



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Age-adjusted normative data and discriminative validity
of cognitive tests in the ukrainian adult patients
with major depressive disorder**

**Ретроспективний аналіз функціонально-анатомічних змін,
рівня внутрішньоочного тиску у пацієнтів
з глаукомою і міопією високого ступеня
при хірургічному лікуванні катаракти**

**Вміст загального білку, білкових фракцій та білків сироватки
крові у хворих з різними формами червоного плескатоного лишая**

**Вплив додаткового укріплення товстокишкового анастомозу
на виразність обсіменіння черевної порожнини**

**Порівняльний аналіз системи гемостазу хворих на рак
з тромботичними ускладненнями**



Державний заклад
«ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Міністерства охорони здоров'я України»

90 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ



Ми завжди відкриті до співпраці та пишаємося досягненням колег, які пройшли підготовку в нашій академії – видатних лікарів, науковців, організаторів охорони здоров'я.

*Ректор ДЗ «ЗМАПО МОЗ України»,
професор Никоненко О. С.*

ISSN 2072-9367

№ 2 (49), 2021

Modern Medical Technology

Заснований у 2008 році
Реєстраційне свідоцтво
КВ №14053-3024Р
від 19.05.2008 р.

Засновник:

ДЗ «Запорізька медична
академія післядипломної освіти
МОЗ України»

Згідно з наказом Міністерства
освіти і науки України
09.02.2021 № 157
журнал включено до Переліку
наукових фахових видань
України, в яких можуть
публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття
наукових ступенів доктора
і кандидата наук

Рекомендовано
Вченою Радою ДЗ «ЗМАПО
МОЗ України»
Запоріжжя

Протокол № 5 від 05.07.2021 р.

Наукометричні бази даних,
до яких включено наукове видання
Google Scholar
Index Copernicus
Національна бібліотека України
імені В. І. Вернадського

Друк:

СВС Гриценко І. Я.
Україна, 69096, м. Запоріжжя,
вул. проф. Толока, 18/23
Свідоцтво ДК № 4516 від
02.04.2013 р.

Адреса для листування:

Редакція журналу
«Сучасні медичні технології»
69096 м. Запоріжжя,
бул. Вінтера, 20,
Тел/факс: (061) 289-80-82
E-mail: mmtzmapo@gmail.com

Відповідальність за добір та
викладення фактів у статтях
несуть автори, за зміст рекламних
матеріалів — рекламодавці.
Передрук опублікованих статей
можливий за згодою редакції
та з посиланням на джерело

© «Сучасні медичні технології», 2021
www. http://www.zmapo-journal.
com.ua/uk/



СУЧАСНІ МЕДИЧНІ ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

Державний заклад

«Запорізька медична академія післядипломної освіти
Міністерства охорони здоров'я України»

Головний редактор: Никоненко О. С. (Запоріжжя)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Заступник головного редактора: Шаповал С. Д.

Алипова О. Є. (Запоріжжя)	Лазорішинець В. В. (Київ)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Лашкул З. В. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Білянський Л. С. (Київ)	Луценко Наталія Степанівна (Запоріжжя)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Ніна Степанівна (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Ничитайло М. Ю. (Київ)
Доценко М. Я. (Запоріжжя)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Живиця Д. Г. (Запоріжжя)	Румянцев К. Є. (Ужгород)
Імшенецька Т. О. (Мінськ, Білорусь)	Савон І. Л. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Лаврик А. С. (Київ)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

Секретарі: Дмитрієва С. М., Рязанов Д. Ю.

Відповідальний секретар: Труфанов І. І.

ЗМІСТ

4 Оригінальні дослідження

- 4 Вікові нормативні дані та дискримінаційна валідність когнітивних тестів в українській когорті дорослих пацієнтів з великим депресивним розладом
Троян О. С., Левада О. А.
- 15 Ефективність малої хірургії при болезні Менъера
Гусаков А. Д., Скоробогатый В. В., Гусакова А. А., Кокоркин Д. Н., Шевлюк П. П., Коляда Н. А.
- 19 Новые подходы к базисному лечению бронхиальной астмы
Фуштей И. М., Савченко О. А., Подсевахина С. Л., Ткаченко О. В., Мирный Д. П., Кацюба Ю. В.
- 26 Вакуум-аспірація в комплексному лікуванні хворих з деструктивними формами бешихи
Василевська Л. А.
- 31 Вміст загального білку, білкових фракцій та білків сироватки крові у хворих з різними формами червоного плескатоного лишая
Бараннік Н. Г., Цимбалюк Р. Ю., Манухіна О. М., Сидоряко А. В., Волчихіна К. П.
- 37 Фактори модифікації образу життя пацієнтів з артеріальною гіпертензією: вплив на варіабельність артеріального тиску
Доценко М. Я., Боєв С. С., Шехунова І. О., Герасименко Л. В., Молодан О. В., Малиновська О. Я.
- 43 Пандемія COVID-19 та вагітність
Просветов Ю. В., Бессарабов Ю. М., Барінов С. С., Гусарова А. Ю.
- 47 Тактика лікування гнійного артрити гомілковостопного суглоба
Кляцький Ю. П., Трибушний О. В., Труфанов І. І., Косило В. В.
- 50 Вплив додаткового укріплення товстокишкового анастомозу на виразність обсіменіння черевної порожнини
Милиця М. М., Милиця К. М., Стеблянко В. В., Солдусова В. В., Казаков В. С.
- 55 Ретроспективний аналіз функціонально-анатомічних змін, рівня внутрішньоочного тиску у пацієнтів з глаукомою і міопією високого ступеня при хірургічному лікуванні катаракти
Красножан О. В., Луценко Н. С.
- 63 Порівняльний аналіз системи гемостазу хворих на рак з тромботичними ускладненнями
Боднар П. Я.
- 68 Когнітивні порушення у хворих з ураженням нервової системи персистуючими збудниками
Муравська Л. В., Андрєєва О. Г., Дьяченко П. А., Василик В. С., Ключ В. Ю.

Contents

- 4 Original research**
- 4 Age-adjusted normative data and discriminative validity of cognitive tests in the ukrainian adult patients with major depressive disorder
Troyan O. S., Levada O. A.
- 15 The effectiveness of microsurgery for Meniere's disease
Gusakov A. D., Skorobogaty V. V., Gusakova A. A., Kokorkin D. N., Shevluk P. P., Kolyada N. A.
- 19 New approaches to basic treatment of asthma
Fushtey I. M., Savchenko O. A., Podsevahyna S. L., Tkachenko A. V., Myrnyi D. P., Katsuba J. V.
- 26 Vacuum aspiration in the complex treatment of patients with destructive forms of erysipelas
Vasylevska L. A.
- 31 The content of the total protein, protein fractions and blood serum proteins in patients with different forms of lichen ruber planus
Barannik N. G., Tsybaliuk R. Y., Manukhina O. M., Sydoryako A. V., Volchykhina K. P.
- 37 Lifestyle modification factors in hypertensive patients: impact on blood pressure variability
Dotsenko N. Ya., Boev S. S., Shekhunova I. A., Herasymenko L. V., Molodan A. V., Malinovskaya A. Ya.
- 43 COVID-19 pandemic and pregnancy
Prosvyvetov Yu. V., Bessarabov Yu. M., Barinov S. S., Gusarova A. Yu.
- 47 Tactics of the treatment of the purulent arthritis of the ankle joint
Klyatskiy Yu. P., Tribushnoy O. V., Trufanov I. I., Kosilo V. V.
- 50 Effect of additional strengthening of colonic anastomosis on abdominal contamination severity
Mylytsia M. M., Mylytsia K. M., Steblianko V. V., Soldusova V. V., Kazakov V. S.
- 55 Retrospective analysis of functional and anatomical changes, the level of intraocular pressure in patients with glaucoma and high-grade myopia during surgical treatment of cataracts
Krasnozhan O. V., Lutsenko N. S.
- 63 Comparative analysis of the hemostasis system of cancer patients with thrombotic complications
Bodnar P. Ya.
- 68 Cognitive disorders in patients with nervous system injuries by persistent degrees
Muravska L. V., Andreeva O. G., Dyachenko P. A., Vasilik V. S., Klyus V. Yu.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.1](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.1)**O. S. Troyan, O. A. Levada**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine**О. С. Троян, О. А. Левада**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

AGE-ADJUSTED NORMATIVE DATA AND DISCRIMINATIVE VALIDITY OF COGNITIVE TESTS IN THE UKRAINIAN ADULT PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Вікові нормативні дані та дискримінаційна валідність
когнітивних тестів в українській когорті дорослих пацієнтів
з великим депресивним розладом

Abstract

Purpose of the study. We aimed: 1) to compare cognitive functioning in patients with major depressive disorder (MDD) and healthy controls (HC) in the Ukrainian adult population by the results of neuropsychological assessment, that included Perceived Deficit Questionnaire (PDQ-5), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Trail Making Test Part B (TMT-B), Digit Symbol Substitution Test (DSST); 2) to obtain age-adjusted normative data of RAVLT, TMT-B, and DSST tests; 3) to explore the diagnostic utility of PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and DSST tests to separate patients with MDD from HC; 4) to provide cutoff scores of the PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and DSST tests, stratified by age, that discriminate MDD patients from HC, based on the sensitivity (*Se*) and specificity (*Sp*) of the obtained scores.

Materials and methods. 130 MDD medication-free patients (according to DSM-5) and 70 HC were enrolled in the study. Psychopathological (by Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and Clinical Global Impression Severity (CGI-S)) and neuropsychological (by PDQ-5, RAVLT, TMT-B, DSST) parameters were analyzed in all subjects. To assess between-group differences parametric and non-parametric tests were used (*T*-test, Mann-Whitney test, chi-squared test). Areas under the curve (AUC) of receiver operating characteristic (ROC) were calculated to determine if the results of PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and

Реферат

Мета дослідження. Ми мали на меті: 1) порівняти когнітивне функціонування пацієнтів з великим депресивним розладом (ВДР) та осіб групи здорового контролю (ГК) в українській когорті людей дорослого віку за результатами нейропсихологічної оцінки, яка включала опитувальник суб'єктивного когнітивного дефіциту (Perceived Deficit Questionnaire – PDQ-5), тест Рея на слухове запам'ятовування вербальної інформації (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT), тест послідовних з'єднань, частина В (Trail Making Test Part B TMT-B), тест заміни символів цифрами (Digit Symbol Substitution Test – DSST); 2) отримати нормативні дані тестів RAVLT, TMT-B та DSST з урахуванням віку; 3) дослідити діагностичну цінність тестів PDQ-5, RAVLT, TMT-B та DSST для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК; 4) отримати граничні показники тестів PDQ-5, RAVLT, TMT-B та DSST, стратифіковані за віком, які з оптимальною чутливістю (*Se*) та специфічністю (*Sp*) відділяли пацієнтів із ВДР від ГК.

Матеріали та методи. В дослідження було залучено 130 пацієнтів з ВДР (згідно з критеріями DSM-5), що не приймали фармакотерапію та 70 осіб ГК. У всіх учасників були проаналізовані психопатологічні (за шкалами депресії Монтегомері-Асберг (MADRS) та загальної клінічної оцінки (CGIS)) та нейропсихологічні (за PDQ-5, RAVLT, TMT-B, DSST) параметри. Для оцінки

DSST tests` performance could discriminate MDD patients from HC. Cutoff scores, which separated MDD patients from HC with empirical optimal Se and Sp, were derived from the ROC curves. The statistical threshold was set at $p < 0.05$.

Results. Surveyed groups were comparable in age, gender, and level of education. Besides the expected statistical difference in MDD patients and HC on MADRS and CGI-S scores, sufficient distinction in neuropsychological test performance was found between the comparison groups. MDD participants were significantly worse ($p < 0,0001$) in subjective (PDQ-5) as well as objective cognitive functioning (RAVLT subtests, DSST, TMT-B scores). Significant differences between MDD and HC groups, established during objective cognitive testing, were specific to each age group, despite the general trend of deterioration of cognitive performance with age. ROC analysis was used to examine the utility of PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and DSST tests to discriminate MDD patients from HC. AUC-ROCs showed that all cognitive measures included in this study adequately differentiated between the performance of HC and MDD patients. We also provided cutoff scores for five age groups in discriminating MDD patients from HC, based on the Se and Sp of the prescribed scores. The age ranges for each group were as follows: Group 1 – 18–24 years; Group 2 – 25–34 years; Group 3 – 35–44 years; Group 4 – 45–54 years; Group 5 – 55–65 years. For PDQ-5 cutoff scores were: in the whole sample $> 3,5$ points (Se 90%, Sp 91%); Group 1 $> 3,5$ points (Se 100%, Sp 83%); Group 2 $> 3,5$ points (Se 93%, Sp 89%); Group 3 $> 2,5$ points (Se 89%, Sp 83%); Group 4 $> 2,5$ points (Se 100%, Sp 84%); Group 5 $> 3,0$ points (Se 90%, Sp 100%). For immediate recall of the RAVLT cutoff scores were: in the whole sample $< 56,5$ words (Se 85%, Sp 82%); Group 1 < 57 words (Se 100%, Sp 73%); Group 2 $< 59,5$ words (Se 85%, Sp 70%); Group 3 $< 59,5$ words (Se 91%, Sp 83%); Group 4 $< 57,5$ words (Se 86%, Sp 74%); Group 5 $< 53,5$ words (Se 94%, Sp 80%). For proactive interference of the RAVLT cutoff scores were: in the whole sample $< 6,5$ words (Se 66%, Sp 72%); Group 2 $< 7,5$ words (Se 83%, Sp 63%); Group 3 $< 6,5$ words (Se 70%, Sp 75%); Group 4 $< 6,5$ words (Se 72%, Sp 74%); an unsatisfactory quality of the models for groups 1 and 5 did not allow to determine the cutoff scores for these age groups. For retroactive interference of the RAVLT cutoff scores were: in the whole sample $< 13,5$ words (Se 86%, Sp 76%); Group 2 $< 13,5$ words (Se 85%, Sp 89%); Group 3 $< 13,5$ words (Se 82%, Sp 92%); Group 4 $< 13,5$ words (Se 82%, Sp 74%); Group 5 $< 12,5$ words (Se 94%, Sp 80%); Group 1 had an unsatisfactory quality of the model. For TMT-B cutoff scores were: in the whole sample > 63 s (Se 70%, Sp 68%); Group 1 > 61 s (Se 91%, Sp 64%); Group 2 $> 58,5$ s (Se 73%, Sp 60%); Group 3 $> 58,0$ s (Se 83%, Sp 83%); Group 5 $> 71,5$ s

міжгрупових відмінностей використовували параметричні та непараметричні статистичні тести (T-test, Mann-Whitney test, chi-squared test). Площі під кривою (AUC) receiver operating characteristic (ROC) були розраховані, щоб визначити, чи можуть результати тестів PDQ-5, RAVLT, TMT-B, DSST дискримінувати хворих з ВДР від ГК. З ROC кривих були визначені граничні показники когнітивних тестів, що з оптимальною Se та Sp відокремлювали пацієнтів із ВДР від ГК. Статистичний поріг був встановлений на рівні $p < 0,05$.

Результати. Групи порівняння достовірно не відрізнялись за віком, статтю та рівнем освіти. Окрім очікуваної статистичної різниці між групами ВДР та ГК за загальними балами MADRS та CGIS, виявлена значуща різниця в когнітивному функціонуванні за опитувальником PDQ-5, а також за об'єктивним нейропсихологічним тестуванням (RAVLT, TMT-B та DSST). Пацієнти з ВДР у порів'язанні з особами ГК мали значно гірші результати тесту RAVLT (субтести на негайне пригадування, проактивну та ретроактивну інтерференцію), TMT-B та DSST. Суттєві відмінності між групами ВДР та ГК, виявлені під час виконання об'єктивних когнітивних тестів, зберігались для кожної вікової категорії, незважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників з віком. ROC-аналіз був використаний для вивчення діагностичної цінності тестів PDQ-5, RAVLT, TMT-B, DSST для розрізнення пацієнтів з ВДР від ГК. AUC-ROCs продемонстрували, що всі когнітивні тести, включені у це дослідження, мали відмінну або дуже гарну або гарну якість моделі для відмежування пацієнтів з ВДР від ГК. Також були отримані граничні результати тестів PDQ-5, RAVLT, TMT-B, DSST з оптимальними значеннями Se та Sp для дискримінації хворих з ВДР від ГК у п'яти вікових групах. Вікові діапазони для кожної групи були наступними: 1 група – 18–24 роки; 2 група – 25–34 роки; 3 група – 35–44 роки; 4 група – 45–54 роки; 5 група – 55–65 років. Граничні показники для PDQ-5 були: у всій вибірці $> 3,5$ балів (Se 90%, Sp 91%); 1 групі $> 3,5$ балів (Se 100%, Sp 83%); 2 групі $> 3,5$ балів (Se 93%, Sp 89%); 3 групі $> 2,5$ балів (Se 89%, Sp 83%); 4 групі $> 2,5$ балів (Se 100%, Sp 84%); 5 групі $> 3,0$ балів (Se 90%, Sp 100%). Граничні показники для субтесту RAVLT на негайне пригадування: у всій вибірці $< 56,5$ слів (Se 85%, Sp 82%); 1 групі < 57 слів (Se 100%, Sp 73%); 2 групі $< 59,5$ слів (Se 85%, Sp 70%); 3 групі $< 59,5$ слів (Se 91%, Sp 83%); 4 групі $< 57,5$ слів (Se 86%, Sp 74%); 5 групі $< 53,5$ слів (Se 94%, Sp 80%). Граничні показники для субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію: у всій вибірці $< 6,5$ слів (Se 66%, Sp 72%); 2 групі $< 7,5$ слів (Se 83%, Sp 63%); 3 групі

(Se 90%, Sp 80%); Group 4 had an unsatisfactory quality of the model. For DSST cutoff scores were: in the whole sample < 58.5 points (Se 74%, Sp 63%); Group 2 < 59.5 points (Se 71%, Sp 67%); Group 3 < 60.5 points (Se 78%, Sp 83%); Group 4 < 53.5 points (Se 68%, Sp 72%); groups 1 and 5 had an unsatisfactory quality of the model.

Conclusions. Patients with an active episode of MDD demonstrate as subjective as objective cognitive impairments as compared to HC. Cognitive dysfunction in the Ukrainian cohort of MDD patients is characterized by mild impairments in working memory; moderate impairments in alternating attention; and moderate impairments in executive functioning. PDQ-5 and neuropsychological tests, such as RAVLT (subtests for immediate recall, proactive and retroactive interference), TMT-B, and DSST show from excellent to good diagnostic value for separating patients with MDD from HC. PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and DSST and obtained age-adjusted cutoffs of those tests could be used by clinicians in everyday practice as a method to secure a more valid assessment of cognitive function in MDD patients.

Keywords: Major depressive disorder; cognitions; PDQ-5; RAVLT; DSST; TMT-B.

< 6,5 слів (Se 70%, Sp 75%); 4 групи < 6,5 слів (Se 72%, Sp 74%); незадовільна якість моделей для груп 1 та 5 не дозволила визначити граничні показники виконання субтесту для цих вікових груп. Граничні показники для субтесту RAVLT на проактивну інтерференцію: у всій вибірці < 13,5 слів (Se 86%, Sp 76%); 2 групи < 13,5 слів (Se 85%, Sp 89%); 3 групи < 13,5 слів (Se 82%, Sp 92%); 4 групи < 13,5 слів (Se 82%, Sp 74%); 5 групи < 12,5 слів (Se 94%, Sp 80%); 1 група мала незадовільну якість моделі. Граничні показники для TMT-B: у всій вибірці > 63 с (Se 70%, Sp 68%); 1 групи > 61 с (Se 91%, Sp 64%); 2 групи > 58,5 с (Se 73%, Sp 60%); 3 групи > 58,0 с (Se 83%, Sp 83%); 5 групи > 71,5 с (Se 90%, Sp 80%); 4 група мала незадовільну якість моделі. Граничні показники для DSST: у всій вибірці < 58,5 (Se 74%, Sp 63%); 2 групи < 59,5 (Se 71%, Sp 67%); 3 групи < 60,5 (Se 78%, Sp 83%); 4 групи < 53,5 (Se 68%, Sp 72%); групи 1 і 5 мали незадовільну якість моделі.

Висновок. Пацієнти з активним епізодом ВДР в порівнянні з ГК мають як суб'єктивні, так і об'єктивні когнітивні порушення. Когнітивна дисфункція в українській когорті хворих на ВДР характеризується легкими порушеннями робочої пам'яті; помірними порушеннями уваги; та помірними порушеннями виконавчих функцій. Опитувальник PDQ-5 та нейропсихологічні тести, такі як RAVLT (субтести на негайне пригадування, проактивну та ретроактивну інтерференцію), TMT-B та DSST мають від відмінної до гарної діагностичну цінність для відокремлення пацієнтів з ВДР від ГК. Тести PDQ-5, RAVLT, TMT-B та DSST та отримані з урахуванням віку граничні показники цих тестів можуть бути використані клініцистами у повсякденній практиці як метод, що забезпечує більш достовірну оцінку когнітивних функцій у пацієнтів із ВДР.

Ключові слова: великий депресивний розлад; когнітивні функції; PDQ-5; RAVLT; DSST; TMT-B.

INTRODUCTION

Major Depressive Disorder (MDD) is one of the most important theoretical and applied problems of modern psychiatry, given its prevalence and socioeconomic implications [1]. MDD ranks second in the structure of mental disorders, and the socioeconomic burden caused by it is largely related to the loss or decline in productivity of affected individuals [2, 3]. The need to restore the functioning of patients with MDD in the workplace, society, and family encourages the search for factors that negatively affect it. Among them, cognitive dysfunction occupies a prominent place, which, along with affective and somatic symptoms, is a structural part of the clinical picture of MDD [4].

Cognitive dysfunction in affective disorders hasn't been studied much until the last two decades, although cognitive impairments are widespread in patients with MDD. They are found in 94% of patients with an acute depressive episode (DE) and 44% of patients with symptomatic remission [5]. It is proved that cognitive impairments directly affect the work productivity and social functioning of patients and impede functional recovery [6, 7, 8, 9]. Nevertheless, only 38% of psychiatrists in their daily practice use cognitive instruments to screen patients; of these, only 3% were actually appropriate for use in MDD [10]. Therefore, there is a need for a standardized method for evaluating cognitive dysfunction.

It is now known that from clinical and phenomenological points of view, cognitive

deficits in MDD are mainly manifested in the domains of memory [K. Hinkelmann et al., 2012], executive functions, attention and psychomotor speed [12, 13, 14]. At the same time, there is ample evidence of the cultural specificity of neuropsychological disorders, which is found in ongoing research in different countries [15–19]. Studies of the specifics of cognitive impairment in MDD in the Ukrainian patient population are absent.

An applied task is the validation of diagnostic tools for cognitive dysfunction of the Western neuropsychology (Perceived Deficit Questionnaire – PDQ-5, Rey Auditory Verbal Learning Test RAVLT, Trail Making Test Part B TMT-B, Digit Symbol Substitution Test DSST) in the Ukrainian cohort of patients with MDD to objectify cognitive deficit. Solving this problem will significantly improve the diagnosis of cognitive deficits in persons with MDD in the daily practice of Ukrainian psychiatrists.

Taking into account the considerations outlined above, the objectives of our study were: 1) to compare cognitive functioning in MDD patients and healthy controls in the Ukrainian population by the results of PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and DSST; 2) to obtain age-adjusted normative data of RAVLT, TMT-B, and DSST tests for adults; 3) to explore the diagnostic utility of these tests to separate patients with MDD from HC; 4) to provide cutoff scores of the tests, stratified by age, that discriminate cognitively HC from MDD patients, based on the sensitivity and specificity of the obtained scores.

MATERIALS AND METHODS

Study design. This was a case-control study, which included 205 participants aged 18 to 65 years. Outpatients ($n = 130$) with MDD diagnosis according to DSM-5 criteria [20] were recruited through Zaporizhzhia Regional Clinical Psychiatric Hospital, Ukraine. Eligibility criteria for the study participants were described elsewhere [21]. Before entering the study, all patients had received no actual antidepressant medication. Subjects were excluded if they had any other psychiatric diagnosis, high suicidal risk, substance dependence/abuse over the past year, significant neurological disorders, head trauma, unstable medical conditions, history of endocrine diseases, psychotic symptoms, the risk for the hypomanic switch [21]. Seventy-five healthy controls (HC) with no current psychiatric disorder were enrolled within the same period that the MDD patients were included. HC were excluded based on the use of medications and/or illicit drugs; the intake of alcohol within 48 hours of the study visit; and the presence of an unstable medical condition, which could affect cognitive function [21].

The study was approved by the local ethics

committee and performed following the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments and registered at ClinicalTrials.gov (NCT03187093). All participants gave written informed consent after study procedures were explained and before participation.

Clinical Assessments. Depression severity was evaluated using Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) [22] and Clinical Global Impression Severity (CGI-S) scale [23]. Assessment of the severity of depression according to MADRS was as follows: 0–11 points – no depression, 12–23 points – mild depression, 24–34 points – moderate depression, 35–60 points – severe depression [22]. An integrative assessment of the severity of the patient's condition was done using a subscale "Severity" of the CGI [23]. CGI-S score is based on the general clinical experience of a physician regarding a specific population of patients. The severity of the patient's condition over the past seven days on the CGI-S subscale was graded as follows: 1 – normal; 2 – borderline mentally ill; 3 – mildly ill; 4 – moderately ill; 5 – markedly ill; 6 – severely ill; 7 – among the most extremely ill patients.

Neuropsychological Assessments. Patients' subjective cognitive functioning was assessed using the Ukrainian version of PDQ-5, a validated 5-item self-report scale measuring perceived difficulties in executive functioning, concentration, and memory, ranging from 0 to 4 (table 1) [24]. The questionnaire estimates subjective symptoms over the past week and its total score ranges from 0 to 20, with higher scores reflecting greater severity.

The objective neuropsychological investigation included several tests that proved their validity concerning quantitative and qualitative parameters of cognitive deficits in patients with MDD: RAVLT; TMT-B; and DSST [8, 25, 26]. The tests were administered using paper and pencil.

RAVLT is used to analyze verbal learning and memory, including immediate memory, retroactive and proactive interference effects, and encoding versus retrieval. In our study, we administered Ukrainian translation of the World Health Organization/University of California Los Angeles version of the RAVLT (table 2) [27]. The test consists of two lists (A and B), containing 15 words each. All test words were selected from five categories and included three examples for a separate category. The words of List A are read with a one-second interval between words for five consecutive trials, each trial is followed by a free-recall. The total number of words across the five trials is defined as an immediate recall. On completion of Trial 5, an interference list of 15 new words (List B) is presented, followed by a free-recall test of that list – to assess proactive

interference. Immediately after this, delayed recall of the List A is tested without further presentation of the words – to assess retroactive interference. After a 30-minute delay period, the examinee is again required to recall the words from List A –

to evaluate delayed recall. Finally, a list with 30 words is presented, which includes those from List A and 15 new items, and the person has to identify the words from List A – to assess recognition.

Table 1

Ukrainian version of Perceived Deficit Questionnaire 5 (PDQ-5)

How often in the last 7 days...	Never	Occasionally 1–2 times	Sometimes 3–5 times	Often 1r/day	Very often > 1p/day
You had difficulty planning things?	0	1	2	3	4
Was it difficult for you to concentrate on what you were reading?	0	1	2	3	4
You forgot what number it was today until you checked it out?	0	1	2	3	4
After talking on the phone, you forgot what you were talking about?	0	1	2	3	4
You suddenly notice that you don't think about anything?	0	1	2	3	4

Table 2

Ukrainian translation of RAVLT

List A	List B	List of words for recognition	
Shoulder	Boot	Mirror	Lose
Cat	Monkey	Ax	Tree
Ax	Bowl	Than	Shoulder
Bed	Cow	Candle	Nose
Plane	Finger	Motorcycle	Sun
Ear	Dress	Hammer	Truck
Dog	Spider	Watch	Eye
Hammer	Cup	Chair	Fish
Chair	Bee	Plane	Ear
Auto	Leg	Turtle	Bike
Eye	Hat	Horse	Snake
Horse	Hat	Leg	Bench
Than	Kettle	dog	Bus
Watch	Mouse	Table	Bed
Bike	Hand	Cat	Auto

TMT-B allows detecting violations of information processing speed, switching attention, and executive functions [25]. To perform the test, a patient is provided with a drawing with circles with inscribed numbers from 1 to 12 and letters of the alphabet from A to L (fig. 1a). The TMT-B requires to connect alternately numbers and letters in ascending order (1 A, 2B...12L). During the test, the researcher immediately points out errors, and the participant needs to correct them before proceeding. The faster the test is passed, the better. Criteria for assessing the performance of the test are as follows: 0-60 s – excellent; 61–72 s – normal; 73-105 s – violation of moderate severity; ≥ 106 s – severe cognitive impairment [28]. In this

interpretation of the test, the patient's age is not taken into account.

The DSST test was used to assess executive functions, information processing speed, memory, concentration, and switching attention. During the test, the participant has to copy in the spaces below the lines of numbers the characters that correspond to each digit according to the key located at the top of the page (fig. 1b) [25]. The overall score is the number of correct characters over 90 seconds.

Statistical analyses. Statistical analyses were carried out using SPSS Statistics (IBM) v.20.0. The results were presented as median (interquartile range) or means (SDs) or percentages. The statistical significance of between-group comparisons was

determined using nonparametric and parametric criteria when appropriate (Mann-Whitney test, chi-squared test, T-test). Thereafter, the receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to build ROC curves for cognitive tests to determine their diagnostic value to discriminate patients with MDD from HC. A ROC-curve shows the level of sensitivity and specificity for each possible threshold value and allows to display the dependence of the number of truly positive results from false positives. The areas under the curves (AUC), their standard errors, and the 95% confidence intervals for each cognitive test were calculated. The larger the area between the

curves, the higher the sensitivity and specificity of the test, i.e. it is more accurate. In an ideal test, the curve passes through the upper left or lower right corner, indicating that the proportion of true positive test results is approaching 100%. AUC is used to quantify the clinical significance of the test. The quality of the test can be judged on an expert scale for AUC values: 0,9–1,0 – excellent quality of the model; 0,8–0,9 – very good quality; 0,7–0,8 – good quality; 0,6–0,7 – average quality; 0,5–0,6 – unsatisfactory quality. Cutoff scores with empirical optimal sensitivity and specificity were derived from the ROC curves. The statistical threshold was set at $p < 0,05$.

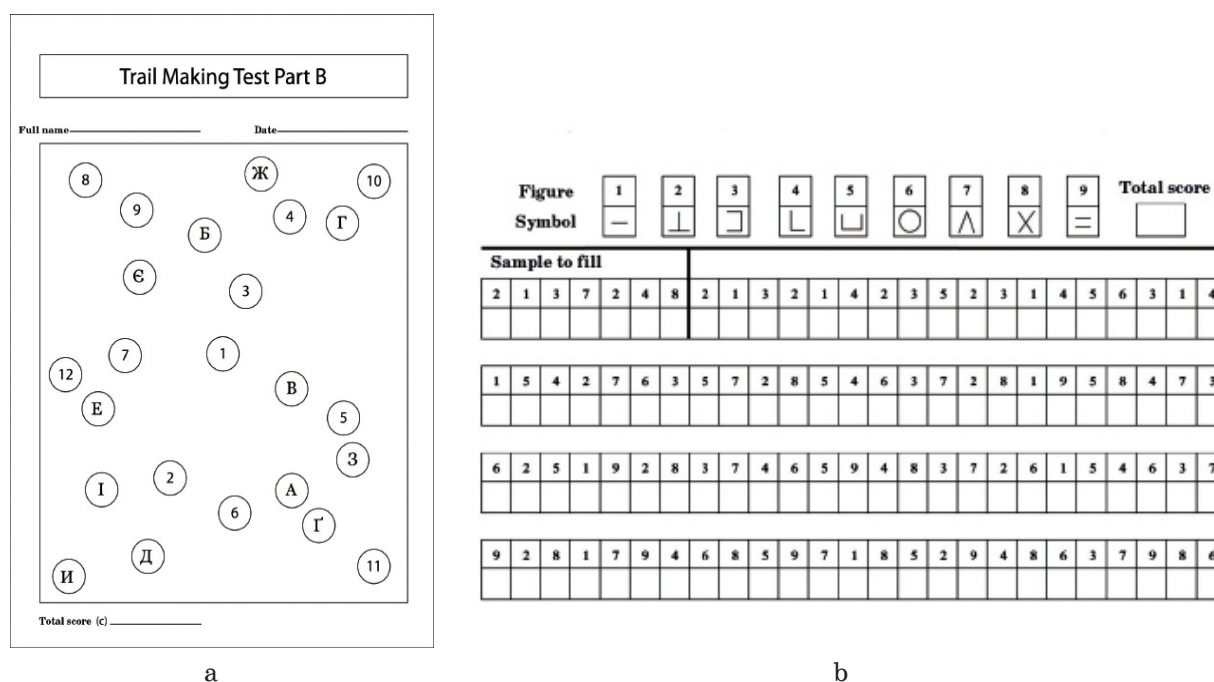


Figure 1. Ukrainian variants of TMT-B (a) and DSST (b) tests

RESULTS AND DISCUSSION

Table 1 demonstrates the main demographic and neuropsychological characteristics of MDD and HC groups. Surveyed cohorts were comparable in age, gender, and level of education. The mean years of education in MDD patients and HC was about 15 years. The severity of depression (according to MADRS and CGI-S) was significantly more prominent in MDD patients than in HC.

Besides the expected statistical difference in MDD patients and HC on MADRS and CGIS total scores, a significant distinction in cognitive functioning was found when assessed subjectively (PDQ-5) as well as objectively by neuropsychological testing (RAVLT, TMT-B, and DSST) (table 3). Significant differences were obtained between the comparison groups when examining different aspects of memory using the RAVLT test. It was found that MDD patients performed significantly

worse on subtests for immediate recall, proactive and retroactive interference, which indicated the presence of memory problems. In terms of severity, these violations were mild according to the metanorms of the test [29]. At the same time, the indicators of long-term memory (delayed recall and delayed recognition of verbal information) in the MDD group were normal according to Schmidt et al., although lower than in the HC [29]. Thus, the dysmnestic syndrome in patients with MDD was characterized by mild impairments of working memory while maintaining its long-term performance. These violations were also confirmed by subjective patients` assessment of the presence of cognitive symptoms (subscales “forget the current date” and “forget the phone call conversation” of PDQ-5). Our results on verbal memory have some discrepancies with the meta-analytical data of Ahern et al., who also did not find impairments in delayed recognition of verbal information in

patients with MDD, but showed only a tendency to small disturbances in immediate recall and minor significant disturbances in delayed recall (in our

study, patients also significantly differed from healthy individuals in this indicator, but their results corresponded to the normative data) [30].

Table 3

Demographic and clinical characteristics of comparison groups

	MDD n = 130	HC n = 75	p
Demographic characteristics			
Women, n (%)	88 (68,3)	44 (56,3)	0,19 ^a
Age, years*	38,7 (11,9)	37,5 (12,1)	0,47 ^b
Education, years*	14,6 (2,0)	15,0 (1,6)	0,10 ^b
Clinical assessments			
Mood symptoms			
MADRS total score (0–60)	28 (22–33)	3 (0–5)	< 0,0001 ^c
CGI-S score	4 (4–5)	1 (1–1)	< 0,0001 ^c
Patient-reported cognitive symptoms			
PDQ-5 total score (0–20)	8 (5–11)	1 (0–2)	< 0,0001 ^c
MADRS «concentration difficulties» (0–6)	4 (3–4)	0 (0–1)	< 0,0001 ^c
PDQ-5 «have trouble getting things organized» (0–4)	2 (1–3)	0 (0–1)	< 0,0001 ^c
PDQ-5 «have trouble concentrating on what you were reading» (0–4)	2 (1–3)	0 (0–1)	< 0,0001 ^c
PDQ-5 «forget the date unless you looked it up» (0–4)	2 (1–3)	0 (0–1)	< 0,0001 ^c
PDQ-5 «forget what you talked about after a telephone conversation» (0–4)	1 (0–2)	0 (0–0)	< 0,0001 ^c
PDQ-5 «fell like your mind went totally blank» (0–4)	0 (0–2)	0 (0–0)	< 0,0001 ^c
Performance-based cognition			
RAVLT immediate recall total score, number of words (0–75)	49 (44–55)	63 (58–68)	< 0,0001 ^c
RAVLT proactive interference score, number of words (0–15)	6 (5–7)	8 (6–9)	< 0,0001 ^c
RAVLT retroactive interference score, number of words (0–15)	11 (9–13)	15 (14–15)	< 0,0001 ^c
RAVLT delayed recall score, number of words (0–15)	11 (9–13)	15 (13–15)	< 0,0001 ^c
RAVLT delayed recognition score, number of words (0–15)	15 (14–15)	15 (15–15)	< 0,0001 ^c
TMT-B, number of seconds	74 (60–90)	58 (43–68)	< 0,0001 ^c
DSST, number of correct symbols	51 (43–59)	62 (54–68)	< 0,0001 ^c

Note: data are presented as median (upper-lower quartile) unless otherwise stated; * data are presented as means (SD); a Chi-square test; b T-test for independent samples; c Mann-Whitney U-test

The TMT-B test was used to assess alternating attention. The test revealed significant differences between groups of patients and healthy individuals. It was found that the average time spent on the test was significantly higher in the group of patients with MDD compared with HC (table 3). According to the normative data of the authors of the test, attention disorders in patients with MDD were on average moderate in severity, while HC performed tasks at an excellent level [28]. Impairments in attention in patients with current DE were assessed on average as moderate by the researcher (the MADRS item «concentration difficulties»), as well as by the patients themselves (relevant item of PDQ-5). Similar cognitive impairments on the TMT-B test were found in a general cohort of patients with MDD

in recent studies and two meta-analyses, as well as in the elderly with MDD [12, 30, 31, 32, 33, 34].

The DSST test was used to objectively assess executive functions. The results of its completion in the comparison groups had statistically significant differences. Thus, patients with MDD reproduced significantly fewer symbols in the allotted period than those examined with HC. The degree of executive dysfunction in patients with MDD was on average moderate according to current standards [35] in contrast to healthy individuals, who have no executive dysfunction. This generally correlated with patients' subjective perceptions of their performance violations (PDQ-5 option). The mean DSST score in patients with MDD in our study (51) was similar to that reported

in Chinese (50,7) and Japanese patients with MDD (54,3) before starting antidepressant therapy, but higher than in comparable populations in the US and Europe (42.0 in the FOCUS study and 43,1 in the CONNECT study) [18, 19, 36, 37]. This may partially reflect cultural differences between different geographical populations.

Separately, it should be noted that significant differences between the MDD group and HC, found

during the performance of objective cognitive tests, were maintained for each age category, despite the general trend of deterioration of cognitive performance with age (table 4). It is important to emphasize that in our study the HC performed all RAVLT subtests with better results than proposed metanorms by Schmidt [29]. This pattern was also observed in all age groups HC in the results of DSST [35].

Table 4

Performance of cognitive tests in different age groups

Cognitive test	Age groups, years									
	18–29		30–39		40–49		50–59		60–69	
	MDD n = 32	HC n = 22	MDD n = 45	HC n = 25	MDD n = 27	HC n = 15	MDD n = 18	HC n = 8	MDD n = 8	HC n = 5
RAVLT immediate recall	50,06 (7,54)*	61,10 (7,56)	49,77 (7,63)*	65,40 (6,83)	50,33 (6,41)*	63,33 (5,27)	47,47 (8,22)	53,13 (7,77)	40,13 (7,57)*	57,00 (7,14)
RAVLT proactive interference score	6,58 (1,39)*	7,81 (1,83)	5,91 (1,22)*	7,80 (1,76)	5,79 (1,62)*	8,00 (2,00)	5,48 (1,17)	5,75 (1,67)	5,25 (1,83)	7,20 (2,68)
RAVLT retroactive interference score	10,90 (2,50)*	13,43 (2,32)	10,82 (2,59)*	14,48 (1,05)	10,92 (2,64)*	14,33 (0,90)	10,00 (2,21)*	12,63 (2,56)	8,25 (2,12)*	12,40 (2,61)
RAVLT delayed recall score	11,10 (2,94)*	13,86 (2,10)	11,07 (2,39)*	14,40 (1,32)	10,92 (2,19)*	14,53 (0,92)	10,00 (2,76)	12,38 (3,02)	7,63 (2,50)*	12,40 (1,52)
RAVLT delayed recognition	14,30 (1,29)	14,81 (0,68)	14,27 (0,10)*	14,96 (0,20)	14,33 (0,87)*	14,80 (0,56)	12,84 (4,66)	14,50 (1,07)	13,50 (1,69)	15,00 (0,00)
TMT-B	71,03 (18,37)	62,67 (18,70)	73,00 (24,18)*	50,52 (21,08)	77,76 (17,36)*	57,21 (18,78)	90,37 (29,91)*	68,00 (12,17)	98,25 (30,87)	71,80 (17,51)
DSST	56,41 (9,27)*	63,05 (12,50)	52,61 (10,86)*	68,00 (13,34)	47,73 (10,70)*	60,00 (9,12)	42,32 (11,55)*	54,13 (8,15)	39,88 (10,04)	45,80 (6,91)
Results of DSST presented as median (upper-lower quartile)										
DSST	57 (53–63)	62 (54–71)	51 (45–60)	68 (62–73)	48 (39–53)	61 (56–67)	41 (33–56)	53 (48–61)	40 (33–49)	47 (39–52)

*Note: data are presented as means (SD) unless otherwise stated; * - $p < 0,05$ according to T-test for independent samples*

Afterward, using ROC analysis, we assessed the discriminatory ability of different cognitive tests for separating patients with MDD from healthy individuals by the scores of cognitive tests (table 5). The analysis was performed only for those tests, the performance of which by patients with an active DE was significantly worse according to the available normative data. The PDQ-5 test had an excellent quality of a model for differentiating patients with MDD from HC in the total sample, a total score of PDQ-5 > 3,5 provided the opportunity to separate patients with MDD from HC with a sensitivity of 90% and specificity of 91%. The RAVLT subtest for immediate recall had a very good diagnostic value for differentiating patients with MDD throughout the sample, the threshold score of the subtest < 56,5 words had a sensitivity of 85% and a specificity of 82% for the separation of patients with MDD from HC in the general sample. The RAVLT subtest for proactive interference showed good diagnostic value for separating patients with MDD from HC in the

entire sample, the subtest threshold < 6,5 words with a sensitivity of 66% and a specificity of 72% separated patients with MDD from HC. The RAVLT subtest for retroactive interference had a very good diagnostic value for predicting MDD in the entire sample, a subtest threshold level < 13,5 words with optimal sensitivity and specificity of 86% and 76%, respectively, to separate healthy individuals from patients with MDD.

The TMT-B test demonstrated good diagnostic value for the separation of patients with MDD in the entire sample, the threshold level of test performance > 63 s had optimal sensitivity (70%) and specificity (68%) for the separation of healthy individuals from patients with MDD. The DSST test showed good diagnostic value for predicting MDD in the entire sample, the test score < 58,5 had optimal sensitivity and specificity (74% and 63%) to separate healthy individuals from patients with MDD. To the best of our knowledge, we were the first to obtain cutoff scores of those neuropsychological tests for discrimination MDD patients from HC.

Table 5

Discriminative validity of cognitive tests in the Ukrainian MDD patients

Age (years)	AUC	95% CI	P	Cutoff scores	Sensitivity	Specificity
PDQ-5 total score						
Whole sample	0,947 ± 0,015	0,918–0,977	< 0,0001	> 3,5	90%	91%
18–24	0,977 ± 0,025	0,929–1,000	< 0,0001	> 3,5	100%	83%
25–34	0,954 ± 0,024	0,908–1,000	< 0,0001	> 3,5	93%	89%
35–44	0,913 ± 0,041	0,833–0,994	< 0,0001	> 2,5	89%	83%
45–54	0,982 ± 0,017	0,948–1,000	< 0,0001	> 2,5	100%	84%
55–65	0,942 ± 0,050	0,845–1,000	0,003	> 3,0	90%	100%
RAVLT immediate recall (number of words)						
Whole sample	0,875 ± 0,026	0,825–0,926	< 0,0001	< 56,5	85%	82%
18–24	0,831 ± 0,094	0,646–1,000	0,009	< 57	100%	73%
25–34	0,895 ± 0,038	0,820–0,970	< 0,0001	< 59,5	85%	70%
35–44	0,956 ± 0,031	0,894–1,000	< 0,0001	< 59,5	91%	83%
45–54	0,800 ± 0,074	0,656–0,945	0,001	< 57,5	86%	74%
55–65	0,935 ± 0,065	0,807–1,000	0,004	< 53,5	94%	80%
RAVLT proactive interference (number of words)						
Whole sample	0,738 ± 0,039	0,662–0,814	< 0,0001	< 6,5	66%	72%
18–24	0,616 ± 0,123	0,375–0,856	0,36	-	-	-
25–34	0,758 ± 0,066	0,628–0,888	< 0,0001	< 7,5	83%	63%
35–44	0,795 ± 0,089	0,621–0,970	0,003	< 6,5	70%	75%
45–54	0,696 ± 0,087	0,525–0,867	0,03	< 6,5	72%	74%
55–65	0,694 ± 0,119	0,462–0,927	0,20	-	-	-
RAVLT retroactive interference (number of words)						
Whole sample	0,855 ± 0,029	0,797–0,913	< 0,0001	< 13,5	86%	76%
18–24	0,690 ± 0,121	0,452–0,928	0,13	-	-	-
25–34	0,900 ± 0,039	0,823–0,976	< 0,0001	< 13,5	85%	89%
35–44	0,945 ± 0,034	0,877–1,000	< 0,0001	< 13,5	82%	92%
45–54	0,795 ± 0,073	0,652–0,939	0,001	< 13,5	82%	74%
55–65	0,841 ± 0,129	0,589–1,000	0,023	< 12,5	94%	80%
TMT-B (time of completion, s)						
Whole sample	0,751 ± 0,036	0,681–0,822	< 0,0001	> 63	70%	68%
18–24	0,814 ± 0,098	0,622–1,000	0,01	> 61	91%	64%
25–34	0,673 ± 0,069	0,539–0,808	0,02	> 58,5	73%	60%
35–44	0,919 ± 0,040	0,841–0,997	< 0,0001	> 58,0	83%	83%
45–54	0,667 ± 0,087	0,497–0,836	0,07	-	-	-
55–65	0,821 ± 0,116	0,594–1,000	0,03	> 71,5	90%	80%
DSST (number of correct symbols)						
Whole sample	0,747 ± 0,036	0,676–0,817	< 0,0001	< 58,5	74%	63%
18–24	0,645 ± 0,132	0,386–0,903	0,25	-	-	-
25–34	0,755 ± 0,060	0,638–0,873	< 0,0001	< 59,5	71%	67%
35–44	0,867 ± 0,051	0,767–0,967	< 0,0001	< 60,5	78%	83%
45–54	0,739 ± 0,079	0,584–0,893	0,01	< 53,5	68%	72%
55–65	0,695 ± 0,117	0,465–0,924	0,19	-	-	-

CONCLUSIONS

1. Patients with an active episode of MDD demonstrate as subjective as objective cognitive

impairments as compared to HC.

2. Cognitive dysfunction in the Ukrainian cohort of MDD patients is characterized by mild

impairments of working memory; moderate impairments in alternating attention; and moderate impairments in executive functioning

3. PDQ-5 and neuropsychological tests, such as RAVLT (subtests for immediate recall, proactive and retroactive interference), TMT-B, and DSST show from excellent to good diagnostic value for separating patients with MDD from HC

4. PDQ-5, RAVLT, TMT-B, and DSST and

obtained age-adjusted cutoffs of those tests could be used by clinicians in everyday practice to assess the presence of cognitive dysfunction in MDD patients as a method to secure a more valid assessment of cognitive impairments specific to these patients

Conflict of Interest Statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

REFERENCES

1. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014 Nov 13; 515 (7526): 181.
2. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health*. 2013; 34: 119–38.
3. Krol M, Koopmanschap M, Papenburg J, et al. Do productivity costs matter?: the impact of including productivity costs on the incremental costs of interventions targeted at depressive disorders. *Pharmacoeconomics*. 2011 Jul; 29 (7): 601–19.
4. McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO, et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry*. 2015 Jan; 56: 279–82.
5. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun; 41 (6): 1165–74.
6. Maruff P, Jaeger J. Understanding the importance of cognitive dysfunction and cognitive change in major depressive disorder. In: McIntyre R, editor. *Cognitive impairment in major depressive disorder: Clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. 15–29p.
7. Cambridge OR, Knight MJ, Mills N, et al. The clinical relationship between cognitive impairment and psychosocial functioning in major depressive disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018 Nov; 269: 157–71.
8. Jaeger J, Zaragoza S. The digit symbol substitution test (DSST): psychometric properties and clinical utility in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016 Oct; 26 (2): 341p.
9. Baune BT, Air T. Clinical, Functional, and Biological Correlates of Cognitive Dimensions in Major Depressive Disorder – Rationale, Design, and Characteristics of the Cognitive Function and Mood Study (CoFaM-Study). *Front Psychiatry*. 2016 Aug 26; 7: 150p.
10. Belgaied W, Samp J, Vimont A, et al. Routine clinical assessment of cognitive functioning in schizophrenia, major depressive disorder, and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Jan; 24 (1): 133–41.
11. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in first- episode major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2012; 140 (2): 113–24.
12. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013 Jan; 139 (1): 81–132.
13. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, et al. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014 Jul; 44 (10): 2029–40.
14. Egeland J, Lund A, Landrø NI, et al. Cortisol level predicts executive and memory function in depression, symptom level predicts psychomotor speed. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Dec; 112 (6): 434–41.
15. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Front Hum Neurosci*. 2009 Sep 25; 3: 26.
16. Reppermund S, Ising M, Lucae S, et al. Cognitive impairment in unipolar depression is persistent and non-specific: further evidence for the final common pathway disorder hypothesis. *Psychol Med*. 2009 Apr; 39 (4): 603–14.
17. Shilyansky C, Williams L, Gyurak A, et al. Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: a randomised longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2016 May; 3 (5): 425–35.
18. Sumiyoshi T, Watanabe K, Noto S, et al. Relationship of cognitive impairment with depressive symptoms and psychosocial function in patients with major depressive disorder: cross-sectional analysis of baseline data from PERFORM-J. *J Affect Disord*. 2019; 258: 172–78.
19. Wang G, Tan KHX, Ren H, et al. Impact of Cognitive Symptoms on Health-Related Quality of

- Life and Work Productivity in Chinese Patients with Major Depressive Disorder: Results from the PROACT Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Mar 13; 16: 749–759.
20. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
 21. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. *J Affect Disord*. 2019 May 1; 250: 114–122.
 22. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979; 134: 382–9.
 23. Guy W. *Clinical Global Impressions*. In: Guy W, editor. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology Revised*. Rockville: National Institute of Mental Health; 1976. 217–222p.
 24. Cha D. Perceived Deficits Questionnaire – Depression, 5-item (PDQ-D-5). In: McIntyre R, editor. *Cognitive impairment in major depressive disorder: Clinical relevance, biological substrates, and treatment opportunities*. Cambridge: Cambridge University Press; 2016. P. 242–56.
 25. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*. 3rd Edition. Oxford, England: Oxford University Press; 2006. 1216 p.
 26. Harrison JE, Barry H, Baune BT, et al. Stability, reliability, and validity of the THINC-it screening tool for cognitive impairment in depression: A psychometric exploration in healthy volunteers. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2018 Sep; 27 (3): e1736.
 27. Maj M, D'Elia L, Satz P, et al. Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study. *Arch Clin Neuropsychol*. 1993 Mar;8 (2): 123–35.
 28. Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychological Press. 1985. 486 p.
 29. Schmidt M. *Rey Auditory Verbal Learning Test: RAVLT: a Handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services; 1996. 139 p.
 30. Ahern E, Semkowska M. Cognitive functioning in the first-episode of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology*. 2017 Jan; 31 (1): 52–72.
 31. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, et al. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017 Jan;78 (1): 115–21.
 32. Cabanel N, Schmidt AM, Fockenberg S, et al. Evening preference and poor sleep independently affect attentional-executive functions in patients with depression. *Psychiatry Res*. 2019 Nov; 281:112533.
 33. Klojčnik M, Kavcic V, Bakracevic Vukman K. Relationship of Depression With Executive Functions and Visuospatial Memory in Elderly. *Int J Aging Hum Dev*. 2017 Dec; 85 (4): 490–503.
 34. Rajtar-Zembaty A, Rajtar-Zembaty J, Olszewska K, et al. Comparison of cognitive functioning of elders with late-life depression and patients with and without a history of depressive episodes: a cross-sectional study. *Psychol Health Med*. 2020 Dec 22: 1–7.
 35. Kiely KM, Butterworth P, Watson N, et al. The Symbol Digit Modalities Test: Normative data from a large nationally representative sample of Australians. *Arch Clin Neuropsychol*. 2014; 29 (8): 767–775.
 36. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Oct; 17 (10): 1557–67.
 37. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015 Jul; 40 (8): 2025–37.

Стаття надійшла до редакції 01.06.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.2](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.2)

А. Д. Гусаков, В. В. Скоробогатый, А. А. Гусакова, Д. Н. Кокоркин, П. П. Шевлюк, Н. А. Коляда
 Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
 Запоріжжя, Україна

A. D. Gusakov, V. V. Skorobogaty, A. A. Gusakova, D. N. Kokorkin, P. P. Shevluk, N. A. Kolyada
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
 Zaporizhzhia, Ukraine

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МАЛОЙ ХИРУРГИИ ПРИ БОЛЕЗНИ МАНЬЕРА

The effectiveness of microsurgery for Meniere's disease

Резюме

Болезнь Меньера заболевание невоспалительного характера, проявляющееся приступами головокружения, нистагмной реакцией, вегетативными нарушениями, нарушениями статики, снижением слуха, шумом в ушах. Этиология и патофизиология данного состояния изучена не полностью. Однако, точно известно, что в основе лежит увеличение выработки эндолимфы. На сегодня предложено большое количество мер по предотвращению развития приступов головокружения. Начиная от изменения образа жизни, медикаментозные подходы, а также хирургические вмешательства. Но далеко не всегда даже комбинация вышеперечисленных методов позволяет пациентам уменьшить количество эпизодов головокружения, тем самым повысить уровень качества жизни. На кафедре оториноларингологии ГУ «Запорожской медицинской академии последипломного образования МЗ Украины» предложены микрохирургические методики лечения данной патологии. Операции хордоплексэктомия и шунтирование барабанной полости дают стойкий положительный клинический эффект, что подтверждено в отдаленном послеоперационном периоде у наблюдаемых больных.

Ключевые слова: головокружение, гидропс лабиринта, болезнь Меньера, хирургическое лечение.

Abstract

Meniere's disease is a non-inflammatory disease, manifested by episodes of dizziness, nystagmus reaction, vegetative disorders, static disturbances, hearing loss, tinnitus. The etiology and pathophysiology of this condition are not fully understood. However, it is based on an increase in endolymph production. To date, a large number of measures have been proposed to prevent the development of dizziness attacks. Starting from lifestyle changes, medical approaches, as well as surgical interventions. But far from always, even a combination of the above methods allows patients to reduce the number of episodes of dizziness, thereby improving the quality of life. At the Department of Otorhinolaryngology of the State Institution «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine» microsurgical methods of treating this pathology are proposed. The operations of chordoplexectomy and grommet of the tympanic membrane give a persistent positive clinical effect, which is confirmed in the long-term postoperative period in the observed patients.

Keywords: dizziness, hydrops of the labyrinth, Meniere's disease, surgical treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Меньера – невоспалительное, но порой крайне тяжелое клиническое состояние, определяющееся спонтанными приступами головокружения (каждый продолжительностью от 20 минут до 12 часов), нарушениями

равновесия, вегетативными симптомами, нистагмной реакцией глазных яблок, а также проявлениями нейросенсорной тугоухости пораженного уха до, во время или после одного из эпизодов головокружения. Может также сопровождаться флуктуирующими симптомами, такими как потеря слуха, шум в ушах

или чувство переполнения в ухе. Данный синдром вестибулярной дисфункции описан Меньером еще в 1861 году, однако этиология болезни на сегодняшний день, по-прежнему, не совсем ясна. Точно известно, что болезнь связана с внутренним объемом ушной жидкости (эндолимфы) – жидкости перепончатой части внутреннего уха: полукружных каналов, преддверия и улитки [1–3]. Количество эндолимфы по непонятным причинам увеличивается, и это приводит к эпизодическим ушным симптомам (головокружению, колеблющейся потери слуха, шуму в ушах и т. д.) [4]. Такое увеличение жидкости называют «гидропсом» лабиринта или водянкой [5]. Теоретически развитие гидропса можно связать с нарушениями вегетативной иннервации, дискоординированной работой процессов продукции и резорбции эндолимфы, а может из-за нарушения микроциркуляции её по чрезвычайно тонким протокам «водопроводной сети» внутреннего уха, имеющим просвет менее 0,5 мм [6, 7].

Среди объективных данных у пациентов с болезнью Меньера результаты физического осмотра часто ничем не примечательны, а аудиометрическое тестирование показывает низко- и среднечастотную сенсоневральную тугоухость [8–10].

Основной целью общепринятого лечения болезни Меньера является предотвращение или уменьшение тяжести и частоты приступов головокружения и, соответственно, улучшение качества жизни. Подходы к лечению многочисленны и обычно включают модификации факторов образа жизни (например, диеты – ограничение соли и жидкости), также известны медикаментозный подход, хирургический или комбинации методов лечения.

Предложенные хирургические способы лечения, можно объединить в три группы: деструктивные (разрушение лабиринта и нейросенсорных образований), дренирующие (шунтирование эндолимфатического мешка, стапедотомия и др), операции на вегетативных нервных образованиях. Однако, к сожалению, заметного сдвига в предотвращении приступов и сенсоневральной тугоухости они не принесли [11–15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать оптимальный микрохирургический способ лечения пациентов с болезнью Меньера, учитывая аспекты физиологии вегетативной иннервации среднего уха и физиологии циркуляции эндолимфы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре оториноларингологии ГУ «ЗМАПО МЗ Украины» на базе Центра Микрохирургии ЛОР органов областной клинической больницы

за период 2001–2020 годы было пролечено 33 пациента с диагнозом болезнь Меньера. Пациенты, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие на сбор данных. Относительно гендерного распределения незначительно доминировали женщины (19 человек). Возраст всех пациентов колебался в пределах 30–50 лет. При объективном обследовании патологии ЛОР органов выявлено не было. Из анамнестических данных: у всех пациентов наблюдалось тяжелое течение болезни, характеризующееся приступами головокружения частотой раз в 3–10 дней, длительностью от 2 до 12 часов, проявляющееся рвотой, выраженной атаксией, резким ухудшением слуховой функции. Примерно 50% пациентов, находящихся на лечении отмечали наличие предвестников приступа, ауры в виде чувства наполнения пораженного уха, его заложенности, чувства жжения в нем, непереносимости громких звуков. На момент поступления в состоянии ремиссии признаков вестибулярной дисфункции не наблюдалось. Отсутствовал нистагм, статические пробы выполнялись без отклонений. Калорическая проба и вращательная проба Барани не проводились. Аудиометрическое обследование пациентов констатировало наличие у всех односторонней сенсоневральной тугоухости 1–3 степени с небольшим (5–10 Дб) костно-воздушным интервалом, в основном в области низких и средних частот.

В плане лечения нами было предложено две микрохирургические методики. Хордоплексусэктомия- микрооперация, в ходе которой выполняется типичная тимпанотомия, пересекается *chorda tympani*, разрушается *plexus tympanicus*, расположенное на промоториальной стенке барабанной полости. *Plexus tympanicus* разрушается за счет удаления мукопериоста в области промоториума в проекции рукоятки молоточка. Обязательным условием является обнаружение *n. tympanicus (Jacobsoni)*, который может находиться на поверхности, в костной канавке или канале.

Вторая методика, дополняющая первую – шунтирование барабанной полости. Шунт барабанной полости устанавливается одновременно путем миринготомии в задних квадрантах барабанной полости.

Наблюдавшиеся пациенты, в плане хирургической помощи, были разбиты на две группы. Первую группу (18 человек) составили больные, которым выполнялась только хордоплексусэктомия. Вторую группу (15 человек) составили больные, которым в ходе хирургического вмешательства хордоплексусэктомию сочетали с шунтированием барабанной полости.

Сравнительная оценка эффективности проведенных хирургических вмешательств проведена с использованием *φ*-критерия Фишера в пакете компьютерных программ STATISTICA (StatSoft Statisticav.7.0.).

В послеоперационном периоде пациентам 2-й группы рекомендовалось проводить пневмомассаж, который можно было начинать через неделю после шунтирования. Длительность процедуры и курсовое количество массажей подбирались индивидуально в зависимости от степени тяжести болезни Меньера. Как правило, сеанс был рассчитан на 5–10 минутное воздействие ежедневно в течение недели, затем неоднократно повторялось. Также рекомендовалось использовать промышленный аппарат для пневмомассажа барабанной полости или выполнять ритмичные надавливания на tragus, создавая компрессию в слуховом проходе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все 33 пациента, наблюдавшиеся в послеоперационном периоде в течение года, отметили улучшение состояния.

Вместе с тем, три пациента первой группы, которым проводилась только хордоплексусэктомия, указали на то, что приступы головокружений стали реже и не такими тяжелыми, то есть, можно считать, что характер течения болезни Меньера из тяжелого до операции, после оперативного вмешательства приобрел степень средней тяжести (приступы

происходили примерно раз в месяц и реже, статокINETические расстройства умеренные, трудоспособность утрачивалась только на период головокружения). Еще у пяти пациентов проявления заболевания можно расценивать как легкую степень тяжести (длительная, около года ремиссия между приступами, предчувствие приступа, однако приступы не имели своего развития, ощущалось легкое головокружение, трудоспособность не нарушалась).

Во второй группе (одномоментное выполнение хордоплексусэктомии и шунтирование барабанной полости), лишь у двух пациентов отмечались проявления заболевания, которые можно отнести к легкой степени тяжести.

Интересное наблюдение заключалось в том, что ряд больных добивались полного устранения развития приступа компрессионным нажатием на козелок при появлении предвестников приступа, ауры.

Данные о результатах наблюдения представлены в таблице 1 и указывают, что эффективность проведенных операций – хордоплексусэктомия и хордоплексусэктомия с шунтированием барабанной полости, составила 55,6% и 86,7%, соответственно, что имеет и статистически значимое различие (рис. 1).

Таблица 1

Клиническая эффективность лечения болезни Меньера

Хирургические вмешательства	Количество больных	Рецидивы в течение года		
		тяжелые	средней	лёгкой
Хордоплексусэктомия	18	-	3	5
Хордоплексусэктомия и шунтирование барабанной полости	15	-	-	2

2 x 2 Table (Spreadsheet 1)			
	Column 1	Column 2	Row Totals
Frequencies, row 1	10	8	18
Percent of total	30,303%	24,242%	54,545%
Frequencies, row 2	13	2	15
Percent of total	39,394%	6,061%	45,455%
Column totals	23	10	33
Percent of total	69,697%	30,303%	
Chi-square (df=1)	3,75	p= ,0528	
V-square (df=1)	3,64	p= ,0566	
Yates corrected Chi-square	2,42	p= ,1197	
Phi-square	,11362		
Fisher exact p, one-tailed		p= ,0580	
two-tailed		p= ,0696	
McNemar Chi-square (A/D)	4,08	p= ,0433	
Chi-square (B/C)	,76	p= ,3827	

Рис. 1. Сравнительная оценка различий эффективности проведённых операций в анализируемых группах больных

Такое значительное улучшение после предложенных хирургических методик, с точки зрения патофизиологии можно попытаться объяснить, учитывая особенности вегетативной иннервации промонториальной стенки барабанной полости (основного завитка улитки) и микроциркуляции эндолимфы перепончатого отдела внутреннего уха. Plexus tympanicus содержит достаточно интересный конгломерат нервов: Якобсонов нерв, от языкоглоточного нерва, чувствительные волокна от тройничного нерва, множество симпатических волокон (от сонного сплетения) и парасимпатических волокон от поверхностного каменистого нерва. Можно только предполагать о предназначении этого сплетения, но исключать вегетативную регуляцию содержимого лабиринта, видимо, нельзя. Как продукция эндолимфы, так и её резорбция не может

обходиться без вегетативного контроля. Удаляя вегетативное сплетение, мы оставляем систему внутреннего уха без доминирования там продукции или резорбции эндолимфы. Относительно адекватного её увеличения по каналам, не лишено смысла принудительно стимулировать смещение эндолимфы путем пневмомассажа лабиринтных окон через шунт барабанной полости.

ВЫВОДЫ

Таким образом, микрохирургический способ лечения болезни Меньера в виде удаления вегетативного сплетения барабанной полости с одновременным её шунтированием, для проведения пневмомассажа, достаточно эффективен, требует более широкого внедрения и длительного наблюдения в отдалённом периоде.

REFERENCES

1. Boyko NV, Kolmakova TS. The hormones content in the blood in Meniere's disease. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2014; 72 (5): 15–19.
2. Sagalovich BM, Palchun VT. Meniere's disease. M.: Med inform agentstvo, 1999, 525 p.
3. Ito T, Kitahara T, Inui H et al. Endolymphatic space size in patients with Meniere's disease and healthy controls. *Acta Otolaryngol*. 2016; 136 (9): 879–882. DOI: 10.3109/00016489.2016.1169556.
4. Shimono M, Teranishi M, Yoshida T et al. Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013; 34 (7): 1241–1246. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182990e81.
5. Kryukov AI, Kunelskaya NL, Garov YeV et al. Diagnostics of the endolymphatic hydrops. *Vestnik otorinolaringologii*. 2013; 2: 4–7.
6. Teranishi M, Yamazak M, Teranishi M et al. Endolymphatic hydrops and blood-labyrinth barrier in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2011; 131 (5): 474–479. DOI: 10.3109/00016489.2010.534114.
7. Yamamoto M, Teranishi M, Naganawa S et al. Relationship between the degree of endolymphatic hydrops and electrocochleography. *Audiol Neurootol*. 2010; 15 (4): 254–260. DOI: 10.1159/000258681.
8. Okazaki Y, Yoshida T, Sugimoto S et al. Significance of endolymphatic hydrops in ears with unilateral sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2017; 38 (8): 1076–1080. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001499.
9. Okumura T, Imai T, Takimoto Y et al. Assessment of endolymphatic hydrops and otolith function in patients with Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274 (3): 1413–1421. DOI: 10.1007/s00405-016-4418-2.
10. Seo YJ, Kim J, Choi JY, Lee WS. Visualization of endolymphatic hydrops and correlation with audio-vestibular functional testing in patients with definite Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2013; 40 (2): 167–172. DOI: 10.1016/j.anl.2012.07.009.
11. Shambaugh G, Glasscock M. Ear surgery. M.: Izdatelstvo Panfilova, 2015. Vol. 1, 416 p.
12. Shambaugh G, Glasscock M. Ear surgery. M.: Izdatelstvo Panfilova, 2015. Vol. 2, 448 p.
13. Kunelskaya NL, Garov YeV, Sheremet AS. et al. Surgical treatment options and its results in patients with peripheral vertigo of various origins. *Meditinskiy sovet*. 2013; 7: 48–51.
14. Diab KhM, Lilenko SV, Lilenko AS. The long-term results of endolymphatic sac drainage in Meniere's disease patients. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Yevropa*. 2014; 14 (1): 818–89.
15. Kitahara T, Horii A, Imai T et al. Does endolymphatic sac decompression surgery prevent bilateral development of unilateral Meniere's disease? *Laryngoscope*. 2014; 124 (8): 1932–1936. DOI: 10.1002/lary.24614.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.2\(49\).2021.3](https://doi.org/10.34287/ММТ.2(49).2021.3)

И. М. Фуштей, О. А. Савченко, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко, Д. П. Мирный, Ю. В. Кацуба
Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина

I. M. Fushtey, O. A. Savchenko, S. L. Podsevahyna, A. V. Tkachenko, D. P. Myrnyi, J. V. Katsuba
State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К БАЗИСНОМУ ЛЕЧЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

New approaches to basic treatment of asthma

Резюме

Среди хронических заболеваний органов дыхания бронхиальная астма является одним из самых распространенных заболеваний. Современной целью лечения БА является достижение астма-контроля. Несмотря на то, что по данным рандомизированных исследований эта цель может быть достигнута у большинства больных, в реальной клинической практике судьба пациентов, достигла астма-контроля не превышает 42–49%. На основании принципов доказательной медицины, экспертами GINA в 2019 году были внесены кардинально новые рекомендации. В статье проведен анализ этих рекомендаций и литературный обзор тех исследований, обосновывающих эти изменения. Ключевым изменением в новых рекомендациях GINA является отказ от бета₂-агонистов короткого действия в качестве монотерапии у больных с легким течением БА на 1 строчке. Приоритетной схеме базисной терапии на этой ступени лечения теперь фиксированная комбинация будесонид/формотерол, принимаемый по необходимости. Такая терапия, по данным литературы, значительно более эффективная, чем монотерапия БАКД. Кроме этого, в качестве приоритетного препарата для снятия симптомов при необходимости также теперь рассматривается будесонид/формотерол, а БАКД, сейчас, отнесенные к альтернативным средствам. Рекомендация обоснована данными рандомизированных исследований, в которых было доказано, что применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол по необходимости, значительно снижает количество обострений БА по сравнению с применением БАКД по необходимости. Внедрение новых

Abstract

Among chronic respiratory diseases, asthma is one of the most common diseases. The current goal of asthma treatment is to achieve asthma-control. Despite the fact that, according to the data of randomized trials, this goal is achievable in most patients, in real clinical practice the proportion of patients who have achieved asthma-control does not exceed 42–49%. The article provides an analysis of these recommendations and a literature review of those studies that justify their changes. A key change in the new GINA recommendations is the rejection of short-acting beta₂-agonists as monotherapy in patients with mild stage I asthma.

The priority regimen of basic therapy at this stage of treatment is now a fixed combination of budesonide/formoterol, taken on demand. Such therapy, according to the literature, was significantly more effective than short-acting beta₂-agonists monotherapy. In addition, budesonide/formoterol is also considered as a priority drug for relieving symptoms on demand, and short-acting beta₂-agonists is currently classified as an alternative drug.

The recommendation is based on the data of randomized trials, in which it was proved that the use of a fixed combination of budesonide/formoterol on demand, significantly reduces the number of exacerbations of asthma compared with the use of short-acting beta₂-agonists on demand. The introduction of new GINA recommendations into practice will improve the effectiveness of basic therapy for asthma.

Keywords: bronchial asthma, recommendations GINA 2019, asthma-control.

рекомендацій GINA в практику позволит повысить эффективность базисного лечения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, рекомендации GINA 2019, бронхиальная астма-контроль.

Среди болезней органов дыхания бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее распространенных заболеваний человека. В настоящее время БА страдают около 300 млн. человек во всём мире и сегодня, несмотря на достигнутые успехи в фармакотерапии БА, это заболевание является причиной смерти от тяжёлого обострения почти 250 тыс. пациентов ежегодно [1, 2].

В последнее время наблюдается значительный рост числа больных бронхиальной астмой. По прогнозам ВОЗ, общее число больных, имеющих БА, к 2025 году увеличится до 400 млн. человек [3]. Поэтому рациональная терапия БА является важнейшей медико-социальной проблемой во всём мире.

Основной целью лечения БА является достижение астма-контроля, т.е. минимизация (в идеале отсутствие) симптомов заболевания. По данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) эта цель достижима у подавляющего большинства больных БА. Так, в исследовании GOAL, было показано, что лечение комбинированным препаратом флютиказон/сальметерол позволяет добиться хорошего контроля БА у 75% больных [4].

В реальной же клинической практике доля пациентов, достигших астма-контроля, гораздо ниже и не превышает 42–49% [5, 6]. Причём, в наибольшей степени недостаточный астма-контроль наблюдается у больных с лёгкой БА, которая составляет от 50 до 70% в общей структуре заболевания [7]. В тоже время лёгкое течение БА никоим образом не коррелирует с хорошим прогнозом заболевания. Так, по данным исследования REALISE каждый 4-й пациент с лёгким течением БА переносит тяжёлое обострение в течение года, а 15–20% из этой категории больных умирает [8].

Одной из главных причин сохранения симптомов астмы является низкая степень приверженности больных к применению ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), которые являются основой базисного лечения БА. Так, метаанализ 19 РКИ показал, что приверженность к приёму ИГКС у больных БА наблюдалась в диапазоне от 22 до 63% [9]. С чем связана такая ситуация? Одной из причин является тот факт, что подавляющее большинство больных с БА хотят получить немедленное улучшение симптомов после проведения ингаляций [10]. Ответ же на введение ИГКС развивается медленно, действие пре-

паратов направлено на профилактику появления симптомов БА за счёт противовоспалительного эффекта. В тоже время, больные с БА получают быстрое облегчение симптомов после применения бета-агонистов короткого действия (БАКД), что приводит к предпочтению приёма именно данной группы препаратов. Так, опрос около 74 тысяч пациентов с БА, по данным исследования AIRE показал, что за последние 4 недели БАКД принимали 63% пациентов, в то время как ИГКС – только 23% [11].

Частое применение БАКД, при отсутствии ИГКС, далеко небезобидно и приводит к увеличению воспаления в слизистой дыхательных путей, усилению симптомов, снижению чувствительности β_2 -адренорецепторов, и, как результат – к дальнейшему увеличению приёма КДБА [12, 13, 14]. Исследования показали, что избыточное потребление КДБА является независимым фактором риска обострений БА и риска астма-зависимой смерти [15, 16].

В то же время, базисная терапия ИГКС даже в низких дозах, позволяет на 50% снизить риск тяжёлых обострений и риск смерти при лёгком течении БА [17]. В связи с этим, в 2019 году были внесены существенные изменения в рекомендации GINA – основного документа по диагностике и лечению БА.

Как и ранее, рекомендован ступенчатый подход к базисной терапии БА, предусматривающий пересмотр объёма терапии в зависимости от уровня контроля симптомов заболевания. В фармакотерапии БА выделяют контролирующие препараты и скорпомощные, которые применяются для снятия симптомов по потребности. По каждой группе препаратов, в настоящее время, выделяется приоритетная схема лечения и альтернативная.

До 2019 года при интермиттирующей астме (1 ступень базисной терапии) допускалась монотерапия КДБА «по потребности». В этом заключался определённый парадокс лечения БА, т.к. астма рассматривается как заболевание, в основе которого лежит хроническое воспаление. В исследованиях доказано, что даже при отсутствии симптомов заболевания, в бронхиальной стенке имеются все признаки субклинического воспаления [18]. Поэтому не логично лечить БА только КДБА. Как сказал Р. Vagns: «Лечить больного БА без противовоспалительных средств – это всё равно, что красить по ржавчине» [19].

Наиболее длительным РКИ, в котором изучалась эффективность ИГКС при лёгкой форме БА, было исследование START [20]. В этом исследовании, продолжавшемся 3 года, 31% больных БА имели редкие симптомы, что соответствует интермиттирующему течению заболевания. Регулярное применение минимальных доз ИГКС у этой категории больных, достоверно улучшало контроль симптомов заболевания, функцию лёгких и уменьшало количество обострений БА.

В другом исследовании проводили сравнение регулярного применения ИГКС при лёгкой персистирующей БА с применением ИГКС «по потребности» вместе с приёмом БАКД (сальбутамол). Оба режима лечения были одинаково эффективны, но при этом значительно снижалась суммарная кумулятивная доза ИГКС при приёме их «по потребности», что является очень важным в снижении побочных эффектов ИГКС. Эффективность ИГКС при интермиттирующей БА была подтверждена и в других исследованиях [15, 16, 21].

Вышеуказанные данные послужили основанием для применения комбинации ИГКС в низких дозах с быстродействующим β_2 -агонистом, применяемым «по потребности» у больных с лёгкой БА. У больных на I ступени лечения БА изучена только одна такая комбинация: будесонид/формотерол (Симбикорт Турбохалер). Применение этой комбинации вместо моно-терапии БАКД обосновано особенностями фармакокинетики формотерола, который оказывает столь же быстрый бронхолитический эффект как БАКД (сальбутамол) [22].

Эффективность комбинации будесонид/формотерол и при лёгкой БА была подтверждена во многих исследованиях. Так, в РКИ Lazarinis et al. исследовались больные с лёгкой БА, индуцированной физическим усилием. Пациенты в этом исследовании были рандомизированы на приём тербуталина «по требованию», регулярное применение будесонида (400 мкг/сут) + тербуталин «по требованию» и приём фиксированной комбинации будесонид в низких дозах/формотерол «по требованию». Исследование показало, что фиксированная комбинация будесонид/формотерол, принимаемая «по требованию» улучшала контроль БА также эффективно, как регулярный приём будесонида, но при этом существенно снижалась суммарная доза стероидов. Обе схемы с применением ИГКС существенно превосходили по эффективности монотерапию БАКД (тербуталином), принимаемым «по требованию» [23].

Одним из фундаментальных исследований, в котором изучалась эффективность фиксированной комбинации будесонид/формотерол (принимаемой «по потребности» при лёгкой форме БА) является исследование SYGMA, состоящее из двух завершённых 52-недельных

исследований. В этом исследовании также сравнивали эффективность комбинации будесонид/формотерол, принимаемой по потребности с регулярным приёмом будесонида и приёмом только БАКД (тербуталин) по потребности. Исследование показало, что применение комбинации будесонид/формотерол по потребности намного превосходило монотерапию БАКД, принимаемую по потребности в плане контроля симптомов заболевания (ОШ = 1,14; 95%-ный ДИ: 1,00–1,30; $p = 0,046$). Наибольшее же преимущество лечения данной комбинацией перед монотерапией тербуталином было достигнуто по снижению количества обострений: ежегодная частота обострений БА при приёме тербуталина по потребности составила 0,2, а на комбинации будесонид/формотерол, принимаемой по потребности – 0,07 (ОШ = 0,36; 95% ДИ: 0,27–0,49). Хотя, приём комбинации будесонид/формотерол по потребности, в данном исследовании, уступал регулярному приёму будесонида по среднему проценту недель, в течение которых больные хорошо контролировали БА, однако среднесуточная доза ИГКС в группе будесонида-формотерола (57 мкг) составляла 16,8% от дозы в группе будесонида (340 мкг) [24].

В другом исследовании РКИ Novel START, проведенном в 2019 году, количество обострений БА лёгкого течения было значительно меньше на терапии фиксированной комбинацией будесонид/формотерол, принимаемой «по потребности», чем на монотерапии БАКД (сальбутамол), принимаемом по потребности [25].

В связи с этим, в новой редакции GINA впервые за много лет монотерапия БАКД без ИГКС больше не рекомендуется больным на I ступени лечения [1]. Предпочтительной схемой лечения на этой ступени сегодня является применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол, принимаемой «по потребности» (Симбикорт Турбохалер).

Альтернативным вариантом лечения на I ступени, согласно новым рекомендациям GINA, является применение ИГКС каждый раз, когда больной принимает БАКД «по потребности». Данная рекомендация обоснована результатами РКИ (Sumino K. et al.), где была доказана сопоставимая эффективность по контролю симптомов, ФВД и количеству обострений регулярного приёма низких доз будесонида + БАКД по потребности и интермиттирующего приёма низких доз будесонида по потребности вместе с БАКД у детей с лёгкой формой БА [26].

На II ступени лечения, как и ранее, предпочтительной терапией остаётся регулярный приём ИГКС в низких дозах. В тоже время, в РКИ были получены доказательства сопоставимой эффективности (в плане снижения количества тяжёлых обострений и контроля симптомов) при приёме фиксированной комбинации будесонид/

формотерол, принимаемой по потребности с регулярной терапией будесонидом + БАКД (тербуталин) по потребности у этой категории больных [24, 27].

Более того, в исследовании PRACTICAL были получены доказательства преимущества лечения фиксированной комбинацией будесонид/формотерол, принимаемой по потребности, по сравнению с регулярным приёмом будесонида в плане снижения частоты тяжёлых обострений при лёгком течении БА при сопоставимом уровне контроля заболевания [28].

В связи с этим, в новой редакции GINA, на II ступени базисной терапии БА теперь предлагаются 2 приоритетных схемы лечения: 1) регулярный приём ИГКС в низких дозах и 2) комбинация будесонид/формотерол, принимаемая по потребности.

В тоже время, при средней степени персистирующей БА (III ступень) терапия фиксированной комбинацией будесонид/формотерол, принимаемая по потребности, оказалась менее эффективной, чем регулярный приём этой комбинации [29]. Поэтому, в последнем пересмотре программы GINA, применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол «по потребности» рекомендовано только на I и II ступени, но не на III-й ступени базисного лечения.

Начиная с III ступени базисного лечения и выше, остаётся приоритетной регулярная терапия комбинацией ИГКС/ДДБА, при этом, наиболее эффективной признана т.н. «SMART»-терапия, т.е. терапия одним ингалятором (фиксированной комбинации будесонид/формотерол) как регулярно 2 раза в день, так и по потребности. Данная рекомендация обоснована многочисленными исследованиями, в которых доказано, что терапия в режиме «SMART» позволяет уменьшить количество обострений в 1,7 раза по сравнению со стандартной терапией (ИКС/БАДД + БАКД по потребности), при сопоставимом контроле симптомов заболевания и значимом снижении суммарной дозы ИГКС [30, 31, 32, 33].

Известно, что пошаговая терапия БА предусматривает увеличение объёма терапии на каждой последующей ступени для достижения астма-контроля. В предыдущих рекомендациях GINA, на IV ступени базисной терапии БА, основной схемой лечения была комбинация средних или высоких доз ИГКС с ДДБА. Однако, известно, что 90% эффекта ИГКС, достигается при назначении их в низких и средних дозах [34]. Дальнейшее увеличение дозы ИГКС до больших доз, даёт небольшой эффект, но при этом значимо увеличиваются их системные побочные эффекты [35]. В новой версии GINA, на IV-й ступени исключены высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА. Теперь высокие дозы ИГКС рассматривается только на последней, V ступени лечения. Причём,

подчёркивается, что прежде чем увеличивать дозу ИГКС, следует предложить больному схему базисной терапии с низкими дозами будесонида/формотерола в режиме «SMART». Рекомендация обоснована многочисленными РКИ, в которых показана достоверно большая эффективность «SMART» – терапии по снижению обострений БА по сравнению со стандартной терапией, включающей высокие дозы ИГКС [36].

В рекомендациях GINA 2019 г. чётко определено место тиотропиума бромида в базисной терапии БА. В последнее время были проведены РКИ, в которых была доказана эффективность и безопасность дополнительного применения тиотропиума бромида у больных БА, не достигших астма-контроля на терапии IV–V ступени [37, 38]. Результаты этих исследований позволили экспертам GINA включить тиотропиум бромид в базисную терапию БА. На IV ступени тиотропиум бромид добавление к высоким дозам ИГКС рассматривается как альтернативная схема базисной терапии БА, а на V-й ступени он включён в приоритетную схему лечения в дополнение к комбинации высоких доз ИГКС/ДДБА. В пересмотренном руководстве GINA подчёркивается, что в наибольшей степени обосновано добавление тиотропиума бромида у больных с частыми и тяжёлыми обострениями БА [1].

На V ступени лечения БА, в настоящее время, приоритетной схемой лечения рассматривается комбинация высоких доз ИГКС/ДДБА + дополнительная терапия на основе определения фенотипа астмы. При этом тиотропиум бромид, по данным РКИ, проявляет эффективность при всех фенотипах заболевания [39].

При атопической астме дополнительно могут быть назначены анти-IgE, анти-ИЛ-5/5R, анти-ИЛ-4R [40, 41]. Однако эта дополнительная терапия намного более дорогостоящая, по сравнению с добавлением тиотропиума бромида.

Существенные изменения произошли и в рекомендациях по выбору препарата для снятия симптомов БА. До 2019 года, стандартной рекомендацией был приём БАКД по потребности на всех ступенях базисного лечения БА. В настоящее время приоритетным препаратом для облегчения симптомов при любой степени тяжести БА является фиксированная комбинация будесонид/формотерол, т.к. получены данные о значительном снижении количества обострений при такой терапии [42]. БАКД, принимаемые для снятия симптомов, не исключены полностью из рекомендаций, но теперь они рассматриваются только как альтернативные скоромощные препараты. Следует учесть, что если больной принимает регулярно для базисной терапии не будесонид/формотерол, а другую комбинацию ИГКС/ДДБА, то для снятия симптомов он также должен предпочесть БАКД, а не будесонид/формотерол, т.к. комбинировать одновременно два ДДБА не рекомендуется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных в последнее время исследований позволили экспертам GINA предложить принципиально новые подходы к базисному лечению БА.

1. Отныне монотерапия БАКД без ИГКС на 1 ступени лечения не рекомендуется.

2. Низкодозовая комбинация будесонид/формотерол, принимаемая по потребности, рассматривается в настоящее время, как приоритетная схема базисной терапии на I ступени лечения БА. Альтернативный вариант лечения на этой ступени - добавление ИГКС всякий раз, когда у больного появляется потребность принять БАКД.

3. При лёгкой персистирующей БА (II ступень) теперь предлагаются 2 схемы приоритетной поддерживающей терапии: регулярный приём низких доз ИГКС или применение фиксированной комбинации будесонид/формотерол в низких дозах по потребности.

4. Высокие дозы ИГКС в комбинации ИГКС/ДДБА на IV ступени лечения теперь не рекомен-

дуются, они могут быть применены только на V ступени и то, коротким курсом.

5. При отсутствии достаточного эффекта от комбинации ИГКС/ДДБА у больных с тяжёлым течением БА на V ступени лечения рекомендовано добавлять третий контролирующий препарат на основе определения фенотипа заболевания. Следует учесть, что, по данным литературы, титропиум бромид проявляет эффективность при всех фенотипах заболевания и особенно показан при сохранении обострений на терапии, соответствующей IV, V ступени базисного лечения.

6. Существенные изменения коснулись также выбора приоритетного скоропомощного препарата для снятия симптомов БА. Впервые за последние 30 лет БАКД перешли из препаратов выбора в альтернативные, а приоритетным препаратом становится фиксированная комбинация (низкие дозы) будесонид/формотерол. Данный подход, по данным литературы, позволяет значительно снизить количество обострений БА.

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2019.
2. Rehman A, Amin F, Sadeeqa S Prevalence of asthma and its management: a review. *J. Pak. Med. Assoc.* 2018; 68 (12): 1823–7.
3. Pawankar R. Allergic disease and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J.* 2014; 7 (1):12.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J. [et al.] Can guideline – defined asthma-control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 836–844.
5. Chapman KR. Suboptimal asthma-control: prevalence, detection and consequences in primary practice. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 320–325.
6. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SF, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006; 6: 13.
7. Dusser D, Montani D, Chanez P [et al.]. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy.* 2007; 62 (6): 591–604.
8. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma-control and management in 8,000 European patients: the recognise asthma and link to symptoms and experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24: 14009.
9. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir. Care.* 2015; 60 (3): 455–468.
10. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE [et al.]. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm. Med.* 2006 Jun. 13; 6–13.
11. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, [et al.] Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights in Europe (AIRE) study. *Eur. Respir. J.* 2000; 16, 802–807.
12. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1738–1745.
13. Sears MR, Taylor DR, Print CG, [et al.] Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet.* 1990; 336 (8728): 1391–1396.
14. Hancox RJ, Aldridge RE, Cowan JO, [et al.] Tolerance to beta-agonists during acute bronchoconstriction. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (2): 283–287.
15. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, [et al.] Short-acting beta-agonist use and its ability to predict future asthma related outcomes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (6): 403–7.
16. Suissa SA, Ernst P, Boivin JF, [et al.] Cohort analyses mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 1994 Mar; 149 (3 Pt 1): 604–10.

17. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, [et al.] Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2003; 361 (9363): 1071–1076.
18. Boulay ME, Boulet LP. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (4): 511–518.
19. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996 Jul; 42 (1): 3–10.
20. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, [et al.] Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet*. 2017; 389 (10065): 157–166.
21. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, [et al.] BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (20): 2040–2052.
22. Seberova E, Anderssen A. Oxis (formoterol given by Turbuhaler) showed as rapid an onset of action as salbutamol given by a pMDI. *Respir. Med.* 2000. Jun; 94 (6): 607–611.
23. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekström T, [et al.] Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax*, 2014 Feb; 69 (2): 130–6.
24. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, [et al.] Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (20): 1865–1876.
25. Beasley R, Holliday M, Reddel HK [et al.]. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380 (21): 2020–30.
26. Sumino KA, Bacharier LB, Taylor J, [et al.] Pragmatic trial of symptom-based inhaled corticosteroid use in african-american children with mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020 Jan; 8 (1):176–185.
27. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, [et al.]. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018 May 17; 378 (20): 1877–1887.
28. Domingo C, Rello J, Sogo A. As-needed ICS-LABA in Mild Asthma: What does the evidence say?. *Drugs*, 2019 Nov; 79 (16): 1729–1737.
29. Papi A, Marku B, Scichilone N, [et al.] Regular versus as-needed budesonide and formoterol combination treatment for moderate asthma: a non-inferiority, randomised, double-blind clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 109–119.
30. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, [et al.] Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368 (9537): 744–753.
31. Patel M, Pilcher J, Pritchard A [et al.] Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 32–42.
32. Jorup C, Lythgoe D, Bisgaard H. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (1): 1701688.
33. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D., [et al.] Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130 (6): 1733–1743.
34. Masoli M, Holt S, Weatherall M, [et al.] Dose-response relationship of inhaled budesonide in adult asthma: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 552–558.
35. Holt S, Suder A, Weatherall M, [et al.]. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *Br. Med. J.* 2001 Aug 4; 323 (7307): 253–6.
36. Cates CJ, Karnes C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013 Apr. 30; (4): CD007313.
37. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, [et al.] Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1198–1207.
- Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma? a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015; 147: 388–96.
38. Dahl R, Paggiaro P, Egel M. Once-daily tiotropium improves lung function and reduces asthma exacerbation/worsening in patients with symptomatic asthma, regardless of allergic status. *Allergy*. 2013; 68 (Suppl. 97): 40–41.
39. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest*. 2011; 139: 28–35.
40. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, [et al.] Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir.*

Med. 2015; 3: 355–66.

41. Ankerst J. Combination inhalers containing inhaled corticosteroids and long-acting

beta2- agonists: improved clinical efficacy and dosing options in patients with asthma. J. Asthma, 2005, 42 (9): 715–24.

Стаття надійшла до редакції 25.03.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.4](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.4)**Л. А. Василевська**ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**L. A. Vasylevska**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВАКУУМ-АСПИРАЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДЕСТРУКТИВНИМИ ФОРМАМИ БЕШИХИ

Vacuum aspiration in the complex treatment of patients with destructive forms of erysipelas

Реферат

Мета дослідження. Дати клінічну оцінку ефективності вакуум-терапії в поєднанні з аутодермопластикою у комплексному лікуванні хворих з некротичною формою бешихи.

Матеріали та методи дослідження. Ретроспективно та проспективно проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарні № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр.

Результати. Хворим при надходженні в клініку проводилося хірургічне лікування, що полягає в розтині гнійного вогнища, некретомії. Після установки вакуум-аспіратора загальний стан і загальне самопочуття хворих помітно поліпшувалося, вже до 5-го дня відзначалися очищення рани і поява грануляції. Використання вакуум-апарату сприяло дозованому притисненню шкірного клаптя до поверхні рани, надійної фіксації шкірного клаптя і певною мірою – поліпшення місцевої мікроциркуляції.

Висновки. Застосування вакуум-терапії сприяє очищенню гнійної рани, скорочує першу фазу ранового процесу і потенціює заповнення поверхні рани зрілої грануляційної тканиною. Використання вакуумної терапії забезпечує надійну фіксацію шкірних трансплантатів на поверхні рани, виключає ризик їх зміщення найближчим часом після аутодермопластики.

Ізольований вакуум при шкірній пластичці бажано застосовувати для загоєння великих шкірних дефектів.

Ключові слова: аутодермопластика, вакуум терапія, гнійно-некротичні рани.

Abstract

The purpose of the study. is to give a clinical evaluation of the effectiveness of vacuum therapy in combination with autodermoplasty in the complex treatment of patients with necrotic erysipelas.

Materials and methods of research. 114 case histories of patients who were hospitalized in the center of purulent-septic surgery in the Non-profit municipal enterprise «City Hospital № 3» in Zaporizhzhia for the period 2019–2020 were analyzed retrospectively and prospectively.

Results. Patients on admission to the clinic underwent surgical treatment, which consisted in opening a purulent lesion, necrectomy. After installation of the vacuum aspirator the general condition and the general state of health of patients considerably improved, already by the 5th day cleaning of a wound and emergence of granulation had been noted. The use of a vacuum device contributed to the dosed pressing of the skin flap to the wound surface, reliable fixation of the skin flap and to some extent – the improvement of local microcirculation.

Conclusions. The use of vacuum therapy helps to clean the purulent wound, reduces the first phase of the wound process and potentiates the filling of the wound surface with mature granulation tissue. The use of vacuum therapy provides reliable fixation of skin grafts on the wound surface, eliminates the risk of their displacement in the near future after autodermoplasty

Isolated vacuum in skin grafting is desirable to use for the healing of large skin defects.

Keywords: autodermoplasty, vacuum therapy, purulent-necrotic wounds.

ВСТУП

Хірургічне втручання є основним у лікуванні ускладнених форм бешихи, яке включає індивідуальний вибір способу в залежності від поширеності, характеру змін шкіри та підшкірної клітковини, загального стану пацієнта [2, 5, 19]. Обширні гнійно-некротичні рани є однією з актуальних та невирішених проблем в гнійній хірургії [1, 4, 13]. Однак разом з цим адекватна хірургічна обробка нерідко призводить до утворення великих постнекротомічних ран, самостійне загоєння яких неможливо через їх значні розміри [3, 10, 12]. При цьому хворі піддаються багаторазовій санації та шкірно-пластичним втручанням, що визначає тривалі терміни непрацездатності хворих, в кінцевому рахунку результати лікування нерідко виявляються незадовільними [6, 11, 15]. Часта зміна пов'язок, постійна травматизація рани під час перев'язок, поширення процесу на здорові тканини, інтоксикація, висока ймовірність розвитку раневого сепсису є підставою для розробки нових методів лікування гнійно-некротичних ран [14, 18, 22].

Слід підкреслити, що великі дефекти шкіри значно подовжують терміни лікування і є вхідними воротами для нозокоміальної інфекції. Для профілактики можливих ускладнень безперечним є застосування високоефективних методів лікування гнійних ран з метою створення умов для більш ранньої аутодермопластики [8, 17, 21]. Одним з ефективних методів лікування у даній категорії хворих є застосування локальної вакуум-аспірації [7].

Дослідження показали, що вакуум-терапія робить позитивний вплив на перебіг всіх стадій раневого процесу. Це проявляється зменшенням місцевого набряку, зниженням продукції раневого виділення, поліпшенням мікроциркуляції [9, 16, 20].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дати клінічну оцінку ефективності вакуум-терапії в поєднанні з аутодермопластикою у комплексному лікуванні хворих з некротичною формою бешихи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективно та проспективно проаналізовано 114 історій хвороб пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в центрі гнійно-септичної хірургії КНП «Міська лікарня № 3» м. Запоріжжя за період 2019–2020 рр.

У всіх хворих при госпіталізації була діагностована бешиха, за формами: еритематозна – 24 (21,0%), бульозна – 28 (24,6%), флегмонозна форма – 48 (42,1%), некротична – 14 (12,3%).

У гендерному відношенні: чоловіків – 47 (41,2%), жінок – 67 (58,8%). Вік пацієнтів склав $62,1 \pm 2,6$ років. Верифікацію діагнозу проводили на підставі клініко-анамнестичних даних згідно класифікації В.Л. Черкасова (1986) [5].

Серед чоловіків це захворювання спостерігалось переважно у молодому та середньому віці – (49,2%), то у жінок – у середньому (74%) та похилому віці – (26%).

Нами надані дані про результати лікування 39 хворих з гнійно-некротичними ускладненнями бешихи із застосуванням вакуум-терапії в поєднанні з аутодермопластикою. Слід зазначити, що усі хворі отримували комплексне лікування, що полягає в застосуванні антибіотиків, їм проводили корекцію порушеного білкового, вуглеводного та електролітного балансу, кислотно-лужного стану. В обох групах проводилося лікування, спрямоване на поліпшення кровообігу: призначалися дезагреганти, ангіопротектори, хворим на цукровий діабет проводили корекцію рівня глюкози крові. Розміри дефекту варіювали від 12 до 250 см².

Ефективність вакуум-терапії оцінювали, ґрунтуючись на динаміці клінічних проявів, визначенні ступеня мікробної контамінації в рані, аналізі клітинного складу ранових відбитків, фагоцитарного числа, фагоцитарної активності нейтрофілів.

Дослідження проводили за загальноприйнятими методиками. Статистичну обробку результатів дослідження проводили шляхом визначення середнього арифметичного значення (M) і його помилки (m). Достовірність різниці середніх величин визначали за допомогою критерію Стьюдента. Як джерело негативного тиску використовували портативний медичний аспіратор NEW ASPIRET, RE-310001 (Італія).

Всі пацієнти були розділені на дві групи: основна група (20 пацієнтів), контрольна група (19 пацієнтів). В основну групу включені хворі, у яких для фіксації шкірного трансплантата використовувалася вакуум-пов'язка. У хворих контрольної групи після пересадки шкірного клаптя фіксацію трансплантата здійснювали пов'язкою з антисептиками.

Хворі обох груп піддавалися практично схожим по техніці і обсягом хірургічного втручання. В обох групах розміри раневого дефекту, ступінь порушення артеріального припливу в нижніх кінцівках, бактеріального обсіменіння зони пошкодження, кількість гемоглобіну та еритроцитів крові, супутня патологія варіювала незначно. Ефективність лікування оцінювалося визначенням місцевого та загального проявів раневого процесу. Визначали якісний і кількісний склад ранової інфекції, проводили реєстрацію швидкості зменшення поверхні рани і зменшення перифокального запалення.

Всі дослідження виконувалися в терміни

від первинного оперативного втручання до закриття рани. У пацієнтів обох груп проводився забір ранового: перший раз, на 3–5-й день від початку лікування, і на 8–11-ту добу (табл. 1).

Мікробіологічний фон був представлений в основному *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus aureus*. Порівнянні показники в обох групах хворих з некротичною пікою можна було порівняти і статистично не відрізнялися один від одного ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворим обох груп при надходженні проводилася хірургічна обробка рани з видаленням некротичних тканин, нетривале класичне лікування протягом 4–6 дб, лікування продовжили із застосуванням вакуум-терапії протягом 4–5 дб в режимі постійної аспірації (–125 мм рт. ст.)

Очищення рани у пацієнтів при підготовці рани до пересадки в контрольній і основній групах наставало через $5,1 \pm 0,5$ доби від початку лікування, поява грануляційної тканини – через $8,1 \pm 0,6$ доби, охоплення грануляційною ткани-

ною всій поверхні рани – через $11,0 \pm 0,4$ доби.

Хворим при надходженні в клініку проводилося хірургічне лікування, що полягає в розтині гнійного вогнища, некретомії. Післяопераційний період протікав зазвичай. З рани спостерігалися гнійневі виділення, мали місце почервоніння шкіри навколо рани, набряк, місцеве підвищення температури, фібринозно-гнійний наліт і болючість при пальпації країв рани. Перші 3 доби у хворих превалювали скарги на болі в області рани, що посилюються при фізичній активності, було присутнє відчуття слабкості, відзначалися субфебрилітет та нерідко фебрильна температура тіла.

Після установки вакуум-аспіратора загальний стан і загальне самопочуття хворих помітно поліпшувалося, вже до 5-го дня відзначалися очищення рани і поява грануляції. Паралельно з очищенням поверхні рани від некрозів і заповненням їх грануляційної тканиною зникали місцеві регіональні ознаки запалення. Ступінь мікробного обсіменіння складало від $1,9 \pm 0,7 \times 10^4$ до $2,6 \pm 0,5 \times 10^4$ /г тканини (табл. 1).

Таблиця 1

Ступінь мікробної контамінації гнійних ран в різні терміни лікування

Терміни лікування, дб	Кількість мікроорганізмів КУО/г		Критерій достовірності
	Основна група n = 20	Контрольна група n = 19	
1 доба	$3,8 \pm 1,2 \times 10^8$	$2,8 \pm 1,1 \times 10^8$	$p < 0,05$
3 доба	$4,5 \pm 0,9 \times 10^6$	$3,5 \pm 0,9 \times 10^6$	$p < 0,05$
5 доба	$2,8 \pm 0,5 \times 10^4$	$1,8 \pm 0,7 \times 10^4$	$p < 0,05$
7 доба	$1,7 \pm 0,2 \times 10^2$	$2,3 \pm 0,9 \times 10^2$	$p < 0,05$

Слід зазначити, що хворі обох груп потребували для закриття дефектів шкіри в проведенні аутодермопластики.

Пересадка шкіри виконувалася в другій фазі раневого процесу при бактеріального обсіменіння рани менше 10^2 КУО на 1 г тканини і при отриманні регенераторного типу цитограм раневого ексудату.

У хворих основної групи після пересадки розщепленого шкірного клаптя поверх трансплантата встановили поролонову пов'язку і продовжували вакуум-терапію протягом 4–5 дб з створенням негативного тиску в переривчастому режимі, який полягав у створенні негативного тиску до –125 мм рт. ст. протягом 10 хв, а далі 3 хв – відсутність вакууму.

При вакуумуванні губчаста пов'язка зменшувалася в розмірі, стискалася і придавлює пересаджений шкірний клапоть до поверхні рани. Це сприяло стабілізації клаптя в рані без іммобілізації кінцівки і нівелювало вірогідність його зміщення в найближчі дні після пластики. Вакуум-терапію скасовували через 4–5 днів. За цей час відбувалася досить задовільна фіксація пересаджених шкірних клаптів до поверхні

Використання вакуум-апарату сприяло дозованому притисненню шкірного клаптя до поверхні рани, надійної фіксації шкірного клаптя і певною мірою – поліпшення місцевої мікроциркуляції. Проведена аутодермопластика була ефективною у всіх випадках. Ранні післяопераційні ускладнення у вигляді лізису, відторгнення пересадженого шкірного клаптя спостерігали у 1 хворого основної та 2 хворих контрольної групи, причиною чого було критичне порушення магістрального кровообігу, виражена ішемія тканин в області пересадженої шкіри.

При використанні в післяопераційному періоді вакууму в основній групі приживлення шкірного клаптя становило 82% поверхні рани, а у хворих контрольної групи, без вакуум-терапії в післяопераційному періоді приживлення складало 75% поверхні.

ВИСНОВКИ

1. Застосування вакуум-терапії протягом 4–5 дб в режимі постійної аспірації (–125 мм рт. ст.) сприяє очищенню гнійної рани, скорочує першу

фазу ранового процесу і потенціє заповнення поверхні рани зрілої грануляційної тканиною ($p < 0,005$).

2. Використання вакуумної терапії після шкірної пластики виконує функцію вакуумної пов'язки, тим самим забезпечує надійну фіксацію шкірних трансплантатів на поверхні рани,

виключає ризик їх зміщення найближчим часом після аутодермопластики.

3. Ізольований вакуум при шкірної пластики бажано застосовувати в клінічній практиці у хворих з гнійно-некротичними ранами і при некротичної форми бешихи для загоєння великих шкірних дефектів.

REFERENCES

1. Hasanov AG, Shaybakov DG, Shamsiev RE, Badretdinov AF, Shirobokov AM, Zakirov IA, [et al.] Ispolzovanie vakuuma pri kozhnoy plastike u bolnyih s nekroticheskoy formoy rozhi. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5.
2. HSV (VPG 1 2) IgM. Laboratoriya i meditsinskie tsentry "Nauka", 2017. [Elektronniy resurs]. Dostupno: <https://www.labnauka.ru/knowledge-base/hsv-vpg-12-igm>.
3. Krizhevskiy VV, BilyaEva OO, Shendrik VG, Rib'yanets YuV. Innovatsiyni tehnologii v kompleksnomu likuvanni beshihi. *Materiali IV z'Yizdu spetsialistiv meditsini nevIdkladnih staniv ta meditsini katastrof (31 bereznya – 1 kvItnya 2016)*. VInnitsya; 2016: 49–50.
4. Ratnikova LI, Ship SA, Dubovikova TA, Barsukova DN. Rozha: osobennosti sovremennogo techeniya i novyye vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii. *Yuzhno-uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 2: 12–17.
5. Shandiba IO. Retsidivna beshiha: klinichni ta epidemologichni osoblivosti perebigu na suchasnomu etapI. *Problemi profilaktiki*. [robita na zdobuttya kvalifikatsiynogo stupenya magistr: spets. 14.01.38 – smeyna meditsina]. Sumi; 2016. 31 p.
6. Brazhnik EA, Ostroushko AP. Rozhistoe vospalenie v hirurgicheskoy praktike. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; 4: 14–17.
7. Krasagakis K, Valachis A, Maniatakis P, et al. Analysis of epidemiology, clinical features and management of erysipelas. *Int J Dermatol*. 2010; 49 (9): 1012–1017.
8. Yang SS, Chandran NS, Huang JX. A fatal case of "bullous erysipelas-like" pseudomonas vasculitis. *Indian Journal Dermatology*. 2016; 61 (1): 120.
9. Johnston C, Corey L. Current concepts for genital herpes simplex virus infection: diagnostics and pathogenesis of genital tract shedding. *Clin Microbiol Rev*. 2016; 29 (3): 149–161.
10. Ramchandani M, Kong M, Tronstein E, [et al.] Herpes Simplex Virus Type 1 Shedding in Tears and Nasal and Oral Mucosa of Healthy Adults. *Sexually Transmitted Diseases*. – 2016; 43 (12): 756–760.
11. Moskovaya T, Pshenichnaya N, Kucherenko I. Pathogenetic significance of macrophage inflammatory protein-1A in patients with rypelas of the lower extremities. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 45 (1): 146.
12. Massone C, Fink-Puches R, Cerroni L. Atypical clinical presentation of primary and secondary cutaneous follicle center lymphoma (FCL) on the head characterized by macular lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75 (5): 1000–1006.
13. Grishina EE. Vospalitelnyye zabolevaniya vek s pozitsii oftalmokologa. *RMZh*
14. «Klinicheskaya oftalmologiya». 2017; 3: 190–193.
15. Blazhnyaya LP, Avdeeva MG, Kovalevskaya OI, Kozyreva EV. Osobennosti techeniya rozhi v raznyih vozrastnyih gruppah. *Materialy IX Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnyim boleznyam s mezhdunarodnyim uchastiem*. Moskva; 2017: 43p.
16. Erovičnikov AA, Pshenichnaya NYu, Pavelkina VF. Rozha – mezhdistsiplinarnaya problema zdavoohraneniya. *Materialy IX Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnyim boleznyam s mezhdunarodnyim uchastiem*. Moskva; 2017: 96p.
17. Lisko OB, Satarova SA, Perminova TA, Gavrilova IB. Rozha, kak sotsialno-meditsinskaya problema na sovremennom etape. *Mat. IX Ezheg. Vseros. Kongressa po infektsionnyim boleznyam s mezhdunarodnyim uchastiem*. Moskva; 2017: 155p.
18. Plavunov NF, Kadyishev VA, Chernobrovkina TYa, Proskurina LN, Kardonova EV. Diagnosticheskoe znachenie ekzantem pri infektsionnyih zabolevaniyah na dogospitalnom etape. *Arhivyi vnutrenney meditsiny*. 2016; 6 (3): 36–41.
19. Plavunov NF, Kadyishev VA, Proskurina LN, Chernobrovkina TYa. Osobennosti kliniki i diagnostiki rozhi. *Metodicheskie rekomendatsii # 18. Pravitelstvo Moskvyyi. Departament zdavoohraneniya*. M. 2017; 34 p.
20. Yuschuk ND, Vengerov YuYa. Lektsii po infektsionnyim boleznyam: v 2 t.M.: GEOTAR – Media; 2016. 456–474p.

21. Markova TS. 220 let pediatricheskoy nauki i praktiki. Vestnik soveta molodyih uchYonyih i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2016; 1: 4 (15): 55–57.

22. Erovichenkov AA, Domonova EA, Potekaeva, SA. i dr. Sovremennyye molekulyarno-biologicheskie metody v izuchenii etiologii

bullezno-gemorragicheskoy formy rozhi nizhnih konechnostey. Infekts. bol. 2016; 14(2): 6–12.

23. Ratnikova LI, Ship SA, Ivankova GI [et al.]. Differentsialnaya diagnostika rozhi s zabolevaniyami hirurgicheskogo profilya. Zhurn. infektologii. 2016; 8: 2: 80–81.

Стаття надійшла до редакції 20.04.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.5](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.5)

Н. Г. Бараннік, Р. Ю. Цимбалюк, О. М. Манухіна, А. В. Сидоряко, К. П. Волчихіна

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

N. G. Barannik, R. Y. Tymbaliuk, O. M. Manukhina, A. V. Sydoryako, K. P. Volchukhina

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВМІСТ ЗАГАЛЬНОГО БІЛКУ, БІЛКОВИХ ФРАКЦІЙ ТА БІЛКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ЧЕРВОНОГО ПЛЕСКАТОГО ЛИШАЮ

The content of the total protein, protein fractions
and blood serum proteins in patients with different forms
of lichen ruber planus

Реферат

Мета дослідження. Встановлення ролі процесів протеолізу змішаної слини в розвитку та перебігу ЧПЛ СОПР.

Матеріал та методи. Проведено комплексне обстеження 102 пацієнтів з ЧПЛ у віці від 21 до 70 років та 20 осіб контрольної групи, віковий та статевий склад яких відповідав такому в досліджуваній групі. Для визначення вмісту загального білку у змішаній слині використовували набори реактивів фірми «Bio-Rad» (США) «DC Protein assay». Вміст білкових фракцій змішаної слини визначали за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі в присутності додецилсульфата натрію. Визначення білків сироватки крові у змішаній слині проводили методом кількісного (перехресного) імуноелектрофорезу.

Результати. У хворих з червоним плоским лишаєм підвищується загальна протеолітична активність змішаної слини при значному збільшенні концентрації α_1 -інгібітора протеїназ, особливо при ексудативно-гіперемічній та ерозивно-виразковій формах захворювання. Дифузія α_1 -інгібітора протеїназ у змішану слину підвищує її антипротеолітичний потенціал і має захисний характер. Зміст рівня альбуміну і церулоплазміну в змішаній слині хворих червоним плоским лишаєм наростає в залежності від ступеня тяжкості захворювання: типова, гіперкератотична, ексудативно-гіперемічна, ерозивно-виразкова.

Abstract

Purpose of the study. Establishing the role of processes of proteolysis of mixed saliva in the development and course of lichen planus of the oral mucosa.

Materials and methods. A comprehensive examination of 102 patients with lichen planus aged 21 to 70 years and 20 people in the control group, whose age and sex composition corresponded to that in the study group. Bio-Rad (USA) reagent kits were used to determine the total protein content of mixed saliva. The content of protein fractions of mixed saliva was determined by polyacrylamide gel electrophoresis in the presence of sodium dodecyl sulfate. Determination of serum proteins in mixed saliva was performed by quantitative (cross) immunoelectrophoresis.

Results. In patients with lichen planus, the overall proteolytic activity of mixed saliva increases with a significant increase in the concentration of α_1 -proteinase inhibitor, especially in exudative-hyperemic and erosive-ulcerative forms of the disease. Diffusion of α_1 -proteinase inhibitor into mixed saliva increases its antiproteolytic potential and has a protective character. The content of albumin and ceruloplasmin in the mixed saliva of patients with lichen planus increases depending on the severity of the disease: typical, hyperkeratotic, exudative-hyperemic, erosive-ulcerative.

Conclusions. Mixed saliva of patients with lichen planus in contrast to patients in the control group is characterized by the predominance of low

Висновки. Змішана слина хворих ЧПЛ на відміну від пацієнтів контрольної групи характеризується превалюванням низькомолекулярних білків (20–79 кДа) над високомолекулярними. Рівень вмісту альбуміна, α_1 -інгібітора протейнази та церулоплазміна у змішаній слині хворих червоном плескатым лишаєм зростає і корелює зі ступенем важкості форми захворювання. Вміст IgA у змішаній слині хворих ЧПЛ зростає, в залежності від форми захворювання.

Ключові слова: червоний плескатый лишай, слина, білок, інгібітори протейнази.

molecular weight proteins (20–79 kDa) over high molecular weight. The level of albumin, α_1 -proteinase inhibitor and ceruloplasmin in the mixed saliva of patients with lichen planus increases and correlates with the severity of the disease. The content of IgA in the mixed saliva of patients with lichen planus increases, depending on the form of the disease.

Keywords: Lichen Ruber Planus, mixed saliva, total protein content, inhibitor proteinase.

ВСТУП

Вивчення особливостей клінічного перебігу червоного плескатоного лишаю (ЧПЛ) слизової оболонки порожнини рота (СОПР) та розробка патогенетичних методів лікування є одним з важливих завдань сучасної стоматології. Наявність великої кількості запропонованих методів лікування, відсутність пролонгованих стабільних результатів переконують в необхідності пошуку нових підходів до лікування захворювання з урахуванням особливості функціонування системи протеолізу змішаної слини у цих пацієнтів [1–7].

Дослідження, які стосуються порушень білкового обміну у змішаній слині пацієнтів з ЧПЛ не дають чіткого уявлення про його роль у розвитку та перебігу захворювання [8–12].

В доступній нам літературі ми не знайшли достатньо даних, щодо розкриття ролі процесів протеолізу у змішаній слині пацієнтів з ЧПЛ СОПР, це спонукало до проведення дослідження [13].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Встановлення ролі процесів протеолізу змішаної слини в розвитку та перебігу ЧПЛ СОПР.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено комплексне обстеження 102 пацієнтів з ЧПЛ у віці від 21 до 70 років та 20 осіб контрольної групи, віковий та статевий склад яких відповідав такому в досліджуваній групі.

Всі процедури, проведені в дослідженні за участю пацієнтів, відповідали етичним стандартам інституційного та національного дослідницького комітету, а також Гельсінкської декларації.

Хворі з ЧПЛ СОПР були клінічно обстежені. Визначали характер скарг, анамнез життя, умови праці та побуту, наявність шкідливих звичок, перенесені та супутні захворювання.

Всі фізіологічні та патологічні реакції в організмі людини перебігають за участю білків. Зміна їх концентрації спостерігається як у фізіологічних, так і патологічних станах, при цьому кількісний та якісний склад білків крові, а та-

кож і слини віддзеркалюють стан білкового обміну в цілому [11].

Для визначення вмісту загального білку у змішаній слині використовували набори реактивів фірми «Bio-Rad» (США) «DC Protein assay». Вміст білкових фракцій змішаної слини визначали за допомогою електрофорезу у поліакриламідному гелі в присутності додецилсульфата натрію. Визначення білків сироватки крові у змішаній слині проводили методом кількісного (перехресного) імуноелектрофорезу.

ЧПЛ СОПР частіше виявляли у жінок (69,6%). Середній вік обстежених склав $54,2 \pm 0,9$ років. Під час обстеження у лікарів-інтерністів з приводу загальносоматичної патології, у 95 (93,1%) діагностовані хронічні захворювання.

На підставі об'єктивних клінічних даних пацієнти були розподілені на 4 групи в залежності від форми захворювання. Першу групу склали 35 (34,3%) осіб з типовою (ТП) формою ЧПЛ СОПР, якій була притаманна поява дрібних папул білого кольору, розташованих на незмінній слизовій оболонці, що не знімались при скоблінні. При цьому хворі скаржились на сухість, шаршавість СОПР, іноді скарги взагалі були відсутні. До другої групи увійшли 32 (31,4%) пацієнта з ексудативно-гіперемічною (ЕКГ) формою захворювання, проявами якої були типові папули, розташовані на гіперемійованій набряклій слизовій оболонці, що супроводжувалися больовими відчуттями. Третя група включала 21 (20,6%) пацієнта з найважчою в клінічному та прогностичному відношеннях ерозивно-виразковою (ЕРВ) формою ЧПЛ, яка супроводжувалася появою болючих ерозій та виразок, розташованих на тлі малюнку з типових папул на гіперемійованій набряклій СОПР. Четверта група складалася з 14 (13,7%) осіб з гіперкератотичною (ГКТ) формою ЧПЛ, клінічній картині якої притаманне утворення ділянок суцільного кератозу, біля яких знаходилися окремі дрібні папули. Важчі за клінічним перебігом форми червоного плескатоного лишаю: ЕРВ (42,9%), ГКТ (42,9%), ЕКГ (50,0%), частіше діагностували у пацієнтів 51–60 років.

СОПР була уражена переважно у кожного

хворого (85,7–100%). Трохи рідше спостерігали ураження слизової оболонки язика (34,4–85,7%), зазвичай, у сполученні з ураженням слизової оболонки щік. При цьому, явища кератозу в ділянці язика виявлені у більшості пацієнтів з ГКТ формою (85,7%). Досить часто зустрічалися сполучені ураження слизової оболонки щік та язика при ЕРВ формі (57,1%).

Виявлено що загальний вміст білку у хворих з ЧПЛ СОПР недостовірно перевищував аналогічний показник у пацієнтів контрольної групи. Разом з тим, встановлена тенденція до збільшення загального білку змішаної слини у хворих у порядку зростання ступеню важкості захворювання: ТП ($2,23 \pm 0,5$ г/л), ГКТ ($2,28 \pm 0,5$ г/л), ЕКГ ($2,3 \pm 0,8$ г/л), ЕРВ ($2,8 \pm 0,8$ г/л), при нормі $1,2 \pm 0,6$ г/л.

Для детальнішого аналізу виявленої тенденції вивчено відносний склад білкових фракцій змішаної слини при різних формах ЧПЛ за допомогою електрофорезу з додецилсульфатом натрію у поліакриламідному гелі (SDS-електрофорез), який дозволяє розділити білкові фракції в залежності від молекулярної маси. SDS-електрофорез змішаної слини провели у 20 пацієнтів контрольної групи та у 102 хворих з різними формами ЧПЛ.

На електрофореграмах було ідентифіковано біля 27 білкових фракцій в діапазоні молекулярних мас від 25 кДа до 152 кДа. Визначення молекулярних мас проводили на основі наявності лінійного взаємозв'язку між електрофоретичною рухливістю і логарифмом молекулярної маси білків (зв'язок зворотньо пропорційний).

Електрофореграми аналізували за допомогою денситометра, який розраховував відсоткове співвідношення кожної з білкових фракцій. Для полегшення сприйняття отриманих даних ми умовно поділили білки на групи в залежності від молекулярної маси зі зростанням через кожні 10 кДа.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

При аналізі білків змішаної слини у пацієнтів контрольної групи встановлено, що вони діляться за допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі на 27 фракцій в діапазоні молекулярних мас від 25 до 152 кДа. В свою чергу, білки змішаної слини хворих з ТП формою також поділяються на 27 фракцій у тому ж діапазоні молекулярних мас. При ЕКГ формі білки змішаної слини поділялися на 26 фракцій. Найсуттєвіші диспротеїнемічні зсуви в білкових фракціях змішаної слини виявлені у хворих ЧПЛ з ЕРВ формами, при яких за допомогою електрофорезу виявлені 26 фракцій, як і при ЕКГ формі. У хворих з ГКТ формою визначені 28 фракцій.

Аналіз отриманих результатів свідчить про збільшення вмісту низькомолекулярних та змен-

шення вмісту високомолекулярних білків у хворих ЧПЛ у порівнянні з контрольною групою, яскравіше виражене при ЕКГ та ЕРВ формах захворювання, які супроводжуються запаленням.

При перерахунку відсоткового співвідношення білкових фракцій змішаної слини на абсолютний вміст білку (в г/л) з використанням даних по загальному білку, спостерігали більш значні зміни в складі білкових фракцій при різних формах захворювання. При ТП формі по відношенню до контрольної групи, виявлено зникнення білкових фракцій з молекулярною вагою 31, 61, 71, 93, 110, 123 кДа та поява білкових фракцій з молекулярною вагою 30, 59, 69, 89, 109, 121 кДа. Також збільшилася кількість білкових фракцій з молекулярною масою 26, 27, 27,5, 28, 29, 33, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 48, 51, 56, 65, 99, 137, 152 кДа по відношенню до контрольної групи.

При ГКТ формі з'явилися фракції з молекулярними масами 25, 30, 32, 69, 101, 141 кДа та зникли фракції: 29, 33, 35, 99, 137 кДа. При цій формі по відношенню до контролю збільшились білкові фракції з молекулярною вагою 27, 27,5, 28, 34, 39, 43, 45, 48, 51, 56, 61, 65, 71, 76, 84, 110, 123, 151 кДа, а доля білкової фракції з молекулярною вагою 93 кДа значно зменшилась. З усіх форм ЧПЛ тільки при ГКТ спостерігались білкові фракції з молекулярною вагою 61, 71, 93, 110, 123 кДа, а також білкова фракція 25 кДа, яка була відсутня при інших формах, та в контрольній групі.

При ЕКГ формі ЧПЛ, по відношенню до контролю, з'явилися білкові фракції з молекулярною вагою 30, 32, 59, 69, 82, 89, 109, 123 кДа, при одночасному зникненні білкових фракцій з молекулярною вагою 32, 33, 56, 61, 71, 84, 93, 110, 123 кДа. У змішаній слині збільшилася доля фракцій: 26, 27, 27,5, 28, 29, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 48, 51, 65, 75, 99, 151 кДа по відношенню до контролю. Вміст білкових фракцій у змішаній слині у хворих з ЕРВ формою відповідав такому при ЕКГ.

При подальшому порівнянні вмісту білкових фракцій при різних формах захворювання з вмістом їх в контрольній групі ми дійшли до висновку: при всіх формах ЧПЛ з'являються білкові фракції з молекулярними масами 30 кДа та 69 кДа. При ТП, ЕКГ та ЕРВ формах визначаються білкові фракції, молекулярна вага яких складає 59, 89, 109, 121 кДа. При ГКТ, ЕКГ, ЕРВ формах з'являються білкові фракції з молекулярною вагою 32 кДа. При ЕКГ та ЕРВ формах присутня білкова фракція з молекулярною вагою 82 кДа. Тільки при ГКТ формі присутні фракції з молекулярною вагою 25, 101, 141 кДа. При ТП, ЕКГ, ЕРВ формах відсутні білкові фракції з 32, 61, 71, 93, 110, 123 кДа. При ГКТ, ЕКГ, ЕРВ формах зникає білкова фракція з молекулярною масою 33 кДа. При ЕКГ та ЕРВ відсутні фракції з молекулярною вагою 56, 84 кДа.

При ГКТ формі зникають білкові фракції з молекулярною вагою 29, 35, 99, 137 кДа.

Співвідношення окремих груп білків в залежності від їх молекулярної ваги при різних формах ЧПЛ свідчить, що кожна форма має свої власні особливості. В діапазоні молекулярних мас 20–29 кДа збільшується вміст білкових фракцій при всіх формах ЧПЛ, особливо при ЕРВ. Подібна тенденція зберігається і в діапазоні 30–39 кДа, при цьому особливістю є зниження білкових фракцій у хворих ГКТ формою в порівнянні не тільки з контролем, але і з аналогічними показниками в попередньому інтервалі. В діапазоні 40–49 кДа вміст білкових фракцій при ТП формі практично не відрізнявся від групи контролю, при ЕКГ та ЕРВ, також як і в попередньому інтервалі в діапазоні 30–39 кДа перевищує, а при ГКТ – поступається показникам контрольної групи. В інтервалі молекулярних мас 50–59 кДа звертає на себе увагу значне збільшення білкових фракцій при ТП формі та зростання по відношенню до попереднього інтервалу долі білкових фракцій при ГКТ формі. Значно збільшились білкові фракції в діапазоні 60–69 кДа при ГКТ та ЕКГ формах, в той час як при ЕРВ їх рівень значно нижче аналогічного показника в контролі.

Починаючи з діапазону 70–79 і до 90–152 кДа при всіх формах ЧПЛ в порівнянні з попередніми інтервалами спостерігається тенденція до зниження білкових фракцій. Так в діапазоні молекулярних мас 70–79 кДа спостерігається значне зниження вмісту білкових фракцій при всіх формах, в порівнянні контролем. В інтервалі 80–89 кДа загальна тенденція до зниження білкових фракцій при всіх формах ЧПЛ, по відношенню з попередніми інтервалами, зберігається: при ТП та ЕРВ – їх рівень знаходиться на рівні контролю, при ГКТ та ЕКГ – незначно перевищує останній. В інтервалі 90–109 кДа, 110–129 кДа, 130–152 кДа зберігається тенденція до зниження вмісту білкових фракцій при всіх формах ЧПЛ, за виключенням ГКТ форми.

Для зручності ми виділили серед білкових фракцій головні – вміст яких перевищував 3% та мінорні – рівень яких нижче 3%, а також оцінили число білкових фракцій при різних формах ЧПЛ. В контрольній групі визначено 16 білкових фракцій, у яких найбільші середні значення молекулярних мас перевищують 3% – 27,5, 28, 38, 39, 43, 45, 48, 51, 56, 61, 65, 71, 76, 84, 93, 99, 33, 35, 38, 39 кДа. При ТП формі знайдено 18 головних фракцій з молекулярною вагою 27,5, 28, 29, 30, 33, 35, 38, 39, 43, 45, 48, 51, 56, 59, 65, 69, 76, 150 кДа. У хворих з ЕКГ формою виявлено 16 головних фракцій молекулярна вага яких перевищувала 3% – 27,5, 28, 29, 32, 35, 38, 39, 43, 45, 48, 51, 59, 65, 69, 76, 82 кДа. У хворих з ЕРВ формою спостерігалось 17 головних білкових фракцій – 27,5, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 38, 39, 43, 45, 48, 51, 59, 65, 69, 76 кДа. ГКТ форма

мала 15 головних білкових фракцій – 27, 27,5, 43, 48, 51, 56, 61, 65, 69, 71, 76, 84, 93, 101, 141 кДа.

Таким чином в діапазоні молекулярних мас 20–79 кДа при ТП, ЕКГ, ЕРВ формах по відношенню до контролю збільшується кількість головних фракцій: при ТП – 17, при ЕКГ – 15, при ЕРВ – 17 (в контролі – 13), при ГКТ – 11. В діапазоні 80–152 при ТП ЕКГ – головні фракції різко знижуються. При ГКТ формі є 4 головних фракцій, що корелює з показниками в контролі.

Відсоткове співвідношення низькомолекулярних та високомолекулярних білкових фракцій при різних формах захворювання розподіляється таким чином: в контролі білкові фракції з молекулярною вагою 20–79 кДа складають 77,3%, а з молекулярною вагою 80–152 кДа – 22,7%. При ТП, ЕКГ, ЕРВ превалюють білкові фракції 20–79 кДа, а рівень їх складає відповідно 84,5%, 84,4%, 86,0%. При ГКТ формі відсоток білкових фракцій в діапазоні 20–79 кДа нижче аналогічних показників при вищевикладених формах та наближається до рівня контролю (76,4%). Склад високомолекулярних білкових фракцій (80–152 кДа) при всіх формах, за виключенням ГКТ нижче аналогічних показників в контролі (22,7%) і відповідно складає при ТП – 15,5%, при ЕКГ – 15,6%, при ЕРВ – 14%, при ГКТ – 23,6%.

Таким чином, у хворих з ТП, ЕКГ, ЕРВ формами ЧПЛ збільшується кількість низькомолекулярних та зменшується рівень високомолекулярних білків по відношенню до контролю, особливо при запальних (ЕКГ та ЕРВ) формах. Така картина спостерігається внаслідок дисбалансу в системі протеази-інгібітори протеаз, яка зазвичай знаходиться в рівновазі. Внаслідок цього відбувається підвищення протеолітичного потенціалу змішаної слини, що можна пояснити, з одного боку надлишковим вивільненням активних протеїназ, джерелом яких є нейтрофільні гранулоцити, які мігрують в осередок запалення, а також мікробні протеази; з іншого боку – появою частково розщеплених неактивних інгібіторів, внаслідок взаємодії з протеїназами. З вищевикладеного витікає, що з великої кількості протеїназ, які вивільняються, далеко не всі зв'язуються інгібіторами і, таким чином, пошкоджують білкові структури, внаслідок чого проходить розщеплення високомолекулярних білків на низькомолекулярні, чим і пояснюється підвищення рівня останніх. Необхідно відмітити, що збільшення протеолітичного потенціалу змішаної слини негативно впливає на перебіг ЧПЛ.

Загальновідомо, що поряд з місцевими синтезуючими інгібіторами протеїназ, руйнівну дію останніх компенсують також і сироваткові інгібітори, такі, як – α_1 -антитрипсин. Вивчення ідентифікованих білків призвело до низки висновків. Рівень альбуміну в змішаній слині збільшується в залежності від ступеню важкості форми захворювання: ТП, ГКТ, ЕКГ, ЕРВ.

Це може бути пояснене підвищенням проникливості судин, яка спостерігається при запаленні і приводить до переходу альбуміну з кровотоку у змішану слину [15, 16].

При аналізі вмісту IgA встановлено, що при ТП формі, на відміну від ГКТ, ЕКГ та ЕРВ, його рівень незначно відрізняється від показника контрольної групи. При ЕКГ та ЕРВ формах відмічається значне, у порівнянні з контролем, збільшення вмісту IgA у змішаній слині. Вірогідно, це пов'язано з підвищенням тканинної та судинної проникливості та підвищеною ексудацією IgA в змішану слину хворих на ЧПЛ. Найвищий рівень IgA відмічений при ГКТ формі, що, можливо, пов'язано з хронізацією процесу.

Вміст церулоплазміну при ТП та ГКТ формах ЧПЛ, по відношенню до контрольної групи, незначно підвищений. При ЕКГ і особливо при ЕРВ формі, відмічене значне збільшення рівня церулоплазміну по відношенню до контролю. Слід зауважити, що в крові хворих на ЧПЛ відмічається значне збільшення рівня церулоплазміну, що вірогідно пов'язано з підвищенням рівня серотоніну, особливо при ЕРВ формі, тому що серотонін, поряд з гістаміном та іншими біогенними амінами, є одним з медіаторів запалення. Відомо, що серотонін, поряд з дофаміном та адреналіном, окислюються церулоплазміном, і таким чином останній регулює їх рівень в крові. Тому при збільшенні рівня серотоніну в крові, збільшується і рівень церулоплазміну. Останній приймає участь в ендокринній регуляції та є ендogenousним модулятором запальної відповіді організму.

Проведені дослідження виявили зростання рівня α_1 -інгібітора протеїназ в залежності від ступеню важкості форм ЧПЛ: ТП, ГКТ, ЕКГ, ЕРВ. Вважаємо, що при цьому зростає судинна та тканинна проникливість, внаслідок чого при запальних формах в змішану слину надходить велика кількість α_1 -інгібітора протеїназ, чим і пояснюється його більша доля на імуоелектрофореграмах по відношенню до контролю та незапальних форм ЧПЛ. При запальних формах (ЕКГ та ЕРВ) ЧПЛ виявлені дві фракції α_1 -інгібітора протеїназ: «повільної» та «швидкої». «Двогорбий»преципітат при ЕКГ та ЕРВ формах пояснюється нами взаємодією α_1 -інгібітора протеїназ з якоюсь трипсиноподібною протеїназою. «Повільна» фракція інгібітора – це нековалентно пов'язаний комплекс « α_1 -інгібітор протеїназ – серинова протеїназа». α_1 -інгібітор протеїназ в комплексі зберігає свою імуохімічну ідентичність зі швидкою формою α_1 -інгібітора протеїназ. При ЕКГ формі превалює площа «швидкої» (66,2%) фракції над площею «повільної» (33,8%). При ЕРВ формі превалює

«повільна» (53,9%) фракція над площею «швидкої» (46,1%). У фізіологічних умовах зберігається рівновага між інгібіторами протеїназ і протеазами. При ТП та ГКТ формах ЧПЛ ця рівновага зберігається, тому α_1 -інгібітор протеїназ, який проникає з сироватки крові у змішану слину, не зв'язується з протеазами і визначається тільки у вигляді «швидкої» фракції. При ЕКГ формі запальна реакція менш виражена, чим при ЕРВ, тому вільні протеази визначаються в невеликій кількості, α_1 -інгібітор протеїназ зв'язує їх і таким чином компенсує порушену рівновагу, чим і пояснюється перевага «швидкої» фракції α_1 -інгібітора протеїназ над «повільною». При ЕРВ формі з більш вираженим запаленням спостерігається вторинне інфікування ерозій та виразок мікроорганізмами, які також виділяють велику кількість протеїназ. Тому велика кількість α_1 -інгібітора протеїназ зв'язується з протеїназами, внаслідок чого превалює «повільна» форма над «швидкою».

Таким чином проникнення α_1 -інгібітора протеїназ у змішану слину хворих на ЧПЛ має захисний характер та підвищує антипротеолітичний потенціал змішаної слини.

ВИСНОВКИ

1. Змішана слина хворих ЧПЛ на відміну від пацієнтів контрольної групи характеризується превалюванням низькомолекулярних білків (20–79 кДа) над високомолекулярними (80–152 кДа) при тенденції збільшення концентрації загального білку згідно наростання ступеню важкості форми захворювання: типова ($2,23 \pm 0,5$ г/л), гіперкератотична ($2,28 \pm 0,5$ г/л), ексудативно-гіперемічна ($2,3 \pm 0,8$ г/л), ерозивно-виразкова ($2,8 \pm 0,8$ г/л).

2. Рівень вмісту альбуміна, α_1 -інгібітора протеїназ та церулоплазміна у змішаній слині хворих червоним плескатим лишаєм зростає і корелює зі ступенем важкості форми захворювання: типова, гіперкератотична, ексудативно-гіперемічна, ерозивно-виразкова. Дифузія α_1 -інгібітора протеїназ у змішану слину при ЧПЛ підвищує її антипротеолітичний потенціал і має захисний характер. При ексудативно-гіперемічній та ерозивно-виразковій формах захворювання у змішаній слині виявлений комплекс « α_1 -інгібітор протеїназ – серинова протеїназа».

3. Вміст IgA у змішаній слині хворих ЧПЛ зростає, в залежності від форми захворювання, таким чином: типова, ексудативно-гіперемічна, ерозивно – виразкова, гіперкератотична.

REFERENCES

1. Oberti L, Gabrione F, Lucchese A, Di Stasio D, Carinci F and Lauritano D (2019). Treatment of orallichen planus: a narrative review. Front. Physiol. Conference Abstract:5th National and 1st

International Symposium of Italian Society of Oral Pathology and Medicine. doi: 10.3389/conf.fphys.2019.27.00004.

2. Kalaskar AR, Bhowate RR, Kalaskar RR, Walde SR, Ramteke RD, Banode PP. Efficacy of herbal interventions in oral lichen planus: A systematic review. *Contemp Clin Dent* 2020; 11: 311–9.

3. Gupta J, Aggarwal A, Asadullah MD, Khan MH, Agrawal N, Khwaja KJ. Vitamin D in the treatment of oral lichen planus: A pilot clinical study. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2019; 31: 222–7.

4. Hamour AF, Klieb H, Eskander A. Oral lichen planus. *Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2020; 192 (31): E892–E892. Available from: doi:10.1503/cmaj.200309.

5. Cosgarea R, Pollmann R, Sharif J, Schmidt T, Stein R, Bodea A, et al. Photodynamic therapy in oral lichen planus: A prospective case-controlled pilot study. *Scientific Reports* [Internet]. 2020; 10 (1): Available from: doi:10.1038/s41598-020-58548-9.

6. Ertugrul AS, Arslan U, Dursun R, Hakki SS (2013) Periodontopathogen profile of healthy and oral lichen planus patients with gingivitis or periodontitis. *Int J Oral Sci* 5: 92–97.

7. Wang L, Yang Y, Xiong X, Yu T, Wang X, Meng W, Wang H, Luo G, Ge L (2018) Oral lichen-planus-associated fibroblasts acquire myofibroblast characteristics and secrete pro-inflammatory cytokines in response to *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide stimulation. *BMC Oral Health* 18: 197.

8. Eliseeva OV, Sokolova II. Lechenii bolnyih generalizovannyim parodontitom na fone krasnogo ploskogo lishaya lizotsim soderzhaschimi lekarstvennyimi preparatami. *Visnik problem biologiyi ta meditsini*. 2015; 2: 2 (119): 83–89.

9. Bazhina II, Koshkin SV, Zaytseva GA. Charakter izmeneniy immuno-logicheskikh pokazateley u patsientov s krasnym ploskim lishaem. *Eksperimentalnaya meditsina i klinicheskaya diagnostika. Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2017; 3 (55).

10. Brodovska NB. Stan prooksidantnoyi sistemi krovI ta endogennoyi Intoksikatsiyi u hvorih na chervoniy ploskiy lishay. *Bukovinskiy medichniy visnik*. 2017; 21: 4 (84).

11. Talungchit S, Buajeeb W, Lerdtripop C, Surarit R, Chairatvit K, Roytrakul S, Kobayashi H, Izumi Y, Khovidhunkit SP (2018) Putative salivary protein biomarkers for the diagnosis of oral lichen planus: a case-control study. *BMC Oral Health* 18: 42.

12. Villa TG, Sánchez-Pérez Á, Sieiro C. Oral lichen planus: a microbiologist point of view. *Int Microbiol* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10123-021-00168-y>.

13. Romanenko IG, Gorobets SM, Salischeva VO. Sovremennyiy vzglyad na problemu lecheniya krasnogo ploskogo lishaya (obzor literatury). *Vestnik meditsinskogo instituta «REAVIZ»*. 2019; 6.

14. Aleksandrova KV, KrIsanova NV, Rudko NP. ObmIn prostih bilkIv v normI ta pri patologIYi: navchalniy posIbnik dlya studentIv 2 kursu medichnih fakultetIv. *ZaporIzhzhya [ZDMU]*; 2020. 140p.

15. Tsimbalyuk RYu. KlInIka, dIagnostika ta lIkuvannya chervonogo pleskato-go lishayu slizovoYi obolonki porozhnini rota. [Avtoreferat disertatsIYi na zdobuttya naukovogo stupenya kandidata medichnih nauk]. *KiYiv*; 2006.

16. Zhukov VI, Gorbach TV, Denisenko SA. Ukl. BIohImIya zuba I slini: Metod. ukaz. dlya studentIv stomatologIchnogo fakultetu 2 kursu. *HarkIv: HNMU*; 2012. 40 p.

Стаття надійшла до редакції 05.06.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.6](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.6)

М. Я. Доценко, С. С. Боев, І. О. Шехунова, Л. В. Герасименко, О. В. Молодан, О. Я. Малиновська
Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

N. Ya. Dotsenko, S. S. Boev, I. A. Shekhunova, L. V. Herasyumenko, A. V. Molodan, A. Ya. Malinovskaya
State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ФАКТОРИ МОДИФІКАЦІЇ ОБРАЗУ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ: ВПЛИВ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Lifestyle modification factors in hypertensive patients: impact on blood pressure variability

Резюме

В сучасних рекомендаціях не пропонується враховувати варіабельність артеріального тиску при веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією. При цьому накопичена достатня доказова база про зв'язок варіабельності артеріального тиску з ураженням органів-мішеней, розвитком інсульту, інфаркту міокарду, серцево-судинною смертністю, захворюванням нирок. В цілому оцінюючи вплив варіабельності артеріального тиску на перебіг артеріальної гіпертензії можна припустити, що він не є у такому ж ступеню значний, як абсолютні значення артеріального тиску, але такий вплив є доказаним, він незалежний від ступеню гіпертензії. І якщо практикуючий лікар виявив у свого пацієнта підвищену варіабельність артеріального тиску, він повинен знати, які рекомендації при цьому слід йому надати.

Не всі традиційні фактори модифікації образу життя, які пропонуються виконувати пацієнтам з артеріальною гіпертензією, впливають на варіабельності артеріального тиску таким же чином, як й на показники артеріального тиску. Так, нам не вдалося знайти підтвердженень впливу підвищеного споживання харчової солі, фізичної активності, «хронічного психологічного стресу» на варіабельність артеріального тиску у осіб із загальної популяції. У той же час особливості харчування, зловживання алкоголем, статус паління впливають на рівень артеріального тиску, варіабельності артеріального тиску як у здорових осіб, так й у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Такий же вплив здійснює співвідносне споживання

Abstract

Current guidelines do not suggest considering blood pressure variability in the management of hypertensive patients. At the same time, a sufficient evidence base has been accumulated on the relationship of blood pressure variability with damage to target organs, the development of stroke, myocardial infarction, cardiovascular mortality, and kidney disease. In general, assessing the effect of blood pressure variability on the course of arterial hypertension, it can be assumed that it is not as significant as the absolute values of blood pressure, but this effect has been proven, regardless of the degree of hypertension. And if a practitioner finds an increased variability in blood pressure in his patient, he should know what recommendations should be given to him.

Not all traditional lifestyle modification factors that are suggested for hypertensive patients affect blood pressure variability in the same way as blood pressure readings. Thus, we were unable to find evidence of the influence of increased consumption of table salt, physical activity, «chronic psychological stress» on the variability of blood pressure in the general population. At the same time, dietary habits, alcohol abuse, smoking status affect the level of blood pressure, blood pressure variability in both healthy individuals and patients with arterial hypertension. The same effect is exerted by the relative intake of minerals with food, toxic agents (lead). If in individuals of the general population an increase in body weight leads to an increase in blood pressure, then in patients with arterial hypertension such an effect is nonlinear,

мінералів з їжею, токсичних агентів (свинцю). Якщо у осіб загальної популяції збільшення маси тіла призводить до підвищення артеріального тиску, то у пацієнтів з артеріальною гіпертензією такий вплив є нелінійним, залежить від виду ожиріння. Необхідно ще раз наголосити, що наявність психоемоційних розладів – симптомів тривоги, депресії – у пацієнтів з артеріальною гіпертензією сприяє як підвищенню рівня артеріального тиску та його варіабельності.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, варіабельність артеріального тиску, образ життя.

Артеріальний тиск (АТ) характеризується постійними змінами. У фізіологічних умовах ця мінливість – варіабельність АТ (ВАТ) – є відповіддю на виклики повсякденного життя, спрямовані на підтримку «гомеостазу» АТ (тобто адекватної перфузії органів у відповідь на мінливі метаболічні потреби при фізичному чи емоційному стресі, зниження АТ під час сну та ін.). Однак стійке підвищення рівня ВАТ може відображати зміни в серцево-судинних регуляторних механізмах з негативним клінічним значенням та прогностичними наслідками. Більшість дослідників, котрі вивчали цю проблему, показали, що збільшення значень ВАТ пов'язане з підвищеним ризиком пошкодження органів мішеней та серцево-судинних подій, часто незалежно від абсолютних значень АТ [1, 2].

Медикаментозному впливу на підвищену ВАТ присвячено багато робіт [3, 4]. Однак нам не вдалося знайти робіт, у яких би узагальнювався вплив традиційних факторів способу життя, які рекомендується модифікувати при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ).

Метою роботи було узагальнити роботи, у яких проводилося дослідження факторів модифікації способу життя по впливу на ВАТ.

Вживання харчової солі і ВАТ. При вивченні цього питання ми враховували тільки ті дослідження, в яких контролювалося споживання солі, зазвичай за кількістю солі (або натрію) в сечі. Показано, що підвищене споживання солі здоровими особами не призводить до підвищення ВАТ [5, 6]. Обмеження споживання солі протягом 1 тижня у пацієнтів з АГ, які не отримували антигіпертензивні препарати, призводить до зниження показників ВАТ у порівнянні з вихідними даними [7]. В цілому більшість досліджень свідчать, що вміст натрію в сечі є незалежним прогностичним фактором ВАТ у пацієнтів з АГ. Споживання солі з їжею може грати роль в патогенезі ВАТ [8, 9].

Споживання алкоголю та ВАТ. Відносно осіб загальної популяції похилого віку показано, що вживання алкоголю від помірного до сильного пов'язане з більш високими значеннями діастолічної ВАТ.

depending on the type of obesity. It should be emphasized once again that the presence of psychoemotional disorders - symptoms of anxiety, depression – in patients with arterial hypertension contributes both to an increase in the level of blood pressure, but also to its variability.

Keywords: arterial hypertension, blood pressure variability, lifestyle.

Дуже легке вживання призводить до зниження денного ВАТ. Остання асоціація може сприяти відомим позитивним наслідкам легкого вживання алкоголю для серцево-судинної системи [10].

Проведено ряд досліджень у яких ставилася мета вивчити не «класичні» показники ВАТ, а піки підйому АТ після (на фоні) вживання алкоголю [10, 11, 12]. Узагальнюючи результати цих досліджень, можна наголосити наступне: варіації АТ у тих, хто вживає алкоголь, мали специфічні характеристики: швидке підвищення АТ перед пробудженням і більш високі рівні АТ вранці. У порівнянні з непитущими, відносні шанси ранкового стрибка АТ для легкого, помірного вживання алкоголю і у сильно питущих склали 0,96, 1,68 і 2,73 відповідно. Не встановлено значущою зв'язку між алкогольним статусом і величиною нічного зниження АТ. У чоловіків з важкою формою АГ ризик смерті від серцево-судинних захворювань, пов'язаної із запоями, підвищений в 12 разів. Пияцтво – значний фактор ризику інсульту.

ВАТ та харчування. Показано, що в загальній популяції молодих осіб (1999 осіб, середній вік 37 років) здоровий спосіб життя (критерії: не паління сигарет, дотримання здорової дієти, виконання фізичних навантажень, ІМТ < 25 кг/м², рівень холестерину у нормі, глікований гемоглобін < 5,7% або АТ < 120/80 мм рт. ст.) був пов'язаний з нижчим показником ВАТ. При цьому ці асоціації не залежали від абсолютних значень АТ.

У проспективному спостереженні за 274 пацієнтами із стабільною ІХС та АГ упродовж 77 місяців встановлено, що більш висока прихильність до середземноморської дієти асоціюється з меншими показниками ВАТ та меншим ризиком розвитку інсульту [13, 14]. Японські вчені дослідили вплив дієти DASH на основі японської кухні (J-DASH) (що забезпечує 8,0 г NaCl на день, суттєвий вміст риб'ячого жиру) у 51 суб'єкта з не лікованим високим нормальним АТ або АГ І стадії, й встановили, що така дієта поліпшує домашнє АТ і стабілізує ВАТ, і це було більш ефективно, ніж звичайні дієти учасників [15].

Нам вдалося виявити роботи про вплив окремих продуктів на ВАТ. Так, проведена оцінка впливу прийому підвищеної концентрації нітратів з їжею (у вигляді бурякового соку) на АТ, ВАТ за результатами 4 рандомізованих клінічних випробувань [16]. Сукупний ефект бурякового соку на АТ був не значним. Встановлено зниження нічного ВАТ у осіб до 65 років. Більш сильна зміна концентрацій NO було пов'язана зі значною різницею в середньому нічному АТ ($-3,4$ мм рт. ст., $-0,6$ – $2,4$, $p = 0,02$) і систолічної ВАТ ($-0,8$ мм рт. ст.). Відносно споживання окремих мінералів при АГ продемонстровано, що співвідношення споживання натрій-калій, натрій-магній і натрій-кальцій були позитивно пов'язані з АТ, тоді як споживання кальцію було обернено пропорційно АТ тільки у чоловіків [17].

Було вивчено зв'язок концентрації свинцю у крові з ВАТ у загальній популяції США (середній вік учасників 42,72 року, середня концентрація свинцю в крові – $3,44$ мкг/дл) [19]. Автори прийшли до висновку про позитивну лінійну залежність між впливом свинцю з навколишнього середовища і ВАТ, й вони настільки впевнені у своїх результатах, що пропонують обстеження дорослих з коливаннями АТ на предмет впливу свинцю.

Цікаві дані отримані при вивченні впливу переривчастого голодування (за релігійними міркуваннями) на АТ і на ВАТ при вимірюванні АТ різними способами [18]. Отримані дані показують, що таке голодування призводить до зниження значень АТ за офісними вимірюваннями і добового моніторингу АТ (ДМАТ), але не викликало значних змін в домашніх вимірах АТ. При цьому виявлено збільшення ВАТ, особливо у пацієнтів, які поставали до сходу сонця.

Таким чином, у цілому можна вважати, що дотримання здорового харчування – як принципів, так й споживання окремих продуктів – впливає на ВАТ у такому ж напрямку й ступеню, як і на показники АТ.

ВАТ і маса тіла. Широкомасштабні дослідження свідчать, що у загальній популяції надлишкова маса тіла та ожиріння пов'язані з ВАТ, переважно систолічною. Зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) збільшується й ВАТ [20, 21, 22].

Високотехнологічне дослідження проведено у США: була вивчена залежність ВАТ від типу розподілення жиру у 2595 учасників із середнім віком 44 роки, середній ІМТ – 29 кг/м² [23]. Кількісну оцінку вісцеральної, підшкірної жирової тканини черевної порожнини і жиру печінки проводили за допомогою магнітно-резонансної томографії, а підшкірно-жирової клітковини нижньої частини тіла – подвійної рентгенівської абсорбціометрії. Автори встановили, що надлишок вісцерального жиру був пов'язаний з більш високими рівнями АТ і з низькою ВАТ, в той час як обсяг жирової тканини нижньої частини тіла –

з більш низьким АТ. На думку авторів, стабільно підвищений АТ у поєднанні з більш низькою ВАТ може частково пояснити підвищений ризик гіпертрофії серця, пов'язаної з вісцеральним ожирінням. До подібних висновків прийшли й Ковальова О. Н. та інші [24].

У пацієнтів з АГ залежність між ВАТ й ІМТ не лінійна. Так, М. Tadic та інші показали, що у пацієнтів з АГ, котрі ще не лікувалися, показники АТ і ВАТ збільшувалися в міру підвищення ІМТ [25]. При цьому показники деформації лівого шлуночка (ЛШ) за даними 2DE і 3DE ехокардіографії були значно нижче у пацієнтів з ожирінням і АГ, ніж у учасників дослідження з нормальною і надмірною вагою тіла. Дослідники вважають, що на ВАТ і деформацію ЛШ суттєво впливає ожиріння у пацієнтів з АГ, й ВАТ пов'язана з 2DE і 3DE механікою ЛШ незалежно від основних клінічних і ехокардіографічних показників.

Вивчено залежність ВАТ у пацієнтів зі зниженою масою тіла. Так, Y. Hashimoto та інші вивчили зв'язок між саркопенією і параметрами АТ у літніх пацієнтів з діабетом 2 типу (середній вік 72,6 року) [26]. Саркопенію діагностували методом біоімпедансного аналізу. Висновок дослідження такий: саркопенія пов'язана з ВАТ, а не із середнім систолічним АТ. Українські дослідники показали, що швидка редукція маси тіла сприяє нормалізації показників ДМАТ [27].

Таким чином, ми не можемо зробити остаточний висновок відносно зв'язку ВАТ і маси тіла. Мабуть потрібні додаткові дослідження з урахування маси окремих видів жирової тканини, типу ожиріння, стану ендоканнабіноїдної системи, активності прозапальних агентів та інше.

ВАТ та фізична активність (підготовка). У молодих здорових чоловіків-військовослужбовців не було встановлено зв'язку між фізичною підготовкою і тривалим ВАТ [28].

Відносно такого впливу на ВАТ у пацієнтів з АГ дані не однозначні. Так, є свідчення того, що рівень АТ в значній мірі пов'язаний з фізичною активністю, але відсоток варіації АТ, який пояснюється фізичною активністю, сильно варіюється між особами [29]. При цьому автори підкреслюють, що велика частина коливань АТ залишається незрозумілою.

За даними N. Pagonas та інших регулярні аеробні вправи є корисним доповненням до контролю АТ при АГ, але вони не впливають на 24-годинний ВАТ [30]. Українські дослідники вважають, що фізична реабілітація пацієнтів з АГ з використанням принципів хронофізіології сприяє модифікації добового ритму АТ, що в цілому призводить до його нормалізації або зменшення ступеню АГ [31, 32].

ВАТ та вживання тютюну. У ранніх роботах

автори фіксували у пацієнтів старше 45 років підвищення денного діастолічного АТ як у споживачів бездимного тютюну, так і у курців в порівнянні з особами, які не палять [33]. При цьому автори не акцентують уваги на суттєвий вплив вживання тютюну на ВАТ.

При спостереженні 8777 дорослих без порушення функції нирок (з дослідження NHANES 2011–2014 рр.) за регресійними моделями показано, що факторами, які пояснюють найбільшу ВАТ, були вік, ліки від АГ, що приймаються, раса/етнічна приналежність, ІМТ і статус куріння [34]. Разом ці фактори пояснюють 31% і 15% ВАТ у жінок і чоловіків, відповідно.

Продемонстровано зв'язок ВАТ із ризиком виникнення церебрального інфаркту: він розрізнявся залежно від статусу куріння (взаємодія $P = 0,021$ і $0,017$ для систолічного АТ і ВАТ, відповідно) (автори: звертаємо увагу, що у цьому дослідженні вплив ВАТ на ризик виникнення церебрального інфаркту вищий, ніж абсолютні цифри АТ) [35]. В аналізах, стратифікованих відповідно до курінням, систолічний рівень АТ і ВАТ були значимо пов'язані з інфарктом мозку у курців, але не у тих, хто ніколи не палив.

ВАТ та стан психоемоційного здоров'я – питання багатопланове. Відомо, що психоемоційні порушення мають різні «зabarвлення», ступені тяжкості, спрямованості та ін. Отже, за останні роки у цьому напрямі проведені такі дослідження.

При довготривалому спостереженні 1112 здорових молодих військовослужбовців показано, що «хронічний психологічний стрес» не може бути пов'язаний з ВАТ [36].

Тривожні порушення, які є найбільш поширеними серед пацієнтів з АГ, однозначно впливають на ВАТ, й це пов'язано з факторами ризику серцево-судинних захворювань [37, 38]. Відносно зв'язку ВАТ і депресії дані не такі однозначні. Так, Р. J. Tully та інші спостерігали 1454 літніх учасника дослідження на протязі 8 років, й прийшли до висновку, що генералізований тривожний розлад, але не депресія, пов'язані з підвищеною ВАТ [37]. В іншому дослідженні показано, що і ранкова, і нічна ВАТ була значно вище у депресивних пацієнтів, ніж у не депресивних [39]. При цьому ступень зав'язків ВАТ із симптомами депресії залежали від форми АГ. Показаний зв'язок між ВАТ із симптомами депресії та гіперінтенсивністю білої речовини мозку (за даними МРТ), що призводить до збільшення когнітивного дефіциту у осіб віком більше за 65 років [40].

Призначення препаратів проти тривожної дії сприяє зниженню ВАТ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та АГ [41]. Добові, денні та нічні профілі АТ в пацієнтів із вазовагальними синкопе та у здорових дітей не відрізняються [42].

Таким чином, більшість дослідників підтверджує наявність підвищеної ВАТ при її сполучення із психоемоційними розладами.

ВАТ та стан довкілля. Така постанова питання, мабуть є недоречною, оскільки вплив поллютантів (крупних та дрібних часточок пилу, з'єднань сірки, азоту, фенолів та ін.) є дозозалежним, зазвичай призводить до підвищення АГ у пацієнтів з АГ, і враховувати ВАТ на цьому фоні важко [43, 44].

Таким чином, на сьогодні в рекомендаціях по веденню пацієнтів з АГ не пропонується враховувати ВАТ. При цьому більшість дослідників, що займалися цим питанням, демонструють зв'язок ВАТ з ураженням органів-мішеней, розвитком церебрального інсульту, інфаркту міокарду, пошкодження нирок та ін. В цілому оцінюючи вплив ВАТ на перебіг АГ можна припустити, що він не є у такому ж ступеню значний, як абсолютні значення АТ, але такий вплив є, він стабільний, незалежний від абсолютних значень АТ і робить «свою чорну справу». І якщо лікар запідозрив (виявив) у свого пацієнта підвищену ВАТ, він повинен знати, які рекомендації у цьому напрямку слід надати пацієнту.

Не всі традиційні фактори модифікації образу життя, які пропонуються виконувати пацієнтам з АГ, впливають на ВАТ таким же чином, як й на абсолютні показники АТ. По-перше, нам не вдалося знайти результатів досліджень, які б підтверджували вплив споживання харчової солі, фізичної активності, «хронічного психологічного стресу» на ВАТ у осіб із загальної популяції (умовно здорових). У той же час особливості харчування, зловживання алкоголем, статус паління впливають на рівень АТ, ВАТ як у здорових осіб, так й у пацієнтів з АГ. Такий же вплив здійснює співвідносне споживання мінералів з їжею, токсичних агентів (свинцю). Якщо у осіб загальної популяції збільшення ІМТ сприяє підвищенню АТ, то у пацієнтів з АГ такий вплив є нелінійним, залежить від виду ожиріння. Необхідно ще раз наголосити, що наявність симптомів тривоги, депресії у пацієнтів з АГ сприяє як підвищенню рівня АТ, та і його варіабельності.

Конфлікту інтересів немає.

REFERENCES

1. Mehlum MH, Liestol K, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (24): 2243–2251. doi: 10.1093/eurheartj/ehx760.
2. Palatini P, Saladini F, Mos L, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J. Hypertens.* 2019; 37 (7): 1419–1426.

doi: 10.1097/HJH.0000000000002074.

3. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P Blood Pressure Variability and Therapeutic Implications in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2019; 26 (5): 353–359. <https://doi.org/10.1007/s40292-019-00339-z>.

4. Rekovets OL, Torbas OO, Kushnir SM, et al. Time of angiotensin II receptor blockers and their antihypertensive effect: own experience of chronotherapy. *Arterial'naja gipertenzija.* 2020; 13 (4): 5–18. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.13.4.2020.211954>.

5. Migdal KU, Babcock MC, Robinson AT, et al. The Impact of High Dietary Sodium Consumption on Blood Pressure Variability in Healthy, Young Adults. *Am. J. Hypertension.* 2020; 33 (5): 422–429. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa014>.

6. Omron S Does Dietary Salt Loading Impair Ambulatory Blood Pressure Variability? As Yet an Unresolved Issue. *Am. J. Hypertension.* 2020; 33 (5): 405–406. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa028>.

7. Iuchi H, Sakamoto M, Suzuki H Effect of One-Week Salt Restriction on Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. DOI: 10.1371/journal.pone.0144921 CorpusID: 6239118.

8. Ozkayar N, Dede F, Ates I et al. The relationship between dietary salt intake and ambulatory blood pressure variability in non-diabetic hypertensive patients. *Nefrologia.* 2016; 36 (6): 694–700. doi: 10.1016/j.nefro.2015.12.004.

9. Chi W, Tong-Bo L, Lei M, et al. Association between dietary sodium intake and blood pressure variability in Chinese patients with hypertension. *Medical Journal.* 2020; 133 (9): 1066–1072. doi: 10.1097/CM9.0000000000000740.

10. Jaubert M-P, Jin Z, Russo C, et al. Alcohol Consumption and Ambulatory Blood Pressure: A Community-Based Study in an Elderly Cohort. *Am. J. Hypertens.* 2014; 27(5): 688–694. doi: 10.1093/ajh/hpt235.

11. Nakashita M, Ohkubo T, Hara A, et al. Influence of Alcohol Intake on Circadian Blood Pressure Variation in Japanese Men: The Ohasama Study. *Am. J. Hypertension.* 2009; 22 (11): 1171–1176. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.160>.

12. Hillbom M, Saloheimo P, Juvela S Alcohol Consumption, Blood Pressure, and the Risk of Stroke. *Curr. Hypertens Rep.* 2011. 13 (3): 208–213. <https://doi.org/10.1007/s11906-011-0194-y>.

13. Maseli A, Aeschbacher S, Schoen T, et al. Healthy Lifestyle and Blood Pressure Variability in Young Adults. *Am. J. Hypertension.* 2017; 30 (7): 690–699. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx034>.

14. Lau K-K, Wong Y-K, Chan Y-H, et al. Mediterranean-Style Diet Is Associated With Reduced Blood Pressure Variability and Subsequent Stroke Risk in Patients With Coronary Artery Disease. *Am. J. Hypertension.* 2015; 28 (4): 501–507. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu195>.

15. Umemoto S, Onaka U, Kawano R, et al. Effects of a Japanese Cuisine-Based Antihypertensive Diet and Fish Oil on Blood Pressure and Its Variability in Participants with Untreated Normal High Blood Pressure or Stage I Hypertension: A Feasibility Randomized Controlled Study. *J. Atherosclerosis and Thrombosis.* 2020. <https://doi.org/10.5551/jat.57802>.

16. Siervo M, Lara J, Jajja A, et al. Ageing modifies the effects of beetroot juice supplementation on 24-hour blood pressure variability: An individual participant meta-analysis. *Nitric Oxide.* 2015; 47: 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2015.04.007>.

17. Weaver CM, Bailey RL, McCabe LD, et al. Mineral Intake Ratios Are a Weak but Significant Factor in Blood Pressure Variability in US Adults. *Journal of Nutrition.* 2018. 148 (11): 1845–1851. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy199>.

18. Erdem Y, Özkan G, Ulusoy Ş, et al. The effect of intermittent fasting on blood pressure variability in patients with newly diagnosed hypertension or prehypertension. *J. American Society of Hypertension.* 2018; 12 (1): 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.11.008>.

19. Faramawi MF, Delongchamp R, Lin YS, et al. Environmental lead exposure is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 2015; 88: 381–388. <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0970-5>.

20. Faramawi MF, Fischbach L, Delongchamp R et al. Obesity is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *J. Public Health.* 2015; 37 (4): 694–700. <https://doi.org/10.1093/pubmed/dfu098>.

21. Chen H, Chen Y, Wu W, et al. Effect of visit-to-visit blood pressure variability on cardiovascular events in populations with different body mass indexes: a prospective cohort study. *B.M.J.* 2020; 10:e035836. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035836.

22. Chen H, Zhang R, Zheng Q, et al. Impact of body mass index on long-term blood pressure variability: a cross-sectional study in a cohort of Chinese adults. *BMC Public Health.* 2018. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6083-4>.

23. Yano Y, Vongpatanasin W, Ayers C, et al. Regional Fat Distribution and Blood Pressure Level and Variability. The Dallas Heart Study.

- Hypertension. 2016; 68: 576–583 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07876>.
24. Kovaleva ON, Sitina IB. Features of the parameters of daily blood pressure monitoring in patients with comorbidity of obesity and hypertension. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2013; 5 (53): 21–25.
25. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, et al. The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics. *J. Hypertension*. 2016; 34 (4): 772–780. doi: 10.1097/HJH.0000000000000830.
26. Hashimoto Y, Kaji A, Sakai R, et al. Sarcopenia is associated with blood pressure variability in older patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study of the KAMOGAWA-DM cohort study. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2018; 18 (9): 1345–1349. doi: 10.1111/ggi.13487.
27. Gechko MM, Chubirko KI, Chohey IV. Indicators of monitoring arterial grip in patients from over-excess weight and obesity with reduction of muscle mass Ukraine. *Zdorov'ja naciï*. 2016; 1–2: 48–53.
28. Lin G-M, Tsai K-Z, Lin C-S Physical Fitness and Long-term Blood Pressure Variability in Young Male Military Personnel. *Curr. Hypertens. Rev.* 2020; 16 (2): 156 – 160. DOI: 10.2174/1573402115666191023111351.
29. Leary AC, Donnan PT, MacDonald ThM et al. The influence of physical activity on the variability of ambulatory blood pressure. *American J. Hypertension*. 2000; 13(10): 1067–1073. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(00\)01186-9](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(00)01186-9).
30. Pagonas N, Dimeo F, Bauer F, et al. The impact of aerobic exercise on blood pressure variability. *J. Human Hypertension*. 2014; 28: 367–371. doi:10.1038/jhh.2013.121.
31. Melnik O Modification of the additional rhythm of the arterial clutch and endogenous factors in the development of hypertensive ailments due to physical rehabilitation in young people. *Sportivnij visnik Pridniprov'ja*. 2015; 1: 162–166. http://nbuv.gov.ua/UJRN/svp_2015_1_31.
32. Ivanko OG, Mikhalyuk EL, Lyakhova IM, et al. Possibilities and limitations of physical therapy in adolescents with arterial hypertension. *Ukrain'skij zhurnal medicini, biologii ta sportu*. 2020; 3 (25): 359–365. DOI: 10.26693/jmbs05.03.359.
33. Bolinder G, Faire U de Ambulatory 24-h Blood Pressure Monitoring in Healthy, Middle-Aged Smokeless Tobacco Users, Smokers, and Nontobacco Users. *Am. J. Hypertension*. 1998; 11 (10): 1153–1163. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(98\)00137-X](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(98)00137-X).
34. Weaver CM, Bailey RL, McCabe LD, et al. Mineral Intake Ratios Are a Weak but Significant Factor in Blood Pressure Variability in US Adults. *Journal Nutrition*. 2018; 148 (11): 1845–1851. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy199>.
35. Hashimoto T, Kikuya M, Ohkubo T et al. Home Blood Pressure Level, Blood Pressure Variability, Smoking, and Stroke Risk in Japanese Men: The Ohasama Study. *Am. J. Hypertension*. 2012; 25 (8): 883–891. <https://doi.org/10.1038/ajh.2012.62>.
36. Lin Y-P, Fan C-H, Tsai K-Z et al. Psychological stress and long-term blood pressure variability of military young males: The cardiorespiratory fitness and hospitalization events in armed forces study. *World J. Cardiol*. 2020; 12 (12): 626–633. doi: 10.4330/wjc.v12.i12.626.
37. Tully PJ, Tzourio C Psychiatric correlates of blood pressure variability in the elderly: The Three City cohort study. *Physiology & Behavior*. 2017; 168: 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.10.024>.
38. Shin SM, Shim WJ, Park SM, Early changes of left ventricular function in young adults with never-treated hypertension and no left ventricular hypertrophy: relationships to ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Exp Hypertens*. 2014. 36 (7). 517–523. doi: 10.3109/10641963.2013.863326.
39. Kayano H, Koba S, Matsui T, et al. Impact of depression on masked hypertension and variability in home blood pressure in treated hypertensive patients. *Hypertens. Res.* 2015; 38: 751–757. <https://doi.org/10.1038/hr.2015.75>.
40. Tully PJ, Dettle S, Tzourio C The association between systolic blood pressure variability with depression, cognitive decline and white matter hyperintensities: the 3C Dijon MRI study. *Psychol. Med.* 2018; 48(9): 1444–1453. doi: 10.1017/S0033291717002756.
41. Solomenchuk TM, Vosukh OV. Correction of neurohumoral and psychoemotional disorders in patients with stable coronary heart disease and hypertension: adaptive capabilities of the drug Noofen®. *Semejnaja medicina*. 2018; 1: 58–68. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_1_13.
42. Kovalchuk TA, Boyarchuk OR. Features of the circadian rhythm of blood pressure in children with vasovagal syncope. *Aktual'nipitannja pediatriï, akusherstva ta ginekologiiï*. 2020; 1: 10–16.
43. Li N, Chen G, Liu F, et al. Associations between long-term exposure to air pollution and blood pressure and effect modifications by behavioral factors. *Environ. Res.* 2020; 182. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.109109>.
44. Choi YJ, Kim SH, Kang H, et al. Short-term effects of air pollution on blood pressure. *Sci. Rep.* 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56413-y>.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.7](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.7)

Ю. В. Просветов, Ю. М. Бессарабов, С. С. Барінов, А. Ю. Гусарова

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

Yu. V. Prosvyvetov, Yu. M. Bessarabov, S. S. Barinov, A. Yu. Gusarova

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ПАНДЕМІЯ COVID-19 ТА ВАГІТНІСТЬ

COVID-19 PANDEMIC AND PREGNANCY

Реферат

В умовах пандемії COVID-19 вагітні інфікуються не частіше ніж загальна популяція. COVID-19 у вагітних асоціюється з більшим ризиком проведення кесаревого розтину. Вагітні з COVID-19, що мають ожиріння, артеріальну гіпертензію або поєднання двох і більше патологій, мають ризик більш важкого перебігу хвороби і більш тривалого лікування у стаціонарі.

Ключові слова: вагітність, COVID-19.

Abstract

In a COVID-19 pandemic, pregnant women become infected no more frequently than the general population. COVID-19 in pregnant women is associated with a higher risk of caesarean section. Pregnant women with COVID-19 who are obese, have high blood pressure, or a combination of two or more conditions are at risk for more severe disease and longer hospital stays.

Keywords: pregnancy, COVID-19.

Коронавірус, що спричинив розвиток епідемії в місті Ухань (КНР) у грудні 2019 р. та згодом й пандемію в світі, яка оголошена ВООЗ у березні 2020 р. є новим вірусом [9]. Проте, сімейство коронавірусів відомо науковцям ще з 30-х років минулого століття. Більш детальне висвітлення збудника було зроблено в 1965 р. Tyrell D.A. і Wupoe M.L. як збудника гострих респіраторних вірусних захворювань [1]. Ці повідомлення не мали широкого розголосу до 2002–2003 рр., коли коронавірус знов нагадав про себе – стався спалах нового штаму SARS-CoV, який тривав 9 місяців. Пригода сталася на півдні Китаю, провінція Гуандун (населений пункт Шанлане). Значний внесок в його вивчення зробив італійський лікар Карло Урбані, який згодом заразився при лікуванні пацієнта з ТОРС і загинув, як і його п'ять колег. Проте, зусилля доктора К. Урбані та інших фахівців його команди дозволило доставитись до влади В'єтнаму та змінити ситуацію на краще. Штам виділеного вірусу отримав назву – вірус SARS та у подальшому був маркований як SARS-CoV. Відомо, що коронавірус – це чисельне сімейство, і лише чотири з них постійно циркулюють у людській популяції, викликаючи легкі респіраторні захворювання [2]. Коронавірусні інфекції є причиною звичайної простуди (HCoV 229e, NL63, OC43 і HKU1), близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV)

і тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV). Поточна пандемія спричинена вірусом, який був маркований як SARS-CoV-2, який майже на 80% є подібним до вірусу SARS-CoV. Встановлено, що SARS-CoV-2 належить до зооантропонозів. Збудник більш часто вражає людей похилого віку та осіб чоловічої статі. Спалах цієї інфекції був зафіксований у провінції Хубей (КНР), і з тих пір Китай залишається країною з великою кількістю заражених осіб [3]. На теренах Європи держава, яка найбільш постраждала від COVID-19 (таку назву від ВООЗ отримала зазначена інфекція на початку 2020 р.), є Італія.

Вірус COVID-19 передається головним чином від людини до людини [4, 5]. Інкубаційний період триває 2–20 днів, в середньому 7–14. Вірус легко виділяється з дихальних шляхів, фекалій, зараження також можливе при контакті із контамінованими поверхнями. Перші симптоми захворювання – підвищення температури тіла, швидка втомлюваність, сухий кашель, що є загальними для будь-якої ГРВІ. Більшість пацієнтів мають легкий перебіг захворювання, тяжкий перебіг спостерігається у більшості хворих з важкою супутньою патологією.

Згідно даних Настанови Королівського коледжу акушерів і гінекологів Великої Британії «Коронавірусна (COVID-19) інфекція під час вагітності», вагітні жінки за всіма свідченнями

інфікуються не частіше, ніж загальна популяція [6]. Більшість вагітних, що інфікується SARS-CoV-2, відчувають легкі або помірні симптоми. Найчастішими симптомами є лихоманка (40%) і кашель (39%). Рідше спостерігається міалгія, втрата смаку та діарея. Значна ж частина може мати безсимптомний перебіг захворювання.

Ймовірність інфікування серед вагітних жінок є нижчою, ніж у загальній популяції. Але, як відомо, вагітність впливає на імунну систему організму та змінює відповідь на вірусні інфекції загалом, що може бути пов'язано з більш тяжким перебігом, що також стосується і COVID-19.

Щодо вертикального механізму передачі (від матері до дитини антенатально або під час пологів), то звіти з Китаю містять висновки про відсутність таких доказів [7]. Існує думка експертів, які сходяться в тому, що плід із низькою ймовірністю буде піддаватися впливу інфекції під час вагітності. Опубліковані результати даних Chan S.M. et al., які свідчать про те, що навколоплідні води, пуповинна кров, мазки із зів новонароджених та зразки грудного молока від матерів, інфікованих COVID-19, були негативні щодо тестування на вірус [7]. Крім того, в іншому документі цих авторів йдеться про результати негативного тесту при дослідженні плаценти від трьох інфікованих жінок, а також про відсутність позитивного результату тестування на коронавірус у трьох немовлят, народжених від заражених матерів. Сучасні аналізи не підтвердили присутність вірусу в секреті статевих залоз.

На сьогодні дедалі все більше з'являється доказів того, що існують безсимптомні носії або особи із незначними симптомами, які легко поширюють інфекцію. Частота таких випадків уточнюється. Більшість жінок можуть відчувати тільки легкі або помірні симптоми ГРВІ. Кашель, лихоманка і задишка є вже більш характерними скаргами хвороби. Зміни реактивності імунної системи вагітних можуть супроводжуватись більш тяжким клінічним перебігом захворювання. Вагітність не обов'язково треба пов'язувати з більш високою сприйнятливістю до вірусних інфекцій. Особливо це стосується пізніх термінів вагітності. Серйозні ускладнення (пневмонія та виражена гіпоксія) часто поширені при COVID-19 у людей похилого віку, в осіб з імуносупресивними станами та наявними супутніми захворюваннями (діабет, рак, хронічні захворювання легень). Схожі симптоми можуть виникнути у вагітних, тому їх треба негайно виявляти та лікувати [8].

Перебіг вірусних інфекцій є суто індивідуальним моментом для кожної вагітної жінки, що також залежить і від самого вірусу. Тут доцільно розглянути як приклад перебіг грипу під час вагітності: за даними досліджень, проведених в Австралії, встановлено, що на пізньому терміні вагітності спостерігається значне зростання

критичних станів порівняно з подібними станами на ранніх термінах. При інших видах коронавірусної інфекції (SARS, MERS) ризики для матері, зокрема, зростають протягом останнього триместру вагітності. Принаймні в одному дослідженні було вказано на високий ризик передчасних пологів за медичними показаннями з боку матері на терміні після 28-го тижня [6].

COVID-19 у вагітних асоціюється з приблизно втричі більшим ризиком передчасних пологів. Також дане захворювання пов'язане зі збільшенням частоти кесаревих розтинів. Проте зростання частоти вроджених аномалій розвитку не спостерігалось. Також не було наведено, що затримка росту плода (ЗРП) є наслідком впливу COVID-19. Однак, ця можливість вважається теоретичною, оскільки ЗРП спостерігається у двох третинах вагітностей з тяжким респіраторним синдромом. Немовлята, народжені жінками з COVID-19, не мають ознак впливу інфекції на загальний стан. На сьогодні коронавірус COVID-19 посідає перше місце серед причин звернення до стаціонарів лікарень усіх рівнів, є причиною збільшення захворюваності та смертності по всій планеті. Його патогенез недостатньо вивчений, в тому числі, патогенез перебігу коронавірусної інфекції під час вагітності та пологів, а також наслідки, які він може спричинити для плода. Оскільки на даний час немає інформації про внутрішньоутробне інфікування COVID-19, то вважається малоімовірним вплив вірусу на розвиток плода. Зараз немає доведених доказів того, що вірус є тератогенним агентом [10].

На сьогодні немає доведених даних, які свідчили б про високий ризик виникнення викидня або ранньої втрати вагітності у зв'язку з COVID-19. Звіти щодо вивчення випадків SARS та MERS на ранніх термінах вагітності не демонструють переконливої залежності між інфекцією та підвищеним ризиком викидня або втрати вагітності у II триместрі.

Існують, все ж таки, дані про поодинокі випадки передчасних пологів у жінок із COVID-19. Проте, й досі залишається незрозумілим – вони мали тільки ятрогенний вплив чи були спонтанними. Ятрогенне розродження відбувалося переважно за материнськими показаннями, що були пов'язані з вірусною інфекцією. Хоча принаймні в одному звіті була надана інформація про порушення внутрішньоутробного розвитку і передчасний розрив плодових оболонок.

На думку дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ), пандемія може ускладнити надання життєво важливих медичних послуг вагітним жінкам та новонародженим, до того ж створювати для них додаткові ризики. Згідно з оцінками ЮНІСЕФ, у світі в період пандемії COVID-19 (до серпня 2020 р.) народилось близько 116 000 000 дітей. Матері і немовлята стикаються з суворими реаліями, такими як глобальні заходи, що введені

у відповідь на пандемію COVID-19 в їхніх країнах, карантин і комендантська година, перевантаженість медичних установ, зайнятих переважно реагуванням на пандемію, дефіцит поставок і нестача обладнання, а також відсутність достатньої кількості кваліфікованих працівників, які супроводжують пологи, там, де медики включно з акушерками перенаправляються на лікування пацієнтів з COVID-19.

Як в Україні, так і в Запорізькій області COVID-19 створив суттєву проблему повсякденному життю. Аби вирішити деякі проблеми вагітних жінок у даній ситуації один з пологових будинків м. Запоріжжя на період пандемії почав надавати допомогу жінкам міста та області з підозрою на COVID-19 та хворим на цю інфекцію.

КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМР є закладом, який працює в режимі цілодобового надання екстреної медичної допомоги вагітним, роділлям, породіллям та гінекологічним хворим. За рік в закладі проходить до 1500 пологів та оперативних втручань. Пріоритетним напрямком роботи є здоров'я матері та дитини.

Згідно сумісного наказу Департаменту охорони здоров'я Запорізької облдержадміністрації, Державної установи «Запорізький обласний лабораторний центр Міністерства охорони України» від 19.03.2020 р. № 256/28 «Про оптимізацію заходів щодо недопущення поширення на території Запорізької області випадків COVID-19» заклад надає допомогу в будь-якому терміні вагітності, роділлям та породіллям з підозрою або хворих на COVID-19 мешканкам м. Запоріжжя та Запорізької області. В структурі закладу функціонує поліклінічне відділення та стаціонарний підрозділ на 90 ліжок, який на теперішній час перепрофільовано для пацієнтів з COVID-19 [11, 12].

Наприкінці 2020 р. на базі пологового будинку відкрили сучасну жіночу консультацію на 340 відвідувань на добу. Жінки мають можливість отримати консультативну, лікувально-діагностичну допомогу спеціалістів – акушерів-гінекологів, репродуктолога, ендокринолога, онколога, провести УЗД репродуктивної та інших систем (молочної залози, щитоподібної залози, серця, судин тощо), рентгенологічне дослідження, в тому числі мамографію, швидко та якісно провести загальну лабораторну діагностику. Жіноча консультація має обладнання для проведення естетичної гінекології (лазерна терапія). Оснащення кабінетів відповідає сучасному наданню медичної допомоги за програмою державних гарантій НСЗУ.

Нами був проведений аналіз документації 105 вагітних жінок з COVID-19, що лікувалися у КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМР з жовтня 2020 р. по квітень 2021 р. У всіх цих пацієнток COVID-19 був підтверджений методом ПЛР.

Серед госпіталізованих 49,5% жінок були з першою вагітністю, 28,6% – з другою і 21,9% – з третьою та більшою кількістю вагітностей. Більшість пацієнток були у третьому триместрі вагітності (66,7%), 28,5% – у другому і лише 4,8% – у першому. Із 45 госпіталізованих вагітних з COVID-19 у фізіологічний спосіб народили – 28 (62,2%), завдяки Кесареву розтину – 17 (37,8%). У більшості пацієнток (42 випадки – 40,0%) COVID-19 був середнього ступеню тяжкості, без інфільтративних змін на рентгенограмі ОГП, у 35 (33,3%) вагітних з COVID-19 перебіг хвороби був середнього ступеню тяжкості з інфільтративними змінами в легенях на рентгенограмі ОГП. У 25 (23,8%) вагітних мав місце тяжкий перебіг COVID-19 з двобічними полісегментарними вірусно-бактеріальними пневмоніями і 3 (2,9%) пацієнтки мали вкрай важкий перебіг COVID-19 і потребували ШВЛ.

Серед екстрагенітальної супутньої патології найбільш часто спостерігалась анемія (39,0% від пролікованих пацієнток), ожиріння (11,4%), артеріальна гіпертензія (8,6%), бронхіальна астма (5,7%), хронічний пієлонефрит (4,3%), цукровий діабет (2,9%), гіпотиреоз (2,9%). У 12,4% вагітних, що лікувалися від COVID-19, було 2 і більше супутньої екстрагенітальної патології. Саме у цих хворих та у вагітних з артеріальною гіпертензією була максимальною тривалість (12,8) ліжко-днів. Також впливали на терміни лікування – ожиріння (середній ліжко-день у вагітних з ожирінням склав 12,5), хронічний пієлонефрит (середній ліжко-день – 11,0). Бронхіальна астма і цукровий діабет у вагітних з COVID-19 не впливали на терміни перебування пацієнток у стаціонарі. Середній ліжко-день дорівнював 9,8.

ВИСНОВКИ

1. COVID-19 не має більш тяжкий перебіг у вагітних, ніж у невагітних, у однакових вікових групах.

2. Більш часті госпіталізації потребували вагітні у третьому триместрі вагітності (за нашими даними – 66,7%), набагато рідше – у другому триместрі (28,5%) і дуже рідко (4,8%) у першому.

3. У набагато більшому відсотку випадків (37,8%) вагітні з COVID-19 потребують кесаревого розтину, що у свою чергу, значно збільшує ризик кровотеч та інших післяопераційних ускладнень. За багаторічний період спостережень (без COVID-19) частка кесаревого розтину не перевищувала 24,0%.

4. Вагітні жінки з COVID-19, що мають ожиріння, артеріальну гіпертензію, хронічний пієлонефрит або поєднання двох і більше супутніх патологій, мають ризик більш важкого перебігу хвороби і більш тривалого лікування у стаціонарі.

REFERENCES

1. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of a novel type of common cold virus in organ cultures. *Br Med J.* 1965;1: 1467–1470. DOI: 10.1136/bmj.1.5448.1467.
2. Li X, Luk HKH, Lau SKP., Woo PCY. Human Coronaviruses: General Feature. Reference Module in Biomedical Sciences. 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.95704-0.
3. Malinnikova EYu. Novaya koronavirusnaya infektsiya. Segodnyashniy vzglyad na pandemiyu XXI veka. *Infektsionnyye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2020; 2 (33): 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
4. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet.* 2020;395(10224) e39. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30313-5.
5. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
6. Nastanova KorolIvskogo koledzhu akusherIv ta gInekologIv VelikobritanIYi «InfektsIya koronavIrusu (COVID-19) pId chas vagItnostI» // *ZhInochIy Ilkar.* 2020; (88): 40–48.
7. Chan SM, Damdinjav B, Perera RA, Chu DK, Khishgee B, et al. Absence of MERS- Coronavirus in Bactrian Camels, Southern Mongolia, November 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (7): 1269–1271. DOI: 10.3201/eid2107.150178.
8. Kononenko AA, Noskov AK, Vodyanitskaya SYu, Podoyntsyina OA. Koronavirusyi cheloveka, sposobnyie vyizyivat chrezvyichaynyie situatsii. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* - 2021; 12 (1): 14–23.
9. Lvov DK, Alhovskiy SV, Kolobuhina LV, Burtseva EI. Etiologiya epidemicheskoy vspyishki COVID-19 v g. Uhan (provintsiya Hubei, Kitayskaya Narodnaya Respublika), assotsiirovannoys virusom 2019-ncov (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Podrod Sarbecovirus): uroki epidemii SARS-COV. *Voprosyi virusologii.* 2020; 1: 6–15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
10. Turyanitsya SM, PlkIna IYu, Korchinska OO, [et al.]. OsoblivostI perebIgu COVID-19 u vagItnih. 03.03.2021. [https:// www.uzhnu.edu.ua news pregnancy-covid](https://www.uzhnu.edu.ua/news/pregnancy-covid).
11. Nakaz MInIsterstva ohoroni zdorov'ya UkraYini vId 02.04.2020 r. №762 «Nadannya medichnoYi dopomogi dlya Iikuvannya koronavIrusnoYi hvorobi (COVID-19)».
12. Nakaz MInIsterstva ohoroni zdorov'ya UkraYini vId 6.04.2021 r. № 638. noviy protokol Iikuvannya COVID-19.

Стаття надійшла до редакції 27.05.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.8](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.8)

Ю. П. Кляцький, О. В. Трибушний, І. І. Труфанов, В. В. Косило

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

Yu. P. Klyatskiy, O. V. Tribushnoy, I. I. Trufanov, V. V. Kosilo

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ГНІЙНОГО АРТРИТА ГОМІЛКОВОСТОПНОГО СУГЛОБА

Tactics of the treatment of the purulent arthritis of the ankle joint

Реферат

Мета роботи. Розробити системний підхід до лікування різних клінічних форм гнійних ускладнень після відкритих переломовивихів у гомілковостопному суглобі.

Матеріали та методи. Проліковано 36 хворих. З них 28 (78,3%) чоловіків і 8 (21,7%) жінок працездатного віку. Основу хірургічного лікування становила резекція суглобових поверхонь і черезкістковий остеосинтез по Ілізарову.

У післяопераційний період хворі отримували антибактеріальну, судинну і дезінтоксикаційну терапію. Під час перев'язок виконувалося промивання рани антисептиками через дренажні трубки. При наявності значного некрозу м'яких тканин призначалася ВАК-терапія, лазеротерапія, пролонговані внутрішньокісткові блокади.

Результати та обговорення. Віддалені результати досліджень у 31 (83,7%) хворого. Кістковий анкілоз настав у 29 (78,3%) пацієнтів, 3 (8,1%) хворим у зв'язку з прогресуванням запального процесу в таранній кістці була виконана друга операція – астрагалектомія.

Висновки. При ураженні запальним процесом суглобової поверхні необхідна резекція суглоба з подальшим компресуючим артродезом. Апарат Ілізарова забезпечує стабільну фіксацію на місці резекції.

Ключові слова: гнійні артрити, сепсис, анкілоз, антибіотикотерапія.

Abstract

Purpose of the study. To develop a systematic approach to the treatment of various clinical forms of septic complications after open fractures-dislocations in the ankle joint.

Materials and methods. 36 patients were treated. Of these, 28 (78, 3%) are men and 8 (21,7%) are women of working age. The basis of surgical treatment was radical sequestrectomy – resection of articular joint surfaces and through bone osteosynthesis according to Ilizarov.

In the postoperative period, patients received antibacterial, vascular and detoxification therapy. During dressings, the wound was flushed with antiseptics through drainage tubes. In the presence of significant necrosis of soft tissues, VAK-therapy, laser therapy, prolonged intraosseous blockade were prescribed.

Results and discussion. Long-term results were studied in 31 (83,7%) patients. Bone ankylosis occurred in 29 (78,3%) patients, 3 (8,1%) patients in connection with the progression of the inflammatory process in the talus bone performed the second operation astragalectomy.

Conclusion. When the inflammation of the articular surface is affected, resection of the joint with subsequent compression of the arthrodesis is necessary. The Ilizarov apparatus provides a stable fixation at the site of resection.

Keywords: septic arthritis, sepsis, ankylosis, antibiotic therapy.

ВСТУП

Гнійна ранова інфекція гомілковостопного суглоба виникає при відкритих переломовивихах і складає до 10,9% випадків серед пошкоджень

даного суглоба [1, 4]. Лікування травматичних гнійних артритів пов'язане з певними труднощами і не завжди буває ефективним не дивлячись на сучасні консервативні та оперативні методи лікування [4, 9].

Вирішальну роль у визначенні виду оперативного втручання відіграють рентгенологічні ознаки пошкодження кістково-хрящових структур разом з клінічними симптомами патологічного процесу [1].

МЕТА РОБОТИ

Розробити системний підхід до лікування різноманітних клінічних форм гнійних ускладнень після відкритих переломовивихів у гомілковостопному суглобі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період з 2018 по 2020 роки в клініці кістково-гнійної хірургії кафедри травматології та ортопедії ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» з гнійними артритидами гомілковостопного суглоба лікувалося 36 хворих. З них 28 (78,3%) чоловіків і 8 (21,7%) жінок. Усі хворі були працездатного віку від 20 до 60 років. Усі хворі підписали проінформовану згоду на проведення лікування та дослідження в умовах клінічної лікарні.

Причиною гнійного ураження була тяжка травма – відкритий переломовивих в гомілковостопному суглобі. Середній термін госпіталізації травмованих в клініку складав три-чотири тижні після травми. Усі пацієнти знаходилися в середній ступені тяжкості, в наслідок гнійно-запального процесу. Скаржилися на біль в травмованій кінцівці, порушення опірності, ходили користуючись милицями. При огляді суглоб і стопа збільшені в об'ємі, рухи в суглобі неможливі через біль. Стопа знаходилася в положенні підввику. В проекції внутрішньої кісточки була рана, яка проникала в суглоб, мала гнійний вміст та сірий фібриновий наліт [1, 5, 7].

Загальний стан хворих вказував на інтоксикацію організму. Вечірня температура тіла підіймалася до 38°–38,5°. Шкіра бліда, відмічалася загальна слабкість [3, 8]. В аналізі крові спостерігалася анемія, лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, підвищення показників прокальцитоніну, D-лактату [1,6].

На рентгенограмах ушкодженого суглоба видно переломи однієї або обох кісточок та зміщення стопи на зовні. При тривалому перебігу хвороби відмічалися ознаки остеопорозу та наявність секвестрів в епіметафізі великогомілкової кістки. У 8 (27,6%) пацієнтів запальний процес розповсюджувався на тарану кістку. На рентгенограмах в таранній кістці секвестри не виявлялися, а були прояви остеолізу. Враховуючи загальний стан пацієнти вимагали ретельної передопераційної підготовки організму та місцевих тканин за допомогою антибактеріальної терапії, дезінтоксикаційної терапії та препаратів що покращують кровообіг в кінцівках. При госпіталізації в клініку спочатку

призначалася емпірична антибактеріальна терапія препаратами широкого спектру дії. А після отримання результатів бактеріологічних досліджень згідно з чутливістю мікроорганізмів до антибіотиків [2, 6, 7, 8].

Основу хірургічного лікування складала радикальна секвестрнекректомія – резекція суглобових поверхонь гомілково-ступневого суглоба та через кістковий остеосинтез по Ілізарову. Операція виконується під джгутом. Доступом Кохера позаду зовнішньої кісточки оголюються сухожилки малоомілкових м'язів (часто пересікаються). Скальпелем навколо кісточки розсікаються зв'язки які розповсюджуються від верхівки кісточки до таранної і п'яткової кісток та капсул суглобу. Після чого стопа повертається в середину і виконується її вивих. При цьому стають доступними суглобові поверхні великогомілкової та таранної кісток. Далі виконується резекція суглобових поверхонь з видаленням секвестрів, некротичних тканин. Після санації стопа вправляється і рана зашивається з встановленням дренажу.

Операція закінчується артродезом за допомогою апарату Ілізарова. На гомілці дві спиці проводяться через проксимальний епіметафіз великогомілкової кістки і одна спиця на рівні надкісткової області. Через п'яткову кістку проводяться дві навхрест спиці і одна спиця через передній відділ стопи. Спиці закріплюються в двох кільцях і двох півкільцях. Стопа фіксується в підшовній флексії під кутом 95°. На операційному столі створюється компресія в гомілковостопному суглобі, яка в подальшому підтримується шляхом компресії 1–2 мм на тиждень.

Після зняття швів призначається часткове навантаження на стопу, а через 1,5 місяці дозволяється ходити користуючись ціпком. Фіксація апаратом Ілізарова триває на протязі 3–3,5 місяців, після чого апарат демонтується і 1,5 місяці фіксація триває за допомогою гіпсового чобітка.

В післяопераційний період хворі продовжують отримувати антибіотики, судину, дезінтоксикаційну терапію. Виконуються перев'язки. Для прискорення загоєння рани використовується лазеротерапія до 15 сеансів. При наявності значного об'єму гнійно-некротичних тканин призначається ВАК-терапія на протязі 5–7 днів, з подальшим виконанням аутодерматоластики. Позитивний ефект в купуванні запального процесу мають пролонговані внутрішньо кісткові блокади по Полякову [7].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Віддалені результати вивченні у 31 (83,7%) хворого. Кістковий анкілоз наступив у 29 (78,3%) пацієнтів, 3 (8,1%) хворим в зв'язку з прогресуванням запального процесу в таранній

кістці виконана друга операція астрагалектомія. Запалення ліквідовано у всіх хворих, пацієнти залишили милиці, користуються ортопедичним взуттям яке компенсує вкорочення кінцівки до 3 см.

ВИСНОВКИ

1. Лікування гнійних артритів гомілковостопного суглоба повинно бути комплексним з

використанням сучасних методів лікування в спеціалізованих відділеннях.

2. При ураженні запальним процесом суглобової поверхні необхідна резекція суглоба з подальшим компресуючим артродезом.

3. Апарат Ілізарова забезпечує стабільну фіксацію на місці резекції, що дає можливість отримати через 3–3,5 місяці анкілоз та купування гнійного процесу.

REFERENCES

1. Kumar R. Lechenie infitsirovannyih povrezhdeniy golenostopnogo sustava.[avtoref. dis.kand. med. Nauk]. M; 2014. 34 p.

2. Tihilova RM, Bozhkovoy SA, Shubnyakova II. Obsch. Red. Materialyi Vtoroy mezhdunarodnoy soglasitelnoy konferentsii po skeletno-myishechnoy konferentsii. Pod predsedatelstvom prof. D. Parvezii prof. Gerke T.SPb.: RNIITO im. R.R. Vredena. 2019; 314 p.

3. Mezhdunarodnyie rekomendatsii po lecheniyu sepsisa i septicheskogo shoka. III Mezhdunarodnyiy konsensus po opredeleniyu shoka i septicheskogo shoka. (Society of Critical Care Medicine and European Society of Intensive Care Medicine); 2016.

4. Li S. Kompleksnoe lechenie i profilaktika gnoynyih oslozhneniy pri otkrytyih i slozhnyih zakrytyih perelomah lodyizhek.[dissertatsiya k med.nauk: 14.01.15. Mesto zaschityi: Saratov; 2015. 121 p.

5. Svetuhin AM, Zvyagin AA, Slepnev SYu. Sistemy ob'ektivnoy otsenki tyazhesti sostoyaniya bolnyih. Chast I.Hirurgiya. 2012; 9: 51–57.

6. Soloveva IV. Laktat v otsenke tyazhesti kriticheskikh sostoyaniy: metod. rekomendatsii. Moskva; 2018. 31 p.

7. Savelev VS. Strategiya i taktika primeneniya antimikrobnih sredstv v lechebnyih uchrezhdeniyah Rossii. Rossiyskie natsionalnyie rekomendatsii. Moskva; 2012. 93 p.

8. Rudnov VA, Kulabuhov VV. Sepsis-3 osnovnyie polozheniya, potentsialnyie problemy i dalneyshie prakticheskie shagi.Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016; 13 (4): 4–11.

9. Gross T., Kaim AH, Regazzoni P, et al. Current concepts in posttraumatic osteomyelitis: a diagnostic challenge with new imaging options. J. Trauma. 2012; 52 (6): 1210–1219.

Стаття надійшла до редакції 18.05.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.9](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.9)**М. М. Милиця, К. М. Милиця, В. В. Стебляк, В. В. Солдусова, В. С. Казаков**Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна**M. M. Mylytsia, K. M. Mylytsia, V. V. Steblianko, V. V. Soldusova, V. S. Kazakov**State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВПЛИВ ДОДАТКОВОГО УКРІПЛЕННЯ ТОВСТОКИШКОВОГО АНАСТОМОЗУ НА ВИРАЗНІСТЬ ОБСІМЕНІННЯ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Effect of additional strengthening of colonic anastomosis on abdominal contamination severity

Резюме

Мета роботи. Дослідити вплив додаткового укріплення товстокишкового анастомозу (ТКА) з використанням сучасних адгезивних матеріалів на виразність обсіменіння черевної порожнини у хворих з інсулінорезистентністю (ІР).

Матеріали та методи. Обстежено 80 хворих з ІР, яким було виконане оперативне втручання з накладанням ТКА (медіана віку хворих – 64 (57; 71) років). Усі хворі поділені на 2 групи, залежно від методу укріплення шва ТКА: 1 група – 40 хворих, яким виконане накладання однорядового безперервного шва (ОБШ) ТКА (медіана віку хворих – 65 (57; 75) років, 2 група – 40 хворих, яким виконане накладання ОБШ ТКА, та, з метою герметизації та укріплення зони анастомозу додавали сучасний адгезив для тканин N-бутилціаноакрилат (медіана віку хворих – 63,5 (58,5; 70,5) років). Визначали спектр мікробної флори виділень з дренажів поблизу анастомозу.

Результати. У хворих з ІР, яким з метою додаткового укріплення зони ТКА після накладання ОБШ використовували адгезив для тканин N-бутилціаноакрилат, зустрічалася достовірно менша кількість пацієнтів з поєднанням 2 різних штамів мікроорганізмів порівняно з хворими, яким накладали ОБШ ТКА без додаткового укріплення (2 (5,0%) хворих проти 9 (22,5%)) ($\chi^2 = 5,17$, $df = 1$; $p < 0,05$), достовірно більше пацієнтів з відсутнім ростом мікроорганізмів у посівах з зони анастомозу

Abstract

Purpose of the study. To investigate the effect of additional strengthening of the colonic anastomosis (CA) using modern adhesive materials on the severity of abdominal contamination in patients with insulin resistance (IR).

Materials and methods. The study involved 80 patients with IR, who underwent surgery with the CA imposition (median age of the patients – 64 (57; 71) years). All patients were divided into 2 groups, depending on the method of strengthening the CA suture: 1 group – 40 patients who underwent the application of a one-row continuous suture (OCS) of the CA (median age of patients – 65 (57; 75) years, 2 group – 40 patients to whom OCS CA was applied, and in order to seal and strengthen the anastomosis zone a modern N-butylcyanoacrylate tissue adhesive was added (median age of patients – 63,5 (58,5; 70,5) years). The spectrum of microbial flora of secretions from drains near the anastomosis was determined.

Results. The additional use of modern N-butylcyanoacrylate tissue adhesive to strengthen the area of CA with the imposition of a OCS in patients with IR contributes to a reliable reduction of number of patients with associations consisting of two types of microorganisms compared to the patients without additional strengthening (2 (5,0%) versus 9 (22,5%) of patients, respectively) ($\chi^2 = 5,17$, $df = 1$; $p < 0,05$), the greater number of patients with no growth of microorganisms in crops from the anastomotic zone

(11 (27,5%) хворих проти 3 (7,5%) хворих відповідно) ($\chi^2 = 5,54$, $df = 1$; $p < 0,05$), а також менша кількість випадків високого ступеня обсіменіння зони анастомозу (у 3,48 рази ($\chi^2 = 7,68$, $df = 1$; $p < 0,05$)), з переважанням обсіменінням легкого ступеня (у 3,35 рази ($\chi^2 = 15,24$, $df = 1$; $p < 0,05$)).

Висновок. Використання сучасного адгезиву для тканин Н-бутилціаноакрилату з метою укріплення зони товстокишкового анастомозу з накладанням однорядного безперервного шва у хворих з інсулінорезистентністю сприяє достовірному зниженню забруднення зони довкола анастомозу порівняно з хворими без додаткового укріплення.

Ключові слова: інсулінорезистентність, товста кишка, анастомоз, укріплення, Н-бутилціаноакрилат.

(11 (27,5%) of patients versus 3 (7,5%) of patients, respectively), as well as fewer cases of high degree of anastomosis zone contamination (3,48 times ($\chi^2 = 7,68$, $df = 1$; $p < 0,05$)), with prevalence of mild contamination (3,35 times ($\chi^2 = 15,24$, $df = 1$; $p < 0,05$)).

Conclusion. The additional use of modern N-butylcyanoacrylate tissue adhesive to strengthen the area of CA with the imposition of a one-row continuous suture in patients with IR contributes to a reliable reduction of contamination of the area around the anastomosis compared to the patients without additional strengthening.

Keywords: Insulin Resistance, Colon, Anastomosis, Strengthening, Surgical, Enbucrilate.

ВСТУП

Надійність кишкового шва залишається одним з найважливіших та найактуальніших аспектів у хірургії шлунково-кишкового тракту, у зв'язку з тим що останній лежить в основі більшості операцій.

Незмінно високою залишається частота виникнення післяопераційних ускладнень, що також призводить до тяжких наслідків та незадоволення результатами операцій у хірургів по всьому світу [1]. Основними вимогами, що пред'являються до кишкового шва, є його біологічна і фізична герметичність (непроникність для газів, рідини і мікрофлори кишечника), надійний гемостаз, гарна адаптація шарів стінки що поєднуються, відсутність деформації і структури просвіту кишківника [2].

Протягом багатьох століть в абдомінальній хірургії проводилися дослідження та розроблялися численні способи формування товстокишкових анастомозів, що відрізняються один від одного особливостями накладання швів, різноманітними властивостями і характером шовного матеріалу, а також принципами з'єднання кишкових відрізків [3].

Ще одним важливим фактором, що знижує міцність анастомозів є інфікування тканин. За даними проведених досліджень, інфікування анастомозу відбувається при безпосередньому контакті шовного матеріалу із просвітом та вмістом кишківника. При цьому мікрофлора проникає в товщу зшитих тканин, що у подальшому призводить до розвитку запалення [4, 5]. Підвищена проникність ділянки анастомозу сприяє потраплянню інфекційних агентів до черевної порожнини та розвитку перитоніту, що в свою чергу викликає активацію та збільшення кількості біологічно активних речовин, які викликають порушення мікроциркуляції в стінці кишки [6, 7].

До цього часу немає єдиної точки зору на причини які викликають неспроможність кишкових анастомозів, а також на хірургічну тактику при її виникненні. Тому постійно виникає необхідність пошуків оптимальних варіантів накладання кишкового шва та розробка нових методів профілактики його неспроможності.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити вплив додаткового укріплення товстокишкового анастомозу (ТКА) з використанням сучасних адгезивних матеріалів на виразність обсіменіння черевної порожнини у хворих з інсулінорезистентністю (ІР).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено та прооперовано 80 хворих з наявною інсулінорезистентністю (ІР), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні гастрохірургії КУ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 9» (м. Запоріжжя), що є клінічною базою кафедри хірургії і проктології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України». Медіана віку хворих склала 64 (57; 71) роки. Методом рандомізації хворих розподілили на дві групи залежно від методу укріплення шва товстокишкового анастомозу (ТКА): 1 група – 40 хворих, яким виконане накладання однорядового безперервного шва ТКА (медіана віку хворих – 65 (57; 75) років, серед них 14 (35%) чоловіків і 26 (65%) жінок). 2 група – 40 хворих, яким виконане накладання однорядового безперервного шва ТКА, та, з метою герметизації та укріплення зони анастомозу, додавали сучасний адгезив для тканин Н-бутилціаноакрилат (медіана віку хворих – 63,5 (58,5; 70,5) років, серед них 17 (42,5%) чоловіків і 23 (57,5%) жінки). Групи були співставні

між собою за віковим складом, статтю, характером супутніх захворювань та виразністю проявів інсулінорезистентності у хворих.

Критеріями включення були: проведене оперативне лікування з накладанням первинного ТКА, визначена інсулінорезистентність у пацієнтів, письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Усім хворим при надходженні до відділення проведено комплексне клінічне обстеження відповідно до наказу МОЗ України № 297 від 02.04.2010 р., який визначає обсяг надання медичної допомоги дорослому населенню з хірургічною патологією.

Формування ТКА проводилося шляхом накладання однорядового безперервного шва, анастомоз сформовано методом «кінець в кінець» з використанням атравматичного шовного матеріалу «Вікріл 3/0». З метою додаткового зміцнення та герметизації зони анастомозу та зменшення розвитку можливих ускладнень пацієнтам 2 групи додавали сучасний адгезив для тканин Н-бутилціаноакрилату 0,25 мл шляхом його нанесення на лінію шва сформованого ТКА за допомогою інсулінового шприца тонким шаром з захопленням та покриттям 0,4–0,5 см проксимальної та дистальної стінки товстої кишки, які формують лінію з'єднання з заповненням найбільш важкодоступних місць брижового краю товстої кишки.

Дизайн дослідження погоджено з локальним етичним комітетом та отримано висновок про відповідність роботи усім вимогам морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Конвенції Ради Європи з прав людини і біомедицини (1997 р.), Хельсінкської декларації прав людини (1964 р.) та чинним законодавством України (Наказ МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.).

З метою визначення загальної периферичної інсулінорезистентності використовували індекс НОМА-IR, який розраховували за рівнем базального рівня глюкози (ммоль/л) та базального рівня інсуліну (мкМО/мл) з використанням формули: $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін сироватки (мкМО/мл)} \times \text{глюкоза плазми (ммоль/л)} / 22,5$; а також індекс НОМА2, який розраховували відповідно до міжнародних рекомендацій з використанням моделі «НОМА2» за допомогою програми «НОМА2 Calculator» версії 2.2.2 [8]. При значенні індексу НОМА-IR понад 2,27 та індексу НОМА2 понад 1,8 оцінювали наявність ІР.

Усім хворим після проведеного оперативного втручання з накладанням ТКА визначали спектр мікробної флори виділень з дренажів поблизу анастомозу на 3-ю добу після операції. Для збору матеріалу використовувалися закриті стерильні дренажні системи, резервуари яких замінювали кожні 24 години. Якісний склад мікрофлори

визначали на автоматичному мікробіологічному аналізаторі «VITEK2» («bioMerieux», Франція) в бактеріологічній лабораторії КУ «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятою методикою з використанням програми «Statistica 10.0» (Stat Soft Inc, США). Порівняння якісних показників проводили за допомогою критерію χ^2 . Статистично значущими вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати мікробіологічного дослідження показали наявність полімікробного спектру мікроорганізмів з представниками як анаеробних, так і аеробних бактерій, серед яких є патогенні і умовно-патогенні штами різних таксонів.

За частотою виявлення бактерій різних таксонів значимої різниці між групами спостереження не виявлено. У зразках превалювали представники анаеробної флори: зокрема *Acinetobacter A. Baumannii* та *Enterococcus Ent. Faecalis*, рідше зустрічалися *Enterobacteriaceae Klebsiella pneumoniae*, *S. Aureus* та *Enterococcus Ent. Faecium*, аеробна флора була представлена лише бактеріями родини *Pseudomonaceae*.

Аналіз запропонованого методу додаткового укріплення зони анастомозу показав, що при бактеріологічному дослідженні кількості асоціацій мікроорганізмів у обох групах превалювала моноінфекція, разом з тим у групі хворих, яким накладали однорядний безперервний шов ТКА без додаткового укріплення зустрічається достовірно більша частота поєднань 2 різних штамів (у 9 (22,5%) хворих) порівняно з групою хворих, яким додатково використовували адгезив для тканин Н-бутилціаноакрилат (у 2 (5,0%) хворих) ($\chi^2 = 5,17$, $df = 1$; $p < 0,05$) (табл. 1).

Також у групі хворих, яким додатково до ОБШ додавали адгезив зустрічалася достовірно більше пацієнтів з відсутнім ростом мікроорганізмів у посівах з зони анастомозу порівняно з хворими без додаткового укріплення (11 (27,5%) хворих проти 3 (7,5%) хворих відповідно) ($\chi^2 = 5,54$, $df = 1$; $p < 0,05$).

Більшість виділених мікроорганізмів є умовно-патогенними, але при певних умовах вони можуть стати причиною гнійно-запальних ускладнень, тобто джерелом аутоінфікування при зниженні опірності організму, значному зростанні кількості цих мікроорганізмів або їх транслокації в незвичні біотопи [9]. Саме тому доцільним було проведення аналізу кількісних показників ступеню мікробного обсіменіння зони анастомозу (табл. 2).

Таблиця 1

**Аналіз кількості асоціацій мікроорганізмів із зони анастомозу,
залежно від методу його накладання, п/%**

Кількість асоціацій	1 група (n=40)		2 група (n=40)	
	абс.	%	абс.	%
Наявність одного штаму мікроорганізмів	25	62,5	26	65,0
Поєднання 2 різних штабів мікроорганізмів	9	22,5	2*	5,0
Поєднання 3 різних штабів мікроорганізмів	3	7,5	1	2,5
Відсутній ріст мікроорганізмів	3	7,5	11*	27,5

Примітка: * – вірогідність різниці показників ($p < 0,05$)

Таблиця 2

**Ступінь мікробного обмінення аспірата із зони анастомозу,
залежно від методу його накладання, п/%**

Мікробна флора	1 група (n=40)			2 група (n=40)		
	< 10 ³	10 ⁴ –10 ⁶	>10 ⁷	<10 ³	10 ⁴ –10 ⁶	> 10 ⁷
Факультативно-анаеробні бактерії родини Enterobacteriaceae						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n/%	1/2,27	1/2,27	3/6,82	2/6,25	0/0	0/0
Факультативно-анаеробні роду Staphylococcus						
<i>S. aureus</i> MSSA, n/%	0/0	0/0	1/2,27	1/3,13	0/0	0/0
Факультативно-анаеробні бактерії родини Acinetobacter						
<i>A. baumannii</i> , n/%	4/9,09	6/13,64	7/15,91	8/25,00	3/9,38	1/3,13
Факультативно-анаеробні бактерії роду Enterococcus						
<i>Ent. faecalis</i> , n/%	2/4,55	9/22,50	7/15,91	7/21,88	4/12,50	3/9,38
<i>Ent. faecium</i> , n/%	2/4,55	0/0	1/2,27	1/3,13	0/0	0/0
Аеробні бактерії родини Pseudomonaceae						
<i>Ps. Aeruginosa</i> , n/%	0/0	1/2,27	1/2,27	2/6,25	0/0	0/0
Усього, n/%	9/19,57*	17/40,68	20/43,47*	21/65,63	7/21,87	4/12,50

Примітка: * – вірогідність різниці показників ($p < 0,05$);
Дані наведені у колонієутворюючих одиницях (КУО/мл)

Проведене дослідження ступеню мікробного обмінення аспірата із зони анастомозу показав, що найвищі показники мали представники факультативно-анаеробних бактерій родини Acinetobacter- *A. Baumannii* та роду Enterococcus – *Ent. Faecalis* у обох групах.

Більш детальний аналіз виявив, що у групі хворих, яким наклали анастомоз з використанням лише ОБШ без додаткового укріплення, у зоні анастомозу переважало обмінення середнього (10⁴–10⁶) та високого (> 10⁷) ступеня (36,96% та 43,47% відповідно), тоді як у хворих, де для укріплення ТКА використовували адгезив превалювало обмінення легкого ступеня (у 65,63% випадків). Кількість випадків високого ступеня обмінення у першій групі достовірно переважало порівняно з другою у 3,48 рази ($\chi^2 = 7,68$, $df = 1$; $p < 0,05$), тоді як у групі хворих з додатковим укріпленням достовірно переважала кількість випадків

з обміненням легкого ступеня у 3,35 рази ($\chi^2 = 15,24$, $df = 1$; $p < 0,05$). Отримані дані можна пояснити бактеріостатичним та протизапальним ефектом Н-бутилціаноакрилату [10, 11]. Він має доведену антибактеріальну дію, особливо проти грам-позитивних бактерій [12]. Окрім гемостатичного та бактеріостатичного ефектів, за даним С. Marques Batista (2008 р.), Н-бутилціаноакрилат також демонструє високу міцність на розрив та зберігає тканини скріпленими протягом усього процесу загоєння, не змінюючи їх імунології, крім того у своєму дослідженні автор відзначає достовірно вищу швидкість загоєння рани при використанні цього композитного матеріалу [13]. Подібні результати демонструє і робота Andres Caseres Barreno зі співавторами (2013 р.), у якій визначено, що при застосуванні Н-бутилціаноакрилату протягом досліджуваних часових інтервалів поліморфонуклеарний

інфільтрат тканини значно зменшувався, кількість молодих фібробластів була помітно вищою, ніж у решті випадків, а щільніша репаративна сполучна тканина спостерігалася у більш короткі терміни [14].

Таким чином, додаткове укріплення зони анастомозу сучасним адгезивом для тканин Н-бутилціаноакрилатом сприяє зменшенню інфікування зони анастомозу, яке є чинником зниження міцності кишкових зв'язок. Також доцільним є проведення бактеріологічного дослідження вмісту дренажів з зони анастомозу з урахуванням отриманого результату та подальшою корекцією антибіотикотерапії за умови її подовження.

ВИСНОВКИ

Використання сучасного адгезиву для тканин Н-бутилціаноакрилату з метою укріплення зони товстокишкового анастомозу з накладанням однорядного безперервного шва у хворих з інсулінорезистентністю сприяє достовірному зниженню забруднення зони довкола анастомозу порівняно з хворими без додаткового укріплення, про що свідчить менша кількість пацієнтів з асоціаціями, що складаються з двох видів мікроорганізмів, більша кількість пацієнтів з відсутнім ростом мікроорганізмів у посівах з зони анастомозу, а також менша кількість випадків високого ступеня обсіменіння зони анастомозу, з переважанням обсіменінням легкого ступеня.

REFERENCES

1. Agadzhanian DZ. Sposob kompleksnogo lecheniya nesostoyatelnosti nizkogo tolstokishechnogo anastomoza. *Sovremennyye naukoemkie tehnologii*. 2010; 5: 126–8.
2. Milyukov VE, Sapin MR, Efimenko NA. Morfofunktsionalnyie osobennosti zazhivleniya kishchnoy ranyi pri formirovanii razlichnyih enteroentero anastomozov. *Hirurgiya*. 2004; 1: 38–41.
3. Naumov NV, Runkelov NV, Mahotin DA. Reshenie problemy nesostoyatelnosti tolstokishechnyih anastomozov pri ruchnom shve. Aktualnyie voprosy koloproktologii: materialy konferentsii. Rostov-na-Donu; 2001. 48–9.
4. Polyanskiy IYu. Patogenez, likuvannya ta profilaktika nespromozhnosti kishkovykh shviv ta anastomoziv. *Klinichna hirurgiya*. 2005; 11/12: 92–3.
5. Krasilnikov DM, Nikolaev YaYu, Minnullin MM. Hirurgicheskoe lechenie bolnykh i postradavshykh s nesostoyatelnostyu shvov pri zabolevaniyah i travmah organov zheludochno-kishechnogo trakta. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 2. URL: <http://mfvt.ru/category/pmpaper/pm-02-13-hirurgia-onkologia>.
6. Kurbonov KM, Sharipov HYu, Ishanov AA. Sochetannyiy endoskopicheskiy monitoring zazhivleniya tolstokishechnykh anastomozov. *Trinadtsatyy s'ezd Obschestva endoskopicheskikh hirurov Rossii: sb. nauch. tr. Moskva*, 2010; 46.
7. Lohvitskiy CB, Darvin VV. Profilaktika nesostoyatelnosti shvov obodochnoy kishki pri ee povrezhdeniyah. *Hirurgiya*. 1992; 9–10: S. 51–6.
8. Mitchenko OI, Korpachov VV. Diagnostika i likuvannya metabolichnogo sindromu, tsukrovogo diabetu, prediabetu I sertsevo-sudinnih zahvoryuvan: metod. rekomendatsiyi Robochoyi grupi z problem metabolichnogo sindromu, tsukrovogo diabetu, prediabetu ta sertsevo-sudinnih zahvoryuvan UkraYinskoYi asotsiatsiyi kardiologiv I UkraYinskoYi asotsiatsiyi endokrinologiv. *Kiyiv*, 42 p.
9. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Harchenko NV, redaktori. *Imunologiya. Vinnitsya: TOV «MerkyurI Podillya»*; 2013. 564 p.
10. Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butyl cyanoacrylate: long-term biocompatibility in over 1,300 mesh fixations. *Hernia*. 2012; 16: 153–62.
11. Scognamiglio F, Travan A, Rustighi I. Adhesive and sealant interfaces for general surgery applications. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2016; 104 (3): 626–39.
12. Romero IL, Malta JB, Silva CB. Antibacterial properties of cyanoacrylate tissue adhesive: Does the polymerization reaction play a role? *Indian J Ophthalmol*. 2009; 57 (5): 341–4.
13. Marques BC, Colloni NR, Lopes FG. Comparative study of the healing process of the aponeurosis of the anterior abdominal wall of rats after wound closure using 3-0 nylon suture and N-butyl-cyanoacrylate tissue adhesive. *Acta Cir Bras*. 2008; 23 (4): 353–63.
14. Andres CB, Carlos CV, Jose RM. Biocompatibility of n-butyl-cyanoacrylate compared to conventional skin sutures in skin wounds. *Revista Odontologica Mexicana*. 2013; 17 (2): 81–9.

Стаття надійшла до редакції 28.05.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.10](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.10)О. В. Красножан¹, Н. С. Луценко²¹КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. А. і О. Тропіних»

Херсон, Україна

Донецький національний медичний університет

Лиман, Україна

²Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Запоріжжя, Україна

¹O. V. Krasnozhan, ²N. S. Lutsenko¹Kherson City Clinical hospital named after A. and O. Tropini

Kherson, Ukraine

Donetsk National Medical University

Lymан, Ukraine

²State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»

Zaporizhzhia, Ukraine

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНО-АНАТОМІЧНИХ ЗМІН, РІВНЯ ВНУТРІШНЬООЧНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ГЛАУКОМОЮ І МІОПІЄЮ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ КАТАРАКТИ

Retrospective analysis of functional and anatomical changes,
the level of intraocular pressure in patients with glaucoma
and high-grade myopia during surgical treatment of cataracts

Реферат

Мета дослідження. Провести ретроспективний аналіз функціональних, морфометричних змін, рівня внутрішньоочного тиску після факоемольсифікації катаракти в ранньому та пізньому післяопераційному періоді у хворих на глаукому і міопією високого ступеня.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз морфометричних показників кришталика, рівня вихідного ВОТ у пацієнтів з ПВКГ і МВС, показників ВОТ в ранньому та пізньому післяопераційному періоді (12 місяців) у 60 пацієнтів, яким проведено хірургічне лікування катаракти методом факоемольсифікації. Були виділені 2 групи: 1 групу склали 20 пацієнтів з глаукомою, з них чоловіків – 11, другу групу склали 20 пацієнтів з МВС, з них чоловіків – 8, жінок – 12. До групи контролю увійшли 20 пацієнтів з катарактою (36 очей), з них чоловіків було 10, жінок 10.

Пацієнти всіх груп були однорідні і порівнянні за статтю і віком. Пацієнти 1 групи

Abstract

Purpose of the study. To conduct a retrospective analysis of functional, morphometric changes, the level of intraocular pressure after phacoemulsification of cataracts in the early and late postoperative period in patients with glaucoma and high-grade myopia.

Materials and methods. A retrospective analysis of lens morphometric parameters, baseline IOP in patients with PVKG and MIA, IOP in the early and late postoperative period (12 months) in 60 patients who underwent surgical treatment of cataracts by phacoemulsification. There were 2 groups: 1 group consisted of 20 patients with glaucoma, including men – 11, women – 9, the average age of patients in this group was $73,42 \pm 6,8$ years, the second group consisted of 20 patients with MIA, including men – 8, women – 12, the average age was $71,46 \pm 8,25$ years. The control group included 20 patients with cataracts (36 eyes), of whom there were 10 men, 10 women, the average age of patients was $70,82 \pm 10,25$ years.

спостереження були в стані компенсації за рівнем ВОТ на тлі застосування антиглаукомних препаратів. Всім пацієнтам проводилося стандартне офтальмологічне обстеження, включаючи візометрію, периметрію, тонометри, біомікроскопію, офтальмоскоп, ехобіометрію, кераторефрактометрію.

Результати. Проведений ретроспективний аналіз функціонально-анатомічних змін у пацієнтів з глаукомою і міопією високого ступеня при хірургічному лікуванні катаракти свідчить про вплив ФЕК + ІОЛ на стан офтальмотонуса і функціональні показники очей як в ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді.

Висновок. Аналіз обстеження пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою і міопією високого ступеня виявив відмінності функціональних, морфометричних показників і рівня внутрішньоочного тиску після факоемулсифікації катаракти. Максимально коригована гострота зору (МКГЗ) після факоемулсифікації катаракти достовірно підвищилася в усіх групах спостереження. Частота товстих кришталиків в контрольній групі склала 25%, в групі з ПВКГ – 35%, а у пацієнтів з МВС частота зустрічальності була мінімальною, «відповідно – 10%. У віддаленому періоді через 1 рік після ФЕК відзначається зниження ВОТ в контрольній групі і у хворих глаукомою відповідно на 0,8 і на 1,1 мм рт. ст., в той час як в групі пацієнтів з МВС спостерігається підвищення офтальмотонуса на 0,7 мм рт. ст. ($P \leq 0,05$). Частота зниження ВОТ через 1 рік після ФЕК становить 70% у хворих контрольної групи, 55% у хворих глаукомою і 10% у хворих на міопію високого ступеня.

Ключові слова: катаракта, глаукома, міопія високого ступеня, внутрішньоочний тиск, факоемулсифікація.

Patients in all groups were homogeneous and comparable in sex and age. Patients of the 1st observation group were in a state of compensation for the level of IOP on the background of the use of antiglaucoma drugs. All patients underwent standard ophthalmological examination, including visometry, perimetry, tonometers, biomicroscopy, ophthalmoscope, echobiometry, keratorefractometry.

Results. A retrospective analysis of functional and anatomical changes in patients with glaucoma and high-grade myopia during surgical treatment of cataracts indicates the effect of FEC + IOL on the condition of ophthalmotonus and functional parameters of the eyes in both early and late postoperative period.

Conclusion. Analysis of examination of patients with primary open-angle glaucoma and high-grade myopia revealed differences in functional, morphometric parameters and the level of intraocular pressure after phacoemulsification of cataracts. Maximum corrected visual acuity (MCG) after phacoemulsification of cataracts was significantly increased in all observation groups. The frequency of thick lenses in the control group was 25%, in the group with PVKG – 35%, and in patients with MIA the incidence was minimal, «respectively – 10%. In the remote period 1 year after FEC there is a decrease in IOP in the control group and in glaucoma patients by 0,8 and 1,1 mm Hg, respectively, while in the group of patients in the Ministry of Internal Affairs there is an increase in ophthalmotonus by 0,7 mm Hg ($P \leq 0,05$). The frequency of reduction of IOP 1 year after FEC is 70% in patients of the control group, 55% in patients with glaucoma and 10% in patients with high myopia.

Keywords: cataract, glaucoma, high-grade myopia, intraocular pressure, phacoemulsification.

ВСТУП

В даний час однією з важливих проблем сучасної офтальмології є катаракта із супутньою офтальмопатологією. За даними літератури, ускладнена катаракта в 5%–15% випадків супроводжується явною і в 20% випадків – прихованою супутньою слабкістю зв'язкового апарату кришталика [1, 2].

Особливу увагу заслуговує група пацієнтів з катарактою в поєднанні з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) і з міопією високого ступеня (МВС). Згідно з даними численних досліджень в патогенезі ПВКГ і міопії високого ступеня велику роль відіграють дегенеративно-дістофічні зміни в структурах ока [3–7].

Одним з основних хірургічних методів лікування катаракти є ультразвукова факоемулсифі-

кація катаракти з імплантацією інтраокулярної лінзи (УЗ ФЕК + ІОЛ). Найявніші вихідні дегенеративно-дістофічні зміни в структурах ока у пацієнтів з ПВКГ і МВС високого ступеня може сприяти при проведенні оперативного втручання розвитку таких ускладнень як децентрація ІОЛ і порушення офтальмотонуса. При видаленні непрозорого кришталика склоподібне тіло має тенденцію переміститися вперед, що в свою чергу змінює анатомічні взаємини і функції ока, а також умови гідродинаміки ока.

Різними дослідниками вивчався вплив УЗ ФЕК + ІОЛ на офтальмотонус [8–15]. Ряд авторів вважає, що важливу роль у зміні рівня ВОТ після УЗ ФЕК + ІОЛ відіграє зміна взаємного розташування структур передньої камери після операції [16–21]. Однак, існує і протилежна думка, коли дослідники не знаходять зв'язку між цими параметрами [22, 23].

Згідно зі спостереженнями багатьох авторів, УЗ ФЕК призводить до зниження ВОТ в середньому на 2–5 мм рт. ст. [24–26]. Так, G. Huang et al. (2014 р.) відзначають достовірне зниження ВОТ у пацієнтів з віковою катарактою і офтальмогіпертензією в ранньому післяопераційному періоді УЗ ФЕК + ІОЛ [27].

I. Dooley, S. Charalampidou et al. (2010) в першу добу після операції УЗ ФЕК у пацієнтів з ПВКГ виявили зниження у них ВОТ в середньому на 3,2 мм рт. ст., а через 6 місяців після операції – подальше наростання гіпотензивного ефекту [28]. S.L. Mansberger, M.O. Gordon et al. (2012) також відзначають в ранньому післяопераційному періоді після УЗ ФЕК + ІОЛ стійке зниження ВОТ в середньому на 3,9 мм рт. ст., а у віддаленому періоді через 18 місяців подальше зниження офтальмотону на 17,1% від вихідного рівня [29].

Існують і протилежні спостереження, так Л.Л. Аругян, С.І. Анісімов, С.Ю. Анісімова і ін. (2013) вважають, що після неускладненої УЗ ФЕК у пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді відбувається підйом офтальмотону [30].

С.Е. Аветісов і співавт. (2017) при проведенні ретроспективного аналізу дослідження пацієнтів з ПВКГ виявили, що після неускладненої факоемульсифікації в ранньому післяопераційному періоді може відзначитися підвищення ВОТ, яке в більшості випадків носить транзиторний характер. При ускладненій УЗ ФЕК на думку авторів вираженість і тривалість офтальмогіпертензії визначається особливостями інтра і післяопераційного перебігу, швидкістю регресу післяопераційного запалення, ефективністю проведеної терапії [31].

Дані про стан офтальмотону у віддаленому післяопераційному періоді після факоемульсифікації ускладненої катаракти вкрай нечисленні і суперечливі. Все вищевикладене диктує необхідність вивчення функціональних і морфометричних особливостей органу зору, а також стану офтальмотону у хворих на ПВКГ і МВС в різні терміни після проведення УЗ ФЕК.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести ретроспективний аналіз функціональних, морфометричних змін, рівня внутрішньоочного тиску після УЗ факоемульсифікації катаракти в ранньому та пізньому післяопераційному періоді у хворих на глаукому і міопією високого ступеня.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз морфометричних показників кришталика, рівня вихідного ВОТ у пацієнтів з ПВКГ і МВС, показників

ВОТ в ранньому та пізньому післяопераційному періоді (12 місяців) у 60 пацієнтів, яким проведено хірургічне лікування катаракти методом УЗ ФЕК. Для вирішення поставлених завдань були виділені 2 групи: 1 групу склали 20 пацієнтів з глаукомою, з них чоловіків – 11, жінок – 9, середній вік пацієнтів цієї групи склав $73,42 \pm 6,8$ року. Другу групу склали 20 пацієнтів з МВС, з них чоловіків – 8, жінок – 12, середній вік склав $71,46 \pm 8,25$ року. До групи контролю увійшли 20 пацієнтів з катарактою (36 очей), з них чоловіків було 10, жінок 10, середній вік пацієнтів склав $70,82 \pm 10,25$ року. Критерії включення пацієнтів в групу МВС: наявність збільшення передньо-задньої вісі ока понад 24 мм. Критерії включення в групу ПВКГ: наявність глаукоми у стадії компенсації ВОТ.

Критеріями виключення були: термінальна глаукома, тяжка супутня очна патологія (дегенеративні захворювання сітківки, увеїти, атрофія зорового нерва та ін.). Псевдоексfolіативним синдром, соматичні захворювання (цукровий діабет, бронхіальна астма, аутоімунні, онкологічні захворювання, інсульт та інфаркт в анамнезі та інша серйозна соматична патологія), відсутність яких підтверджувалося опитуваннями, дослідженням соматичного статусу і аналізом даних медичної документації.

Пацієнти всіх груп були однорідні і порівнянні за статтю і віком. Пацієнти 1 групи спостереження були в стані компенсації за рівнем ВОТ на тлі застосування антиглаукомних препаратів.

Всім пацієнтам проводилося стандартне офтальмологічне обстеження, включаючи візометрію, периметрію, тонометри, біомікроскопію, офтальмоскопію, ехобіометрію, кераторефрактометрію. Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України і принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи з прав людини та біомедицини. Всі пацієнти дали інформовану згоду на проведення дослідження.

Обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної і кореляційної статистики. Отримані цифрові дані були піддані статистичному аналізу і представлені в таблицях у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – помилка середнього. Статистичні розрахунки виконувалися з використанням програмного пакету «StatSoft STATISTICA 6.1».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 представлені морфометричні параметри очного яблука у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою і міопією високого ступеня в доопераційному періоді.

Морфометрические параметри очного яблука у пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою і міопією високого ступеня в доопераційному періоді

Показник	Група спостереження		
	Контрольна (n = 20)	Глаукома (n = 20)	МВС (n = 20)
ПЗВ (мм)	22,91 ± 1,27	23,07 ± 0,19 P = 0,543	25,72 ± 1,38 P = 0,0077
Товщина кришталика (ТК) (мм)	4,29 ± 0,12	4,37 ± 0,17 P = 0,462	4,11 ± 0,02 P = 0,638
ПЗВ/ТК	5,3 ± 0,01	5,3 ± 0,01	6,3 ± 0,01

Примітка: P в порівнянні з групою контролю

Середні значення ПЗВ ока в групах контролю та глаукоми достовірно не відрізнялися, в групі МВС спостерігалось достовірне збільшення ПЗВ відповідно до ступеня міопії. Середні значення показників товщини кришталика у всіх групах спостереження достовірно не відрізнялися ($P \leq 0,05$). Однак показник співвідношення ПЗВ до ТК відрізнявся в групі з МВС і склав 6,3, в інших групах спостереження – був однаковий,

відповідав 5,3. Зменшення показника співвідношення ПЗВ до товщини кришталика може свідчити про потовщення кришталика при розвитку катаракти, тому був проведений порівняльний аналіз товщини кришталика у всіх групах спостереження. Згідно з даними літератури кришталики розміром більше 4,8 мм вважаються товстими [32, 33].

Отримані дані представлені на рисунку 1.

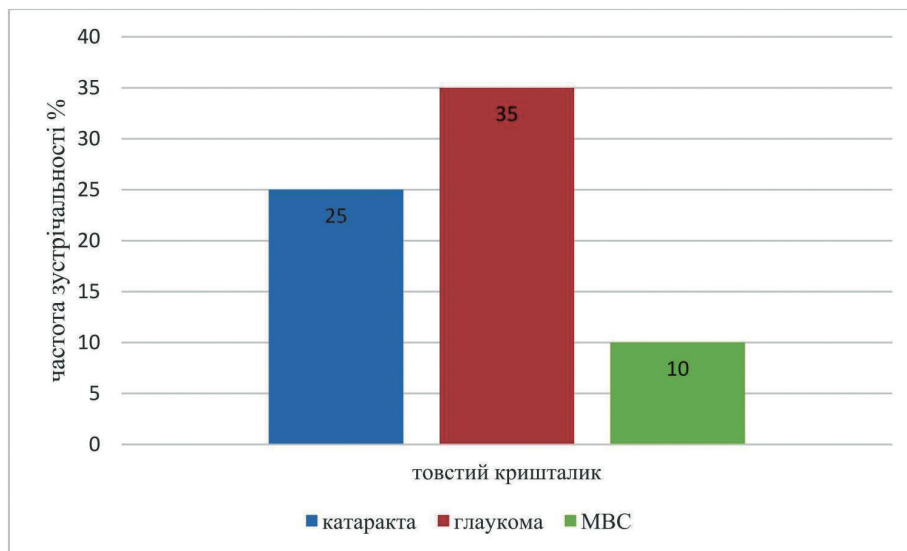


Рис. 1. Частота зустрічальності «товстих» кришталиків у пацієнтів обстежуваних груп

З наведеного рисунка видно, що в групі пацієнтів з МВС частота зустрічальності «товстих» кришталиків мінімальна, і становить 10%, в той час як в групі хворих глаукомою – максимальна і становить 35%, в порівнянні з контролем, де частота становить 25%. Таким чином потрібні подальші дослідження для встановлення подальших функціональних змін в досліджуваних групах.

Проведено аналіз функціональних показників зорових функцій у обстежуваних пацієнтів в різні терміни спостереження, представлених в таблиці 2.

Як видно з наведеної таблиці, максимально

коррегуєма гострота зору (МКГЗ) після УЗ факоемульсифікації катаракти достовірно підвищилася в усіх групах спостереження. Протягом усього періоду спостереження МКГЗ у всіх групах спостереження залишалася стабільною. Показники СГПЗ протягом усього періоду спостереження вірогідно не відрізнялися від вихідних значень і залишалися стабільними. Однак, показники ВОТ істотно відрізнялися в різних групах спостереження, що вимагає додаткового аналізу змін. Рівень ВОТ в групах спостереження в різні терміни після факоемульсифікації катаракти представлені на рисунку 2.

**Функціональні показники зорових функцій у пацієнтів досліджених груп
в різні терміни спостереження**

Показник	Термін спостереження	Група		
		Контроль	Глаукома	Міопія
МКГЗ ус. ед	Початковий	0,28 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,24 ± 0,02
	1 міс.	0,96 ± 0,04 P = 0,0001	0,65 ± 0,06 P = 0,0082	0,81 ± 0,07 P = 0,0024
	1 рік	0,92 ± 0,02	0,71 ± 0,02	0,75 ± 0,03
	P	0,0001	0,0071	0,0036
СПГЗ град	Початковий	469,51 ± 11,93	389,42 ± 15,62	473,75 ± 8,82
	1 міс.	492,48 ± 10,66 P = 0,096	402,37 ± 18,2 P = 0,2122	475,22 ± 10,44 P = 0,2411
	1 рік	487,50 ± 8,81	412,31 ± 8,60	466,24 ± 4,61
	P	0,1482	0,0823	0,1672

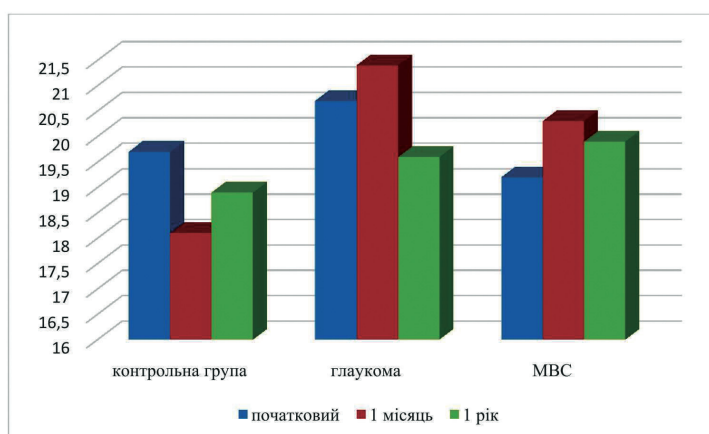


Рис. 2. Динаміка VOT у хворих груп спостереження в різні терміни після УЗ ФЕК

Так, в ранньому післяопераційному періоді (1 місяць) VOT знизилася в контрольній групі на 1,6 мм рт. ст., в той час як у хворих глаукомою і міопією спостерігалася підвищення VOT відповідно на 0,7 і 1,1 мм рт. ст. Через 1 рік після ФЕК визначено зменшення VOT в контрольній групі і у хворих глаукомою відповідно на 0,8 і на 1,1 мм рт. ст., в той час як в групі пацієнтів в МВС спостерігалася збільшення VOT на 0,7 мм рт. ст. ($P \leq 0,05$).

Таким чином, гідродинамічні зміни після УЗ ФЕК у хворих на катаракту і глаукому сприяють зниженню VOT, в той час, як у хворих на міопію не відбувається зниження VOT, що обумовлює необхідність додаткових досліджень. У той же час, для нас представляє інтерес вивчення частоти зміни VOT в трьох групах спостереження в різні терміни в порівнянні з вихідними даними. Отримані результати відображені в таблиці 3.

Частота підвищення VOT в різні терміни після УЗ ФЕК + ІОЛ в групах спостереження

Група спостереження	Рівень VOT					
	через 1 міс.			через 1 рік		
	Без змін	Вище початкового	Ниже початкового	Без змін	Вище початкового	Ниже початкового
контрольна (n = 20)	5 (25%)	1 (5%)	14 (70%)	6 (30%)	0	14 (70%)
глаукома (n = 20)	6 (30%)	9 (45%)	5 (25%)	6 (30%)	3 (15%)	11 (55%)
МВС (n = 20)	9 (45%)	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	12 (60%)	2 (10%)

Як видно з наведеної таблиці, в ранньому післяопераційному періоді рівень ВОР вище початкового спостерігався в середньому у 5% хворих контрольної групи, і у 45% і 30% пацієнтів з глаукомою і МВС. Через 1 рік після УЗ ФЕК випадків підвищеного ВОР в контрольній групі не спостерігалось, в той час як в групі хворих глаукомою і МВС їх кількість склала 15% і 60% відповідно. Таким чином, якщо в контрольній групі, і у хворих ПМКГ УЗ ФЕК сприяла поліпшенню рівня ВОР у більшості хворих, то у пацієнтів МВС лише 10% хворих мали рівень ВОР нижче початкового.

Згідно анатомічної теорії, запропонованої J. Berdal і співавт. (2009), доведено, що УЗ ФЕК викликає зміни анатомо-топографічних показників структур ока, а саме зміна кута передньої камери, сприяє поліпшенню гідродинаміки ока і нормалізації ВОР [34]. В роботі R. Y Lee і співавт. (2013) були досліджені співвідношення змін рівня ВОР і параметрів переднього сегмента ока після УЗ факоемульсифікації катаракти [14]. Автори відзначили наявність кореляції між зниженням ВОР і ступенем відкриття кута передньої камери (КПК) і її поглиблення після УЗ ФЕК.

При аналізі проведеного ретроспективного дослідження встановлена висока частота зустрічальності «товстих» кришталіків (25% і 35% в контрольній групі і у хворих ПМКГ), що впливає на топографічні параметри передньої камери і стан КПК в передопераційному періоді. Тому отримані дані про тенденції до зниження рівня ВОР в післяопераційному періоді відповідає твердженням даної теорії.

При аналізі даних ВОР було встановлено, що частота зустрічаємості «товстих» кришталіків у пацієнтів з МВС відзначена тільки в 10% випадків, тому аналогічне зниження ВОР у 10% пацієнтів може бути обумовлено анатомічною теорією впливу УЗ ФЕК з імплантацією ІОЛ на гідродинаміку ока. Більш високий відсоток – 25% зниження рівня ВОР в ранньому післяопераційному періоді так само можна пояснити, біохімічною теорією, запропонованою N. Wang і співавт. (2003), заснованою на активації простагландинових механізмів поліпшення відтоку внутрішньоочної рідини (ВОР) [35].

Результати наших досліджень співпадають з дослідженнями В. J. Cho і та співавт. (2016), які виявили кореляційну залежність між збільшенням розмірів ока (ПЗВ) і підвищенням рівня, і одночасно зменшення ВОР на очах з ПЗВ менше 25 мм в ранньому післяопераційному періоді [8].

У роботах Lua Huibin і співавт. (2009) визначено неоднозначні зміни ВОР після УЗ ФЕК з імплантацією ІОЛ. Встановлено залежність змін ВОР від рефракції ока, а саме при еметропії і міопії незначною мірою відзначалося зниження

ВОР протягом спостереження (90 днів), в той час, як при міопії високого ступеня відбувалося підвищення ВОР протягом 1 місяця з поступовою компенсацією ВОР до рівня доопераційного [36].

Аналогічні дослідження з вивчення рівня ВОР в ранньому післяопераційному періоді після УЗ ФЕК з імплантацією ІОЛ у пацієнтів з високою міопією були проведені Zhu Xiangjia і співавт. (2020). В результаті досліджень, проведених авторами, було встановлено підвищення ВОР у 28% пацієнтів з міопією високого ступеня в порівнянні з 10% пацієнтів контрольної групи з еметропічною рефракцією [37–39].

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз функціонально-анатомічних змін у пацієнтів з глаукомою і міопією високого ступеня при хірургічному лікуванні катаракти, порівняння отриманих даних за даними літератури свідчить про вплив УЗ ФЕК з імплантацією ІОЛ на стан офтальмотонуса і функціональні показники очей як в ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді.

ВИСНОВОК

1. Ретроспективний аналіз обстеження органу зору пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою і міопією високого ступеня виявив різницю функціональних, морфометричних показників і рівня внутрішньоочного тиску після УЗ факоемульсифікації катаракти.

2. Максимально коригована гострота зору (МКГЗ) після УЗ факоемульсифікації катаракти достовірно підвищилася в усіх групах спостереження. У ранньому післяопераційному періоді високі показники були у пацієнтів групи контролю і при міопії високого ступеня – $0,96 \pm 0,04$ і $0,81 \pm 0,07$. У віддалений період гострота зору при міопії високого ступеня знизилася, що пояснюється розвитком вторинної катаракти.

3. Показники СГПЗ протягом усього періоду спостереження у пацієнтів всіх груп достовірно не відрізнялися від вихідних значень і залишалися стабільними.

4. Частота товстих кришталіків в контрольній групі склала 25%, в групі з ПМКГ – 35%, а у пацієнтів з МВС частота зустрічаємості була мінімальною, «відповідно – 10%».

5. УЗ ФЕК з імплантацією ІОЛ в післяопераційному періоді викликає різні зміни офтальмотонуса у пацієнтів з катарактою, глаукомою і міопією високого ступеня.

6. У ранньому післяопераційному періоді після УЗ ФЕК відзначалося зниження ВОР в контрольній групі в середньому на 1,6 мм рт. ст., в той час як у хворих глаукомою і міопією спостерігалось підвищення ВОР відповідно на 0,7 і 1,1 мм рт. ст. ($P \leq 0,05$). Рівень ВОР вище вихідного спостерігався в середньому у 5% хворих контрольної групи, і у 45% і 30% пацієнтів з глаукомою і МВС.

7. У віддаленому періоді через 1 рік після УЗ ФЕК відзначається зниження ВОТ в контрольній групі і у хворих глаукомою відповідно на 0,8 і на 1,1 мм рт. ст., в той час як в групі пацієнтів в МВС спостерігається підвищення офтальмо-

тонуса на 0,7 мм рт. ст. ($P \leq 0,05$). Частота зниження ВОТ через 1 рік після УЗ ФЕК становить 70% у хворих контрольної групи, 55% у хворих глаукомою і 10% у хворих на міопію високого ступеня.

REFERENCES

- Pashtaev NP. Surgery of vitreous subluxation and dislocation of the crystalline lens. *Cheboksary: GOU IUUV*, 2007; 11–13. DOI: 10.25276/9785902655060.
- Kaplowitz K, Loewen N, Kaplowitz K. Looselens surgicalmanagement. *USOphthalmic. Rewiew*. 2013; 6 (2): 105–108.
- Sokolov KV. Osobennosti hirurgicheskogo lecheniya katarakty u pacientov s degenerativnoj miopiej. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2016; 3: 54–57.
- Yusef YuN, Yusef SYu., Reznikova EV, Vvedenskij AS. Hirurgiya katarakty u pacientov s vysokoj blizorukost'yu. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 6: 47–49.
- Arutyunyan LL. The role of visco-elastic properties of the eye in the determination of the target pressure and the evaluation of the development of the glaucomatous process. [Author. Dissertation candidate of medical sciences]. M; 2009. 24 p.
- Vvedenskij AS, Yusef YN, Reznikova EV. Cataract surgery in patients with high myopia. *Bulletin of Ophthalmology*. 2005.; 6: 47–49.
- Jocelyn, C, Maya V, Chui MG, et al. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol. vis*. 2012; 18.
- Cho BJ. Complications of pathologic myopia. *Eye Contact Lens*. 2016; 42 (1): 9–15.
- Shingleton BJ, Laul A, Nagao K, [et al.]. Effect of phacoemulsification on intraocular pressure in eyes with pseudoexfoliation: single-surgeon series. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34 (11): 1834–1841.
- Bhallil S, Andalloussi IB, Chraibi F, Daoudi K, Tahri H. Changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification in normal patients. *Oman J Ophthalmol*. 2009; 2 (3): 111–113.
- Malyugin BE, Timoshkina NT, Dzhndoyan GT, [and others] Results of phacoemulsification with IOL implantation in combination with non-penetrating tunnel sclerectomy. *Ophthalmosurgery*. 1997; 3: 49–57.
- Bhallil S, Andalloussi IB, Chraibi F, Daoudi K, Tahri H. Changes in intraocular pressure after clear corneal phacoemulsification in normal patients. *Oman J Ophthalmol*. 2009; 2(3): 111–113.
- Lee RY, Cui QN, Huang G, Wang SY, Kasuga T, Lin SC. Ethnic differences in intraocular pressure reduction and changes in anterior segment biometric parameters following cataract surgery by phacoemulsification. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013; 41 (5); 442–449.
- Plange N, Rennings C, Herr A, Weber A, Roessler GF, Mazinani BE, Kaup M, Remky A. Ocular pulse amplitude before and after cataract surgery. *Curr Eye Res*. 2012; 37 (2): 115–119.
- Malyugin BE. Mediko-tehnologicheskaya sistema khirurgicheskoy reabilitatsii patsiyentov s kataraktoy na osnove ul'trazvukovoy fakoemul'sifikatsii s implantatsiyey intraokulyarnoy linzy [dis. ... d-ra med. nauk] M; 2002. 298p.
- Huang G, Gonzalez E, Lee R, Chen YC, He M, Lin SC. Association of biometric factors with anterior chamber angle widening and intraocular pressure reduction after uneventful phacoemulsification for cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38 (1): 108–116.
- Huang G, Gonzalez E, Lee R, Osmonavic S, Leeungurasatien T, He M, Lin SC. Anatomic predictors for anterior chamber angle opening after laser peripheral iridotomy in narrow angle eyes. *Curr Eye Res*. 2012; 37 (7): 575–582.
- Huang G, Gonzalez E, Peng PH, Lee R, Leeungurasatien T, He M, Porco T, Lin SC. Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and 163 intraocular pressure changes after phacoemulsification: narrow vs open iridocorneal angles. *Arch Ophthalmol*. 2011; 129 (10): 1283–1290.
- Zhou AW, Giroux J, Mao AJ, Hutnik CM. Can preoperative anterior chamber angle width predict magnitude of intraocular pressure change after cataract surgery?. *Can J Ophthalmol*. 2010; 45 (2): 149–153.
- Sufi AR, Singh T, Mufti AA, Rather MH. Outcome of phacoemulsification in patients with and without Pseudoexfoliation syndrome in Kashmir. *BMC Ophthalmol*. 2012; 6: 12–13.
- Lee RY, Kasuga T, Cui QN, Huang G, Wang SY, Lin SC. Ethnic differences in intraocular pressure reduction and changes in anterior segment biometric parameters following cataract surgery by phacoemulsification. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2013; 41 (5): 442–449.
- Sarda V, Rohart C, Fajnkuchen F, Nghiem

- Buffet S, Streho M, Chaine G. Pseudoexfoliation syndrome and phacoemulsification: comparative study with a control population. *J. Fr Ophthalmol.* 2010; 33 (5): 319–326.
23. Hayashi K, Yasutani H, Hayashi H, Hayashi F. Intraocular pressure rise after phacoemulsification surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30: 1219–1224.
24. Poley BJ, Lindstrom RL, Samuelson TW, Schulze R. Intraocular pressure reduction after phacoemulsification with intraocular lens implantation in glaucomatous and nonglaucomatous eyes: evaluation of a causal relationship between the natural lens and open angle glaucoma. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1946–1955.
25. Ryabtseva AA. Reactive hypertension after cataract extraction: abstract of a PhD dissertation. Moscow, 1988. 20 p.
26. Arutyunyan LL, Anisimov SI, Anisimova SYu., Polyakova KM. Hypotensive effectiveness of the dorsopt carboxohydrase inhibitor in postoperative ophthalmic hypertension in patients with cataract and primary open-angle glaucoma. *Russian Ophthalmological J* 2013; 4: 23–26.
27. Huang G, Lee RY, Kasuga T, Cui QN, Wang SY, Lin SC. Intraocular pressure reduction after cataract extraction in normal eyes: influence of ethnicity and anterior segment parameters – response. *Clin Exp Ophthalmol* 2014; 42 (5): 508. doi: 10.1111/ceo.1226.
28. Dooley I, Charalampidou S, Malik A, Loughman J, Molloy L, Beatty S. Changes in intraocular pressure and anterior segment morphology after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Eye* 2010; 24 (4): 519–526; doi: 10.1038/eye.2009.339.
29. Mansberger SL, Gordon MO, Jampel H, Bhorade A, Brandt JD, Wilson B, Kass MA. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology* 2012; 119 (9): 1826–1831. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.02.050.
30. Avetisov SE, Elichev VP, Kozlova IV, et al. Frequency of occurrence and possible causes of ophthalmic hypertension after phacoemulsification in POAG patients. *Russian journal of glaucoma* 2017; 16 (3): 63–69.
31. Tahchidi, HP. Ul'trazvukovaya biomikroskopiya v diagnostike patologii perednego segmenta glaza. – M.: FGU MNTK «Mikrohirurgiya glaza»; 2007. 126 p.
32. Yudashev AM, Yusenko V A. Kliniko – anatomicheskie osobennosti glaza u pacientov s sochetaniem miopii vysokoj stepeni i yuvenil'noj glaukomy. *RMZH Klinicheskaya oftal'mologiya –* 2017; 4: 244–247.
33. Berdahl, JP. Cataract surgery to lower intraocular pressure. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009; 16: 119–122.
34. Wang N. Ultrasound activates the TM ELAM-1/IL-1/NF-κB response: a potential mechanism for intraocular pressure reduction after phacoemulsification. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003; 44: 1977–1981.
35. Huibin Lua, Juan Wen, Kui-juan Jin, Meng He, Fang Yang, and Guozhen Yang. The substrate thickness dependence of the photovoltage in LaAlO₃-δ/Si heterostructures. *Appl. Phys. Lett.* 94, 061118 (2009); <https://doi.org/10.1063/1.3081400>.
36. Xiangjia Zhu, Ling Wei, Yunxiao Song, Wenwen He, Xu Chen, Bo Ma, Yi Lu. Accuracy Improvement of IOL Power Prediction for Highly Myopic Eyes With an XGBoost Machine Learning-Based Calculator. ORIGINAL RESEARCH published: 23 December 2020, *Frontiers in Medicine – 2020*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.592663/full>.
37. Xiangjia Zhu, Jiaqi Meng, Ling Wei, Keke Zhang, Wenwen He Yi Lu. Cilioretinal Arteries in Highly Myopic Eyes: A Photographic Classification System and Its Association With Myopic Macular Degeneration. ORIGINAL RESEARCH published: December 2020, *Frontiers in Medicine. – 2020*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.595544/full>.
38. Xiangjia Zhu, Jiaqi Meng, Wenwen He, Xianfang Rong, Ao Miao, Yi Lu. Xiangjia Zhu. Decentration and tilt of plate-haptic multifocal intraocular lenses in myopic eyes. *Eye and Vision* (2020) 7: 17. <https://doi.org/10.1186/s40662-020-00186-3>.

Стаття надійшла до редакції 26.03.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.11](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.11)**П. Я. Боднар**Тернопільський національний медичний університет Імені І. Я. Горбачевського
Тернопіль, Україна**P. Ya. Bodnar**Horbachevsky Ternopil National Medical University
Ternopil, Ukraine

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ХВОРИХ НА РАК З ТРОМБОТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

Comparative analysis of the hemostasis system of cancer patients with thrombotic complications

Резюме

Оперативна терапія раку матки та придатків залишається достатньо складним завданням в гінекологічній практиці через можливість виникнення тромботичних ускладнень. Актуальним є дослідження особливостей гемостазу у таких пацієнток для практичного застосування цих знань.

Мета дослідження. Наукове обґрунтування особливостей гемостазу у пацієнток з раком матки та придатків.

Матеріали дослідження. 103 хворих з раком матки та придатків, які перебували на лікуванні у Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері у 2017–2020 роки.

Методи дослідження гемостазу. Коагулограма, колориметрія, інші.

Результати дослідження. В результаті проведеного дослідження клінічного аналізу крові було встановлено, що вихідний рівень гемоглобіну у пацієнток з тромботичними ускладненнями та без них після оперативного втручання знизився. Середня кількість тромбоцитів знизилась у обох групах. Рівень лейкоцитів зріс у кожній групі, а у групі без тромботичних ускладнень – у 1,5 рази більше. Рівень фібриногену у пацієнток з тромботичними ускладненнями в доопераційному періоді була достовірно вища на 16,3%, ніж у пацієнток без тромботичних ускладнень; відзначалось зниження рівня фібриногену у ранньому післяопераційному періоді; з третьої доби після операції рівень фібриногену підвищився у пацієнток без тромботичних ускладнень. Також було зафіксовано достовірне скорочення активованого часткового тромбо-

Abstract

Surgical treatment of female genital cancer remains a rather difficult task in gynecological practice due to the possibility of thrombotic complications. It is important to study the features of hemostasis in such patients for the practical application of this knowledge. The aim of the study was to scientifically substantiate the features of hemostasis in patients with female genital cancer. Study materials: 103 patients with genital cancer who were treated.

The purpose of the study. Coagulogram, colorimetry, others. Results of the research. As a result of a blood test, it was found that the initial level of hemoglobin in patients with thrombotic complications after surgery decreased by 12%, in patients without thrombotic complications – by 14%. The average platelet count in patients with thrombotic complications decreased by 11,50%, in patients without thrombotic complications – 8,12%. The level of leukocytes in patients with thrombotic complications – increased by 21,05%, in patients without thrombotic complications – 30,30%. In the study of hemostasis, it has been found that surgery in patients with female genital cancer causes a pronounced activation of the hemostasis system, especially in patients with thrombotic complications. In patients with thrombotic complications there is a more pronounced activation of intravascular coagulation on the background of a significant decrease in the level of antigen III than in patients without thrombotic complications. The level of fibrinogen in patients with thrombotic complications in the preoperative period was significantly higher by 16,3% than in patients without thrombotic

пластинового часу у пацієнток з тромботичними ускладненнями. Кількість розчинних комплексів мономерів фібрину підвищилась до більш високих значень у пацієнток з тромботичними ускладненнями.

Висновок. При дослідженні показників гемостазу було встановлено, що хірургічні втручання у хворих на рак матки та придатків викликають виражену активацію системи гемостазу, особливо у пацієнток з тромботичними ускладненнями.

Ключові слова: рак жіночих статевих органів, гемостаз, тромботичні ускладнення.

complications; there was a decrease in fibrinogen levels in the early postoperative period; from the third day after surgery, fibrinogen levels increased in patients without thrombotic complications. There was also a significant reduction in activated partial thromboplastin time in patients with thrombotic complications. The number of soluble complexes of fibrin monomers increased to higher values in patients with thrombotic complications. Conclusion. In the study of hemostasis, it has been found that surgery in patients with female genital cancer causes marked activation of the hemostasis system, especially in patients with thrombotic complications.

Keywords: female genital cancer, hemostasis, thrombotic complications.

ВСТУП

Рак жіночих статевих органів відносять до найпоширеніших гінекологічних захворювань, що потребують оперативного лікування [1–3]. В Україні в структурі онкозахворювань рак жіночих статевих органів становить 7,6%, а серед злоякісних пухлин малого таза він займає перше місце [4]. Пацієнтки, які мають такі захворювання, відносяться до групи ризику тромботичних ускладнень. Патогенез тромботичних ускладнень у таких хворих полягає у комплексній взаємодії пухлини, хворого та системи гемостазу. Тромботичні ускладнення являються другою (після прогресування пухлини) причиною смерті у онкологічних хворих [5, 6]. Отже, актуальним є дослідження особливостей гемостазу у таких пацієнток для практичного застосування цих знань.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукове обґрунтування особливостей гемостазу у пацієнток з раком жіночих статевих органів.

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ

Система гемостазу у 103 жінок з раком статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ

103 хворих з онкологічними захворюваннями матки та придатків, які знаходились на стаціонарному лікуванні у гінекологічному відділенні Тернопільського обласного клінічного онкологічного диспансеру протягом 2017–2020 роки. При проведенні дослідження системи гемостазу при хірургічному лікуванні онкологічними захворюваннями матки та придатків усі хворі були поділені на дві групи: 1 група – до неї увійшло 65 пацієнток з тромботичними ускладненнями; 2 група – 38 пацієнток

без тромботичних ускладнень. Усі учасники дослідження підписували поінформовану згоду.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕМОСТАЗУ

1) Для дослідження клінічного аналізу крові використовували гемоглобінціанідний метод (для визначення рівня гемоглобіну), та підрахунок в камері Горяєва (для визначення кількості лейкоцитів) [7, 8];

2) Для аналізу показників гемостазу використовували коагулограму (для визначення фібриногену, активованого часткового тромбопластинового часу, розчинних фібрин-мономерних комплексів) [9];

3) Для проведення аналізу результатів дослідження були використані методи математичної статистики.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2007. Характер розподілу даних оцінювався за допомогою тесту χ -квадрат. Для статистичної обробки отриманих результатів застосовувалися методи параметричної статистики (нормальний розподіл). Для перевірки гіпотези про приналежність двох дисперсій одній генеральній сукупності (їх рівність або нерівність) використовували критерій Фішера. Оцінка достовірності відмінностей між вибірками проводилася з використанням t -критерію Стьюдента. Кількісні значення представили у вигляді ($x \pm m$), де x – середнє арифметичне значення, m – помилка середнього. Результати порівняння розглядали при рівні значимості 0,05 [10].

ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Дослідження клінічного аналізу крові за наступними показниками: рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів та лейкоцитів;

2. Вивчення біохімічного аналізу крові за показниками загального білку і альбуміну;

3. Аналіз показників гемостазу за слідуючими даними: фібриноген, активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), агрегація тромбоцитів, толерантність плазми до гепарину, протромбіновий час, аналіз продуктів деградації волокон фібрину за тестом Д-димер, продукти деградації фібрину і фібриногену, антитромбін III.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В результаті проведеного дослідження аналізу крові було встановлено, що вихідний рівень гемоглобіну у пацієток з тромботичними ускладненнями після оперативного втручання знизився на 12%, у пацієток без тромботичних ускладнень – на 14%. Середня кількість тромбоцитів у пацієток з тромботичними ускладненнями після операції знизилась на 11,50%, у пацієток без тромботичних ускладнень – 8,12%. Рівень лейкоцитів у пацієток з тромботичними ускладненнями після операції – зріс на 21,05%, у пацієток без тромботичних ускладнень – 30,30% (табл. 1).

При дослідженні показників гемостазу було встановлено, що хірургічні втручання у хворих на рак жіночих статевих органів викликають виражену активацію системи гемостазу, особливо у пацієток з тромботичними ускладненнями (табл. 2).

Концентрація фібриногену у пацієток з тромботичними ускладненнями в доопераційному періоді перебувала на більш високому рівні

($5,0 \pm 0,9$ г/л), ніж у пацієток без тромботичних ускладнень ($4,3 \pm 0,7$ г/л). У ранньому післяопераційному періоді (1–2-а доба) відзначається зниження рівня фібриногену. Істотне зниження відзначається у пацієток з тромботичними ускладненнями. Це може бути обумовлено загостренням хронічного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВС-синдрому), яке більш чітко виражено у пацієток з тромботичними ускладненнями. З третьої доби після операції рівень фібриногену підвищується і на 9–10-ту добу у пацієток з тромботичними ускладненнями він становить в середньому $6,2 \pm 0,7$ г/л, у пацієток без тромботичних ускладнень – $5,7 \pm 0,7$ г/л.

У післяопераційному періоді відзначається більш виражене скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) у пацієток з тромботичними ускладненнями в порівнянні з пацієтками без ускладнень. Це пов'язано зі збільшенням активності факторів прокоагулянтного ланки і здійснюється по зовнішньому і внутрішньому шляху активації гемостазу у пацієток з тромботичними ускладненнями. АЧТЧ характеризує активність факторів V, VII, IX, і XII, збільшення їх активності які сприяють зміні гемостазу в сторону гіперкоагуляції.

Кількість розчинних комплексів мономерів фібрину (РКМФ), підвищувався в післяопераційному періоді до більш високих значень у пацієток з тромботичними ускладненнями (табл. 2).

Таблиця 1

Показники клінічного аналізу крові

	Величина	Гемоглобін г/л		Тромбоцити 10^9 /л		Лейкоцити 10^9 /л	
		до операції	після операції	до операції	після операції	до операції	після операції
Тромботичні ускладнення (n=65)	M ± sd	109,0 ± 7,0	98,7 ± 4,7*	261,7 ± 5,0	231,5 ± 7,1*	7,6 ± 3,4	9,2 ± 2,9*
	min–max	78–143	67–136	119–591	109–513	2,6–20	3,1–15,8
Без тромботичних ускладнень (n=38)	M ± sd	122,2 ± 7,5	107,5 ± 8,1*	245,1 ± 6,5	225,2 ± 6,6	6,6 ± 1,1	7,6 ± 1,6
	min–max	65,8–160	50,3–145	87–572	51–643	2,1–19,2	2,3–21,0
Достовірність відмінностей значення у пацієток з тромбозами і без		p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,01

Примітка: * – Достовірність відмінностей в порівнянні з доопераційним періодом. Рівні відмінностей p < 0,05, p < 0,01 і p < 0,001 позначені відповідно *, ** та ***

ВИСНОВКИ

1) В результаті проведеного дослідження клінічного аналізу крові було встановлено, що вихідний рівень гемоглобіну у пацієток з тромботичними ускладненнями та без них після

операційного втручання знизився. Середня кількість тромбоцитів знизилась у обох групах. Рівень лейкоцитів зріс у кожній групі, а у групі без тромботичних ускладнень – у 1,5 рази більше.

2) Рівень фібриногену у пацієток з тромботичними ускладненнями в доопераційному періоді

була достовірно вища на 16,3%, ніж у пацієток без тромботичних ускладнень; відзначалось зниження рівня фібриногену у ранньому післяопераційному періоді; з третьої доби після операції рівень фібриногену підвищився у пацієток без тромботичних ускладнень він становив в середньому – $5,7 \pm 0,7$ г/л, з тромботичними ускладненнями – $6,2 \pm 0,7$ г/л. Також було зафіксовано достовірне скорочення активованого часткового тромбoplastинового часу у пацієток з тромбо-

тичними ускладненнями в порівнянні з пацієтками без ускладнень. Кількість розчинних комплексів мономерів фібрину підвищилась до більш високих значень у пацієток з тромботичними ускладненнями.

3) При дослідженні показників гемостазу було встановлено, що хірургічні втручання у хворих на рак жіночих статевих органів викликають виражену активацію системи гемостазу, особливо у пацієток з тромботичними ускладненнями.

Таблиця 2

Зміни системи гемостазу у онкологічних хворих в періоди до і після операції

Фібриноген (г/л)						
		до операції	1–2 доба	3–4 доба	5–6 доба	9–10 доба
Тромботичні ускладнення (n=65)	M ± m	$5,5 \pm 0,9$	$4,4 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,8$	$6,8 \pm 0,9^*$	$6,5 \pm 0,7^*$
	min–max	1,1–11,5	1,5–7,7	4,2–10,4	3,0–10,5	2,6–8,4
Без тромботичних ускладнень (n=38)	M ± m	$4,3 \pm 0,7$	$4,7 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,8$	$5,6 \pm 0,6^*$
	min–max	1,7–1,3	1,1–9,5	1,9–10,1	2,4–10,1	3,1–10,4
достовірність відмінностей		p < 0,05	p < 0,05	NS	p < 0,05	p < 0,05
АЧТЧ (с)						
		до операції	1–2 доба	3–4 доба	5–6 доба	9–10 доба
Тромботичні ускладнення (n=65)	M ± m	$37,2 \pm 5,4$	$38,8 \pm 2,3^*$	$39,0 \pm 3,0^*$	$38,4 \pm 5,2$	$36,5 \pm 4,6$
	min–max	29–47	37–47	36–46	32–54	32–56
Без тромботичних ускладнень (n=38)	M ± m	$39,4 \pm 4,8$	$43,2 \pm 3,2^*$	$41,5 \pm 6,1$	$42,3 \pm 4,7^*$	$43,4 \pm 4,3^*$
	min–max	25–120	25–60	25–73	26–49	25–73
достовірність відмінностей		p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,01
РФМК						
		до операції	1–2 доба	3–4 доба	5–6 доба	9–10 доба
Тромботичні ускладнення (n=65)	M ± m	$7,9 \pm 1,3$	$18,3 \pm 3,2^*$	$16,4 \pm 4,1^*$	$16,2 \pm 4,5^*$	$13,6 \pm 3,7^{**}$
	min–max	3–20	6–12	3–28	5–28	7–22
Без тромботичних ускладнень (n=38)	M ± m	$11,3 \pm 3,4$	$15,7 \pm 3,9$	$15,0 \pm 5,6$	$16,5 \pm 5,4^*$	$13,2 \pm 4,5$
	min–max	3–30	3–30	4–28	3–28	3–28
достовірність відмінностей		p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05	p < 0,05

REFERENCES

1. Rak v Ukraini, 2019–2020 rr. Bjueten' Nacional'nij Kancer – reestru № 22. Harakteristiki onkoepidemiologichnogo procesu: stan onkologichnoї dopomogi [Internet]. 2020. [citovano 20 Sich 2021]. Dostupno: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/PDF/tytul.pdf.

2. Samohvalova OO, Turchak OV, Tkalja JuG. Klinichni ta morfologichni osoblivosti puhlin zovnishnih statevih organiv u zhinok, shho prohodili likuvannja v Nacional'nomu instituti raku. Klinichna onkologija. 2019; 34 (2): 1–4. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.39.22668.

3. Kupets R, Giede KC, Power P, Agrawal A,

Executive of the Society of Gynecologic Oncology of Canada. The investigations required before referring a patient to a gynaecologic oncologist. J Obstet Gynaecol Can. 2016; 38 (2): 164–7.

4. Shakar'janc GA, Budanova DA, Lobastov KV, Habarova NV, Kirichenko JuJu, Belenkov JuN. Lechenie i vtorichnaja profilaktika venoznyh trombojembolicheskikh oslozhnenij u onkologicheskikh bol'nyh. Kardiologija. 2020; 60 (3): 71–79. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n904.

5. Skorbach EI, Shherbina IN, Lazurenko VV, Mercialova OV. Postgisterjektomicheskie narushenija i profilaktika ih razvitija. Mezhdunarodnyj medicinskij

zhurnal. 2011; 17 (2): 27–31.

6. Kasjuk AA. Retrospektivnyj analiz antikoagulantnoj profilaktiki u onkologicheskikh pacientov, umershih v posleoperacionnom periode ot trombojembolii legochnoj arterii. Novosti hirurgii. 2010; 18 (1): 75–79.

7. Dobrova VE, Zupanec KO, Misjur'ova SV, Mazur NS. Zabezpechennja jakosti gematologichnih doslidzhen' naprikladivalidacii metodiki viznachennja koncentracija gemoglobinu v biologichnih ridinah gemoglobincianidnim metodom. Sistemi obrobki informacii. 2015; № 2 (127): 104–107.

8. Kabat GC, Kim MY, Manson JE, Lessin L, Lin J, Wassertheil-Smoller S, et al. White blood cell count and total and cause-specific mortality in the women's health initiative. Am J Epidemiol. 2017; 186 (1): 63–72.

9. Vorob'eva AI, redaktor. Prakticheskaja koagulologija. Moskva: «Prakticheskaja medicina»; 2010. 192 p.

10. Gmurman VE. Teorija verojatnostej i matematicheskaja statistika. Moskva: Vyssh.shk.; 2003. 479 p.

Стаття надійшла до редакції 01.03.2021

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(49\).2021.12](https://doi.org/10.34287/MMT.2(49).2021.12)

Л. В. Муравська, О. Г. Андрєєва, П. А. Дьяченко, В. С. Василик, В. Ю. Ключ
 ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб НАМН України ім. Л.В. Громашевського»
 Київ, Україна

L. V. Muravska, O. G. Andreeva, P. A. Dyachenko, V. S. Vasilik, V. Yu. Klyus
 State institution "Institute of epidemiology and infectious diseases named after Lv gromashevsky national academy
 of medical sciences of Ukraine"
 Kyiv, Ukraine

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПЕРСИСТУЮЧИМИ ЗБУДНИКАМИ

Cognitive disorders in patients with nervous system injuries by persistent degrees

Реферат

Мета роботи. Вивчити вираженість КП у хворих з ураженням нервової системи персистуючими збудниками.

Матеріали та методи дослідження. Клініко-неврологічне і нейропсихологічне дослідження.

Обстежено 53 пацієнти із них 42 (72,24%) жінки та 11 (20,75%) чоловіків. Серед них з герпесвірусними ураженнями нервової системи було 32 (60,37%) пацієнтів та кліщовим бореліозом (хронічна форма) – 21 (39,62%). Вік хворих – від 19 до 64 років. Контрольну групу склали 30 чоловік, які в анамнезі не мали герпесвірусних уражень нервової системи та кліщового бореліозу у віці від 20 до 60 років. По залученням в патологічний процес центральної та периферичної нервової системи клінічні діагнози були такі: арахноенцефаліт, енцефаліт, менінгоенцефаліт 22 хворих (41,5%), арахноїдит 12 (22,64%), енцефаломієліт 1 (1,88%), розсіяний енцефаломієліт 6 (11,32%), арахноенцефаломієлополінейропатія 3 (5,66%), енцефалополінейропатія 5 (9,43%).

Ключові слова: кліщовий бореліоз (хронічна форма).

Abstract

Purpose of the study. To study the severity of CP in patients with lesions of the nervous system by persistent pathogens.

Materials and methods of research. Clinical-neurological and neuropsychological research.

53 patients were examined, including 42 (72,24%) women and 11 (20,75%) men. Among them, 32 (60,37%) patients with herpesvirus lesions of the nervous system and tick-borne borreliosis (chronic form) – 21 (39,62%). Age of patients – from 19 to 64 years. The control group consisted of 30 people who had no history of herpesvirus lesions of the nervous system and tick-borne borreliosis aged 20 to 60 years. According to the involvement of the central and peripheral nervous system in the pathological process, the clinical diagnoses were as follows: arachnoencephalitis, encephalitis, meningoencephalitis in 22 patients (41,5%), arachnoiditis 12 (22,64%), encephalomyelitis 1 (1,88%), diffuse encephalomyelitis 6 (11,32%), arachnoencephalomyelopolyneuropathy 3 (5,66%), encephalopolyneuropathy 5 (9,43%).

Keywords: tick-borne borreliosis (chronic form).

Одним з найбільш частих неврологічних симптомів є порушення когнітивних функцій. Оскільки когнітивні функції пов'язані з інтегрованою діяльністю головного мозку в цілому, когнітивна недостатність закономірно розвивається при найрізноманітніших осередкових і дифузних ураженнях головного мозку.

Під когнітивними функціями розуміють найбільш складні функції головного мозку, за допомогою яких здійснюється процес раціонального пізнання світу і забезпечується цілеспрямована взаємодія з ним [1, 2, 3].

До когнітивних функцій відноситься пам'ять, гнозис, мова, праксис і інтелект.

Виражені порушення пам'яті на події життя прийнято означати терміном «амнезія» [4]. Гнозисом називається функція сприйняття інформації, її обробки і синтезу елементарних сенсорних відчуттів в цілісні образи. Первинні порушення гнозиса (агнозії) розвиваються при патології задніх відділів кори головного мозку, а саме скроневою, тім'яною і потиличних доль [4].

Порушення мови (афазії) найчастіше розвиваються при патології лобових або скронево-тім'яних відділів головного мозку [4]. Праксис – це здатність придбати, зберігати і використовувати різноманітні рухові навички. Порушення праксиса (апраксії) найчастіше розвиваються при патології лобових або тім'яних долей головного мозку. При цьому патологія лобових долей призводить до порушення здатності побудови рухової програми, а патологія тім'яних долей – до неправильного використання свого тіла в процесі рухового акту при підлягаючій зберіганню програмі рухів [4].

Розвиток когнітивних порушень (КП), їх перебіг та наслідки визначаються великою кількістю як прямих, так і опосередкованих чинників. Нейроінфекції визначаються високою летальністю, інвалідизацією і розвитком когнітивних порушень [5, 6]. КП від легких до помірних і до деменції можуть спостерігатись при гострих, підгострих енцефалітах бактеріальної, вірусної, грибкової, паразитарної етіології та впливати на якість життя хворого [7, 8, 9, 10].

МЕТА РОБОТИ

Вивчити вираженість КП у хворих з ураженням нервової системи персистуючими збудниками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клініко-неврологічне і нейропсихологічне дослідження.

Обстежено 53 пацієнти із них 42 (72,24%) жінки та 11 (20,75%) чоловіків. Серед них з герпесвірусними ураженнями нервової системи було 32 (60,37%) пацієнтів та кліщовим бореліозом (хронічна форма) – 21 (39,62%). Вік хворих – від 19 до 64 років. Контрольну групу склали 30 чоловік, які в анамнезі не мали герпесвірусних уражень нервової системи та кліщового бореліозу у віці від 20 до 60 років. По залученням в патологічний процес центральної та

периферичної нервової системи клінічні діагнози були такі: арахноенцефаліт, енцефаліт, менингоенцефаліт 22 хворих (41,5%), арахноідит 12 (22,64%), енцефаломієліт 1 (1,88%), розсіяний енцефаломієліт 6 (11,32%), арахноенцефаломієлополінейропатія 3 (5,66%), енцефалополінейропатія 5 (9,43%).

Нейропсихологічне тестування. КП оцінювали за допомогою нейропсихологічного дослідження, яке включало коротку шкалу дослідження психічного стану (Mini Mental State Examination – MMSE). MMSE – є найбільш широко розповсюдженою методикою для скринінгу та оцінки КП та важкої деменції. Дана шкала дає змогу швидко й ефективно оцінити орієнтування в часі, місці, сприйнятті, оцінювати увагу та рахунок, стан короткотривалої та довготривалої пам'яті, мовну функцію, гнозис та праксис. Результати тесту отримують шляхом сумачіи результатів за кожним із пунктів. Максимально в цьому тесті можна набрати 30 балів, що відповідає найбільш високим когнітивним здібностям. Чим менше результат тесту, тим більш виражений когнітивний дефіцит. Результати тесту мають наступні значення: 28–30 балів – немає порушення когнітивних функцій, 26–27 балів – легкі КП, 24–25 балів – помірні КП, 20–23 бали – деменція легкого ступеня вираженості, 11–19 балів – деменція помірного ступеня вираженості, 0–10 балів – важка деменція.

Альтернативна методика оцінки доклінічної стадії когнітивних порушень та різних типів деменцій шляхом визначення когнітивно викликаних потенціалів (ВП) головного мозку – дослідження ендogenous когнітивного ВП Р300. Метод ВП має високу чутливість і дозволяє виявляти ураження на ранніх стадіях хвороби, в тому числі і «клінічно німі» зони ураження. Цей метод також дозволяє оцінити функціональний стан структур нервової системи на різних рівнях. На даний час методика Р300 включена Міжнародною і Американською асоціацією клінічних нейрофізіологів до складу рекомендованих клінічних методів обстеження [11, 12].

Результати та обговорення нейропсихологічного тестування хворих з ураження нервової системи герпесвірусної етіології.

За даними нейропсихологічного дослідження мало місце зниження показників за шкалою MMSE в основній групі, порівнянно з контрольною (табл.1).

Таблиця 1

Оцінка когнітивних функцій у хворих з герпесвірусною інфекцією при поступленні в стаціонар

Показники за нейропсихологічним тестом в балах	Основна група (n = 32)	Контрольна група (n = 30)
Шкала MMSE	26,74 ± 0,56	29,27 ± 0,14

При аналізі когнітивних функцій за шкалою MMSE у хворих на герпесвірусні ураження нервової системи в залежності від статі встановлено, що загальний бал у чоловіків ($27,16 \pm 0,24$) був вищим ніж у жінок ($26,69 \pm 0,32$).

КП виявлені у 22 (68,75%) хворих. При дослідженні когнітивних функцій виявлені легкі КП у 14 (43,75%) хворих, помірні КП – у 4 (12,51%), деменція легкого ступеня вираженості – у 3 (9,37%), деменція помірного ступеня – у 1 (3,12%). У 10 (31,25%) хворих не було виявлено порушення когнітивних функцій.

Аналізуючи когнітивні функції у пацієнтів з герпесвірусними ураженнями нервової системи за шкалою MMSE характерним було зниження

показників пам'яті у 21 (65,62%) пацієнта, уваги і рахунку у 18 (56,25%), мовлення у 6 (18,75%), рідше зустрічались порушення орієнтації в часі, місці і трьохетапної команди – по 4 (12,50%) пацієнти відповідно.

При лікуванні хворих з герпесвірусним ураженням нервової системи поряд з протівірусними препаратами використовували нейропротектори (мембранопротектор – цитіколін), а також для корекції нейромедіаторного дисбалансу – холінальфоцерат та нейромедін.

Результати показників нейропсихологічного тесту після лікування змінилися і свідчили про покращення когнітивних функцій у хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Оцінка когнітивних функцій у хворих з герпесвірусною інфекцією після лікування

Показники за нейропсихологічним тестом в балах	Основна група (n = 32)	Контрольна група (n = 30)
Шкала MMSE	$27,78 \pm 0,42$	$29,27 \pm 0,29$

В залежності від статі у жінок став вищим загальний бал ($27,80 \pm 0,22$), у чоловіків він майже не змінився ($27,66 \pm 0,20$). Після проведеного лікування у 19 (59,37%) хворих не спостерігалось порушення когнітивних функцій, у 10 (31,25%) – були КП легкого ступеня вираженості, у 1 (3,1%) – помірні і у 2 (6,25%) – деменція легкого ступеня вираженості.

Результати та обговорення нейропсихологічного тестування хворих з кліщовим бореліозом (хронічна форма) з ураженням нервової системи.

За даними нейропсихологічного дослідження мало місце зниження показників за шкалою MMSE в основній групі, порівнянно з контрольною (табл. 3).

Таблиця 3

Оцінка когнітивних функцій у хворих з кліщовим бореліозом (хронічна форма) при поступленні в стаціонар

Показники за нейропсихологічним тестом в балах	Основна група (n = 21)	Контрольна група (n = 30)
Шкала MMSE	$27,03 \pm 0,41$	$29,27 \pm 0,54$

За шкалою MMSE у хворих на кліщовий бореліоз в залежності від статі встановлено, що загальний бал у жінок ($27,18 \pm 0,21$) був вищим ніж у чоловіків ($26,41 \pm 0,20$).

Порушення когнітивних функцій виявлено у 11 (52,38%) хворих кліщовим бореліозом. Тест виявив легке зниження когнітивних функцій у 7 (33,33%) хворих, помірний когнітивний дефіцит – у 2 (9,52%), деменцію легкого ступеня – у 2 (9,52%), у 10 (47,21%) були нормальні значення.

У 13 (61,90%) хворих були знижені показники концентрації уваги та рахунку, у 8 (38,01%) – пам'яті, у 7 (33,33%) – показники мовлення, у 2 (9,52%) були знижені показники сприйняття, трьохетапної команди.

Після проведення курсу антибіотикотерапії а також нейропротекторів разом з клінічним покращенням стану хворих зменшилися КП (табл. 4).

Таблиця 4

Оцінка когнітивних функцій у хворих з кліщовим бореліозом (хронічна форма) після лікування

Показники за нейропсихологічним тестом в балах	Основна група (n = 21)	Контрольна група (n = 30)
Шкала MMSE	$28,33 \pm 1,29$	$29,27 \pm 1,21$

Загальний бал змінився як у жінок ($28,56 \pm 0,66$), так і у чоловіків ($27,61 \pm 0,63$). Порушення когнітивних функцій після лікування виявлено у 5 хворих ($23,80 \pm 1,20$).

Хворим з кліщовим бореліозом (хронічна форма) було проведено дослідження когнітивних ВП методом Р300. Наявність статистично достовірних відмінностей між групами визначалась методом Краскела-Уолліса, а попарне порівняння груп здійснювалось відповідно до процедури Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні.

У ході аналізу отриманих результатів виявлено зменшення в порівнянні з контрольною групою тривалості латентного періоду (ЛП) компонентів Р1 (зліва), N1 (зліва), Р1 (справа), N1 (справа). Встановлено, що у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) ЛП комплексу Р1 зліва був в середньому меншим за значення в контрольній групі на 2,89 мс, у той час як значення ЛП комплексу Р1 (справа) було меншим ніж в контрольній групі на 2,93 мс ніж у пацієнтів з кліщовим бореліозом. Тривалість ЛП комплексу N1 (зліва) у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) в середньому була меншою ніж значення отримане в контрольній групі на 3,92 мс; значення ЛП комплексу Р1 (справа) в пацієнтів з кліщовим бореліозом було меншим ніж в контрольній групі в середньому на 3,39 мс.

За такими показниками як ЛП N2 (зліва), ЛПР3 (зліва), ЛП N3 (зліва), амплітуда Р300 (зліва), ЛП N2 (справа), ЛПР3 (справа), ЛП N3 (справа), амплітуда Р300 (справа) у пацієнтів з кліщовим бореліозом виявлено достовірне збільшення в порівнянні з контрольною групою.

Тривалість ЛП комплексу N2 (зліва) у пацієнтів з кліщовим бореліозом в середньому перевищувала значення в контрольній групі на 10,39 мс; значення ЛП комплексу N2 справа пацієнтів з кліщовим бореліозом було більшим, ніж в контрольній групі, в середньому на 10,88 мс.

Тривалість ЛП комплексу Р3 (Р300) зліва у пацієнтів з кліщовим бореліозом в середньому перевищувала значення в контрольній групі на 10,45 мс; значення ЛП комплексу Р3 (Р300) справа у пацієнтів було більшим ніж в контрольній групі в середньому на 8,74 мс.

Тривалість ЛП комплексу N3 (зліва) у пацієнтів з кліщовим бореліозом в середньому перевищувала значення в контрольній групі на 3,02 мс; значення ЛП комплексу N3 справа у пацієнтів було більшим ніж в контрольній групі в середньому на 2,53 мс.

У ході аналізу нейрофізіологічних когнітивних викликаних потенціалів нашу увагу привернули параметри великої позитивної хвилі у діапазоні 300 мс. Цей комплекс обумовлений процесами розпізнавання, запам'ятовування та підрахунку вагомих стимулів у серії інших (невагомих) стимулів. Аналіз виявив достовірне ($p < 0,05$)

збільшення латентного періоду у порівнянні з контролем як справа, так і зліва у пацієнтів з кліщовим бореліозом (Р300 (зліва): (Me = 310,50; LQ = 309,65; UQ = 312,34) мс; Р300 (справа): (Me = 309,45 LQ = 308,45 UQ = 310,45) мс; та у другій групі – Р300 (зліва): (Me = 310,50; LQ = 309,66 UQ = 312,35) мс; Р300 (справа): (Me = 310,35 LQ = 308,98 UQ = 312,40) мс.

У ряді випадків ендогенну хвилю Р300 було неможливо виділити як чіткий диференціальний компонент відповіді. Такі дані виключались із статистичних обрахунків.

У ході проведеного дослідження було встановлено, що більш виражені зміни Р300 частіше спостерігались серед пацієнтів з погіршенням пам'яті. Проте, в більшості випадків зміни показників латентного періоду були незначними і співставленими з показниками контрольної групи, що можна пояснити слідуючим чином. Обумовлені ХЛ патологічні зміни головного мозку вимикають із процесу сприймання та аналізу інформації окремі області та регіони нейронів. Паралельно з цим проходять процеси компенсації та заміщення уражених ділянок мозку. Крім того слід враховувати, що у формуванні когнітивної хвилі беруть участь різні структури та відділи головного мозку, що в сукупності і пояснює відсутність виражених змін у показниках отриманих у основній та контрольній групах.

Визначені у ході дослідження значення амплітудних показників дозволили простежити динаміку зміни активності кори головного мозку на різних етапах патології нервової системи, що виникає на хронічних стадіях ХЛ. Серед пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) було виявлено клінічно достовірне зниження показників амплітуди Р300 порівняно з контрольною групою. Зокрема, показники амплітуди Р300 (зліва) у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) були нижчими відповідних показників групи контролю в середньому на 0,84 мкВ; амплітудне значення Р300 справа у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) було нижчими відповідних показників групи контролю в середньому на 0,80 мкВ. Відзначимо, що підвищення амплітудних характеристик у порівнянні з контрольною групою серед пацієнтів не фіксувалось.

У ході проведеного статистичного аналізу було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між значенням амплітуди Р300 (справа) та амплітудою Р300 (зліва) ($r_s = 0,98 \pm 0,01$; $p < 0,05$), що може свідчити про відсутність асиметричного когнітивного порушення.

Таким чином, збільшення латентного періоду та зниження амплітуди Р300 свідчить про когнітивні порушення, які у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) виражаються в зниженні ефективності механізмів оперативної пам'яті і направленої уваги.

ВИСНОВОК

Порушення когнітивних функцій є одним з найбільш частих симптомів у хворих з ураженням нервової системи персистуючими збудниками. Встановлено зниження когнітивної функції у хворих з ураженням нервової системи персистуючими збудниками порівняно з контрольною групою за даними короткої шкали дослідження психічного стану. Зниження когнітивних функцій за даними короткої шкали дослідження психічного стану у хворих з ураженням нервової системи персистуючими

збудниками спостерігається за показниками пам'яті, концентрації уваги та рахунку, мовлення.

Дослідження коркової активності мозку у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) проводилось методом когнітивних ВП Р300. Виявлено у порівнянні з контрольною групою достовірне ($p < 0,05$) збільшення латентного періоду, яке супроводжувалось зменшенням амплітуди Р300, що підтверджує зниження коркової активності, що в свою чергу дозволяє пояснити високу частоту скарг у пацієнтів з кліщовим бореліозом (хронічна форма) на погіршення пам'яті.

REFERENCES

1. Zaharov VV. Narushenie kognitivnyh funkcij kak mediko-social'naja problema. Doktor. Ru. 2006; 5: 19–24.
2. Zaharov VV, Jahno NN. Kognitivnye rasstrojstva v pozhilom i starcheskom vozraste: metod. posobie dlja vrachej. M; 2005. 71 p.
3. Jahno NN. Kognitivnye rasstrojstva v nevrologicheskoj klinike. Nevrol. zhurnal. 2006; 11., (1): 4–12.
4. Lezak MD. Neuropsychology assessment. X.Y. University Press; 1983. 768p.
5. Damulin IV. Redaktor. Vtorichnye demencii (kognitivnye rasstrojstva pri travmaticheskikh i opuholevyh porazhenijah golovnogogo mozga, pri infekcionnyh i autoimmunnyh zabojevanijah): metod. Rekomendacii. M; 2009. 42 p.
6. Damulin IV. Kognitivnye rasstrojstva. Nekotorye voprosy kliniki, diagnostiki, lechenija. M; 2012: 19 p.
7. Baranova NS, Spirin NN, Nizovceva LA, [et al.]. Kliniko-instrumental'naja harakteristika hronicheskikh form nejroborrelioza. Zhurn. nevrologii psihiatrii im. S.S. Korsakova. – 2012; 9 (2): 40–47.
8. Shmyrev VI, Devjatkin AV, Kalenova IE, [et al.]. Gerpetcheskij meningojencefalit u vzrosloj pacientki. Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik. 2010; 4: 79–82.
9. Murashko NK, Zalesnaja Ju D, Nikolov NA, [et al.]. Osobennosti lechenija nejroinfekcij u pacientov s kognitivnymi narushenijami. Liki Ukraїni. 2014; 3–4: 45–50.
10. Nadezhdina MV, Mitjashina MV, Mihneva AA, [et al.]. Kognitivnye narushenija v strukture klinicheskikh sindromov pozdnego kleshhevogo borrelioza. Nevrologija. 2011; 2 (80): 36–41.
11. Gnezdickij VV. Vyzvannye potencialy mozga v klinicheskoy praktike. Taganrog: TRTU; 1997. 252 p.
12. Karpov SM, Kaziev AH, Gochijaeva MS, [et al.]. Pokazateli kognitivnyh narushenij s ispol'zovanijem vyzvannyh potencialov R300 pri nejrosifilise. Kubanskij nauchnyj medicinskij vesnik. 2010; 7: 82–85.

Стаття надійшла до редакції 03.03.2021

ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД «ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»



**Безперервний професійний розвиток
для лікарів усіх спеціальностей:**

- інтернатура
- спеціалізація
- курси підвищення кваліфікації
- клінічна ординатура
- аспірантура
- стажування

Навчання в Запорізькій медичній академії післядипломної освіти — це удосконалення професійних знань і оволодіння новими медичними технологіями в умовах сприятливого навчального клімату і бездоганної колегіальності компетентних викладачів.

Детальна інформація на сайті академії
www.zmapo.edu.ua



ISSN 2072-9367



9 7 7 2 0 7 2 9 3 6 0 0 6 0 2 >

The image shows a white rectangular box containing an ISSN label and a barcode. The label at the top reads 'ISSN 2072-9367'. Below it is a standard 1D barcode. At the bottom of the box, the ISSN number is printed in a larger font: '9 7 7 2 0 7 2 9 3 6 0 0 6 0 2 >'. The background of the entire page is a solid light blue color.