить гігієнічну санацію відділення згідно з санітарними вимогами регулярно, але це не зменшує частоти появи патології. Чому так відбувається? Тому, що лікарняні бактерії адаптовані до дії антисептиків та антибіотиків. Здатність мікроорганізмів набувати захисну L-форму обумовлює неможливість адекватного лікування хвороби.

Особливу небезпеку серед усіх лікарняних інфекцій набуває синьогнійна паличка. Вона провокує гнійне запалення легенів та інших органів. Бактерія стійка до більшості сучасних антибіотиків і здатна швидко викликати інтоксикацію організму і летальний результат.

Серед популяції зростає кількість негоспитальных пневмоній, збудники яких нехарактерні для негоспитальной пневмонії. Саме визначення госпітальної та негоспитальной пневмонії передбачає ту чи іншу флору збудників і відповідно передбачає імперичну терапію.

Рутинний аналіз харкотиння по Граму дає орієнтовні дані, що є уточненням для імперічної терапії. Додатковий збір анамнезу може дати додаткову інформацію: працює у колективі, є медичним працівником, родичі працюють у медичній установі.

Наводимо клінічне спостереження, виконане на базі нашої клініки, яке демонструє, що інфікування можливо також внаслідок контакту одного з членів родини з другим, який працює в медичному закладі.

Клінічний випадок

Хворий чоловік, 47 років, не працює, госпіталізований в пульмонологічне відділення міської лікарні з діагнозом: Кровохаркання. Хворий скаржився на підвищення температури тіла до 39,^{0}С, задишку в спокої, кровохаркання, загальну слабкість.

Із анамнезу хвороби відомо, що хворіє близько 5 днів, коли з'явилась температура тіла 37,5^{0}С-38,5^{0}С та наростали вищевказані скарги. Приймав парацетамол. Того ж дня відмітив значне кровохаркання (близько 300 мл зі слів хворого), що спонукало хворого звернутися за медичною допомогою до сімейного лікаря, був направлений на стаціонарне лікування.

Із анамнезу життя відомо, що хворіє на гіпертонічну хворобу, гіпотензивної терапії не приймає. Жінка хворого працює медичною сестрою в дитячому реанімаційному відділенні.

На момент госпіталізації загальний стан хворого важкий. Температура тіла 38,5^{0}С. Хворий в свідомості, адекватний, доступний продуктивному контакту. Шкірні покриви чисті, блідо-рожевого кольору. Периферичні лімфовузли не збільшені. Набряків нема.

ЧДР-26 за хв., SpO2 – 88%.: (SpO2 <94% — пряме показання до проведення оксигенотерапії). При перкусії притуплення легеневого звуку зліва над всією проєкцією легені та в нижніх відділах праворуч. При аускультації дихання зліва над всією проєкцією легені та в нижніх відділах праворуч ослаблене, з обох боків крепітація.

Пульс 120 за хв., АТ-180/110 мм. рт. ст. Межі відносної тупості серця збільшені вліво на 3,0 см. Тони серця аритмічні, ослаблені, акцент II тону на аорті.

Язик обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом постукування негативний з обох боків.

Рентгенографія органів грудної клітини: лівостороння нижньодольова полісегментарна плевропневмонія.

Діагноз при госпіталізації: негоспітальна лівостороння полісегментарна плевропневмонія, нижньодольова правостороння пневмонія, клінічна група IV, ДН III. Кровохаркання. Інтоксикація. Гіпертонічна хвороба IIст. Оглянутий лікарем-анестезіологом. Враховуючи важкість стану, хворий переведений у відділення реанімації інтенсивної терапії (ВРІТ).

При обстеженні в загальному аналізі крові лейкоцитоз 15,0 х 10^9/л; аналіз крові на цукор 7,8 ммоль/л; біохімічний аналіз крові креатинін 124 мкмоль/л., сечовина 6,6 мкмоль/л., залишковий азот – 30 мг/%, загальній білок 56 г/л, концентрація калія в сиворотці крові 4,17 ммоль/л, хлора 98,9 ммоль/л, кальція 1,27 ммоль/л, натрія 126,6 ммоль/л. ЕКГ: ЧСС – 110 за 1 хв., синусова тахікардія, ЕОС відхилена праворуч, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення коронарного кровообігу бокової стінки лівого шлуночка.

Призначено лікування: розпочато інсуфляцію кисню, левофлоксацин 500 мг в/в, цефепім 1000 мг х тричи на добу в/в, реосорбілакт 200,0 мл в/в, гепарин 500 ОД/год в/в, мукосол 4 мл тричи на добу в/в.

2-й день. Хворого стали турбувати спрага, сухість у роті, часте сечовипускання вночі. Загальний стан хворого важкий. Хворий в свідомості. Температура тіла 38,5^{0}С. Дихання самостійне, кисневозалежний, SpO2 з кисневою підтримкою 90-96 %, ЧДР 22 за хвилину, гемодинаміка стабільна.

В загальному аналізі крові лейкоцити 7.8 х 10^9/л, лімфоцитопенія (3 %), аналіз крові на цукор 10,0 -13,0 -10,8 ммол/л. Температура тіла до 37.5^{0}С -37.9^{0}С. Оглянутий ендокринологом, діагноз: цукровий діабет 2 тип, вперше виявлений. Антибактеріальне лікування не змінено. До лікування додано інсулінотерапію.

Антибактеріальне лікування не змінено.

3-й день. На тлі антибактеріальної та симптоматичної терапії відмічено погіршення стану: тахипное, ЧДР 34 за хвилину, SpO2 – 70%. хворий переведений на ШВЛ. Температура тіла 37,4^{0}С-39,5^{0}С, гемодинаміка стабільна.

Показники загального аналізу крові без суттєвих змін. Рентгенографія органів грудної клітини: зліва інфільтрація в нижній частці легені.

4-*й день*. Загальний стан хворого важкий. Хворий знаходився під дією седативної терапії та дією релаксантів. Температура тіла 37,9^{0}С-38.9^{0}С, проводиться ШВЛ, SpO2 -93%, прогресували негативні зміни гемодинаміки: АТ 164/111 мм.рт. ст., пульс 153 за 1 хвилину. При проведенні аналізу ендотрахіального аспірата при фарбуванні за Грамом виділена флора паличкова, коккова.

Під час оцінки рентгенографії органів грудної клітини відмічена негативна динаміка, що свідчило за наявність бактеріальної пневмонії: збільшилася інфільтрація зліва за винятком верхівки легені.

В загальному аналізі крові лейкоцити 7,8 х 10^9/л, лімфоцитопенія (6 %); аналіз крові на цукор 17,8-16,2-17,5 – 16,4 – 14,3–12,6 – 13,4 ммоль/л; креатинін крові 213 мкмоль/л., сечовина – 22,0 мкмоль/л., загальний білок – 58 г/л, концентрація калія в сиворотці крові – 4,17 ммоль/л, хлора – 107,0 ммоль/л, кальція – 2,13 ммоль/л, натрія – 126,6 ммоль/л. ЕКГ: ЧСС – 150 за 1 хвилину, тріпотіння передсердь, ЕОС горизонтальна, в динаміці: збільшилося навантаження на правий шлуночок. Антибактеріальне лікування не змінено, продовжено інсулінотерапію.

Хворий консультований інфекціоністом, обстежений на ВІЛ за медичними показами. Отриманий результат: антитіла до ВІЛ не виявлено.

5-й день. Загальний стан хворого важкий. Хворий знаходився під дією седативної терапії та дією релаксантів. Температура тіла 36,5^{0}С-37.3^{0}С, проводиться ШВЛ, SpO2 92%-99%, гемодинаміка стабільна.

Стан хворого визначений за шкалами: Чайлд-Пью-6 балів, APACHE – 28 балів.

Взято зразок з дихальних шляхів (ендотрахеальний аспірат) для фарбування по Граму та для мікробіологічного дослідження і визначення чутливості; зразки крові шляхом периферичної венепункції для мікробіологічного дослідження і визначення чутливості. В ендотрахеальному аспіраті виділено Acinetobacter baumani/calcoaceticus, який був чутливий до гентаміцину та до нетілміцину. В крові виділено: Acinetobacter baumani/calcoaceticus, який був чутливий до гентаміцину та до нетілміцину; Aerococcus viridans який був чутливий до амоксиклаву, цефотаксиму, цефтриаксону.

Було проведено корекцію антибактеріальної терапії з урахуванням виділеної флори та чутливості, було призначено лінезолід та коломіцин, продовжував отримувати симтоматичну терапію.

Корекція антибактеріальної терапії не призвела до позитивних змін, стан хворого погіршувався, що було обумовлено легеневою недостатністю.

6-день. Враховуючи тривалість перебування хворого на апараті ШВЛ (3 доби) та неможливість переведення його на спонтанне дихання, було проведено оперативне втручання: серединна поперечно-поздовжня трахеотомія зі встановленням трахеотомічної трубки та санація трахеобронхіального дерева з видаленням рідкого, гнійно-серозного мокротиння. Гемодинаміка залишалася стабільною (ЧСС — 100—112/хв, АТ — 130/80 мм рт. ст.), SpO2 — 92—96%.

7-й день. Загальний стан хворого вкрай важкий, визначена негативна динаміка, зумовлена наростанням запального процесу (лейкоцитоз 14,4 х 10^9 /л, прокальцитонін 7,3 нг/л) та виявів дихальної недостатності (зростання гіперкапнії). Хворий продовжував перебувати в медикаментозному сні з періодичним проведенням санації трахеобронхіального дерева. Дихання за допомогою штучної вентиляції легень через трахеотомічну трубку, SpO2 88-95%. У пацієнта знову підвищилася температура тіла до 37.9^{0}С, нестабільність гемодинаміки. Для досягнення адекватної сатурації було змінено параметри вентиляції: збільшено показники FiO2 та ПДКВ.

Протягом подальших днів (з 8-го по 14-й день), незважаючи на проведення інтенсивної антибактеріальної, симптоматичної та дезінтоксикаційної терапії, стан хворого залишався вкрай важким, без позитивної динаміки.

Хворому постійно проводились санаційні бронхоскопії. Зберігався лейкоцитоз (13,1х10^9/л-20,0х10^9/л), лімфоцитопенія (0-3%), гіперглікемія, ознаки ниркової недостатності (креатинін крові 203-353 мкмоль/л), анемія легкого ступеня.

Рентгенографія органів грудної клітини на 8-й день: праворуч легеневі поля прозорі, зліва зберігається інфільтрація зливного характеру.

Рентгенографія органів грудної клітини 10-й день: негативна динаміка: з'явилася інфільтрація легеневої тканини праворуч у нижній частині.

На 11-й день взято зразок з дихальних шляхів (ендотрахеальний аспірат) для фарбування по Граму та для мікробіологічного дослідження і визначення чутливості. Також були взяті зразки крові шляхом периферичної венепункції для мікробіологічного дослідження і визначення чутливості. В ендотрахеальному аспіраті та в крові виділено Klebsiella pneumoniae spp pneumonia, яка чутлива до амікацину, котримаксозолу, гентаміцину, іміпенему, меропенему, нетілміцину.

15-й день. Стан пацієнта різко погіршився: рівень свідомості кома 2. Шкірні покриви бліді з мармуровим відтінком. Аускультативно у легенях вислуховується різко ослаблене дихання з обох боків. Пацієнт на ШВЛ через трахеотомічну трубку, SpO2 83%. Серцева діяльність аритмічна, тони різко ослаблені. АТ 80/60 мм.рт.ст, пульс 96/хвилину. Живіт м'який.

О 23:17 на тлі ШВЛ та інтенсивного лікування діагностовано асистолію, були проведені реанімаційні заходи протягом 30 хвилин, без ефекту, о 23:47 констатована біологічна смерть.

На розтині, при гістологічному та бактеріологічному дослідженні секційного матеріалу знайдено морфологічні ознаки субтотальної бактеріальної пневмо-

нії (бактеріологічно - Klebsiella pneumoniae), що спричинила інтоксикацію, яка і виявилась безпосередньою причиною смерті.

Патологоанатомічний діагноз: Двобічна субтотальна бактеріальна пневмонія (бактеріологічно - Klebsiella pneumoniae). Цукровий діабет (універсальна ангіопатія, нефросклероз, дистрофія та фіброз підшлункової залози). Двобічний ексудативний фібринозно-гнійний плеврит 800 мл). Бактеремія (бактеріологічно з крові - Klebsiella pneumoniae, селезінки - Klebsiella pneumoniae). Операція – трахеостомія. Набряк легень. Набряк головного мозку. Венозне повнокров'я та паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. ІХС: кардіосклероз атеросклеротичний. Пневмосклероз.

Отже, у наведеному нами клінічному випадку треба підкреслити те, що дуже важливо збирати ретельно анамнез. Додатковий збір анамнезу може дати додаткову інформацію: працює у колективі, є медичним працівником, родичі працюють у медичній установі та слід зазначити, що у даної категорії пацієнтів збудником інфекції, зокрема госпітальної пневмонії, можуть бути штами госпітальних мікроорганізмів. Незалежно від віку рекомендувати застосування профілактичних заходів (модифікація способу життя, загартовування, заняття спортом тощо) для підвищення неспецифічної резистентності організму. Медичному персоналу в якості профілактики слід дотримуватись режимів провітрювання та вологого прибирання в приміщеннях, якомога частіше мити руки та промивати носові ходи сольовими розчинами, використовувати маску для захисту органів дихання, дотримання знезараження рук спиртовмісними речовинами.

Література

1. Glumcher FS, Makarov AV, Dubrov SA. Profilaktika i lechenie posleoperatsionnoy pnevmonii [Prevention and treatment of postoperative pneumonia]. Klinichna khirurhiia. 2003;4-5:15-6. (Russian)
2. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachunsky LS, Kozlov RS, Rudnov VA, Yakovlev SV, i dr. Nozokomialnaya pnevmoniya u vzroslyih: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Posobie dlya vrachey [Nosocomial pneumonia in adults: practical recommendations on diagnosis, treatment and prevention. Medical supplementation]. Pulmonologiya. 2005;(3):13-36. (Russian) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-3-13-36
3. Haley RW. Managing Hospital Infection Control for Cost-Effectiveness: A Strategy for Reducing Infectious Complications. Chicago: American Hospital Publishing; 1986.
4. Tsaryov VP, Kryizhanovskiy VL. Gospitalnyie pnevmonii [Hospital pneumonia]. Lechebnoe delo. 2012;6(28):27-38. (Russian)
5. Feshchenko YuI, Holubovska OA, Honcharov KA, Dziublyk OYa, Dziublyk YaO, Dmytrychenko VV, ta in. Hospitalna pnevmoniia u doroslykh osib: etiolohiia, patohenez, klasyfikatsiia, diahnostyka, antybakterialna terapiia (Proekt klinichnykh nastanov). Chastyna I [Hospital-acquired pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnostics, antibacterial therapy (Draft clinical guidelines). Part 1]. Ukr. pulmonol. zhurnal. 2013;2:57-66. (Ukrainian).

Матеріал надійшов до редакції 04.11.2021.

© Нікіфорова О.С., Саник О.В., Дельва М.Ю.

УДК 616.857-08

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.07

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК МОЖЛИВОЇ МІГРЕНІ З АУРОЮ, УСКЛАДНЕНОЇ МІГРЕНОЗНИМ ІНФАРКТОМ

Нікіфорова О.С., Саник О.В., Дельва М.Ю.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Дана робота є фрагментом НДР кафедри нервових хвороб з нейрохірургією та медичною генетикою Української медичної стоматологічної академії: «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи», № державної реєстрації: 0120U104165.

We present a clinical case of ischemic stroke in a man with a new-onset migraine attack. Clinical case. A 25-year-old man was admitted to the acute cerebrovascular department due to severe throbbing headache in the left temporal area, vomiting, impaired vision on the right and numbness of the right leg. Complaints appeared abruptly in the form of scotoma in the right visual field. 20 minutes later, severe throbbing headache, nausea and numbness of the right leg developed. The event was preceded by sleep deprivation for 2 days. The patient's mother has migraine with aura. Previously, the patient never had such attacks. On examination: right-sided homonymous upper-quadrant hemianopsia, hypoesthesia of the right leg. Brain MRI - focal hyperintensity at T2 and DWI in the left occipital region (acute ischemic stroke). The patient took aspirin at a dose of 300 mg for the first day, then 100 mg per day and valproic acid at a dose of 1200 mg per day. Two days after hospitalization, the patient experienced recovery of sensitivity in the right leg and regression of right-sided homonymous upper quadrant hemianopsia to small scotoma. The patient was discharged on the 5th day with a small right scotoma. It is recommended to continue taking aspirin 100 mg/day and valproic acid 1200 mg/day for the secondary prevention of migraine attacks and stroke. Discussion. The peculiarities of this case include the lack of history of migraine (at least 5 or more migrainous headache attacks) and the development of severe migraine attack with prolonged aura symptoms, which was triggered by sleep deprivation and eventually evolved into ischemic stroke. Conclusions. It is necessary to consider the possibility of ischemic stroke even in the cases of a new-onset migraine attack. If migrainous aura duration exceeds 60 minutes, it is necessary to perform a brain MRI to detect the early signs of cerebral ischemia.

Key words: probable migraine, migrainous infarction, diagnosis, treatment.

Ми наводимо клінічне спостереження ішемічного інсульту у чоловіка з мігренозним нападом з аурою, що вперше виник. Клінічне спостереження. 25-річний чоловік доставлений у відділення гострої церебральної патології з вираженим головним болем в лівій скроневій ділянці, що супроводжувався блюванням, порушенням зору справа та відчуттям оніміння в правій нозі. Захворів гостро з появи часткової скотоми в полі зору справа, через 20 хв. з'явилися виражений головний біль пульсуючого характеру, нудота, оніміння в правій нозі. Розвитку нападу передувала депривація сну протягом 2 днів. Має обтяжену за мігренню з аурою спадковість. Раніше подібних нападів не спостерігалось. При огляді: правобічна гомонімна верхньо-квадрантна геміанопсія, гіпестезія правої гомілки. МРТ головного мозку – гіперінтенсивне на Т2 та DWI вогнище в лівій потиличній ділянці (гостра стадія ішемічного інсульту). Пацієнт отримував аспірин в дозі 300 мг за першу добу, потім 100 мг на добу і вальпроєву кислоту в дозі 1200 мг на добу. Через 2 дні після госпіталізації пацієнт відчув покращення у вигляді відновлення чутливості в правій нозі та регресу правобічної гомонімної верхньої квадрантної геміанопсії до невеликої скотоми. Виписаний із стаціонару на 5-ту добу, зберігалась правобічна скотома. Рекомендовано продовжити прийом аспірину 100 мг/добу та вальпроєвої кислоти 1200 мг/добу з метою вторинної профілактики мігренозних нападів та інсульту. Обговорення. Особливістю даного випадку є відсутність мігрені (5 і більше повторних мігренозних нападів) в анамнезі, тяжкий мігренозний напад, спровокований депривацією сну, а також тривалі симптоми аури, які еволюціонували у симптоми ішемічного інсульту. Висновки. Необхідно враховувати можливість розвитку ішемічного інсульту навіть при мігренозному нападі, що вперше виник. В клінічних випадках, коли тривалість аури перевищує 60 хвилин необхідно провести МРТ головного мозку для виявлення ранніх ознак церебральної ішемії.

Ключові слова: можлива мігрень, мігренозний інфаркт, діагностика, лікування.

Вступ

Зазвичай мігрень вважається відносно доброякісним неврологічним розладом з повністю оборотними вогнищевими та загальномозковими симптомами. Однак, існують тісні асоціації між мігренню з аурою та ішемічним інсультом [1–3]. Згідно Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду мігренозний інфаркт (МІ) визначається як один або декілька симптомів мігренозної аури, що зберігаються більше 60 хвилин у поєднанні з ішемічним ураженням мозку у відповідній ділянці, що виявляється за допомогою нейровізуалізації, під час типової атаки мігрені з аурою [4].

До теперішнього часу більшість неврологів не обізнана в потрібному обсязі з принципами діагностики та лікування МІ, що перед усім пов'язано з недостатнім використанням міжнародних стандартів діагностики мігрені та інших типів первинного головного болю [5].

Рівень захворюваності на МІ низький, близько 0,8

**Цитування при атестації кадрів: Нікіфорова О.С., Саник О.В., Дельва М.Ю. Клінічний випадок можливої мігрені з аурою, ускладненої мігренозним інфарктом// Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 28-31.*

на 100 000 людино-років [6], що менше ніж 1% від усіх ішемічних інсультів [7]. Однак, у молодшого населення МІ становить значно більшу частку – до 20% від всіх ішемічних інсультів [8]. МІ вражає жінок у два-три рази частіше, ніж чоловіків [9]. Це пояснюється вищою поширеністю мігрені серед жінок (18% проти 6-7%), особливо коли мігрень поєднується з курінням та пероральним прийомом контрацептивів [3, 10].

На сьогоднішній день патогенез мігрень-асоційованого інсульту та терапевтичні підходи поки що залишаються не до кінця з'ясованими. Ми наводимо власне клінічне спостереження ішемічного інсульту у пацієнта з тяжким мігренозним нападом з аурою, що вперше виник (згідно Міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду – з «Можливою мігренню з аурою» [4]).

Клінічне спостереження

25-річний чоловік доставлений у відділення гострої церебральної патології з вираженим головним болем в лівій скроневій ділянці, що супроводжувався блюванням, порушенням зору справа та відчуттям оніміння в правій нозі. Даний напад почався гостро із затуманення зору та появи часткової скотоми справа, до яких через 20 хв. приєднався виражений головний біль пульсуючого характеру та нудота. Далі з'явилося оніміння в правій нозі. Пацієнт прийняв золмітриптан 2,5 мг перорально – без будь-якого ефекту, через дві години після першої дози повторно прийняв таку ж дозу препарату. Розвитку нападу передувала депривація сну протягом 2 днів (нічні зміни). Має обтяжену за мігренню спадковість (у матері – мігрень з аурою). Раніше подібних нападів не спостерігалось. В анамнезі відсутні будь-які соматичні та неврологічні захворювання.

Під час огляду виявлені вогнищеві симптоми у вигляді правобічної гомонімної верхньо-квадрантної геміанопсії, гіпестезії правої гомілки, що оцінено у 2 бали за Шкалою інсульта Національного інституту здоров'я (NIHSS). За даними магнітної резонансної томографії (МРТ) головного мозку виявлено гіперінтенсивне на Т2, Т2 TIRM та DWI вогнище 6,2×3,0×2,3 см в лівій потиличній ділянці (басейн кровопостачання лівої задньої мозкової артерії), що відповідає гострій стадії ішемічного інсульту (рис.1).

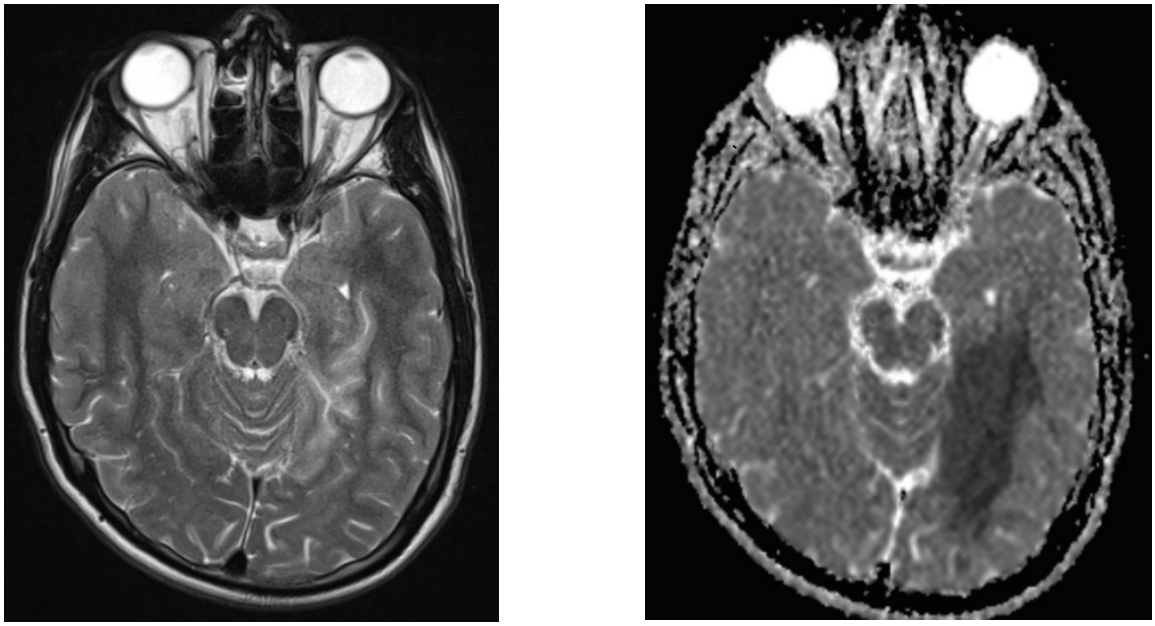


Рис.1. МРТ: в режимі Т2 – гіперінтенсивне вогнище в лівій потиличній ділянці (басейн кровопостачання лівої задньої мозкової артерії); в режимі ADC – гіпоінтесивне вогнище в тій самій ділянці.

Комп'ютерна томографічна ангіографія не виявила змін та ознак тромбозу/диссекції судин. Ехокардіографія не виявила відкритого овального отвору. Електрокардіографія та моніторинг артеріального тиску не виявили патологічних змін. Електроенцефалографія - епілептиформна активність в лівій скроневій ділянці. В аналізі крові – нормальні показники кількості тромбоцитів, ШОЕ, С-реактивного білка, антитромбіну III. Антинуклеарних антитіл, ревматоїдного фактору та антикардіоліпінових антитіл в крові не виявлено.

Враховуючи час від початку симптомів та відсутність показань щодо системної тромболітичної терапії (2 бали за NIHSS), пацієнту розпочата терапія аспірином в дозі 300 мг за першу добу, потім 100 мг на добу і вальпроєвою кислотою в дозі 1200 мг на добу. Через 2 дні після госпіталізації пацієнт відчув покращення у вигляді відновлення чутливості в правій нозі та регресу правобічної гомонімної верхньої квадрантної геміанопсії до невеликої скотоми. Виписаний із стаціонару на 5-ту добу, зберігалась правобічна скотома. Рекомендовано продовжити прийом аспірину 100 мг/добу та вальпроєвої кислоти 1200 мг/добу з метою вторинної профілактики мігренозних нападів та інсульту.

Результати та їх обговорення

Ми описали пацієнта у якого розвився ішемічний інсульт після першої тяжкої мігренозної атаки. Особливістю даного випадку є відсутність мігрені (5 і більше повторних мігренозних нападів) в анамнезі; тяжкий мігренозний напад, який був спровокований депривацією сну і тривалі симптоми аури, які на фоні застосування триптану еволюціонували у симптоми ішемічного інсульту.

Механізми підвищеного ризику ішемічного інсульту у молодих пацієнтів з мігренню з аурою залишаються до кінця невідомими. Їх не пов'язують зі збільшенням

звичайних факторів ризику інсульту, таких як діабет, артеріальна гіпертензія та підвищений рівень холестерину [11]. Найбільшими факторами ризику у молодих пацієнтів з мігренню вважаються жіноча стать в поєднанні з курінням та пероральним прийомом контрацептивів [3, 10].

Одна з найбільш досліджуваних патофізіологічних теорій МІ включає феномен поширення кортикальної депресії (ПКД) [12]. ПКД характеризується як хвиля деполяризації нейронів, яка поширюється з потиличної зони мозку вперед по корі [13] з подальшим зменшенням мозкового кровотоку, що відповідає клінічним симптомам аури, і в рідкісних випадках може досягати ішемічного рівня і призводити до інфаркту мозку [14].

Інші теорії МІ пов'язані з ендотеліальною дисфункцією та гіперкоагуляцією під час аури [15]. Також, мігрень може бути асоційована з певними патологічними станами (наприклад, відкрите овальне вікно [16] і диссекція хребтової артерії [17]). Той факт, що певні генетичні синдроми (наприклад, церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з підкірковими інфарктами та лейкоенцефалопатією – CADASIL) асоціюються з мігренню та інсультами, може свідчити про генетичні механізми, і, ймовірно, вроджені зміни стінки дрібних мозкових судин [18].

Іншою потенційною причиною МІ є несприятливий вплив лікарських засобів для абортивної терапії мігрені [17]. Триптани не показали подовження фази аури в клінічних випробуваннях [19], але були пов’язані з інсультом у поодиноких випадках [20, 21].

Ще одне рідкісне явище - мігралепсія. Поєднання епілепсії з мігренню, адже мігрень та епілепсія мають кілька спільних патогенних механізмів. КДП викликає дисбаланс між збудливими і гальмівними механізмами в передачі нервових імпульсів через глутамат і патологічну активацію іонних каналів, і є спільною патофізіологічною ланкою, що задіяна як при мігрені, так і при епілепсії [22]. Не дивно, що протиепілептичні препарати ефективні при мігрені.

Зв’язок між мігренню та церебральною ішемією підтверджують результати популяційних досліджень на основі оцінки МРТ. У осіб, які страждають на мігрень із аурою, більша кількість уражень білої речовини мозку та ішемічних інфарктів, ніж в контрольній групі. Причому, ці ураження спостерігались переважно в басейні задньої мозкової артерії і траплялись в 12 разів частіше, ніж у контрольній групі [23].

Інсульт у молодому віці означає інвалідність та втрату працездатності набагато раніше в житті і може нести більший тягар, ніж у літніх людей. Тож визначення факторів ризику розвитку МІ а також чітких рекомендацій щодо менеджменту МІ є важливою медичною та соціально-економічною проблемою. На даний час немає чітких рекомендацій щодо фармакотерапії для первинної та вторинної профілактики ішемічного інсульту у пацієнтів з мігренню.

Базуючись на вище наведеному спостереженні, описаних в літературі інших клінічних випадках та можливому патогенезі захворювання, слід звернути увагу на наступні моменти.

У пацієнтів молодого віку можливою причиною ішемічного інсульту може бути мігренозний напад з аурою, що вперше виник і це потребує специфічного менеджменту такого пацієнта.

Важливо визначити та модифікувати судинні фактори ризику у пацієнтів з мігренню з аурою, включаючи високий артеріальний тиск, куріння, використання оральних контрацептивів та зміну способу життя.

Деякі дослідження показали, що абортивна терапія нападів мігрені триптанами є більш безпечною та ефективною при їх прийомі після завершення фази аури, при появі легкого головного болю [24–26].

Для первинної профілактики МІ доцільним є використання ліків, що здатні впливати як на мігренозні напади, так і на судинні фактори ризику ішемічного інсульту (наприклад, у пацієнта з мігренню та гіпертонічною хворобою доцільно призначити кандесартан [27], у пацієнта з мігренню та ожирінням - топірамат [28]).

Перспективи подальших досліджень

В подальшому необхідно дослідити питому частку мігренозних інфарктів в структурі ішемічних інсультів серед мешканців міста Полтава.

Висновки

Необхідно враховувати можливість розвитку ішемічного інсульту навіть при мігренозному нападі з аурою, що вперше виник.

В клінічних випадках, коли тривалість мігренозної аури перевищує 60 хвилин, необхідно провести МРТ головного мозку для виявлення ранніх ознак церебральної ішемії, а також уникати призначення судинозвужуючих препаратів (триптани, ерготаміни, кофеїн).

Література

1. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. Neurology. 2010 Feb;74(8):628–35.
2. Hu X, Zhou Y, Zhao H, Peng C. Migraine and the risk of stroke: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2017 Jan;38(1):33–40.
3. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am J Med. 2010 Jul;123(7):612–24.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018 Jan;38(1):1–211.
5. Delva M, Delva I. (2021). Analysis of primary headaches management in poltava regions. Wiad Lek. 2021 Jan;74(1):118-121.
6. Plato BM. Rare Complications of Migraine With Aura. Headache. 2016 Sep;56(8):1373–9.
7. Zhang Y, Parikh A, Qian S. Migraine and stroke. Stroke Vasc Neurol. 2017 Sep;2(3):160–7.
8. Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. Neurol Clin. 1992 Feb;10(1):113–24.
9. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, et al. Migrainous infarction: a Nordic multicenter study. Eur J Neurol. 2011 Oct;18(10):1220–6.
10. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009 Oct;339:b3914.
11. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. Stroke. 2007 Sep;38(9):2438–45.
12. Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, Hartings JA, Drenckhahn C, Windler C, et al. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. Acta Neurochir Suppl. 2015;120:137–40.
13. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic

brain injury. J Cereb blood flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 2011 Jan;31(1):17–35.
14. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. Ann Neurol. 2010 Feb;67(2):221–9.
15. Ducros A. [Genetics of migraine]. Rev Neurol (Paris). 2013 May;169(5):360–71.
16. Liu K, Wang BZ, Hao Y, Song S, Pan M. The Correlation Between Migraine and Patent Foramen Ovale. Front Neurol. 2020;11:543485.
17. Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M, Padovani A. The migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. Curr Mol Med. 2009 Mar;9(2):215–26.
18. Tan RYY, Markus HS. CADASIL: Migraine, Encephalopathy, Stroke and Their Inter-Relationships. PLoS One. 2016;11(6):e0157613.
19. Bates D, Ashford E, Dawson R, Ensink FB, Gilhus NE, Olesen J, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. Neurology. 1994 Sep;44(9):1587–92.
20. Jayamaha JE, Street MK. Fatal cerebellar infarction in a migraine sufferer whilst receiving sumatriptan. Intensive Care Med. 1995 Jan;21(1):82–3.
21. Vijayan N, Peacock JH. Spinal cord infarction during use of zolmitriptan: a case report. Headache. 2000 Jan;40(1):57–60.
22. Calabresi P, Galletti F, Rossi C, Sarchielli P, Cupini LM. Antiepileptic drugs in migraine: from clinical aspects to cellular mechanisms. Trends Pharmacol Sci. 2007 Apr;28(4):188–95.
23. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. Brain. 2005
24. Hansen JM, Goadsby PJ, Charles A. Reduced efficacy of sumatriptan in migraine with aura vs without aura. Neurology. 2015 May;84(18):1880–5.
25. Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. J Headache Pain [Internet]. 2019;20(1):96. Available from: https://doi.org/10.1186/s10194-019-1046-4
26. Schoenen J. When should triptans be taken during a migraine attack? CNS Drugs. 2001;15(8):583–7.
27. Owada K. Efficacy of candesartan in the treatment of migraine in hypertensive patients. Hypertens Res. 2004 Jun;27(6):441–6.
28. Krymchantowski A, Tavares C. Weight variations in patients receiving topiramate migraine prophylaxis in a tertiary care setting. MedGenMed. 2004 Jul;6(3):48.

Матеріал надійшов до редакції 10.11.2021.

© Лавренко А.В., Борзих О.А.

УДК: 616.441-008.64-06:616.1

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.08

ДЕКОМПЕНСОВАНИЙ ВИПАДОК ГІПОТИРЕОЗА З УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

Лавренко А.В., Борзих О.А.

Полтавський державний медичний університет

We present a clinical case that demonstrates a lack of compliance in a patient with hypothyroidism, which led to severe complications of the cardiovascular system. The clinical feature of this case is the development of severe complications of hypothyroidism due to the patient's low adherence to therapy and untimely treatment. The patient had all characteristic signs of severe hypothyroidism with heart and skin lesions (total alopecia, edema, dryness and peeling of the skin). Fully available diagnostic criteria were as follows: critical disorders of thyroid hormone levels in the blood, hyperenzymemia, hypothyroidism, fluid in the pleural cavity, increased heart shadow, fluid in the pericardial cavity, left ventricular dilatation, decreased ejection fraction, arrhythmia. The predominant lesion of the cardiovascular system is characteristic of such cases and prevailed in the clinical presentation of the disease and was the direct reason for seeking medical help. Under the influence of treatment, the patient's sinus rhythm was restored, myocardial contractility improved, there was no fluid in the pericardial cavity and pleural cavity, edema decreased, mental activity and emotional state improved. However, the patient flatly refused further observation and treatment. As a result, hypothyroidism is underdiagnosed. Initiation of treatment in the early stages of the disease and prevention of complications relies on early diagnosis through systematic screening according to the recommendations. Heart disease, associated with hypothyroidism is a condition that can be prevented if it is detected and treated by family doctors in a timely manner in an outpatient setting. Timely detection of the disease and hospitalization will allow avoiding serious complications of hypothyroidism, timely diagnosing this pathology and prescribing adequate therapy according to the stage of the disease.

Key words: hypothyroidism, diagnosis, severe cardiovascular complications.

Нами представлений клінічний випадок, який демонструє відсутність комплаєнсу пацієнтки з гіпотиреозом, що призвело до важких ускладнень з боку серцево-судинної системи. Клінічною особливістю даного випадку є розвиток важких ускладнень гіпотиреозу внаслідок низької прихильності хворої до лікування з несвоєчасним зверненням до лікаря. У хворої спостерігались всі характерні ознаки важкого перебігу гіпотиреозу з ураженням серця та шкіри (тотальна алопеція, набряки, сухість та лущення шкіри). Повною мірою наявні діагностичні критерії - критичні розлади рівнів тиреоїдиних гормонів в крові, гіперферменемія, гіпоплізія щитоподібної залози, рідина у плевральній порожнині, збільшення тіні серця, рідина у порожнині перикарду, розширення лівого шлуночка, зменшення фракції викиду, порушення ритму, провідності серця, низький вольтаж зубців на ЕКГ. Ураження серцево-судинної системи характерне для таких випадків та переважало в клінічній картині хвороби і стало безпосередньою причиною звернення за медичною допомогою. Під впливом лікування у хворої відновився синусовий ритм, покращилася скоротлива здатність міокарда, відсутня рідина в порожнині перикарду та плевральній порожнині, зменшилися набряки, покращилася розумова активність та емоційний стан. Однак хвора категорично відмовилась від подальшого спостереження та лікування. У підсумку, спричинені гіпотиреозом захворювання серця недостатньо діагностовані. Початок лікування на ранніх стадіях захворювання та запобігання ускладнень покладається на ранню діагностику за допомогою систематичного скринінгу згідно з рекомендаціями. Своєчасне виявлення захворювання та звернення пацієнта до лікарні дасть можливість уникнути серйозних ускладнень гіпотиреозу, вчасно діагностувати дану патологію та призначити адекватну терапію відповідно до стадії перебігу захворювання.

Ключові слова: гіпотиреоз, діагностика, важкий перебіг, ускладнення.

Гіпотиреоз **-** клінічний синдром, спричинений тривалим і стійким дефіцитом гормонів щитоподібної залози в організмі або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Поширеність гіпотиреозу серед населення постійно збільшується. В Україні у дорослих частота його серед жінок становить від 1,4 до 2%, а серед чоловіків - 0,2%**.** Гіпотиреоз може протікати без виражених клінічних ознак, через це багато випадків захворювання залишаються вчасно не діагностованими.

Слід зазначити, що дисфункція щитовидної залози є поширеною випадковою знахідкою навіть серед здорових людей, тож пацієнти не завжди можуть оцінити складність ситуації, що є причиною несвоєчасного звернення пацієнта до лікаря та знижує комплайс відвідувань лікаря.

Медико-соціальне значення гіпотиреозу визначається не лише його поширеністю і тенденцією до подальшого збільшення кількості хворих, але і тими збитками, що наносить гіпотиреоз пацієнту як хронічне захворювання. Перш за все це стосується патології серцево-судинної та нервової систем [4,6].

Розвиток гіпотиреозу має глибокий вплив на серцеву функцію, що може впливати на скоротливість серця, опір судин, кров'яний тиск і серцевий ритм [3].

Серед багатьох інших серцевих ускладнень, захворювання може призвести до перикардіального випоту. Тож за даними науковців гіпотиреоз викликає перикардіальний випіт через підвищення проникності епікардіальних судин і зниження лімфатичного дренажу альбуміну, що призводить до накопичення рідини в перикардіальному просторі, (з частотою 3%-37%) і може викликати тампонаду серця у важких випадках [1,2].

**Цитування при атестації кадрів: Лавренко А.В., Борзих О.А. Декомпенсований випадок гіпотиреоза з ураженням серцево-судинної системи // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 32-35.*

Клінічний випадок

Представлений клінічний випадок низького комплаєнсу та несвоєчасного звернення пацієнтки з гіпотиреозом та виникненням важких ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Хвора К., - жінка, 62 років, пенсіонерка, доставлена 23.08.2019 року в приймальне відділення міської лікарні зі скаргами на виражену задишку, утруднене дихання, відчуття втрати свідомості, запаморочення, загальну слабкість.

Із анамнезу відомо, що пацієнтка вважає себе хворою близько 10 років, відзначала слабкість, втомлюваність, набряки тулуба, гомілок, серцебиття, задишку, важкість в ділянці серця, періодично приймала самостійно торасемід, панангін, лікувалася самостійно по рекомендації знайомих, до лікаря не зверталась.

Стан хворої поступово погіршувався, наростала задишка, набряки, сухість шкіри, втрата волосся на шкірі голови, осиплість голосу. Зранку 23.08.2019 стан хворої різко погіршився, симптоми посилилися, хвора викликала бригаду екстреної медичної допомоги. Лікар при огляді відзначив важкий стан хворої, ЧДР - 30 за хвилину, дихання самостійне. SpO_2 - 76%. Пульс 100 за 1 хв., АТ - 120/80 мм.рт.ст. Проведена ЕКГ, визначення глюкози крові – 6,9 ммоль/л. Хворій надана екстрена допомога: киснева терапія (маска), еноксапарін 0,8 підшкірно, розпочата інфузійна, симптоматична терапія, екстрена госпіталізація. Пацієнтка була доставлена бригадою в приймальне відділення міської лікарні з діагнозом: Гостра дихальна недостатність. ТЕЛА (23.08.19)? Двопучкова блокада правої та передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса (23.08.19). Стан після втрати свідомості (23.08.19). Синдром Шегрена?

Під час огляду та обстеження хворої в клініці додатково із анамнезу життя з'ясовано, що хвора зростала та розвивалась в нормальних побутових умовах. Інфекційні захворювання та цукровий діабет заперечує. Травм, операцій не було. Алергологічний анамнез не обтяжений. До лікаря останні 10 років не зверталась. Зі слів хворої хронічної патології не мала. Загальний стан хворої розцінений як тяжкий. Хвора в свідомості, загальмована, важко доступна продуктивному контакту. Обличчя одутле. Тотальна алопеція. Шкірні покриви чисті, бліді, на дотик сухі. Відзначається значне лущення шкіри тіла, найбільше виражене на кінцівках (рис. 1А,Б)



Рис. 1-А. Тотальна алопеція у хворої на гіпотиреоз.



Рис. 1-Б. Набряки та виражене лущення шкіри у хворої на гіпотиреоз.

Периферичні лімфовузли не збільшені. Набряки обличчя, тулуба, кінцівок. ЧДР - 28 за хвилину, дихання самостійне. SpO_2 - 82%. Температура тіла – 36,0 ^{0} С. При перкусії легень спостерігається притуплення легеневого звуку в нижніх відділах з обох боків. При аускультації дихання жорстке, в нижніх відділах ослаблене. Пульс 86 за 1 хв., АТ - 120/80 мм.рт.ст. Межі відносної тупості серця розширені вліво на 3,0 см, вправо на 2,0 см. Тони серця аритмічні, ослаблені, акцент II тону на аорті. Язик збільшений, з відбитками зубів, обкладений білим нальотом. Живіт м'який, безболісний, доступний глибокій пальпації. Перистальтика вислуховується в усіх відділах. Печінка збільшена, виступає на 4 см з під краю реберної дуги. Симптом постукування негативний з обох боків.

Проведено обстеження: Загальний аналіз крові (23.08.2019) гемоглобін -110 г/л, еритроцити - 3,6 х 10^{12}; кольоровий показник - 0,91, лейкоцити - 5,0 х 10^9; швидкість зсідання еритроцитів - 15 мм/год; лейкоцитарна формула: паличкоядерні - 2%; сегментоядерні - 67%; еозинофіли – 1%; лімфоцити - 25%; моноцити - 5%; базофіли – 0%. Біохімічний аналіз крові (23.08.2019): білірубін - 16,6-4,15-12,2 мкмоль/л; загальний білок - 81 г/л, альбумін - 44 г/л, сечовина - 5,5 ммоль/л, креатинін – 95 ммоль/л; глюкоза крові – 5,4 ммоль/л; АСТ - 46 Од/л (менше 35), АЛТ-15 Од/л, ЛДГ - 979 Од/л (114-450 Од/л), КФК - 2064 Од/л (менше 170), холестерин - 7,53 (3,6-6,5 ммоль/л), СРБ - негативний, АСЛ-О - нижче 250, РФ – негативний. еШКФ (CKD-EPI) – 55,98 мл/хв. **Тиреоїдна панель:** АТ до ТПО - 247,8 IU/ml (N<63), ТТГ – 235 μIU/ml (0,27-4,4), T_4 - 3,5 pmol/l (12,0 – 22,0), T_3- ≤ 0.400 pmol/l (3,95 – 6,80). **Коагулограма:** протромбін 74%, фібриноген 3,5 г/л. **Загальний аналіз сечі** (25.08.2019): сеча – світло-жовта, реакція-кисла, питома вага - 1019, жовчні пігменти - негативні, білок - 0,183 г/л, лейкоцити 12-14 в п/з, еритроцити на ¼ п/з.

УЗД щитовидної залози (23.08.2019): права доля – 1,5 х 1,4 х 3,0 = 3 $см^3$, ліва доля – 1,3 х 1,3 х 1,8 = 1,5 $см^3$, перешийок - 0,3 см, тканина залози пониженої ехогенності, неоднорідна. Висновок: УЗД-ознаки гіпоплазії щитоподібної залози. **Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини** (23.08.2019). Висновок: УЗД-ознаки жирового гепатозу, хронічного холециститу, панкреатиту, стончення паренхіми нирок, гідрокалікозу, ущільнення чашково-мискової системи, сечового діатезу, помірний гідроторакс зліва (смужка рідини до 1,5 см). **Ехокардіоскопічне дослі-**

дження (**ЕхоКС)** (23.08.2019): Наявні ознаки зниження скоротливої здатності міокарда (ФВ - 41%), фіброз стулок аортального та мітрального клапанів, відносна недостатність мітрального клапану. Збільшення лівого шлуночку. Наявність рідини в перикарді (випіт до 0,5 в передній камері та 0,8 см в задній камері перикарду під час діастоли). **Електрокардіографія (ЕКГ)** (23.08.19) ЧСС - 90 уд/хв, тріпотіння передсердь, регулярна форма 2:1, ЕВС відхилена вліво, двопучкова блокада правої та передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії обох шлуночків, систолічне навантаження на правий шлуночок, субендокардіальна ішемія бокової стінки лівого шлуночка (рис. 2А).

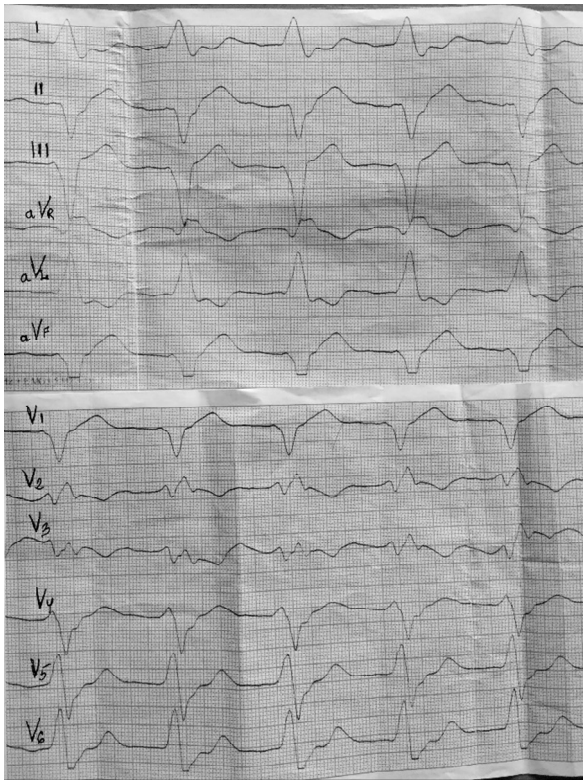


Рис. 2-А. ЕКГ хворої на гіпотиреоз до лікування (23.08.19) ЧСС – 90 за 1 хвилину. Тріпотіння передсердь, регулярна форма 2:1. Двопучкова блокада правої та передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Субендокардіальна ішемія бокової стінки лівого шлуночка.

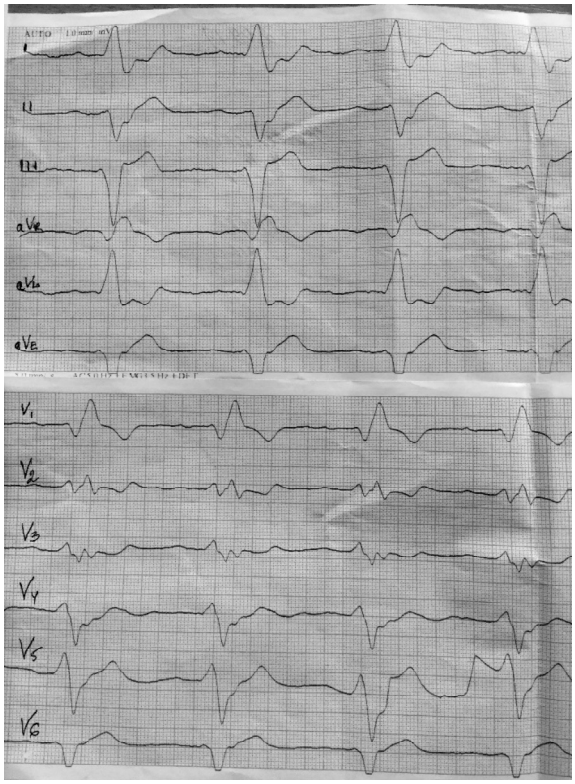


Рис. 2-Б. ЕКГ хворої на гіпотиреоз після лікування (02.09.19). Ритм синусовий, ЧСС - 65 за хвилину, двопучкова блокада правої та передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, систолічне навантаження на правий шлуночок.

Ренгенографія органів грудної клітки (ОГК) (23.08.2019): Пневмофіброз, посилення, згущення легеневого малюнку, серце значно розширено в поперечнику.

Проведені консультації спеціалістів.

Консультація кардіолога (23.08.2019). Діагноз: Міокардіодистрофія з дилятацією ЛШ. Тріпотіння передсердь 2:1. Двухпучкова блокада. СН IIБ, ФК III зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 41%). Хронічна хвороба нирок (ХХН)? Артеріальна гіпотензія. Анемія**. Консультація ендокринолога (23.08.2019)**. Діагноз: Гіпотиреоз, тяжка форма в ст. декомпенсації.

На підставі проведеного обстеження встановлений клінічний діагноз:

Гіпотиреоз, тяжка форма в ст. декомпенсації. Міокардіодистрофія з дилятацією ЛШ. Тріпотіння передсердь 2:1. Двухпучкова блокада. СН IIБ, ФК III зі зниженою систолічною функцією ЛШ (ФВ 41%). Гідроторакс, гідроперикард ХХН 3А. Пієлонефрит, прихований перебіг, загострення. Сольовий діатез. Артеріальна гіпотонзія. Анемія**.**

Розпочато лікування: еутирокс (L-тироксин) 75 мг/добу; гідрокортизон 50 мг/добу; еноксипарін 0,4 мл/добу; цефтріаксон 2,0 г/доба довенно, сіднофарм 6 мг/добу; аторвостатин 40 мг/добу; мельдоній 5,0 довенно щодня; торасемід 10 мг/добу; спіроналактон 100 мг/добу; інфузійна терапія (розчини хлористого натрію 0,9%, хлористого калію 4%, глюкози 5%, Рінгера), симптоматична терапія.

Під час знаходження в клініці хвора продовжувала лікування та обстеження для уточнення діагнозу, знаходилася під наглядом спеціалістів відділення інтенсивної терапії, терапевтичного відділення, співробітниками Клініки внутрішньої медицини, кафедри. Проводилась корекція лікування, доз призначених препаратів. Була поступово збільшена доза еутироксу, з 28.08.19 препарат призначений в дозі 150 мг/добу. Впродовж тижня відзначена позитивна динаміка клініко-лабораторних показників, однак стан хворої залишався важким, зберігалися ознаки ураження ендокринної та серцево-судинної систем, шкіри.

Проведено додаткове обстеження. ЕКГ (02.09.19): Ритм синусовий, ЧСС 65 уд/хв, ЕВС відхилена вліво, двопучкова блокада правої та передньої гілки лівої ніжки пучка Гіса, систолічне навантаження на правий шлуночок **(рис.2Б).**

Консультація ендокринолога (27.08.2019) – Гіпотиреоз, тяжка форма в ст. декомпенсації. Аутоімунний тиреоїдит. **Електроліти крові** (28.08.2019): К-3,6 ммоль/л, Na – 156,4 ммоль/л, Cl – 99 ммоль/л. **Тиреоїдна панель** (30.09.21): АТ до ТПО - 248 IU/ml (N<63), ТТГ – 213,3 μIU/ml (0,27-4,4), T_4 - 5,5 pmol/l (12,0 – 22,0), T_3 - 1.26 pmol/l (3,95 – 6,80). **Загальний аналіз крові** (02.09.2019) - без суттевої динаміки.

Загальний аналіз сечі (01.09.2019) сеча світложовта, реакція -кисла, питома вага-1012, жовчні пігменти - негативні, білок - сліди, епітелій- рідко, лейкоцити - 4-6 в п/з, еритроцити – 1-3 в п/з, циліндринемає. **ЕхоКГ** (02.09.19): Ознаки зниження скоротливої здатності міокарда (ФВ 46%), помірний фіброз стулок мітрального клапану. Збільшення лівого шлуночка. **Ренгенографія ОГК** (02.09.2019): Прозорість нижніх відділів і правого синуса відновлена, легеневий малюнок більш структурований, зберігається кардіомегалія і кальциноз дуги аорти.

Під впливом лікування у хворої відновився синусовий ритм, покращилася скоротлива здатність міокарда, відсутня рідина в порожнині перикарду та плевральній порожнині, зменшилися набряки, покращилася розумова активність та емоційний стан. Хвора категорично відмовилась від подальшого спостереження та лікування, 03.09.2019 була виписана з лікарні. Для подальшого лікування рекомендовано: еутирокс (L-тироксин) 200 мг/добу; сіднофарм 6 мг/добу; аторвостатин 30 мг/добу; мельдоній 500 мг щодня; торасемід 10 мг/добу; спіроналактон 100 мг/добу. Нагляд ендокринолога за місцем проживання.

Заключний діагноз: Первинний гіпотиреоз, тяжка форма в стадії глибокої декомпансації. Аутоімунний тиреоїдит, мікседемна прекома (23.08.19). Ендокринно-обмінна міокардіодистрофія з дилятацією порожнин серця. Порушення ритму по типу фібриляції передсердь, тріпотіння передсердь, синусовий ритм (27.08.19) CHA2DS2-VASc - 2б, HAS-BLED - 1б. СН ІІБ, зниження систолічної функції ЛШ (ФВ 46% ЕхоКС 02.09.19) ФК ІІІ. ХХН 3А. Пієлонефрит, прихований перебіг, загострення. Сольовий діатез. Гідроторакс, гідроперикард. Хронічна анемія середнього ступеня тяжкості.

Результати та їх обговорення

Клінічною особливістю даного випадку є розвиток важких ускладнень гіпотиреозу внаслідок низької прихильності хворої до лікування з несвоєчасним зверненням до лікаря. У хворої спостерігались всі характерні ознаки важкого перебігу гіпотиреозу з ураженням серця та шкіри (тотальна алопеція, набряки, сухість та лущення шкіри). Повною мірою наявні діагностичні критерії - критичні розлади рівнів тиреоїдиних гормонів в крові, гіперферменемія, гіпоплізія щитоподібної залози, рідина у плевральній порожнині, збільшення тіні серця, рідина у порожнині перикарду, розширення лівого шлуночка, зменшення фракції викиду, порушення ритму, провідності серця, низький вольтаж зубців на ЕКГ.

Переважне ураження серцево-судинної системи характерне для таких випадків та переважало в клінічній картині хвороби і стало безпосередньою причиною звернення за медичною допомогою.

За даними літератури, для лікування уражень серця, що пов'язаної з гіпотиреозом, лікування основного захворювання було успішним у більшості пацієнтів. Більшість науковців, як і ми, вважають, що ураження серця, що пов'язані з гіпотиреозом, є умовою, яку можна запобігти, якщо її виявляють та лікують сімейні лікарі вчасно в амбулаторних умовах.

Це дозволяє запобігти виникненню різних ускладнень, що виникають при гіпотиреозі, в тому числі перикардіального випоту та аритмій. Такий підхід призведе до кращої якості життя пацієнтів із додатковою перевагою зменшення навантаження на охорону здоров'я через зменшення частоти госпіталізації пацієнтів із важким перебігом хвороби, що підтверджують інші фахівці [2].

Однак слід з обережністю призначати замісну гормональну терапію та ретельно контролювати загальний стан пацієнтів. При появі побічних явищ (тахікардія, аритмія, підвищена психічна збудливість, тремор кінцівок) слід повернутись до вихідної дози препарату [5].

У підсумку, спричинені гіпотиреозом захворювання серця недостатньо діагностовані. Початок лікування на ранніх стадіях захворювання та запобігання ускладнень покладається на ранню діагностику за допомогою систематичного скринінгу згідно з рекомендаціями [1,5].

Своєчасне виявлення захворювання та звернення пацієнта до лікарні дасть можливість уникнути серйозних ускладнень гіпотиреозу, вчасно діагностувати дану патологію та призначити адекватну терапію відповідно до стадії перебігу захворювання.

Література

1. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, Pantalone KM, Klein AL. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. Heart. 2019 Jul;105(13):1027-33. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314528.
1. Kaur H, Chakwop Ngassa H, Elmenawi KA, Anil V, Gosal H, Mohammed L. Hypothyroidism-Related Cardiac Tamponade. Cureus. 2021 Oct 8;13(10):e18611. doi: 10.7759/cureus.18611.
2. Udovcic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. Methodist Debakey Cardiovasc J. 2017 Apr-Jun;13(2):55-9. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
3. Khyts AR. Hipotyreoz: medykamentozni uskladnennia [Hypothyroidism: drug complications]. Ukr Med chasopys [Internet]. 13 Lystop 2019. Available from: https://www.umj.com.ua/article/165276/gipotireoz-medikamentozni-uskladnennya
4. Melville NA. Hypothyroidism Overtreatment Linked to Risk of Atrial Fibrillation [Internet]. Medscape. 2019 Nov 6. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/920889
5. Bobyrova Lle, Horodynska Olu. Funktsionalno-adaptyvnyi stan sertsevo-sudynnoi systemy pry hipotyreozi, ishemichnii khvorobi sertsia ta v umovakh komorbidnosti [Functional-adaptive state of the cardiovascular system in hypothyroidism, coronary heart disease and comorbid conditions]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2016;Tom 18, Vyp. 2(62):16-20.

Матеріал надійшов до редакції 09.11.2021.

ПРОБЛЕМИ СТОМАТОЛОГІЇ

© Колісник І.А., Ткаченко П.І., Панькевич А.І., Гоголь А.М.

УДК 616.834.154-002:616-009.7

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.09

ОСОБЛИВОСТІ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА КРИЛОПІДНЕБІННИЙ ГАНГЛІОНІТ

Колісник І.А., Ткаченко П.І., Панькевич А.І., Гоголь А.М.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Робота є фрагментом НДР «Обґрунтування комплексного лікування функціональних порушень та удосконалення технологій оперативних втручань при захворюваннях щелепно-лицевої ділянки», державний реєстраційний номер 0120U105551.

Relevance of the research. The features of complex anatomical and functional organization of the maxillofacial area, peripheral nervous system, as well as autonomic structures determine a variety of pathogenetic mechanisms of prosopalgia, among which the lesions of the pterygopalatine node are the most common. Despite the presence of a significant variety of clinical manifestations of pterygopalatine ganglionitis, the prevalence and variety of autonomic manifestations in this disease, the main complaint of patients is pain, the characteristics of which are quite different. The aim of our research was to study the nature of pain in patients with pterygopalatine ganglionitis. Material and methods of research. We examined 105 patients with pterygopalatine ganglionitis aged from 30 to 74 years. Patients were examined for the nature of pain and its intensity, the predominant time of onset and duration of pain attacks, the place of primary localization of pain and the area of its spread. A visual analog scale (VAS) was used to assess pain intensity. Based on the intensity of pain and depending on the severity of the disease, all patients were divided into three groups: mild, moderate and severe pterygopalatine ganglionitis. With a mild severity of pterygopalatine ganglionitis, the intensity of pain attacks is 4-5 points, lasting up to 30 minutes and with a frequency of 1-3 times a day with localization within one or two anatomical areas. With moderate severity, the intensity of pain attacks is 5-7 points, lasting from 30 minutes to 1-2 hours and with a frequency of 4-5 times a day with the gradual spread of pain from one area to half of the face. The severe course is characterized by pain attacks of 8-10 points, lasting for 2 hours or more and with a frequency of attacks from 4 to 6-10 per day. In addition, the pain, occurring in one anatomical area, gradually spread to half of the face, radiating to neighboring areas. Thus, analyzing the features of the pain syndrome in patients with pterygopalatine ganglionitis, we can conclude: 1. The intensity of pain, which was determined by VAS, increases depending on the severity of ganglionitis and ranges from 4.3 points in mild to 8.75 in severe ganglionitis. 2. The duration and frequency of pain attacks increase from 30 minutes with a frequency of 1-3 seizures per day in patients with mild pterygopalatine ganglionitis, to 2 or more hours and 4-10 seizures per day in patients with severe ganglionitis. 3. The localization of pain attacks extends from one anatomical area in mild ganglionitis to half of the face with the possibility of irradiation of pain in severe ganglionitis. 4. These clinical symptoms should be used in determining the severity of pterygopalatine ganglionitis and the choice of treatment tactics in the future.

Key words: pterygopalatine ganglionitis, visual-analog scale, prosopalgia, facial pain syndromes.

Незважаючи на наявність значного розмаїття клінічних проявів крилопіднебінного гангліоніту, розповсюдженість і різноманітність вегетативних реакцій при даному захворюванні, головною скаргою пацієнтів є біль, характеристика якого є досить різною. У роботі проведено аналіз характеру болю у пацієнтів із крилопіднебінним гангліонітом у залежності від ступеню тяжкості захворювання. З'ясовано, що інтенсивність болю, тривалість та частота больових нападів посилюються у залежності від ступеню тяжкості гангліоніту. Локалізація больових нападів поширюється від однієї анатомічної ділянки при легкому ступені тяжкості до половини обличчя із можливістю іррадіації болю при тяжкому ступені тяжкості. Перераховані клінічні симптоми доцільно використовувати при встановленні ступеню тяжкості крилопіднебінного гангліоніту та виборі лікувальної тактики в подальшому.

Ключові слова: крилопіднебінний гангліоніт, візуально-аналогова шкала, прозопалгія, больові синдроми обличчя.

**Цитування при атестації кадрів: Колісник І.А., Ткаченко П.І., Панькевич А.І., Гоголь А.М. Особливості больового синдрому у хворих на крилопіднебінний гангліоніт // Проблеми екології і медицини. – 2021. – Т. 25, № 5-6. – С. 36-38.*

Вступ

Особливості складної анатомо-функціональної організації щелепно-лицевої ділянки, периферичної нервової системи, а також вегетативних структур зумовлюють різноманіття патогенетичних механізмів виникнення лицевого болю – прозопалгії. Прозопалгія – це клінічний термін, який поєднує больові синдроми, що локалізуються у ділянці обличчя. Серед усіх вегетативних прозопалгій, за даними Яворської Є.С., найчастіше зустрічається ураження крилопіднебінного вегетативного вузла – крилопіднебінний гангліоніт (КПГ) [1, 2].

Поліморфізм клінічних проявів крилопіднебінного гангліоніту, що поєднує больові напади і вегетативні реакції, та відсутність специфічних методів діагностики значно утруднюють встановлення правильного діагнозу і змушують пацієнтів звертатися до лікарів різних спеціальностей у залежності від переважання тих чи інших симптомів, а хворі досить часто перебувають під спостереженням неврологів, офтальмологів, оториноларингологів, стоматологів із різними діагнозами [3].

Незважаючи на наявність значного розмаїття клінічних проявів крилопіднебінного гангліоніту, розповсюдженість і різноманітність вегетативних реакцій при даному захворюванні, головною скаргою пацієнтів є біль, характеристика якого є досить різною.

Метою нашого дослідження стало вивчення характеру болю у пацієнтів із крилопіднебінним гангліонітом.

Матеріал та методи дослідження

Нами обстежено 105 пацієнтів із крилопіднебінним гангліонітом у віці від 30 до 74 років (чоловіків – 56, жінок – 49).

Обстеження пацієнтів здійснювали згідно загальноприйнятої схеми історії хвороби, звертаючи особливу увагу на скарги пацієнтів. Здійснювали оцінку характеру болю та його інтенсивності, переважний час виникнення та тривалість больових нападів, місце первинної локалізації болю та зони його розповсюдження, відмічали наявність чи відсутність вегетативних проявів, куркових зон, факторів, що здатні викликати больовий напад. Для оцінки інтенсивності болю застосовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ, Visual Analog Scale, VAS) [4] – на відрізку прямої лінії в 10 см хворий відмічає інтенсивність болю, де ліва межа – повна відсутність болю, а права – максимально нестерпний біль.

Об'єктивними критеріями діагностики крилопіднебінного гангліоніту в клініці стало виявлення болісності при пальпації точок виходу надочного, підочного, ментального, великого піднебінного та великого потиличного нервів, гіпер- гіпо- та парестезій переважно в зоні іннервації I та II гілок трійчастого нерва, позитивного симптому «шкірної смужки» на ураженій половині обличчя.

На основі інтенсивності болю та у залежності від тяжкості захворювання усі пацієнти були розподілені на три групи: з легким, середнім та тяжким перебігом крилопіднебінного гангліоніту [5, 6, 7].

Результати та їх обговорення

Легкий ступінь тяжкості було діагностовано у 27 пацієнтів, середній у 48 і тяжкий – у 30 чоловік.

Базуючись на отриманих даних історій хвороб пацієнтів з крилопіднебінним гангліонітом, ми побудували зведену таблицю, що дозволяє прослідкувати зміни характеристики болю у залежності від ступеня тяжкості захворювання (Таблиця 1.).

Таблиця 1

Характеристика болю у пацієнтів з крилопіднебінним гангліонітом у залежності від ступеня тяжкості

Біль	Ступінь тяжкості гангліоніту		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Інтенсивність	До 4-5 балів	5-7 балів	8-10 балів
Тривалість	До 30 хвилин	Від 30 хвилин до 1-2 годин	Від 2 годин і більше
Частота	1-3 рази на добу	4-5 разів на добу	Від 4 до 6-10 разів на день
Локалізація	В межах однієї-двох анатомічних ділянок	Виникаючи в одній ділянці, поступово поширювався на пів обличчя	Виникав в одній анатомічній ділянці, поступово поширювався на всю половину обличчя, віддаючи в шию, плече, лопатку, вухо
Характеристика	Пекучий, свердлячий, колючий, ниючий	Пекучий, свердлячий, колючий, ниючий, ріжучий	Пекучий, свердлячий, колючий, інколи поширення больового нападу нагадує «розтікання гарячого шару» від ділянки первинної локалізації по всьому обличчю
Середня інтенсивність за ВАШ	4,3	5,5	8,75

Аналізуючи таблицю, можна помітити збільшення інтенсивності, частоти та тривалості больових нападів у залежності від ступеня тяжкості КПГ. Також звертає на себе увагу зміна локалізації болю від однієї-двох анатомічних ділянок до поширення на половину обличчя, або ж додаткову іррадіацію. Суттєво відрізняються показники інтенсивності болю за ВАШ.

Деякі пацієнти відмічали наявність продромального періоду, коли при середньому ступені тяжкості КПГ за 20-30 хвилин до нападу виникали передвісники у вигляді головокружіння, нудоти, головного болю, а при тяжкому перебігу – поколювання обличчя, „повзання мурашок", нудоти, запаморочення, почервоніння обличчя, яке під час нападу змінювалось блідістю шкірних покровів.

Болісність проекційних точок виходу черепно-мозкових нервів на боці ураження при легкій формі КПГ у більшості хворих (15 чол.) відсутня. У 7 хворих – незначна болісність при пальпації великого піднебінного нерва, у 5 – підочноямкового нерва, що належать до системи верхньощелепного нерва. Симптом «шкірної смужки» в усіх хворих негативний.

При пальпації проекційних точок виходу периферичних гілок черепно-мозкових нервів у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості КПГ виявлено болісність на боці ураження у всіх хворих, причому одночасно у декількох точках. Частіше визначалася болісність при

пальпації великого піднебінного нерва – у 39 хворих та підочноямкового – у 35 пацієнтів, значно рідше – надочноямкового – у 12 випадках, і досить рідко – ментального у 4 хворих та великого потиличного у 2 пацієнтів. Симптом «шкірної смужки» позитивний у 3 хворих.

При тяжкому перебігу КПГ пальпація проекційних точок на боці ураження у всіх хворих була болісною або різко болісною. У 29 хворих виявлено болісність при пальпації великого піднебінного нерва, у 27 – при пальпації підочноямкового нерва, у 21 – надочноямкового нерва, у 6 – великого потиличного і у 4 – ментального. Симптом «шкірної смужки» був позитивний у 19 хворих.

Таким чином, проаналізувавши особливості больового синдрому у хворих на крилопіднебінний гангліоніт, можна зробити висновки:

1. Інтенсивність болю, яку визначали за допомогою ВАШ, посилюється у залежності від ступеню тяжкості гангліоніту і складає від 4,3 балів при легкому ступені тяжкості до 8,75 при тяжкому перебігу гангліоніту.

2. Тривалість та частота больових нападів збільшуються від 30 хвилин із частотою 1-3 напади на добу у пацієнтів при легкому перебігу КПГ, до 2 та більше годин і 4-10 нападів на добу у пацієнтів з тяжким ступенем тяжкості.

3. Локалізація больових нападів поширюється від однієї анатомічної ділянки при легкому ступені тяжкості до половини обличчя із можливістю іррадіації болю при тяжкому ступені тяжкості.

4. Перераховані клінічні симптоми доцільно використовувати при встановленні ступеню тяжкості крилопіднебінного гангліоніту та виборі лікувальної тактики в подальшому.

Література

1. Javorskaja ES, Besharova TK, Okonskaja LD. Diagnostika, klinika i lechenie vegetativnyh ganglionitov golovy. Metodicheskie rekomendacii. K.; 1988: 19.
2. Javorskaja ES. Bolevye i paresteticheskie sindromy cheljustno-licevoj oblasti. K.: Medkniga. 2007; 56: 23-25.
3. Grycaj N, Kobzysta N. Nejrostomatologija. K.: Zdorov'ja. 2001: 144.
4. Vejn AM. Zabolevanija vegetativnoj nervnoj sistemy: Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Medicina. 1991: 622.
5. Kolisnyk IA. Likuvannja krylopidnebinnogo ganglionitu imunobiologichnymy preparatamy: avtoref. dys.… kand. med. nauk. Poltava; 2007: 18.
6. Tkachenko PI, Kolisnyk IA, Pan'kevych AI, Shvec' AI. Pogljady na patogenez ta klinichnyj perebig krylopidnebinnogo ganglionitu. Novyny stomatologiї. 2007, № 2 (51): 54–56.
7. Kolisnyk IA. Klinichna harakterystyka hvoryh na krylopidnebinnyj ganglionit. Svit medycyny ta biologiї. 2017, №1 (59): 61-64.

Матеріал надійшов до редакції 10.11.2021.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

© Polyvyana O.A., Shepitko V.I., Stetsuk Ye.V., Akimov O.Ye., Yakushko O.S., Voloshyna O.V.
УДК 616.36-01:612.018.2-02:615.357]-092.9

DOI https://doi.org/10.31718/mep.2021.25.5-6.10

MORPHOLOGICAL CHANGES AND OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN THE LIVER TISSUES DURING LONG CENTRAL DEPRIVATION OF LUTEINIZING HORMONE SYNTHESIS BY TRIPTORELIN

Polyvyana O.A., Shepitko V.I., Stetsuk Ye.V., Akimov O.Ye., Yakushko O.S., Voloshyna O.V.

Poltava State Medical University, Poltava

The study is a part of the research project "Experimental morphological study of cryopreserved placenta transplants action diphereline, ethanol and 1% methacrylic acid on the morphofunctional status in a number of internal organs", state registration No. 0119U102925.

Останніми роками увага дослідників прикута до проблеми залежності функціонування різних органів та систем від рівня андрогенів. Питання впливу тривалого пригнічення синтезу тестостерона трипторелiном на тканини печінки є недостатньо вивченим. Метою даного дослідження: з'ясувати мікроскопічну організацію печінки щурів, вироблення оксиду азоту та інтенсивності окисного стресу при експериментальній центральній депривації синтезу лютеїнізуючого гормону шляхом введення диферелiну на 270-360-ту добу експерименту. Експеримент провели на 30 статевозрілих самцях білих щурів лінії Вістар. Щурів розділили на 2 групи: контрольну (10) та дослідну (20). Тваринам дослідної групи підшкірно вводили трипторелін у дозі 0,3 мг діючої речовини/кг маси тіла протягом 360 днів, а контрольній групі — фізіологічний розчин. Встановлено, що в гепатоцитах розвивається оксидативний стрес, який морфологічно підтверджується каріопікнозом ядер, оксифілією цитоплазми з появою в ній значної кількості вакуолей. Судини гемомікроциркуляторного русла реагують стазом. Підвищення продукції супероксид-радикального аніону в печінці щурів може бути пов'язано з відсутністю інгібуючого впливу тестостерону на макрофаги та мітохондрії гепатоцитів, що супроводжується виснаженням антиоксидантних ферментів та розвитком окисного стресу. Інтенсивність біохімічних маркерів окисного стресу на 360-ту добу нижча, ніж на 270-ту, що пов'язано з підвищенням активності антиоксидантних ферментів та зниженням продукції активних форм кисню.

Ключові слова: тканина печінки, трипторелiновий ембонат, оксидативний стрес, щури.

In recent years, researchers have focused on the problem of the dependence of the functioning of various organs and systems on the level of androgens. The effect of long inhibition of testosterone synthesis by triptorelin on liver tissue is poorly understood. The aim of this research was to establish the microscopic organization of rat livers, production of nitric oxide and the intensity of oxidative stress in the rat livers during experimental central deprivation of luteinizing hormone synthesis by diphereline injection on the 270-360th day of the experiment. The experiments were carried out on 30 sexually mature male white rats of the Wistar line. Rats were divided into 2 groups: the control group (10) and the experimental group (20). Animals from the experimental group were subcutaneously injected triptorelin at a dose of 0.3 mg of the active substance/ per kg of body weight for 360 days, while the control group received an injection of saline. It was found that oxidative stress develops in hepatocytes, which is morphologically confirmed by karyopyknosis of the nuclei, oxyphilia of the cytoplasm with the appearance of a significant number of vacuoles in it. The vessels of the microcirculatory bed react with stasis. An increase in the production of superoxide radical anion in rat liver may be due to the absence of an inhibitory effect of testosterone on macrophages and liver mitochondria, which is accompanied by depletion of antioxidant enzymes and the development of oxidative stress. The intensity of biochemical markers of oxidative stress on the 360th day is lower than on the 270th day, which is due to an increase in the activity of antioxidant enzymes and a decrease in the production of reactive oxygen species.

Key words: liver, triptorelin embonate, oxidative stress, rat

Prostate cancer is one of the most common cancers in men. [2]. Historically, androgen synthesis deprivation was one of the first effective treatments for prostate cancer and remains one of the main treatment strategies today. [5]. One of the most effective deprivators of androgen synthesis is the gonadotropin-releasing hormone

**To cite this English version: Polyvyana O.A., Shepitko V.I., Stetsuk Ye.V., Akimov O.Ye., Yakushko O.S., Voloshyna O.V. Morphological changes and oxidative homeostasis in the liver tissues during long central deprivation of luteinizing hormone synthesis by triptorelin // The Medical and ecological problems. – 2021. - Vol 25, № 5-6. - P. 39-42.*

agonist triptorelin. [6,8].

There is little data in the scientific literature on the possible toxic direct or indirect effects of long-term use of triptorelin on liver tissue. In our earlier studies, we found that the use of triptorelin for central deprivation of luteinizing hormone synthesis leads to the development of oxidative stress in the liver tissues on day 180 of the experiment [7]. The effect of triptorelin-induced decrease of the luteinizing hormone production on the liver tissue at longer periods of the experiment is not well understood.

The aim of this research was to establish the microscopic organization of rat livers, production of nitric oxide and the intensity of oxidative stress in the rat livers during experimental central deprivation of luteinizing hormone synthesis by diphereline injection on the 270-360th day of the experiment.

Materials and methods

The experiments were carried out on 30 sexually mature male white rats of the Wistar line. Rats were divided into 2 groups: the control group (10) and the experimental group (20). Animals from the experimental group were subcutaneously injected diphereline (Triptorelin embonate) at a dose of 0.3 mg of the active substance/ per kg [9] of body weight for 360 days, while the control group received an injection of saline. Animals were kept in standard vivarium conditions of the Poltava State Medical University. Experimental animals were euthanized in strict compliance with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes"; (Strasbourg, 1986), as well as with the "General Ethical Principles of Animal Experiments" adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001). Animals from the experimental group were removed from the experiment on the 270th day (n=10) and on the 360th (n=10) day of modeling of central deprivation of testosterone synthesis.

After an overdose of ketamine, the animals were decapitated, the prepared small pieces of the testes were fixed in a 2.5 % glutaraldehyde solution (pH=7.2–7.4). Postfixation of the material was carried out with 1 % solution of osmium (IV) oxide, followed by dehydration in propylene oxide and a sample was embedded into the epoxy resins mixture. Using standard methods, the material was embedded in paraffin blocks, of which sections 4 μm thick were made and stained with hematoxylin and eosin [1]. Histological preparations were examined using Biorex 3 light microscope with digital microfilter with software adapted for these studies (Serial No. 5604).

By using the method of standard areas, the images were photographed with the magnitude of 400 and 1000, using microscope "Micromed" with the TSView software adapted for monitoring.

The volume of the nuclei of hepatocytes was calculated out according to the formula of the ellipse: $V = \pi/6 D \cdot d2$, where V is the volume of the nucleus, d – the length of the small diameter of the nucleus, D – the length of the large diameter of the nucleus.

All biochemical studies were carried out in 10 % homogenate of testis tissue using Ulab 101 spectrophotometer. The basic production of superoxide anion radical (SAR) was determined by the growth of diformazan concentration, formed in the reaction of SAR with nitro blue tetrazolium. Superoxide dismutase (SOD) activity was determined by inhibition of adrenaline autooxidation, while catalase activity was determined by the amount of hydrogen peroxide, which remained after its catalase-dependent reduction. The concentration of free malondialdehyde (MDA) was determined by reaction with 1-methyl-2-phenylindole [3].

Statistical processing of the study results was carried out using the Microsoft Office Excel software and the Real Statistics 2019 extension to it. The nonparametric Mann-Whitney test was used to determine the statistical significance of differences between the groups. The difference was considered statistically significant at $p<0.05$.

Results and discussion

Studying semi-thin sections of the liver of the experimental group of animals on the 270th day of the experiment, we found that the reaction to the central blockage of luteinizing hormone in the structure of the organ is determined by changes in both the stromal and parenchymal components. The liver architectonics is preserved. When studying the anastomosing plates of hepatocytes, it was found that the connective tissue spaces are significantly thickened and compacted due to the growth of collagen in comparison with the control group of animals. The bile ducts were dilated, the walls were compacted. They were characterized by stale bile.

On the vascular side, stasis was observed. The central veins were dilated, full-blooded, erythrocytes and a large number of leukocytes were determined in their lumen as compared to the control group of animals. The venous stasis was also observed in the vessels of the hepatic triads. Sinusoidal capillaries for the most part are dilated, full-blooded. An increase of their diameter is preserved throughout from the triad to the central vein, due to an increase of the inner diameter (Fig. 1).

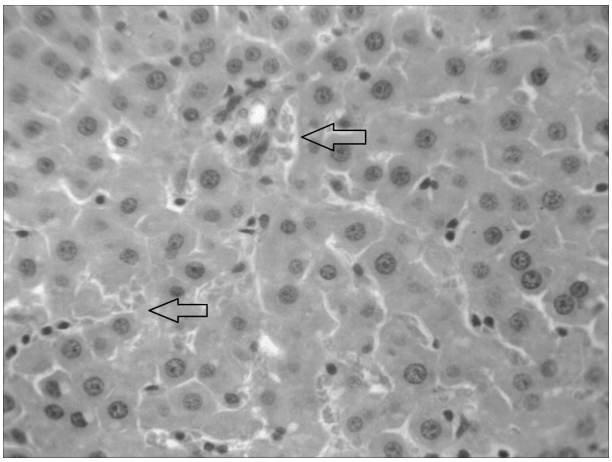


Fig. 1. Stasis in the blood vessels of the rat liver hemomicrocirculatory bed on the 270th day of the experiment. Hematoxylin and eosin stain. Magnification: Lens x 40, Eyepiece x 10.

When we studied the parenchymal component of the liver, namely hepatocytes, the cells were divided into several groups depending on the state of the nuclei and cytoplasm. Hence, according to the color of the cytoplasm, we distinguished two groups: basophilic and oxyphilic stained cells. According to the state of the nuclei, the cells were divided into mononucleated and binucleated; by the number of nucleoli, respectively, into one- and two-nucleolar hepatocytes (Fig. 2, 3).

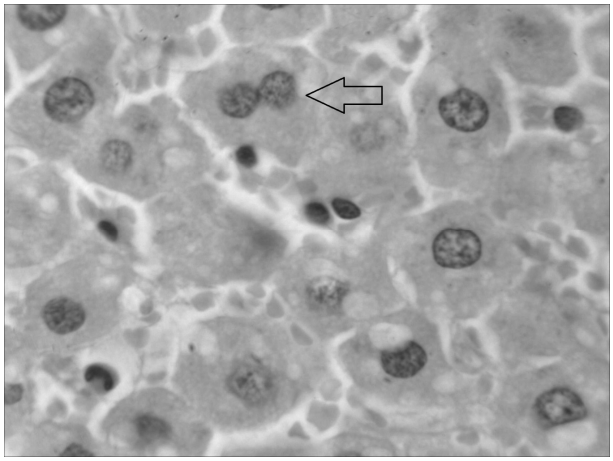


Fig. 2. Binucleated rat liver cells on the 270th day of the experiment. Hematoxylin and eosin stain. Magnification: Lens x 100, Eyepiece x 10.

Most of the hepatocytes differed in structural characteristics on semi-thin sections. Most of the cells were with nuclei at the stage of karyopyknosis, with different densities of the nucleus. The volume of the nucleus was 1602.09 ± 44.58 μm^3, which is by 2 times lower ($p<0.001$) as compared to the control group of animals. The number of binucleated hepatocytes decreased noticeably, the cytoplasm of most cells had oxyphilic granularity. Most of the hepatocytes had an enlarged volume of cytoplasm – 28646.49±1344.28 μm^3, which is by 3 times higher ($p<0.001$) as compared to the control group of animals. The spatial localization of oxyphilic hepatocytes was determined closer to the central vein. Basophilic hepatocytes were found on the periphery of the hepatic lobule.

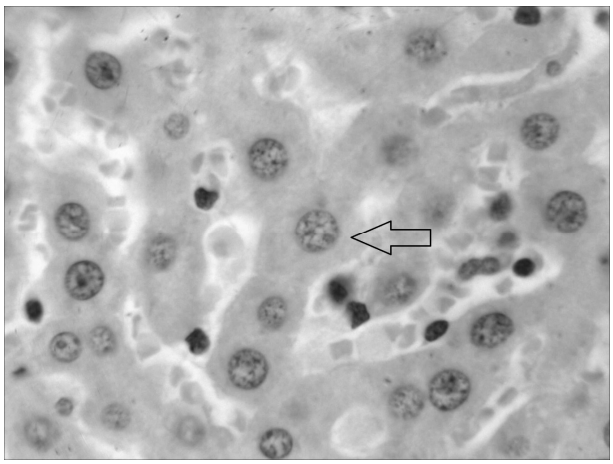


Fig. 3. Two-nucleolar hepatocytes of rat liver on the 270th day of the experiment. Hematoxylin and eosin stain. Magnification: Lens x 100, Eyepiece x 10.

The 360th day of the experiment was characterized by the fact that the destruction of the stroma and parenchyma was not observed. The structure of plates of hepatocytes is retained. Hepatic plates are enlarged, thickened, edematous. The bile ducts are dilated. The vessels of the hepatic triads are full-blooded, the walls are greater density. The central veins are slightly dilated and plethoric as compared to the control group of animals, but noticeably less as compared to the previous period. The capillaries are slightly dilated and slightly plethoric (Fig. 4).

It was found that most hepatocytes have nuclei with clear karyopyknotic changes. The average size of the nuclei volume was 1955.69 ± 61.35 μm^3, which is by 1.7 times lower ($p<0.001$) than in the control group. The volume of hepatocytes cytoplasm was 25841.64 ± 1123.68 μm^3, which is by 3 times higher ($p<0.001$) than in the control group. Their cytoplasm is eosinophilic with areas of vacuolization (Fig. 4).

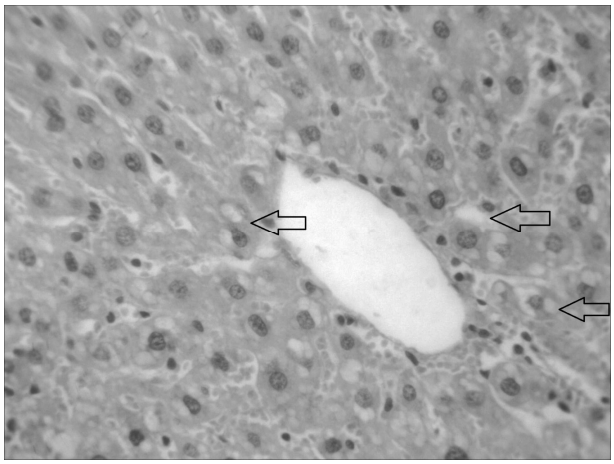


Fig. 4. Modified hepatocytes on the 360th day of the experiment. Hematoxylin and eosin stain. Magnification: Lens x 40, Eyepiece x 10.

Central deprivation of the synthesis of luteinizing hormone by triptorelin on day 270 led to an increase in the production of superoxide anion radical by 1.53 times as compared to the control group of animals (table. 1). SOD activity decreases by 2.08 times, and catalase activity – by 1.51 times as compared to the control group of animals. The concentration of free malonic dialdehyde increases by 1.51 times.

On the 360th day of central deprivation of the synthesis of luteinizing hormone by triptorelin, the production of superoxide anion-radical increased by 1.31 times as compared to the control group and decreased by 14.81% as compared to 270 days of the experiment.

Table 1.
Changes of oxidative stress biomarkers in rat liver during prolonged central deprivation of testosterone synthesis (M±m).

Parameters	Control group	270 days	360 days
Production of SAR, nmol/s on g of tissue	1.76±0.05	2.70±0.01*	2.30±0.02*/**
Activity of SOD, c.u.	10.12±1.54	4.87±0.27*	6.37±0.50*/**
Activity of catalase, μkat/g of tissue	0.379±0.001	0.251±0.002*	0.265±0.002*/**
Concentration of free MDA, μmol/g of tissue	14.04±0.20	21.16±0.08*	18.31±0.08*/**

Note: ** - indicates that data is statistically significantly different as compared to the control group ($p<0.05$)4*
*** - indicates that data is statistically significantly different as compared to the previous period of the experiment ($p<0.05$).*

The activity of superoxide dismutase decreases by 1.59 times as compared to the control group of animals and increases by 1.31 times as compared to the 270th day of the experiment. The activity of catalase decreases by 1.43 times as compared to the control group and increases by 5.56% as compared to the 270th day of the experiment.

The concentration of free MDA increases by 1.3 times as compared to the control group and decreases by 13.47% as compared to the 270th day.

Thus, on days 270 and 360 of central deprivation of luteinizing hormone synthesis by triptorelin, the development of oxidative damage to hepatocytes is observed. However, on day 360, the intensity of oxidative stress is lower than on day 270, which is due to an increase in the activity of antioxidant enzymes and a decrease in the production of reactive oxygen species.

The development of oxidative stress in the liver tissues may be associated with a decrease in testosterone concentration under the influence of triptorelin. Testosterone has the property of decreasing the number of macrophages polarized by the pro-inflammatory phenotype (M1) and increasing the number of macrophages polarized by the anti-inflammatory phenotype (M2) [10,11]. Thus, a decrease in testosterone concentration can lead to an increase in the production of reactive oxygen species by liver macrophages. Testosterone is also able to reduce the production of reactive oxygen species by mitochondria [4]. Testosterone deficiency can lead to increased production of superoxide radical anion in liver mitochondria.

Therefore, an increase in the production of superoxide radical anion in rat liver may be due to the absence of an inhibitory effect of testosterone on macrophages and liver mitochondria, which is accompanied by depletion of antioxidant enzymes and the development of oxidative stress.

Conclusion

1. With longer central deprivation of the luteinizing hormone synthesis by triptorelin, the development of oxidative damage to the stromal component of the liver was observed. It was characterized by stasis in the vessels of the microcirculatory bed with maximum values on the 270th day of the experiment.
2. The reaction of the liver parenchyma was manifested by an increase in the number of hepatocytes with karyopyknosis and oxyphilic cytoplasm with a large number of vacuoles, with localization closer to the central vein.
3. The intensity of biochemical markers of oxidative stress on the 360th day is lower than on the 270th day, which is due to an increase in the activity of antioxidant enzymes and a decrease in the production of reactive oxygen species.

References

1. Bahriy MM, Dibrova VA, Popadynets OH, Hryshchuk MI. Metodyky morfolohichnykh doslidzhen. Bahriy MM, Dibrova VA. redaktory. Vinnytsya: Nova knyha; 2016. 328s. [in Ukrainian]
2. Bell MA, Campbell JD, Joice G, Sopko NA, Burnett AL. Shifting the Paradigm of Testosterone Replacement Therapy in Prostate Cancer. World J Mens Health. 2018 May;36(2):103-109. doi: 10.5534/wjmh.170007.
4. Gur S, Alzweri L, Yilmaz-Oral D, Kaya-Sezginer E, Abdel-Mageed AB, Dick B, Sikka SC, Volkan Oztekin C, Hellstrom WJG. Testosterone positively regulates functional responses and nitric oxide expression in the isolated human corpus cavernosum. Andrology. 2020 Nov; 8(6):1824-1833. doi: 10.1111/andr.12866.
5. Kang J, Jia Z, Ping Y, Liu Z, Yan X, Xing G, Yan W. Testosterone alleviates mitochondrial ROS accumulation and mitochondria-mediated apoptosis in the gastric mucosa of orchiectomized rats. Arch Biochem Biophys. 2018 Jul 1;649:53-59. doi: 10.1016/j.abb.2018.05.002.
6. Komura K, Sweeney CJ, Inamoto T, Ibuki N, Azuma H, Kantoff PW. Current treatment strategies for advanced prostate cancer. Int J Urol. 2018 Mar;25(3):220-231. doi: 10.1111/iju.13512.
7. Merseburger AS, Hupe MC. An Update on Triptorelin: Current Thinking on Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. Adv Ther. 2016 Jul;33(7):1072-93. doi: 10.1007/s12325-016-0351-4.
8. Polyvyana O.A., Shepitko K.V., Stetsuk Ye.V., Akimov O.Ye., Dubinin D.S.. Influence of prolonged tripterelin-induced central deprivation of testosterone synthesis on morphological structure of rat's liver. World of medicine and biology. 2021; 1(75): 205-209. DOI 10.26724/2079-8334-2021-1-75-205-209
9. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS, Cho JS. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. Investig Clin Urol. 2019 Jul;60(4):244-250. doi: 10.4111/icu.2019.60.4.244.
10. Son BK, Kojima T, Ogawa S, Akishita M. Testosterone inhibits aneurysm formation and vascular inflammation in male mice. J Endocrinol. 2019 Jun 1;241(3):307-317. doi: 10.1530/JOE-18-0646.
11. Son SW, Lee JS, Kim HG, Kim DW, Ahn YC, Son CG. Testosterone depletion increases the susceptibility of brain tissue to oxidative damage in a restraint stress mouse model. J Neurochem. 2016 Jan;136(1):106-17. doi: 10.1111/jnc.13371.
12. Stetsuk YeV, Akimov OYe, Shepitko KV, Goltsev AN. Structural organization of stromal and parenchymal components of rat testes during central deprivation of testosterone synthesis on the 180 day of the experiment. World of medicine and biology. 2020; 72(2): 203-207. Doi: 10.26724/2079-8334-2020-2-72-203-207.

Матеріал надійшов до редакції 01.11.2021.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ АВТОРІВ

З метою дотримання міжнародних правил оформлення, авторам рекомендується ознайомитися з "Єдиними Вимогами до Рукописів для Біомедичних Журналів" на www.icmje.org.

У якості невід'ємної частини процесу публікації, автори, рецензенти і редактори повинні повідомити про будь-які конфлікти інтересів і надати детальну інформацію, підписавши форму Заяви про Службову Етику та надіславши її на адресу редакції журналу. Автори рукописів зобов'язані поважати право приватності пацієнта. Перед початком досліджен комісії про відсутність конфіденційної інформації та направлення установи. В направленні засвідчується, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями.

Статті публікуються українською, російською або англійською мовами. Авторський оригінал подається у двох примірниках, що складаються із основного тексту (стаття – 15 сторінок, огляд – 20 сторінок, коротке повідомлення – 7 сторінок); списку літератури (статті – до 20, огляди – до 50, короткі повідомлення – до 15 джерел); таблиць; ілюстрацій (не більше 4); назв рисунків; анотацій українською та англійською мовами (1800 знаків разом з ключовими словами), що повинні містити обґрунтування мети, матеріалів та методів, результати дослідження.

На першій сторінці зазначаються: шифр УДК; прізвища авторів, ініціали, наукові ступені та звання; назва статті; установи, де працюють автори, місто; ключові слова – від 5 до 10 слів або словосполучень, що розкривають зміст статті. Назва статті російською, українською та англійською мовами повинна бути стислою і не перевищувати 120 символів. Підзаголовок є прийнятним. Текст статті повинен бути структурований наступним чином: вступ, мета, матеріал і методи, результати та висновок. На останній сторінці тексту власноручні підписи всіх авторів: прізвище, ім'я та по-батькові, поштова адреса, номери телефонів (службовий, домашній), за якими редакція буде контактувати із авторами. Подаючи статтю до редакції, автори тим самим підтверджують оригінальність роботи. Це означає, що авторські права або будь-які інші права власності третіх осіб не порушуються. Підписами автори засвідчують, що жодна частина рукопису не була опублікована і не прийнята до друку іншими виданнями. Текст друкується шрифтом не менше 2,8 мм на білому папері через півтора інтервали, на аркушах формату А4 (210×297 мм), поля з усіх боків по 20 мм. Крім двох роздрукованих копій, матеріал потрібно надати на компакт-диску, текст статті повинен бути у форматі Microsoft Word. Латинські терміни, іншомовні слова повинні бути надруковані курсивом. Тільки загальновживані скорочення можуть подаватися без пояснення. Скорочення у назві статті не є прийнятними. Всі величини приводяться в одиницях СІ, однак допустимими є й інші загальновживані позначення та одиниці вимірювання (I, min., h, C, Da, cal). Ілюстрації (рисунки, фотографії) повинні бути пронумеровані. Назви рисунків повинні бути надруковані на окремій сторінці. Малюнки повинні бути виконані з використанням інструментів, доступних у текстових редакторах або в Excel. Фотографії повинні бути високоякісними. Таблиці розміщуються на окремих аркушах, нумеруються послідовно, кожна сторінка супроводжується коротким заголовком. Рисунки є доповненням до тексту статті і не повинні повторювати інформації, поданої у рукописі. На звороті рисунків олівцем ставлять їхні порядкові номери, зазначають прізвище першого автора, скорочену назву статті. Список літератури оформлюється на окремих сторінках без скорочень. Автори подаються за абеткою, спочатку джерела кирилицею, потім латиницею. Посилання у тексті позначаються цифрами у [квадратних] дужках. Порядок оформлення списку літератури: для монографій – Прізвище, ініціали. Назва книги. Місце видання: видавництво, рік видання. Кількість сторінок; для журналів – Прізвище, ініціали. Назва статті. Назва журналу. Том, номер. Рік: сторінки, на яких вміщено статтю.

Одночасно, автори надають повний переклад тексту, підрисуночних підписів і табличних матеріалів англійською мовою. У переліку використаної літератури посилання, наведені кирилицею, транслітеруються із застосуванням програми "Trans 1.02" або подібних програм.

Усі рукописи журналу рецензовані незалежними експертами. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів двома спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Залучаючи до дослідження пацієнтів, автори несуть відповідальність за виконання етичних стандартів Гельсінкської декларації 1975 із поправками 2005 року. Рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що під час дослідження права пацієнтів були враховані у відповідності до вимог Гельсінкської конвенції". При виникненні сумнівів щодо відповідності рукопису до вимог Гельсінкської декларації, автори будуть зобов'язані відзвітуватися про сумнівні аспекти дослідження і обґрунтувати підстави свого підходу.

Якщо дослідження виконується без залучення лабораторних тварин, рукопис повинен містити наступний пункт: "Ми заявляємо, що ми не проводимо досліджень на тваринах". Дослідження, які проводяться на тваринах, повинні відбуватися у відповідності із встановленими інституціональними нормами використання лабораторних тварин. Науковці повинні керуватися принципами гуманного ставлення до тварин, що використовуються в дослідах. Необхідно подати наступну інформацію: вид тварин, генетичний статус: лінія (згідно правил стандартного позначення ліній лабораторних тварин); категорія лабораторних тварин або їх мікробіологічний статус; маса та вік тварин на початку експерименту; карантин або тривалість періоду акліматизації під час перевезення тварин на великі відстані; утримання тварин під час експерименту (параметри мікроклімату, температура, вологість, об'єм повітря, світловий режим, тип клітки, тип підстилки). Автори повинні підтвердити відповідність нормативам утримання та годування тварин (Європейська конвенція по захисту хребтових тварин, що використовуються з експериментальною або іншою метою. – Страсбург, 1986), наявність сертифікату якості, а також повідомити джерело набуття тварин. Необхідно описати всі процедури, які виконуються на тварині, дози препаратів, що вводилися, хірургічні втручання та інші дії, а також відмітити використання при цьому методів анестезії (див. інформацію про Права Людини і Тварини).

Ці правила поширюються на всі види рукописів, у тому числі статті, короткі доповіді, коментарі до клінічних випробувань. Рукописи, які не відповідають цим вимогам, будуть повернені авторам для корекції.

INFORMATION FOR AUTHORS

In order to comply with the international regulations, the authors are strongly encouraged to consult the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" at www.icmje.org.

As an integral part of the publication process, the authors, reviewers and editors are required to confirm whether they have any conflicts of interest to declare, and to provide details of these in the following Conflict of Interest Statement Form. The authors of the articles will respect the patients' right to privacy. Upon the familiarization with the abovementioned details, the patient must complete the Standard Statement of Informed Consent Form. The lack of confidential data must be certified by the act of expert committee attached to the article. The referral from the corresponding establishment with the statement that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals must be sent with it as well.

Articles in Ukrainian, Russian or English are accepted for publication in The Medical and Ecological Problems. The article is submitted to journal in two copies. The article comprises the text of the research (15 pages for articles, 20 pages for reviews, 7 pages for brief reports); the list of cited literature (20 positions at most for articles; 50 positions at most for reviews; 15 positions at most for brief reports); tables, figures (no more than 4); legends and captions; summaries in Ukrainian, Russian and English (approximately 250 words) providing the arguments in support of the aim of the research, explanation of materials and methods, the results and conclusions.

The first page contains UDC code, author's record (name, initials, scholar degrees, title, the title of the article, institution, city) and keywords – from 5 to 10 words or phrases revealing the content of the article. Title of the paperin Russian, Ukrainian and English should be concise, it must not exceed 120 characters. A subtitle is acceptable. The text of original papers must be divided into paragraphs, including introduction, the aim of the research, materials and methods, results and conclusions. The last page must be manually signed by author(s) of the article, featuring first name, last name and patronymic, address, telephone numbers (office, home) for Editorial office to keep contact with. By submitting a paper to the editor, authors thereby confirm the original form of the articles, which means that the copyright or any other property rights of the third parties are not violated. The author(s) sign the article thereby certifying that neither part of the suggested research has been published or accepted for publication in other journals. The text of the manuscript must be in printing type no less than 2,8 mm, double-spaced, on A4-size sheets (210×297 mm); margins from each side – 20 mm. Along with 2 printed copies, the manuscript is provided in Microsoft Word format on electronic media. Latin notions and foreign words must be typed in italics. Only common abbreviations may be left unexplained. No abbreviations are acceptable in the title. All values are set in SI units; however, other generally used abbreviations and units (I, min., h, C, Da, cal) are also accepted. Figures (drawings, photographs) must be numbered. Figure captions are to be printed on a separate page. Drawings should be prepared using tools available in Word processors or in Excel. Photographs must be of high quality. Tablesshould be on separate sheets, numbered consecutively and headed by a concise title. Figures are adjuncts to the text and should not repeat material presented therein. On the reverse side of the figures it is necessary to write with a pencil their sequence numbers, name of the first author and the short title of the article. The list of cited literature is provided on a separate page without abbreviations. The authors are stated in alphabetical order, at first the sources in Cyrillic alphabet, then in Roman alphabet. The references in the text are indicated in [square] brackets. The cited works are to be compiled in the following way: for monographies – Name, initials. Book name. Place of publication. Publishing house, year. Total number of pages; for journals – Name, initials. Article name. Abbreviated name of journal. Volume, number: pages containing the article.

At the same time the authors provide full translation of the article's text, picture captions and table materials into English. In the list of references, the Cyrillic positions must be transliterated with the use of "Trans 1.02" or similar programs.

The original papers are peer-reviewed. Usually editorial staff chooses two readers who review papers during two weeks. The manuscript with review is sent to authors and after being corrected is delivered to editorial office for final acceptance.

Upon publication of the paper, the authors transfer the copyright to the Editorial office of the journal. The Editorial office reserves the right to alter and correct the manuscript considered for publication in the way that will not change its overall content and value.

When reporting experiments on human subjects, authors should indicate whether the procedures were performed in accordance with the ethical standards of Helsinki Declaration of 1975 as revised in 2005. Therefore the manuscript must include the following clause: "We declare that during research the rights of patients were taken into consideration according to Helsinki Convention". If doubts for that matter arise, the authors must account for the doubtful aspects of the study and explain the reasons for their approach.

If the research does not presuppose experiments on laboratory animals, the article must include the following statement: "We declare that we do not perform research on animals". When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guides for care and use of laboratory animals were respected. The authors must follow the principles of humane attitude to animals used in experiments. They must submit the following information: type of animals, genetic status: the line (according to standard rules of defining the lines of laboratory animals); the category of laboratory animals or their microbiological status; weight and age of animals at the beginning of the experiment; quarantine or acclimatization period during transportation over long distances; maintenance conditions during the experiment (microclimate parameters, temperature, humidity, air volume, light conditions, cage type, type of bedding material). The authors must prove the compliance with normative standards on animals maintenance and foddering (European Convention for the Protection of vertebral animals used in experiments or other purposes. – Strasbourg, 1986) and provide the information as to the acquisition source of animals, as well as the quality certificate. It is necessary to describe all procedures performed on animals, introduced doses of medications, surgical interventions and other actions, the use of anesthesia methods (See Statement of Human and Animal Rights).

The abovementioned requirements must apply to all original papers, including original research, brief reports, case reports and also for comments on clinical trials. Manuscripts that do not meet these requirements will be returned to authors for correction.