

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2023. Т. 19, № 2

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА		CONTENT CLINICAL MEDICINE
Семенко Н. М., Франк М.С., Кучин Ю. Л., Белка К. Ю., Спіцин В.Є., Парій В.Б., Лиходій В.В. Дослідження безпеки регіональної анестезії в Україні: чи готові лікарні до токсичності місцевої анестезії (LAST)?	3	Semenko N., Frank M., Kuchyn I., Bielka K., Spitsyn V., Parii V., Lykhodii V. Safety of regional anesthesia in Ukraine survey: are hospitals ready for the local anesthetic systemic toxicity (LAST)?
Горошко В.Р., Кучин Ю.Л. Біль з нейропатичним компонентом у комбатантів після вогнепальних поранень	10	Horoshko V.R., Kuchyn Iu.L. Pain with a neuropathic component in combatants after gunshot wounds
Прияніші Чаухан, Навін Гаур, Гандахар Редді Акула, Сат'янат Редді Кодідала Кореляція між групою крові, віком і статтю та інфекцією Covid-19	14	Priyanshi Chauhan, Naveen Gaur, Gangadhar Reddy Akula, Satyanath Reddy Kodidala Correlation between blood group, age & gender with Covid-19 infection
Фуркулиця Д. Гіпертрофія нижньої рогівки носа: порівняння хірургічних технік шляху оцінки післяопераційних ускладнень	20	Furkulitsa D. Hypertrophy of the lower cornea of the nose: compari- son of surgical techniques by assessment of postopera- tive complications
Колосович І.В., Бистрицька М.А., Ганоль І.В. Математична модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту	29	Kolosovych I.V., Bystrytska M.A., Hanol I.V. Mathematical model for predicting the severity of the course of acute pancreatitis
Стоянов О.М., Храмов Д.М., Вікаренко М.С., Грузевський О.А. Зміни маркерів нейроімунної дезінтеграції у підгострій фазі ішемічного інсульту	41	Stoyanov O.M., Khramtsov D.M., Vikarenko M.S., Gruzevskiy O.A. Changes in markers of neuro-immune disintegration in the sub-acute phase of ischemic stroke
Салдан Й.Р., Панченко Ю.О., Малачкова Н.В. Патогенетично спрямований метод профілактики і лікування вікової макулярної дегенерації	49	Saldan Y.R., Panchenko Y.O., Malachkova N.V. Pathogenetically directed method of prevention and treatment of age-macular degeneration
Левандівська С.Г., Душар М.І., Тищенко О.В., Гулеюк Н.Л., Пацун Є., Макух Г.В. Успадкована дуплікація 15q в трьох неспоріднених українських родинах	58	Levandivska S.H., Dushar M.I., Tyshchenko O.V., Huleyuk N.L., Patskun E.Y., Makukh H.V. Inherited 15q duplication in three not related ukrainian families

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА		THEORETICAL MEDICINE
Слободян Ж.Г., Савицький І.В. Перекисне окиснення ліпідів та система антиоксидантного захисту у щурів за умов ішемічного інсульту на тлі тривожно-депресивних розладів	66	Slobodyan Zh.H., Savytskyi I.V. Lipid peroxidation and antioxidant protection system in rats under conditions of ischemic stroke on the background of anxiety-depressive disorders
ПЕДІАТРІЯ		PEDIATRICS
Марушко Ю.В., Шипелік Т.В., Гищак Т.В., Крамарьов С.О., Крючко Т.О., Пісарев А.О., Кривопустов С.П. Методологія оцінки якості життя дітей з коронавірусною інфекцією та постковідним синдромом	72	Marushko Yu.V., Shipelik T.V., Hyschak T.V., Kramarev S.O., Kryuchko T.O., Pisarev A.O., Kryvopustov S.P. Methodology for assessment of the quality of life of children with corona virus infection and the post-vidal syndrome
ГРОМАДСЬКЕ ЗДОРОВ'Я		PUBLIC HEALTH
Паливода Р.С., Канюра О.А., Копчак А.В. Особливості роботи щелепно-лицевих хірургів Києва та регіону в період дії воєнного стану	81	Palyvoda R., Kaniura O., Kopchak A. The work's features of maxillo-facial surgeons of Kyiv and region during the martial law
Гусак Н.Б., Котуза А.С., Зуб В.О. Аналіз наданих медичних послуг за пакетом програми медичних гарантій «Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих та дітей з онкологічними захворюваннями у амбулаторних та стаціонарних умовах»	89	Husak N.B., Zub V.O., Kotuza A.S. Analysis of provided medical services in the medical guarantees program package «Chemotherapy treatment and maintenance of adults and children with oncological diseases in outpatient and inpatient settings»
Савицький В.І. Ретроспективний аналіз медичних карт пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом	97	Savytskyi V. I. Retrospective analysis of medical charts of patients with antiphospholipid syndrome
Бабенко М.М. Оцінка медичних технологій як інструмент для формування політики в сфері охорони здоров'я	105	Babenko M.M. Health technology assessment as a tool for healthcare policy making
ОГЛЯДИ		REVIEWS
Безкоровайна Л. П., Жегулович З.Є. Окремі аспекти етіології, поширеності та діагностики дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба	111	Bezkorovaina L.P., Zhehulovych Z.Ye. Some aspects of the etiology, prevalence and diagnosis of the temporomandibular joint dysfunction
Василевський В., Глазович В., Лютянська Н., Коваль Р., Плавков О., Чарнюк Д., Сопутняк М. Медико-біологічний та соціально-економічний вплив посттравматичного стресового розладу на населення в умовах бойових дій	122	Vasylevskyi V., Glagovych V., Liutianska ., Koval R., Plavkov O., Charniuk D., Sopotnyak M. Medico-biological and socio-economic impact of post-traumatic stress disorder on the population in the conditions of hostilities
Шевчук М.М., Волос Л.І. Терапевтичний потенціал канабідіолу: найважливіші здобутки на шляху до нової ери	132	Shevchuk M.M., Volos L.I. Therapeutic potential of cannabidiol: the most important achievements on the way to a new era
ПАМ'ЯТНІ ДАТИ		MEMORABLE DATES
Богомолець О.В. ТАЄМНИЦІ РОДИНИ БОГОМОЛЬЦІВ	142	Bogomolets O.V. SECRETS OF THE BOHOMOLET'S FAMILY

SAFETY OF REGIONAL ANESTHESIA IN UKRAINE SURVEY: ARE HOSPITALS READY FOR THE LOCAL ANESTHETIC SYSTEMIC TOXICITY (LAST)?

Nataliia Semenko. <https://orcid.org/0000-0001-8235-386X>

Michael Frank. <https://orcid.org/0009-0007-6693-1202>

Iurii Kuchyn. <https://orcid.org/0000-0003-1185-6835>

Kateryna Bielka. <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

Vitalii Spitsyn. <https://orcid.org/0009-0004-3496-1835>

Vasyl Parii. <https://orcid.org/0000-0002-8374-7657>

Viktor Lykhodii. <https://orcid.org/0000-0002-8125-0225>

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

natashasemenko@gmail.com

Background. A survey was conducted among anesthesiologists in 38 Ukrainian hospitals to evaluate the current incidence and treatment quality of the local anesthetic systemic toxicity (LAST). With the growing preference for regional anesthetic techniques, implementation of measures for timely detection and treatment of LAST is becoming a priority for many surgical hospitals. This study aims to provide primary country-wide epidemiological data to guide further safety improvement in Ukraine.

It should be noted, that the survey was performed before the beginning of the full-scale Russian invasion of Ukraine. The resulting surge in the incidence of limb injury has resulted in an unprecedented scale of application of regional anesthesia, including out-of-hospital cases with very limited monitoring, which will no doubt generate great amount of new data on the subject. We hope that our current analysis may be used as a reference point for the future research on this subject.

Material and methods. A link to the survey was distributed via e-mail to the members of the Association of Anesthesiologists of Ukraine. Data submission was anonymous. Statistical analysis was performed using Microsoft Excel. Descriptive statistics are provided.

Results. Responses were submitted by 186 anesthesiologists from 38 Ukrainian cities. Among them, 65.9% practice in public hospitals, 25.4% - in private hospitals, 8.7% - in university hospitals. Majority of respondents (60.3%) reported performing over 100 regional anesthetic procedures per year. Peripheral nerve blocks were routinely performed in the hospitals of 76.9% of respondents. 42.4% are using peripheral nerve blocks or more times per week, 24.4% perform this amount monthly, 21.7% - yearly, with 11.5% not utilizing peripheral nerve blocks at all.

Ultrasound guidance was commonly used by 64.1% of anesthesiologists, 60.3% reported relying on landmark techniques often and 38.5% are routinely using a neuromuscular electrical stimulator.

LAST cases were previously encountered by 37.2% of respondents. However, only 37% have reported having a LAST protocol in their hospital and 42.3% did not have a lipid emulsion available. Regarding patient education, in 62.8% of cases the patients were specifically warned about the possible complications of regional anesthesia prior to procedures, where it was performed. When the local anesthetic related adverse events did occur, they were recorded in the patient's card in 27.2% of cases; the chief of anesthesiology department was informed in 36.9%, while in 35.9% the event was not reported in any way.

Conclusions. The practice of regional anesthesia is becoming more widespread in Ukraine, but the minimal measures required to provide patient safety during such procedures are still not being employed in many hospitals.

Key words: Patient safety, LAST, peripheral nerve blocks, ultrasound navigation in anesthesia.

Background. New safety measures are being introduced with every novel medical practice, particularly in the field of anesthesiology. Perioperative adverse effects in the United States are the eighth leading cause of death and their monetary costs have been estimated to range from \$54.6 billion to \$79 billion, around 6% of the total annual national healthcare funding [1].

Despite the decline of the Local Anesthetic Systemic Toxicity (LAST) incidence, its risks persist even in high-income countries, including those that have implemented the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anesthesiology. For example, in Finland in the years 2011–2013, LAST occurrence has been estimated to be 0.7 per 10000. The potential for improvement is indicated

by the relative risk of LAST between non-academic and university hospitals – 3.3 (1.0–10.3; $p = 0.04$) [2].

The Association of Anesthesiologists of Ukraine is running several educational projects, aimed at promotion of higher quality and safety in anesthesia, but the acceptance degree of the Helsinki Declaration on Patient Safety in Anesthesiology differs between regions, resulting in a great variety in safety practices related to regional anesthesia.

This survey was conducted before the Russian invasion of Ukraine. The resulting rise in incidence of trauma of the extremities in areas, distant from well-equipped medical facilities has resulted in a sharp increase in the amount of performed peripheral nerve blocks. Regional anesthesia has proven itself as an invaluable tool in mass casualty evacuation scenarios, allowing for transportation of the wounded for further treatment in safer locations without dispatching a dedicated anesthesiologist or risking the potentially lethal side effects of insufficiently supervised opioid drug use. Tertiary care has also benefitted from regional anesthesia methods, allowing for more efficient rehabilitation within the modern framework of multimodal analgesia, modulating the excessive use of systemic analgesics. The resulting benefits come at cost of increased doses of local anesthetics administered per patient, with exposure often lasting multiple days or weeks in settings, where best monitoring standards cannot be upheld. Systemic toxic effects of local anesthetics become more of a prominent concern in such scenarios, augmented by the variety of approaches as highlighted by other military medical services [4].

This study is a part of our effort to examine the safety of the large-scale implementation of regional anesthetic techniques in Ukraine.

MATERIALS AND METHODS

The survey was conducted from October 2021 until February 2022 by anonymously filling out a privately distributed Google form. The survey design was approved by Bogomolets National Medical University ethical committee (protocol #151 from 25 October 2021). All participants

have signed the digital informed consent form while filling out the questionnaire. The survey link was sent to each member of the Association of Anesthesiologists by email (<https://aaukr.org/opytuvannya-shhodo-vypadkiv-toksychnosti-mistsevyh-anestetykiv>)

The questionnaire consisted of 14 items and was created following the guidelines outlined in the literature that describes in detail the methods of conducting similar surveys [5, 6].

The questionnaire was designed to ensure sufficient collection of data from respondents on demographics, awareness of the LAST guidelines, the availability of ultrasound navigation and preparations of fat emulsions in their departments. Extra care was taken to include the information on safety protocol adherence and checklist usage during regional anesthesia, as well the level of communication between the medical personnel within the hospital during LAST incidents.

The structure of the questionnaire gives doctors an opportunity to fill it in a short time. It also provided respondents with an option to give more descriptive and detailed answers to some questions if they wished. Certain questions were restricted to given single- or multiple-choice options, while others had a free reply format. The language of the survey is Ukrainian. Only practicing anesthesiologists, heads of departments, practicing PhD students and professors were invited to take part in the survey.

The results of the survey were imported into Microsoft Excel for continuous analysis. Simple descriptive statistics were used.

RESULTS

Responses were submitted by 186 anesthesiologists from 38 Ukrainian cities. Among them, 65.9% practice in public hospitals, 25.4% – in private hospitals, 8.7% – in university hospitals. Majority of respondents (60.3%) reported performing over 100 regional anesthetic procedures per year. Peripheral nerve blocks were routinely performed in the hospitals of 76.9% of respondents.

42.4% are using peripheral nerve blocks or more times per week, 24.4% perform this amount

monthly, 21.7% – yearly, with 11.5% not utilizing peripheral nerve blocks at all. 15.4% have reported delivering several blocks per day – mostly those practicing in highly specialized orthopedic clinics. Spinal anesthesia was routinely performed by 94.5% of respondents, epidural – by 87.2%.

Ultrasound guidance was commonly used by 64.1% of anesthesiologists, 60.3% reported relying on landmark techniques often and 38.5% are routinely using a neuromuscular electrical stimulator. The low ultrasound use rate on sites where the ultrasound machine was present was commonly attributed by the respondents to its limited availability within the operation room (OR) and the ICU due to administrative factors.

LAST cases were previously encountered by 37.2% of respondents. However, only 37% have reported having a LAST checklist in their hospital. 39% have reported that their institutions' management is making active efforts to implement checklists in routine practice, while 20.7% described their administration as critical towards the LAST protocols.

Only in 57.7% the respondent had the lipid emulsion readily available. We consider this a critical risk to patient's safety and a basic requirement to safe administration of regional anesthesia.

Regarding patient education, in 62.8% of cases the patients were specifically warned about the possible complications of regional anesthesia prior to procedures, where it was performed. When the local anesthetic related adverse events did occur, they were recorded in the patient's card in 27.2% of cases; the chief of anesthesiology department was informed in 36.9%, while in 35.9% the event was not reported in any way. Communication seems to be a great problem within the Ukrainian healthcare system, including staff and administration, doctors and patients and doctors in a team.

The sample was drawn from the members of the Association of Anesthesiologists of Ukraine, members of which may be on average more involved in implementation of modern practices in anesthesiology and do not accurately represent the situation in Ukraine.

The nature of the study, particularly the chosen method of data collection permits the distortion

of information on multiple levels. Future observational studies may provide more reliable results.

True incidence of LAST may be obfuscated by different diagnostic approaches and inflated or diminished by the adverse events presenting a similar clinical picture.

The difficulties with patient safety during regional anesthesia are a problem in both Ukraine and EU countries. The introduction of ultrasound into clinical practice has brought the solutions closer [7]. The first paper in this field was published in 1978: a Doppler ultrasound blood flow detector was used to facilitate a supraclavicular brachial plexus block [8]. The first direct use of ultrasound for a regional block was reported in 1994, again for supraclavicular brachial plexus block [9]. Recent studies have demonstrated the cost-effectiveness of ultrasound-guided regional anesthesia in daily clinical practice [10], but it's still not widely available in the operation rooms of some hospitals in Ukraine and in European countries, which was demonstrated in our previous investigation of patient safety during anesthesia in Ukraine [3].

Another serious problem is the implementation of LAST checklists in routine anesthesia practice. It is common practice for employees to view such documents as bureaucracy. Even in the case of the WHO Surgical Checklist low adherence is being justified by hierarchy, delays, increased workload, lower applicability in emergency situations, raised anxiety in awake patients, etc. [11].

Other authors also analyzed using of patient safety approaches in EU countries. It was reported that the most common barrier to checklist implementation was active resistance or passive noncompliance from individuals, most frequently from senior surgeons and/or anesthesiologists [12].

But this practice causes a lot of problems and doesn't have any advantages. For example, in a study conducted in UK clearly showed that Safe Surgical Checklists do not have any significant impact on theater start time [13].

And third, the most serious and critical problem in Ukrainian regional anesthesia is communication in hospitals and reporting about critical incidents. We are silent about possible complications and mistakes.

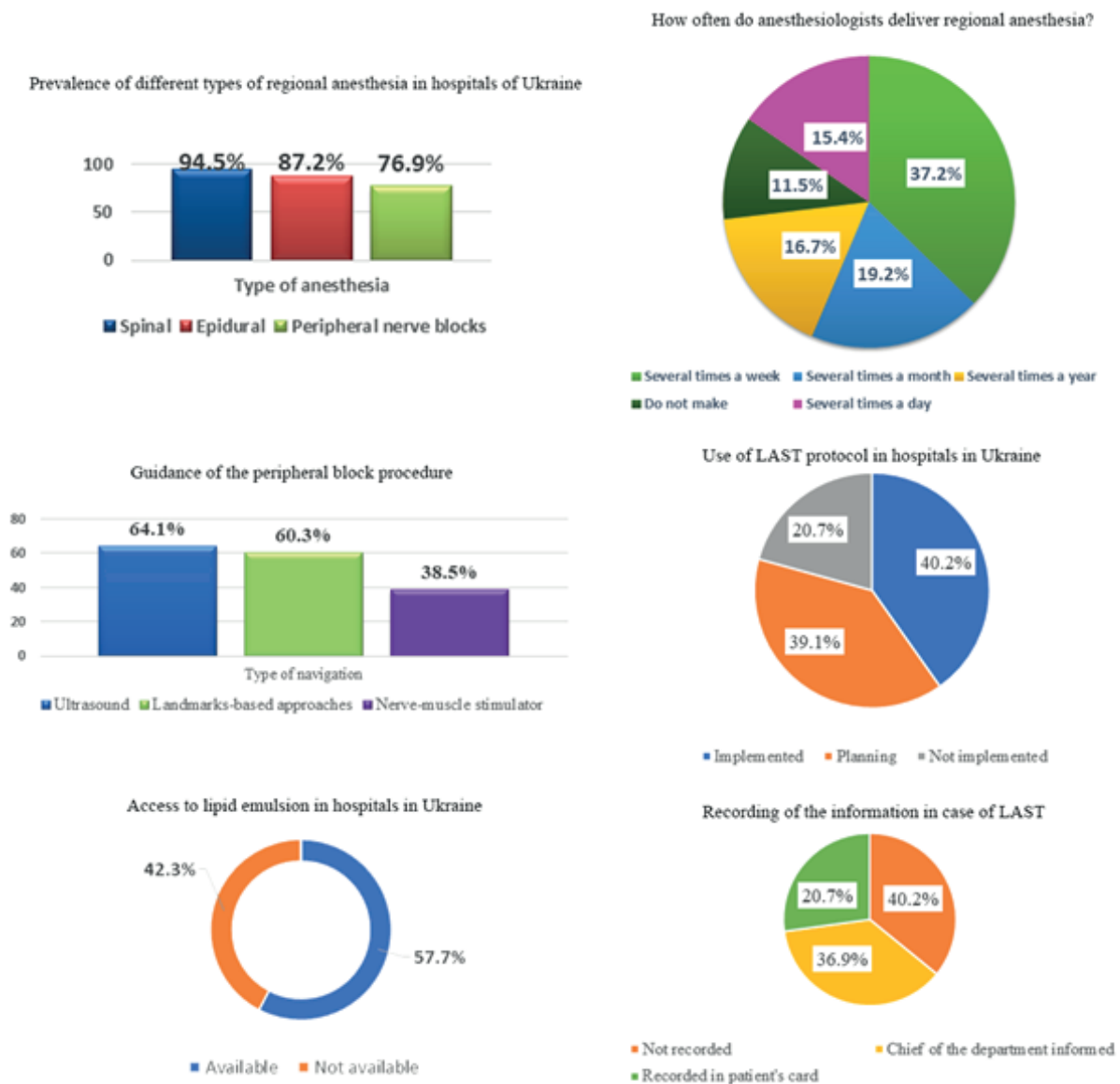


Fig. 1. Obtained results

If you are a patient, you are a hundred times more likely to die from a critical incident or error in a hospital than you are in a transport accident, for example [14]. That's why reporting if LAST or another critical mistake occurs should be immediate.

It's still common practice in Ukrainian healthcare system to hide mistakes and accidents in the OR. This may be due to fear of punishment. However, there is human factor. Everyone makes mistakes. It is part of human nature. The aerospace industry has adopted a fundamentally different approach. No one is criticized for reporting a

problem – indeed, failure to report a problem is treated very seriously, and staff has a degree of immunity from any disciplinary action if issues are reported promptly. As a result, flying in a commercial airliner is the safest way of traveling, far safer than traveling by car [15]. We suppose this approach is the most justified in medicine.

There are many ways to improve the safety of regional anesthesia. It's a good practice to implement within an institution a 'block room' where regional anesthesia nerve blocks could be provided by expert anesthetists in regular scheduled sessions [16]. Block room models have

been in use for the past decade in North America, but are only a recent introduction in the EU. A few studies have demonstrated, that instituting a block room has improved the efficiency of the theater complex, and improved the service delivered to the patients. It could likely become the best practice for Ukrainian hospitals as well.

CONCLUSIONS

A lot of problems with the safety of regional anesthesia in Ukraine. Spreading of checklists, ultrasound navigation and lipid emulsion is strongly dependent on the region of Ukraine and on the management of the hospital. But our doctors and scientists make a lot of efforts to improve routine safe practice. We can see how our hospitals become better and we hope to do this in five-ten years. This is the main theme of our future work.

Acknowledgments

No acknowledgments to declare.

Authors' contributions

IK carried out the statistical analysis. NS designed the study, carried out the acquisition and interpretation of data. KB, VP, VL critically revised the manuscript. VS and MF were involved in drafting and revising the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The article was written within the framework of the applied research work «Optimization of the algorithm for performing regional analgesia techniques in patients with trauma in order to reduce the risks of systemic toxicity of local anesthetics and damage to nerve plexuses.» State registration number 0123U101090.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the Ethical Committee of Bogomolets National Medical University. All participants gave their written, informed consent to participate in the study. all methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations. All participants were above 18 years old.

Consent for publication

Not Applicable.

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. Horton JB, Reece EM, Broughton G 2nd, Janis JE, Thornton JF, Rohrich RJ. Patient safety in the office-based setting. *Plast Reconstr Surg*. 2006. DOI: 10.1097/01.prs.0000204796.65812.68.
2. Heinonen JA, Litonius, E., Pitkänen, M., & Rosenberg, P. H. (2015). Incidence of severe local anesthetic toxicity and adoption of lipid rescue in Finnish anaesthesia departments in 2011–2013. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. DOI: 10.1111/aas.12545
3. Bielka, K., Kuchyn, I., Semenko, N. et al. Patient safety during anesthesia in Ukraine: national audit results. *BMC Anesthesiol* 2022. DOI:10.1186/s12871-022-01704-7
4. Jaffe, E., Patzkowski, M. S., Hodgson, J. A., Foerschler, D. L., Gonzalez, S. C., Giordano, N. A., Scott-Richardson, M. P., & Highland, K. B. (2020). Practice Variation in Regional Anesthesia Utilization by Current and Former U.S. Military Anesthesiology Residents. *Military medicine*, usaa269. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa269>
5. McColl E, Jacoby A, Thomas L, et al. Design and use of questionnaires: a review of best practice applicable to surveys of health service staff and patients. *Health Technol Assess*. 2001. DOI: 10.3310/hta5310

6. Kelley K, Clark B, Brown V, et al. Good practice in the conduct and reporting of survey research. *Int J Qual Healthcare*. 2003. DOI: 10.1093/intqhc/mzg031
7. P. Marhofer, W. Harrop-Griffiths, S. C. Kettner, L. Kirchmair, Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: Part 1, *BJA: British Journal of Anaesthesia*, Volume 104, Issue 5, May 2010. DOI: 10.1093/bja/aeq069
8. La Grange, P. D. P., Foster, P. A., & Pretorius, L. K. Application of the Doppler ultrasound bloodflow detector in supraclavicular brachial plexus block. *British journal of anaesthesia*. 1978. DOI: 10.1093/bja/50.9.965
9. Kapral, S., Krafft, P., Eibenberger, K., Fitzgerald, R., Gosch, M., & Weinstabl, C. Ultrasound-guided supraclavicular approach for regional anesthesia of the brachial plexus. *Anesthesia and analgesi*. 1994. DOI: 10.1213/00000539-199403000-00016
10. Gonano, C., Kettner, S. C., Ernstbrunner, M., Schebesta, K., Chiari, A., & Marhofer, P. Comparison of economical aspects of interscalene brachial plexus blockade and general anaesthesia for arthroscopic shoulder surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2009. DOI: 10.1093/bja/aep173
11. Jain, D., Sharma, R., & Reddy, S. WHO safe surgery checklist: Barriers to universal acceptance. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. 2018. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_307_16
12. Bergs J, Hellings J, Cleemput I, Zurel O, De Troyer V, Van Hiel M, Demeere JL, Claeys D, Vandijck D. Systematic review and meta-analysis of the effect of the World Health Organization surgical safety checklist on postoperative complications. *Br J Surg*. 2014. DOI: 10.1002/bjs.9381
13. Vats A, Marbaniang M, Gupta P. Does the safe surgery check list delay the start of the theatres? *Eur J Anaesthesiol*. 2011. https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Citation/2011/06001/Does_the_safe_surgery_check_list_delay_the_start.35.aspx
14. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/Risk/accidents.html>
15. Fetherston T. The importance of critical incident reporting - and how to do it. 2015. *Community eye health*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4675258/>
16. Chazapis M, Kaur N, Kamming D. Improving the Peri-operative care of Patients by instituting a 'Block Room' for Regional Anaesthesia. *BMJ Qual Improv Rep*. 2014;3(1):u204061.w1769. Published 2014 May. DOI: 10.1136/bmjquality.u204061.w1769

ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ РЕГІОНАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ В УКРАЇНІ: ЧИ ГОТОВІ ЛІКАРНІ ДО ТОКСИЧНОСТІ МІСЦЕВОЇ АНЕСТЕЗІЇ (LAST)?

¹ Семенко Н. М., ¹ Франк М.С., ¹ Кучин Ю. Л., ¹ Белка К. Ю., ¹ Сніцин В.Є., ² Парій В.Б., ² Лиходій В.В.

¹ Кафедра післядипломної хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії

² Відділення травматології та ортопедії

Національний медичний університет імені Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Було проведено опитування серед анестезіологів 38 лікарень України з метою оцінки поточної інцидентності та якості лікування системної токсичності місцевих анестетиків (LAST). Зі зростанням переваги регіональних методів анестезії впровадження заходів щодо своєчасного виявлення та лікування LAST стає пріоритетом для багатьох хірургічних стаціонарів. Це дослідження має на меті надати первинні епідеміологічні дані по всій країні для подальшого підвищення безпеки в Україні.

Опитування проводилося до початку повномасштабного російського вторгнення в Україну. Сплеск частоти травм кінцівок призвів до безпрецедентного масштабу застосування регіонарної анестезії, включаючи позалікарняні випадки з дуже обмеженим моніторингом, що, безсумнівно, створить велику кількість нових даних. Ми сподіваємося, що наш поточний аналіз може бути використаний як орієнтир для майбутніх досліджень.

Матеріали і методи. Посилання на опитування було розіслано електронною поштою членам Асоціації анестезіологів України. Подання даних було анонімним. Статистичний аналіз проводили за допомогою Microsoft Excel методом описової статистики.

Результати. Відповіді надіслали 186 анестезіологів із 38 міст України. Серед них 65,9% практикують у державних лікарнях, 25,4% – у приватних лікарнях, 8,7% – в університетських лікарнях. Більшість респондентів (60,3%) повідомили про виконання понад 100 регіональних анестезіологічних процедур на рік. Блокади периферичних нервів регулярно проводили в лікарнях 76,9% респондентів. 42,4% використовують блокади периферичних нервів або більше разів на тиждень, 24,4% роблять цю кількість щомісяця, 21,7% – щорічно, 11,5% взагалі не використовують блокади периферичних нервів.

64,1% анестезіологів зазвичай використовували ультразвуковий контроль, 60,3% повідомили, що часто покладаються на орієнтири, а 38,5% регулярно використовують нервово-м'язовий електростимулятор.

З випадками LAST раніше стикалися 37,2% респондентів. Однак лише 37% повідомили, що у їхній лікарні застосовували LAST протокол, а 42,3% не мали ліпідної емульсії. Щодо навчання пацієнтів, то в 62,8% випадків пацієнти були спеціально попереджені про можливі ускладнення регіонарної анестезії перед процедурами, де вона проводилася. Коли побічні явища, пов'язані з місцевою анестезією, все-таки виникали, вони реєструвалися в картці пацієнта у 27,2% випадків; завідувач відділенням анестезіології був поінформований у 36,9%, а у 35,9% жодним чином не повідомлено про подію.

Висновки. Практика регіонарної анестезії набуває все більшого поширення в Україні, але мінімальні заходи, необхідні для забезпечення безпеки пацієнта під час таких процедур, у багатьох лікарнях досі не застосовуються.

Ключові слова: безпека пацієнта, LAST, блокади периферичних нервів, ультразвукова навігація.

БІЛЬ З НЕЙРОПАТИЧНИМ КОМПОНЕНТОМ У КОМБАТАНТІВ ПІСЛЯ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ

¹ **Горошко В.Р.** <https://orcid.org/0000-0002-6305-7317>

² **Кучин Ю.Л.** <https://orcid.org/0000-0002-9667-1911>

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

¹ Національний військово-медичний клінічний центр "Головний військовий клінічний госпіталь", Київ, Україна

dr.horoshko@ukr.net

Актуальність. У комбатантів з вогнепальними пораненнями частота хронізації болю спостерігається у 63,4-78,5% випадків. Причиною такої високої частоти хронізації може бути нейропатичний компонент. Проте, ця гіпотеза залишається не дослідженою.

Ціль: Дослідити частоту нейропатичного компоненту болю у комбатантів після вогнепальних поранень.

Матеріали та методи. Ми проаналізували лікування 769 комбатантів після вогнепальних поранень. Нейропатичного компоненту болю виявляли за допомогою Douleur Neuropathique 4 questions. При статистичному аналізі використовували критерій Шапіро-Уїлка, Фрідмана, хі-квадрат, поправку Бонферроні.

Результати. Отримані дані вказують на те, що у всіх комбатантів з хронічним болем після вогнепальних поранень наявний нейропатичний компонент болю (DN4 – від 4 до 5 балів). При чому результати між групами не відрізняли і через 1 місяць – $p=0.918$, і через 3 місяці – 0.713 , 6 місяців – $p=0.824$ та 12 місяців – $p=0.911$.

Висновки. Комбатанти, які отримали вогнепальні пораненнями мають високий ризик хронізації болю. Виявлено, що нейропатичний компонент болю присутній у всіх пацієнтів даної категорії, тому він може бути одним із ключових компонентів такої високої частоти хронізації болю, що потребує подальших досліджень.

Ключові слова: нейропатичний компонент болю, вогнепальні поранення, хронічний біль.

Актуальність. За останні кілька десятиліть кількість випадків поранень на полі бою зростає [2, 7]. Нейропатичний біль, спричинений ураженням або захворюванням соматосенсорної нервової системи, є поширеним хронічним больовим станом, який значно впливає на якість життя [3]. Він є важливою проблемою охорони здоров'я, і, незважаючи на нещодавній прогрес у розумінні, діагностиці, патофізіологічних механізмах і лікуванні нейропатичного болю, багато пацієнтів залишаються рефрактерними до фармакотерапії [4]. Нейропатичний біль відноситься до болю, що виникає внаслідок патології нервової системи [5]. Пошкодження периферичних нервів спричиняють як структурні, так і функціональні зміни мозку, які пов'язані зі значними сенсомоторними порушеннями та болем. Розглядаючи нейропластичність, спричинену пошкодженням периферичних нервів, і пояснюючи, як мозок змінюється після цього, під час відновлення та реабілітації деякі автори описують конкретні

зміни мозку, які відбуваються під час відновлення, як травматичних (наприклад, перетин), так і нетравматичних (наприклад, компресія) ушкоджень нерва, а також пояснюють, як ці зміни сприяють поширеним симптомам, включаючи гіпестезію, гіпералгезію, чутливість до холоду та нейропатичний біль. Крім того, описують, як дезадаптивна нейропластичність, а також психологічні та особистісні характеристики впливають на результат лікування. Глибше розуміння впливу мозку на симптоми при одужанні пацієнтів із пошкодженням периферичних нервів може допомогти скерувати стратегії реабілітації та розробити нові методи протидії цим дезадаптивним змінам мозку та, зрештою, покращити результати [6].

Залишається не вивченим наявність нейропатичного компоненту болю у комбатантів з хронічним болем після вогнепальних поранень, тому дані нашого дослідження будуть відігравати важливу роль для лікування таких пацієнтів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження ретроспективне. Усі комбатанти брали участь в Операції Об'єднаних Сил та отримали вогнепальні поранення під час бойових дій виконуючи бойові завдання. Виконувалось дослідження на базі Національного військово-медичного клінічного центру "Толовний військовий клінічний госпіталь". Проаналізовано дані за період з 2014 року по 2021 рік на всіх рівнях лікування у Збройних Силах України за 1 рік. Для виявлення нейропатичного компоненту болю ми використали опитувальник Douleur Neuropathique 4 questions (DN4). Наше дослідження виконане згідно протоколу біотичної експертизи №158 від 23 травня 2022 року комісії при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця. Дані проаналізовано за допомогою пакету EZR v.1.35. Використано для перевірки розподілу кількісних показників – критерій Шапіро-Уїлка, порівняння показників – за критерієм Манна-Уїтні, аналіз динаміки показників – критерій Фрідмана для пов'язаних вибірок, а постеріорне порівняння проводилося з використанням поправки Бонферроні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження побудоване на результатах лікування 769 комбатантів після вогнепальних поранень, які вони отримали виконуючи бойові завдання під час бойових дій. Враховуючи той факт [1], що кількість локалізацій поранених анатомічних ділянок тіла має вплив на хронізацію болю наших пацієнтів ми розділили на 2 групи: до групи 1 віднесли пацієнтів із кількістю локалізацій поранених анатомічних ділянок тіла в 1 чи 2 анатомічні ділянки тіла (було 630 пацієнтів), а до групи 2 – пацієнти із кількістю локалізацій поранених анатомічних ділянок тіла більше 2 анатомічних ділянок тіла (було 139 пацієнтів).

Загальна характеристика груп. Середній вік комбатантів склав 31–33 роки, вага 78–80 кг, зріст 176–182 см, кількість виконаних хірургічних операцій – 4–7, тривалість анестезії –

110–154 хв, тривалість хірургічних операцій – 95–140 хв. При проведенні аналізу, в групах, не було виявлено статистично значимої відмінності між віком комбатантів ($p=0.695$ за критерієм Манна-Уїтні). Тому наші групи співставимі за віком, а також за зростом – $p=0.799$, вагою комбатантів – $p=0.855$, кількістю виконаних операцій – $p=0.423$, середньою тривалістю анестезій – $p=0.731$ та середньою тривалістю операцій – $p=0.637$. Порівняння проводилося за критерієм Манна-Уїтні. Усі пацієнти були з пораненнями під час бойових дій 769 (100%). Серед досліджуваних комбатантів Групи 1 (630 комбатантів): 205 (32,5%) отримали загальну анестезію під час хірургічних операцій, 212 (33,7%) – регіонарну анестезію, 213 (33,8%) – регіонарну анестезію з седацією; в Групі 2 (139 комбатантів): 43 (30,9%) – отримали загальну анестезію, 45 (32,4%) – регіонарну анестезію, 51 (36,7%) – регіонарну анестезію з седацією. Аналізуючи дані не було виявлено статистично значимої відмінності в групах між комбатантами за оцінкою стану пацієнтів відповідно до класифікації ASA – $p=0.411$. Тому групи співставимі за анестезіологічним ризиком за ASA, а також за статтю – $p=0.772$ та видами анестезій – $p=0.810$. Тут, порівняння проводилося за критерієм хі-квадрат з урахуванням поправки на неперервність.

Результати діагностики нейропатичного компоненту болю у комбатантів після вогнепальних поранень представлено на рисунку 1, відображені середні значення показника DN4 та його 95% ВІ у групах 1 та 2 на рівнях лікування.

Прорівнюючи групи ми використовували критерій Манна-Уїтні. За результатами зрозумілим є те, що у всіх комбатантів після вогнепальних поранень присутній нейропатичний компонент болю. При поглибленому аналізі даних з'ясувалось, що у таких пацієнтів біль стає хронічним. Це є свідченням того, що ймовірність отримати негативний результат лікування болю у комбатантів після вогнепальних поранень пов'язана із наявністю нейропатичного компоненту болю.

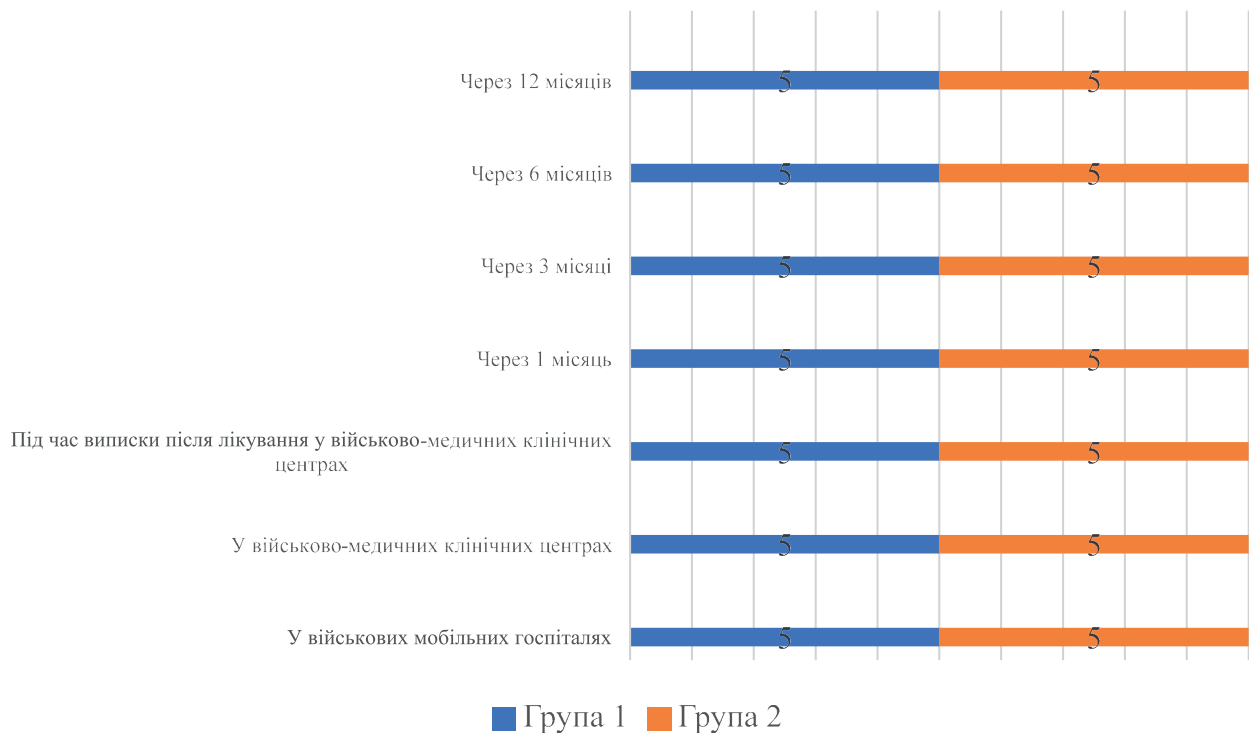


Рис. 1. Середні показники опитувальника DN4 та його 95% ВІ у комбатантів групи 1 та групи 2:

1 – під час лікування у військових мобільних госпіталях, 2 – під час лікування у військово-медичних клінічних центрах, 3 – під час виписки з військово-медичних клінічних центрів, 4 – через 1 місяць після поранення, 5 – через 3 місяці після поранення, 6 – через 6 місяців після поранення, 7 – через 12 місяців після поранення

ВИСНОВКИ

Аналіз результатів лікування болю у 769 комбатантів після вогнепальних поранень в умовах бойових дій під час виконання бойових завдань показав, що високий ризик хронізації болю пов'язаний з нейропатичним компонентом болю – це є безумовним складовим компонентом в процесі хроніфікації болю.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Kuchyn I., Horoshko V. Chronic pain in patients with gunshot wounds. BMC Anesthesiol. 2023. DOI: 10.1186/s12871-023-02005-3.
2. Shakargy JD, Gendler S, Talmy T, Shushan G, Radomislensky I, Tsur AM, Almog O, Avital G, Benov A, Gelikas S. Blast Injury Patterns Among Israel Defense Forces Fatalities. Mil Med. 2022. DOI: 10.1093/milmed/usac280.
3. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. Physiol Rev. 2021 Jan. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019.
4. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. Curr Pain Headache Rep. 2017. DOI: 10.1007/s11916-017-0629-5. PMID: 28432601.
5. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. Neuron. 2006 Oct. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.09.021
6. Osborne NR, Anastakis DJ, Davis KD. Peripheral nerve injuries, pain, and neuroplasticity. J Hand Ther. 2018 Apr-Jun. DOI: 10.1016/j.jht.2018.01.011.
7. Kocot-Kępska M, Zajączkowska R, Mika J, Wordliczek J, Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A. Peripheral Mechanisms of Neuropathic Pain-the Role of Neuronal and Non-Neuronal Interactions and Their Implications for Topical Treatment of Neuropathic Pain. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan. DOI: 10.3390/ph14020077.

PAIN WITH A NEUROPATHIC COMPONENT IN COMBATANTS AFTER GUNSHOT WOUNDS

¹Horoshko V.R., ²Kuchyn Iu.L.

²O. Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

¹National military medical clinical center «Main military clinical hospital», Kyiv, Ukraine

dr.horoshko@ukr.net

Background. In combatants with gunshot wounds, the frequency of pain chronicization is observed in 63.4-78.5% of cases. The reason for this high frequency of chronicization may be a neuropathic component. However, this hypothesis remains unexplored.

Aim: To study the frequency of neuropathic pain in combatants after gunshot wounds.

Materials and methods. We analyzed the treatment of 769 combatants after gunshot wounds. The neuropathic component of pain was identified using the Douleur Neuropathique 4 questions. The statistical analysis was performed using the Shapiro-Wilk, Friedman, chi-square, and Bonferroni correction.

Results. The obtained data indicate that all combatants with chronic pain after gunshot wounds have a neuropathic component of pain (DN4 - from 4 to 5 points). Moreover, the results between the groups did not differ after 1 month - $p=0.918$, and after 3 months - 0.713 , 6 months - $p=0.824$ and 12 months - $p=0.911$.

Conclusion. Combatants who sustained gunshot wounds have a high risk of chronic pain. It was found that the neuropathic component of pain is present in all patients in this category, so it may be one of the key components of such a high frequency of pain chronicity, which requires further research.

Key words: neuropathic component of pain, gunshot wounds, chronic pain.

CORRELATION BETWEEN BLOOD GROUP, AGE & GENDER WITH COVID-19 INFECTION

¹Priyanshi Chauhan, ¹Naveen Gaur, ²Gangadhar Reddy Akula, ³Satyanath Reddy Kodidala

¹ Medical college and hospital, Pilkhuwa, Hapur, Uttar Pradesh, India.

² Santhiram Medical College, Nandyal. Andhra Pradesh, India

³ JJM Medical College. Davangere. Karnataka, India

ksatyanath1989@gmail.com

Background. Covid-19, conjointly referred to as severe acute metabolism syndrome appeared in December 2019 by a new Corona virus. The virus originated from Wuhan, the capital of China's Hubei Province and unfold everywhere the globe and have become a worldwide pandemic due to lack of cure.

Aim: To study the association of ABO Blood Group, Rh, Age and gender with and COVID-19 infection.

Material and methods. This retrospective study was conducted after the approval college research committee of Teerthanker Mahaveer medical college and research center. The study period of this study is from 12 March 2021 to 12 March 2022. The current research included 3000 Covid-19 patients confirmed by RTPCR test and admitted in the Teerthanker Mahaveer University Hospital, Moradabad. Covid -19 positive patient's age, gender, ABO blood group, Rh factor and personal data was collected from the medical record department.

Results. The most common blood group affected was B+ (1,119, 37.3%) followed by O+ (729, 24.3%), A+ (653, 21.8%), AB+ (330, 11.0%), B- (77, 2.6%), O- (36, 1.2%), A- (36, 1.2%) and AB- (20, 0.7%). Among study population, 69 (2.3%) belonged to 1-10 years, 157 (5.2%) belonged to 11-20 years, 727 (24.2%) belonged to 21-30 years, 479 (16.0%) belonged to 31-40 years, 455 (15.2%) belonged to 41-50 years, 584 (19.5%) belonged to 51-60 years, 377 (12.6%) belonged to 61-70 years, 114 (3.8%) belonged to 71-80 years and 38 (1.3%) belonged to above 80 years. The study population consisted of 1,811 (60.4%) males and 1,189 (39.6%) females.

Conclusions. The findings of this study are In our study we found that age group that was most vulnerable was 21-30 years. We also observed that Males were affected more as compared to females and the blood group that was affected most was B positive and least numbers of patients affected are of AB negative blood group.

Key words: ABO blood group, coronavirus disease, Rh factor.

Background. The number of cases increased as a result of human-to-human transmission, overseas travelers and direct contact with infected people made up the majority of cases [1]. 4,800,875 people have died so far from the corona virus as of 01, October 2021 in 206 nations, regions or territories [4]. According to the World health Organization the virus primarily spreads between people through close contact. This COVID-19 virus is a metastatic type that can be transferred from on infected person to a healthy one through droplet infection. This virus can be spread by inhaling or just chatting [2, 3].

This virus has different type of affects on different people:

Usual indication:- High temperature, dizziness, breathlessness, cough, fatigue and

anosmia. Less ordinary indication:- Coughing, migraine, joint pain, nausea, dermatitis on skin, browning of fingers or toes, reddish or angry eyes. Consequential indication:- Breathing difficulties or dyspnea or chest pain are all possible symptoms. People who are already normal and have mild indication should manage their problems at private. It means the average of 5-6 days for symptoms usually appear once a person has been exposed to the virus. It may, however, need 14 days [4]. As a precautionary measure against the Corona virus, India's government imposed a 21-day nationwide lockdown on March 24, 2020. As the first lockdown's expiration date approached, state governments and other advisory groups requested that the lockdown be extended because it had slowed the Pandemic's development rate.

Preventive measures including social distancing, quarantine and isolation procedures had been implemented. When adequate pharmacological drugs failed to treat, these preventive strategies were found to be successful [5, 6].

Scientists worked to understand several corona virus variants circulating in India.

The World Health Organization has observed four variations of concern: B.1.17, B.1.351 P2, and B.1.617. Alpha, Beta, Gamma and Delta will be their public labels. SARS-CoV-2 has a sub-lineage that was discovered in India and is now known as «Kappa» [7].

The state has been ravaged by a second wave of COVID-19. On 9/5/2021, our country had approximately 4lakh communicable diseases. Several recent investigations have connected genetic differences in angiotensin-converting 1 enzyme and glutathione S-transferase T1 to corona virus contamination or fatality [8].

The variable production of ACE-2 in the airway is one of many molecular level theories postulated for the differing occurrence of the disease or sensitivity to serious disease. The ABO carbohydrate moieties of Landsteiner were transmitted biologically but prior study has revealed the link among ABO blood type, cardiac disease and cancer but also classification or vulnerability toward certain viruses like the severe acute respiratory syndrome corona virus [9].

Previous research has found that a person's ABO blood group affect their genetic vulnerability to viral infections like influenza, Ebola or severe acute syndromes of respiratory system affected by corona virus 2 [10, 11].

The ABO blood group system given by K.Landsteiner in 1901, many scientists since then have given various possibilities and linkage of the blood group to diseases and viruses [12].

On a large percentage of individuals both types of allergens (A and B) were found on the surface of red blood corpuscles. These antigens are responsible for the majority of blood transfusion reactions. Due to the manner in which agglutinogens are transferred from one generation to another, people may neither have any of these agglutinogens or they may have one or both on these cells [12].

When transfusion of blood takes place from one individual to another, the presence and lack of these 2 agglutinogens is typically used to classify donors and recipients into four primary ABO grouping systems [12].

The ABO blood grouping system has been connected to a variety of human ailments, particularly cardiac, oncological, infectious or non-infectious issues, according to numerous researches [13, 14].

Corona virus disease and ABO blood group have been linked in a few studies. The A, B and AB blood types are all risk factors for transmission; however the O blood group is linked to a decrease incidence in the majority of populations analyzed [9, 15]. When compared to ABO, Rh (D) phenotypes are linked to a small number of illnesses. Rh has a role in type compatibility and immunological response, just like ABO [16].

The study's goal was to determine whether there was an association between ABO and Rh blood group phenotypes with COVID-19 infection.

MATERIALS AND METHODS

Study design: Retrospective study

Study period: 12 March 2021- 12 March 2022

Inclusion Criteria: Patients admitted with COVID-19 infection confirmed by RT-PCR test [16].

Exclusion Criteria: Any history of smoking.

The current research included 3000 patients with Covid-19 who were admitted to the Teerthanker Mahaveer University Hospital in Moradabad and were confirmed by RTPCR test. Covid -19 positive patient's age, gender, ABO blood group, Rh factor and personal data were acquired from the medical record department after clearance by the College Research Committee and the medical superintendant of TMU Hospital. After that the data was analyzed.

STATISTICAL ANALYSIS

SPSS and MedCalc Software were used for the data analysis.

RESULTS

Table 1
Distribution of the patients on the basis of blood group and Rh (n=3,000)

Blood Group/Rh factor	Frequency	Percent
A-	36	1.2%
A+	653	21.8%
AB-	20	0.7%
AB+	330	11.0%
B-	77	2.6%
B+	1,119	37.3%
O-	36	1.2%
O+	729	24.3%

The most common blood group affected was B+ (1,119, 37.3%) followed by O+ (729, 24.3%), A+ (653, 21.8%), AB+ (330, 11.0%), B- (77, 2.6%), O- (36, 1.2%), A- (36, 1.2%) and AB- (20, 0.7%).

Table 2
Distribution of the patients on the basis of age (n=3,000)

Age groups	Frequency	Percent
1-10 years	69	2.3%
11-20 years	157	5.2%
21-30 years	727	24.2%
31-40 years	479	16.0%
41-50 years	455	15.2%
51-60 years	584	19.5%
61-70 years	377	12.6%
71-80 years	114	3.8%
Above 80 years	38	1.3%

Among study population, 69 (2.3%) belonged to 1-10 years, 157 (5.2%) belonged to 11-20 years, 727 (24.2%) belonged to 21-30 years, 479 (16.0%) belonged to 31-40 years, 455 (15.2%) belonged to 41-50 years, 584 (19.5%) belonged to 51-60 years, 377 (12.6%) belonged to 61-70 years, 114 (3.8%) belonged to 71-80 years and 38 (1.3%) belonged to above 80 years.

Table 3
Distribution of the patients on the basis of gender (n=3,000)

Gender	Frequency	Percent
Male	1,811	60.4%
Female	1,189	39.6%
Total	3,000	100.0%

The study population consisted of 1,811 (60.4%) males and 1,189 (39.6%) females.

DISCUSSION

According to Singh HP et al in 2020 it was observed that elderly people of the Indian population are more susceptible for severe acute respiratory corona virus 2 transmissions [17].

COVID-19 infection is more common in people aged 21 to 30 years old, according to our findings.

Dr. Sanjay Rai, «See how the population's age groups are distributed. They explain why the proportion of Covid-19 infection data in young people is higher. In India, the proportion of young people is higher than that of the elderly» [18].

On comparison, Garg I et al suggested that individuals had a greater disease incidence than females [19].

In our present study we found that males are more susceptible for COVID-19 infection as compare to females.

Several findings suggest that men have greater concentration of Angiotensin-converting enzyme 2, a macromolecule that virions bind in order to enter and affected human cells. Angiotensin-converting enzyme 2 is identified not only from the lungs as well as in the tissues filling blood vessels, kidney and heart but also in the testes that further clarify how men are far more prone to serious disease than women. That explanation could clarify why males have a greater ratio of COVID-19 instances [19, 20].

Zhao J colleagues discovered in a study published in 2020 that blood group A had a heightened incidence of severe acute respiratory illness, while blood groups O had a reduced risk [21].

According to Fan Q et al in 2021, blood group A individuals diagnosed with Severe acute respiratory had a greater mortality rate than normal participants [22].

The interface among spike proteins and Angiotensin converting enzyme 2 receptors was normally inhibited by antibody type A, which indicates that type O blood group, is shielded towards infections and death rates from COVID 19. The function of ABO antibody just on interface between both the corona spike proteins as well as the Angiotensin converting enzyme 2 receptor remains unknown. The spikes of protein of the

viral genome transmit A, B, AB glycan antigen, which is dependent on the blood type of the vector for virus replication and infection transmission to new hosts. As the O type of blood group has both type of antibodies (A and B) so there are less chances for the infections with A, B and AB antigens.²² The ABO antibody titers also have a preventive role. Those disparities in data on the correlation among blood types and corona infection might attribute to strains of SARS-CoV-2 having varied pathogenesis and differences in the studied population [23].

Study done by Ravuri S et al, suggested that individual who had B blood group, they were more infected with the corona virus as compared to rest of all blood groups [24].

Research done in 2020 by Almadhi MA et al, they observed that blood group B had more chance of corona illness than blood group AB [25].

In the present research, we found that people with blood group B was more at risk to COVID-19 illness, whereas subject with blood group AB was the least sensitive for the infection.

The source of connection and higher frequency of covid-19 disease in people with Blood Group B is unclear [24, 26].

CONCLUSION

In our study we found that age group that was most vulnerable was 21-30 years. We also observed that Males were affected more as compared to females and the blood group that was affected most was B positive and least numbers of patients affected are of AB negative blood group.

Limitation in the present clinical study is that there is a likelihood that different pre-existing sickness could have increase severity of corona virus infection we did not exclude the pre-existing sickness in corona virus patients.

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. Anzai A, Kobayashi T, Linton NM, Kinoshita R, Hayashi K, Suzuki A, Yang Y, Jung S, Miyama T, Akhmetzhanov AR, Nishiura H. Assessing the impact of reduced travel on exportation dynamics of novel coronavirus infection (COVID-19). *J Clin Med*. 2020. DOI: 10.3390/jcm9020601
2. Coronavirus Disease (COVID-2019) Situation Reports (2020) World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Accessed 15 Apr 2020
3. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, Sun C, Sylvia S, Rozelle S, Raat H, Zhou H. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9:29. DOI: 10.1186/s13029-020-00646-x
4. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.004
5. COVID-19 Tracker India (2020) <https://www.covid19india.org/>. Accessed 15 Apr 2020.
6. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
7. Vaidyanathan G. News in Focus. *Nature*. 2021.
8. Padhi S, Suvankar S, Dash D, et al. ABO blood group system is associated with COVID-19 mortality: An epidemiological investigation in the Indian population. *Transfus Clin Biol*. 2020. DOI: 10.1016/j.trcli.2020.08.009
9. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CY, Patell R, Conrad MF et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol*. 2020. DOI: 10.1007/s00277-020-04169-1
10. Evans AS, Shepard DA, Richards VA. ABO blood groups and viral diseases. *Yale J Biol Med*. 1972.
11. Hutson AM, Atmar RL, Graham DY, Estes MK. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *Int J Infect Dis*. 2002. DOI: 10.1086/339883
12. Hall EJ, Hall ME. Guyton and Hall Text book of Medical physiology. Elsevier.
13. Bhandari S, Shaktawat AS, Tak A, Patel B, Shukla J, Singhal S, Gupta K, Gupta J, Kakkar S, Dube A. Logistic regression analysis to predict mortality risk in COVID-19 patients from routine hematologic parameters. *Ibnosina J Med Biomed Sci*. 2020.
14. Clarke CA, Edwards JW, Haddock DRW, Howel-Evans AW, McConnell RB, Sheppard PM. ABO Blood Groups and Secretor Character in Duodenal Ulcer. *BMJ*. 1956. DOI: 10.1136/bmj.2.4995.725
15. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020. DOI: 10.1016/j.cca.2020.06.026
16. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010. DOI: 10.1182/blood-2010-01-261859
17. Singh HP, Khullar V, Sharma M. Estimating the Impact of Covid-19 Outbreak on High-Risk Age Group Population in India. *Augment Hum Res*. 2020.
18. The Indian Express. COVID-19: Doctors explain why young people are getting more affected in second wave.
19. Garg I, Srivastava S, Dogra V, Bargotya M, Bhattar S, Gupta U et al. Potential association of COVID-19 and ABO blood group: An Indian study. *Microbial Pathogenesis*. 2021. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.105008
20. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. DOI: 10.1164/rccm.202001-0179LE
21. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa1150

22. Fan Q, Zhang W, Li B, Li DJ, Zhang J, Zhao F. Association Between ABO Blood Group System and COVID-19 Susceptibility in Wuhan. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00404
23. Breiman A, Ruvën-Clouet N, Le Pendu J. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008556
24. Ravuri S, Cigiri S, Kalangi H, Jeshtadi A, Kumar KN, Krishna NV et al. Study of blood group analysis and its correlation with lymphopenia in COVID-19 infected cases- our experience in tertiary care hospital. *MedRxiv*. 2021.
25. Almadhi MA, Abdulrahman A, Alawadhi A et al. The effect of ABO blood group and antibody class on the risk of COVID-19 infection and severity of clinical outcomes. *Scientific Reports*. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-84810-9
26. Walls A.C, Park Y.J, Tortorici M.A, Wall A, McGuire A.T, Veisler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ ГРУПОЮ КРОВІ, ВІКОМ І СТАТТЮ ТА ІНФЕКЦІЄЮ COVID-19

¹Пріяніші Чаухан, ¹Навін Гаур, ²Гандахар Редді Акула, ³Сатьянат Редді Кодідала

¹Медичний коледж і лікарня, Пілхува, Хапур, Уттар-Прадеш, Індія.

²Медичний коледж Сантірам, Нандьял. Андхра-Прадеш, Індія

³JJM Медичний коледж. Давангере. Карнатака, Індія

ksatyanath1989@gmail.com

Актуальність. Covid-19, який разом називають важким синдромом гострого метаболізму, з'явився в грудні 2019 року через новий вірус Corona. Вірус походить з міста Ухань, столиці китайської провінції Хубей, поширюється по всьому світу та став всесвітньою пандемією через відсутність ліків.

Ціль: Вивчити зв'язок групи крові, резус-фактора, віку та статі ABO з інфекцією COVID-19.

Матеріал і методи. Це ретроспективне дослідження було проведено після схвалення дослідницького комітету коледжу медичного коледжу та дослідницького центру Teerthanker Mahaveer. Період дослідження в цьому дослідженні – з 12 березня 2021 року по 12 березня 2022 року. Поточне дослідження включало 3000 пацієнтів з Covid-19, підтверджених тестом RTPCR і госпіталізованих в університетську лікарню Teerthanker Mahaveer, Морадабад. Вік, стать, група крові ABO, резус-фактор та персональні дані пацієнта з позитивним результатом на COVID-19 були зібрані з відділу медичної документації.

Результати. Найбільш поширеною групою крові була В+ (1119, 37,3%), потім О+ (729, 24,3%), А+ (653, 21,8%), АВ+ (330, 11,0%), В- (77, 2,6%), О - (36, 1,2%), А-(36, 1,2%) і АВ- (20, 0,7%). Серед досліджуваної популяції 69 (2,3%) належали до 1-10 років, 157 (5,2%) належали до 11-20 років, 727 (24,2%) належали до 21-30 років, 479 (16,0%) належали до 31-40 років, 455 (15,2%) належали до 41-50 років, 584 (19,5%) належали до 51-60 років, 377 (12,6%) належали до 61-70 років, 114 (3,8%) належали до 71-80 років і 38 (1,3%) належали до осіб старше 80 років. Досліджена популяція складалася з 1811 (60,4%) чоловіків і 1189 (39,6%) жінок.

Висновки. Результати цього дослідження: У нашому дослідженні ми виявили, що найбільш вразливою є вікова група 21-30 років. Ми також помітили, що чоловіки страждали більше, ніж жінки, і група крові, яка найбільше постраждала, була В-позитивною, а найменше постраждалих пацієнтів мають АВ-негативну групу крові.

Ключові слова: група крові ABO, коронавірусна хвороба, резус-фактор.

ГІПЕРТРОФІЯ НИЖНЬОЇ РОГІВКИ НОСА: ПОРІВНЯННЯ ХІРУРГІЧНИХ ТЕХНІК ШЛЯХУ ОЦІНКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Фуркулица Д. <https://orcid.org/0000-0002-0064-6624>

Державний університет медицини та фармації «Ніколае Тестеміцану», Кишинів, Республіка Молдова

danik8210@gmail.com

Актуальність. Закладеність носа є одним із симптомів, про які найчастіше повідомляють у клінічній практиці. Другою за поширеністю причиною закладеності носа є гіпертрофія нижньої носової раковини — патологія носа, яка часто вимагає хірургічного лікування. Метою даного дослідження є визначення найбільш ефективного хірургічного методу у пацієнтів з гіпертрофією нижньої носової раковини.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося з листопада 2019 року по січень 2023 року у відділенні дитячої отоларингології Республіканської дитячої клінічної лікарні імені Еміліана Коцаги в Кишиневі, Республіка Молдова. Популяція дослідження включала 205 пацієнтів, які перенесли операцію та перебували під наглядом у стаціонарі. Радіочастотна абляція була методом, застосованим у 73 пацієнтів, 68 пацієнтів лікували турбінопластикою за допомогою мікродібрідера, а решта 64 пацієнти були прооперовані за допомогою електрокаутера. Після хірургічного втручання були оцінені та кількісно визначені післяопераційні ускладнення.

Результати. Загалом прооперовано 205 пацієнтів. Перша група (n=73) пройшла радіочастотну абляцію та мала частоту ускладнень 30,1%. Із 73 пацієнтів 51 одужав без ускладнень. Решта 22 мали ускладнення, у тому числі 16 пацієнтів з кровотечею та 6 з постназальною крапельницею. Другу групу (n=68) лікували методом мікродібрідера. Частота ускладнень становила 26,5%, при цьому у 50 пацієнтів післяопераційних симптомів не було, а у 18 — симптоми. Зокрема, постназальна крапельниця була більш поширеною при цьому методі, оскільки всі 18 пацієнтів зазнали постназальної крапельниці як ускладнення. Третя група (n=64) отримувала електрокаутер. Пацієнти цієї групи мали найбільше ускладнень (n=24), 16 були пов'язані з постназальною крапельницею, а вісім — з інфекціями, які були негайно проліковані пероральними антибіотиками. Частота ускладнень при цьому методі становила 37,5%.

Висновок. У нашому дослідженні турбінопластика за допомогою мікродібрідера забезпечила найнижчий рівень ускладнень, за якою йшли радіочастотна абляція та електрокаутер. Проте всі три методи були успішними в полегшенні закладеності носа та лікуванні гіпертрофії нижньої носової раковини. Потрібні додаткові дослідження, оскільки досі немає консенсусу щодо оптимальної хірургічної техніки для гіпертрофії нижньої носової раковини.

Ключові слова: хронічний гіпертрофічний риніт, непрохідність носа, хірургія непрохідності носа, нижня раковина носа, хірургічна ендоскопія.

Актуальність. Закладеність носа є одним із симптомів, про які найчастіше повідомляють у клінічній практиці, і страждає до третини населення [1]. Він може бути двостороннім або одностороннім, гострим або хронічним, безперервним або тимчасовим [2]. Обструкція може викликати дискомфорт, який проявляється у вигляді відчуття недостатнього потоку повітря через ніс [1]. Хронічна задишка негативно впливає на якість життя, оскільки пацієнти скаржаться на нездатність добре спати вночі, сонливість і погану концентрацію [3].

Найпоширенішою причиною закладеності

носа є викривлення носової перегородки, потім гіпертрофія нижньої носової раковини [4]. Гіпертрофія нижніх носових раковин може виникнути у відповідь на деформацію перегородки, відома як компенсаторна гіпертрофія [5]. Інші причини гіпертрофії нижньої носової раковини включають алергічний риніт, вазомоторний риніт і хронічний гіпертрофічний риніт [6].

Носові раковини є важливими анатомічними структурами, які виникають із хрящової носової капсули. Нижня носова раковина — це окрема кістка, яка утворюється з щелепно-тур-

бінальної структури на 10-му тижні вагітності [7]. Функція носових раковин полягає в тому, щоб зігрівати та зволожувати повітря, що надходить у порожнину носа, а їхня кривизна збільшує загальну площу поверхні, допомагаючи цій функції [8]. Нижні носові раковини змінюють розмір, стискаючись або збільшуючись, щоб забезпечити або перешкодити потоку повітря, який регулює рівень вологості [8].

Гіпертрофія нижньої носової раковини визначається як збільшення носової раковини, яке може охоплювати кістку та слизову [3]. Основні причини гіпертрофії нижньої носової раковини включають відхилення перегородки, алергічний риніт, вазомоторний риніт і хронічний гіпертрофічний риніт. Девіації перегородки односторонні, найчастіше при травмах [9;10]. Алергічний і неалергічний риніт проявляється у вигляді двостороннього збільшення носових раковин, яке спричинене набряком тканин, клітинною гіперплазією та судинним застоєм [11]. Алергічний риніт — це атопічне захворювання, що характеризується чханням і ринореєю, а також закладеністю та хронічною закладеністю носа [12]. Вважається, що гіпертрофія носових раковин при хронічному алергічному риніті виникає з двох основних причин: розширені підслизові венозні синуси, які стають варикозними, і відсутність реакції на стимуляцію симпатичної нервової системи [10].

Крім того, вазомоторний риніт є найпоширенішою формою неалергічного риніту, який визначається як запалення слизової оболонки носа без клінічних ознак ендоназальної інфекції або системних ознак сенсibilізації до інгаляційних алергенів [13]. Причинно-наслідковий механізм опосередковується нейрогенно, з порушенням регуляції симпатичних і парасимпатичних нервів, відповідальних за судинний тонус і секрецію слизу відповідно [13]. Як і при алергічному риніті, підвищена проникність судин і виділення слизу призводять до закладеності носа та непрохідності. Нарешті, хронічний гіпертрофічний риніт визначається як гіпертрофія слизової оболонки, потовщення та набряк із принаймні двома носовими симптомами, включаючи ринорею, за-

кладеність, чхання або свербіж протягом більше двох тижнів [14].

Початкове лікування закладеності носа консервативне. Терапією першої лінії є антигістамінні препарати, системні або місцеві деконгестанти та кортикостероїди [15]. Однак у багатьох пацієнтів симптоми зберігаються, і наступним кроком є хірургічне втручання. Лікування гіпертрофії нижньої носової раковини — це операція зі зменшення об'єму тканини — процедура, спрямована на зменшення об'єму слизової оболонки нижньої носової раковини [15]. Залежно від методу хірургічне втручання спрямоване як на кісткову тканину, так і на підслизову клітковину. Фіброз підслизової тканини мінімізує нагнітання носових раковин, тоді як кісткові скорочення збільшують інтраназальний простір, полегшуючи закладеність носа [16].

Висока поширеність захворювання призводить до виконання багатьох хірургічних втручань, що призвело до впровадження нових, неінвазивних методів для забезпечення хороших функціональних результатів з меншою частотою ускладнень. З цієї причини в останні роки радіочастотна абляція, турбінопластика за допомогою мікродепридера і, меншою мірою, електрокаутерізація були основними методами, що використовуються. Вони довели свою ефективність у лікуванні функціональних проблем, мінімізації перебування в лікарні та зменшенні ускладнень [17].

Радіочастотна абляція використовує нагрівання для створення іонного обміну, який підвищує місцеву температуру та викликає глибоке термічне руйнування тканин [14]. Фіброз, що виникає в результаті, зменшує об'єм тканини та полегшує закладеність носа [18]. Нижня турбінопластика за допомогою мікродепридера є новішим, малоінвазивним методом зменшення нижньої носової раковини при збереженні цілісності слизової оболонки [19]. Нарешті, електрокаутерія, найстаріша техніка на сьогоднішній день, використовує теплову енергію для індукції коагуляції та, таким чином, зменшення васкуляризації та об'єму тканин [20]. Операція на нижній носовій раковині спрямована на збереження слизової оболонки, забезпечен-

ня нормальної функції, швидшого відновлення та зменшення кровотечі, а також запобігання атрофічному риніту [21].

Метою даного дослідження є визначення найбільш ефективного хірургічного методу у пацієнтів з гіпертрофією нижньої носової раковини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося з листопада 2019 року по січень 2023 року у відділенні дитячої отоларингології Республіканської дитячої клінічної лікарні імені Еміліана Коцаги в Кишиневі, Республіка Молдова. Кожен пацієнт отримав форму згоди, конфіденційність і захист даних були збережені. Критерії включення до нашого дослідження включали пацієнтів із захворюванням нижньої носової раковини, що потребувало хірургічного лікування. Це дослідження включало 205 пацієнтів, які перенесли операцію та перебували під наглядом у лікарні. Радіочастотна абляція була хірургічним методом, застосованим у 73 випадках, 68 пацієнтів лікували за допомогою підходу мікродепридера, а решта 64 пацієнти були прооперовані за допомогою електрокаутерізації. Післяопераційні ускладнення, відповідно до кожного методу, були оцінені та кількісно визначені. За пацієнтами спостерігали через два тижні після операції.

Дані збирали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft Excel, Microsoft® Corp., Redmond, WA) і аналізували за допомогою програмного забезпечення SPSS v20 (IBM Corp., Armonk, NY). Для визначення співвідношення між відсотком ускладнень, пов'язаних з різними хірургічними методами, було проведено тест Хі-квадрат. Значення $p < 0,05$ було прийнято як статистично значуще.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Усього прооперовано 205 пацієнтів з приводу рефрактерної до медикаментозної терапії гіпертрофії нижньої носової раковини (табл. 1). Перша група ($n=73$) була прооперована з використанням радіочастотної абляції. Із 73

пацієнтів 51 одужав і не мав ускладнень. Решта 22 зазнали ускладнень, з яких 16 мали кровотечу, а шість повідомили про постназальну крапельницю (табл. 2).

У другій групі ($n=68$) було проведено хірургічне лікування з використанням мікродепридерної турбінопластики. Частота ускладнень турбінопластики за допомогою мікродепридера склала 26,5%. Точніше, 50 пацієнтів не повідомили про відсутність побічних ефектів, тоді як у 18 спостерігалися постназальні крапельниці як ускладнення. Серед трьох груп лікування пацієнти, які отримували турбінопластику за допомогою мікродепридера, мали найбільшу зареєстровану кількість постназальних крапельниць як побічну подію, але найнижчу загальну частоту ускладнень (рис. 1).

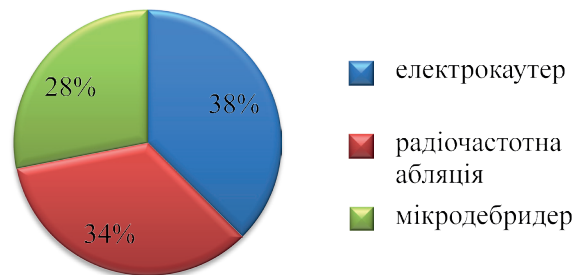


Рис. 1. Спосіб хірургічного втручання та кількість ускладнень, які він викликав

Крім того, тест хі-квадрат був виконаний для оцінки зв'язку між частотою ускладнень і різними хірургічними методами, що використовуються (табл. 3). Р-значення було 0, менше 0,05; тому результати є статистично значущими.

Остання когорта, яку лікували електрокаутером ($n=64$), мала найбільшу кількість ускладнень ($n=24$) і найвищий рівень ускладнень 37,5% (табл. 4). З 24 ускладнень 16 були пов'язані з постназальним крапельницею, а вісім – з інфекціями, які були негайно вилікувані пероральними антибіотиками. Частота ускладнень при цьому методі становила 30,1% (табл. 4).

Закладеність носа внаслідок гіпертрофії носової раковини є поширеним станом, який впливає на якість життя пацієнта. Причини гіпертрофії нижньої носової раковини різні;

Таблиця 1

Кількість пацієнтів, прооперованих з кожним методом хірургічного втручання

Метод	Частота (№)	Відсоток (%)	Дійсний відсоток (%)	Кумулятивний відсоток (%)
Радіочастотна абляція	73	35,6	35,6	35,6
Мікродебридер	68	33,2	33,2	68,8
Електрокаутер	64	31,2	31,2	100,0
Всього	205	100,0	100,0	-

Таблиця 2

Тип ускладнення, пов'язаний з хірургічним методом

Метод					Всього (№)
		Радіочастотна абляція	Мікродебридер	Електрокаутер	
Без ускладнень		51	50	40	141
Тип ускладнення	Постназальна крапельниця	6	18	16	40
	Кровотеча	16	0	0	16
	Інфекція	0	0	8	8
Всього (№)		73	68	64	205

Таблиця 3

Результати тесту хі-квадрат

	Значення	df	Значення p
Хі-квадрат Пірсона	57,235 a	6	<0,001
Відношення ймовірності	63,870	5	<0,001
N дійсних випадків	205		
Примітки: Чотири клітини (33,3%) мають очікуване число менше 5, мінімальне очікуване число становить 2,50; df – ступені свободи.			

Таблиця 4

Частота ускладнень кожного методу хірургічного втручання

Метод	Частота(№)	Без ускладнень (№)	З ускладненнями (№)	Частота ускладнень (%)
Радіочастотна абляція	73	51	22	30,1
Мікродебридер	68	50	18	26,5
Електрокаутер	64	40	24	37,5
Всього (№)	205	141	64	-

найбільш поширені включають викривлення перегородки (компенсаторна гіпертрофія), алергічний риніт, вазомоторний риніт і хронічний гіпертрофічний риніт. Терапією першої лінії є антигістамінні препарати, системні або місцеві деконгестанти та кортикостероїди [15]. Крім того, доступні кілька хірургічних методів для усунення гіпертрофії нижньої носової раковини у пацієнтів, резистентних до медикаментозної терапії. Вони включають звичайну турбінопластику, резекцію підслизової оболонки мікродебридером, лазерну турбінектомію, радіочастотну турбінопластику та турбінектомію за допомогою електрокаутера [22]. Старіші операції, такі як агресивна турбінектомія, можуть дати кращі віддалені результати, але мають вищий ризик таких ускладнень, як утворення кірки та носова кровотеча [17]. Нові методики дають кращі результати, менше післяопераційних ускладнень і швидше одужання [22]. Однак залишається недостатнім консенсус щодо оптимальної хірургічної техніки для лікування гіпертрофії нижньої носової раковини.

Операції зі зменшення раковини носа були класифіковані як операції на слизовій оболонці та операції без збереження слизової оболонки. Методи спрямовані на збалансування розміру носових раковин і полегшення носової обструкції зі збереженням функції тканини слизової оболонки для забезпечення довгострокових результатів і зменшення післяопераційних ускладнень [22]. Операція зі збереження слизової оболонки включає звичайну турбінопластику, турбінопластику мікродебридером і радіочастотну турбінопластику [22]. Методи збереження слизової оболонки включають лазерну турбінектомію, звичайну турбінектомію, електрокаутеричну турбінектомію та кріотурбінектомію [22]. Остання категорія хірургічного втручання є менш сприятливим для слизової оболонки підходом, який призводить до значної втрати тканини та різноманітних післяопераційних ускладнень, таких як утворення кірки, надмірна кровотеча та довше відновлення. Тому в післяопераційному періоді краще оперувати зі збереженням слизової оболонки, щоб зменшити ускладнення та зберегти прохідність тканин.

Електрокаутерія, найстаріший використований метод, викликає локалізований нагрівальний ефект, який спричиняє зменшення васкуляризації та об'єму тканин [23]. Згодом термічне пошкодження підслизової оболонки призводить до фіброзу, звуження рубця та зменшення об'єму тканини [17]. При електрокаутерізації використовуються як біполярні, так і монополярні пристрої. Однак перше є кращим, оскільки глибина опіку та термічне ураження менші, а випадкове розсіювання тепла зменшується [17]. Систематичний огляд 1231 пацієнта, які перенесли операцію електрокаутерізації, виявив загальне зниження носового опору, а часткове або повне усунення закладеності носа спостерігалось у 67,3% учасників [17]. Найчастішим післяопераційним ускладненням, про яке повідомлялося, були носова кровотеча та утворення кірочок [17]. У нашому дослідженні 64 пацієнти перенесли операцію електрокаутерізації, післяопераційне відновлення не було помітним у 40 (62,5%). Проте у 24 пацієнтів (37,5%) виникли ускладнення, що є найбільшою кількістю в нашому дослідженні. Зокрема, 16 пацієнтів мали постназальну крапельницю незабаром після операції, а у восьми були інфекції, які вирішувалися пероральними антибіотиками. Незважаючи на ускладнення, спостерігалось швидке загоєння та раннє відновлення функції тканин. Нарешті, Uluyol et al. [23] виявили, що електрокаутерія має менший економічний тягар, ніж радіочастота.

Радіочастотна абляція або радіочастотне зменшення тканини була введена на початку 2000-х років і є поширеним методом лікування гіпертрофії нижньої носової раковини. Випромінювані радіочастоти викликають іонні зміни, що призводить до добре контрольованого вогнищового підвищення температури, що призводить до глибокого термічного руйнування тканин [4]. Подібно до електрокаутерізації, результуючий фіброз тканини та радіочастотне рубцювання зменшують розмір носової раковини та полегшують закладеність носа [18]. Радіочастота має багато переваг, включаючи збереження слизової оболонки носа, низький рівень ускладнень і значне зниження тяжкості

та частоти закладеності носа [21]. Недавній систематичний огляд Sinno et al. [17] оцінили використання радіочастот у 21 дослідженні за участю 1515 пацієнтів, і у 85,5% пацієнтів було виявлено вирішення або значне покращення носового повітряного потоку. Ускладненнями, про які найчастіше повідомлялося, були кровотеча та постназальна крапельниця [17]. В одному дослідженні тривале спостереження за пацієнтами, які отримували радіочастотну редукцію тканин, показало часткове або повне полегшення симптомів у 85% учасників до 30 місяців [25]. Проте більшість досліджень дають попередні результати, короткі спостереження та є обсерваційними [24]. Крім того, у пацієнтів із тривалою гіпертрофією слизової оболонки фіброз тканини, викликаний технікою радіочастотної абляції, може бути недостатнім для зменшення структури носової раковини [26]. У нашому дослідженні в радіочастотній групі загалом у 22 пацієнтів виникли ускладнення. Післяопераційна кровотеча спостерігалася у 16 пацієнтів, у 6 – постназальна крапельниця з частотою ускладнень 30,1%.

Останнім методом, який ми оцінювали в нашому дослідженні, була турбінопластика за допомогою мікродebrидера, нещодавня мінімально інвазивна ендоскопічна процедура для зменшення нижнього розміру носових раковин при збереженні цілісності слизової [19]. У цій техніці використовується пристрій для мікрівисічення (брита) з обертовим лезом, яке зрізає тканину. Мікродebrидер також містить відсмоктувач у режимі реального часу, який захоплює тканину нижче за потоком, що дозволяє проводити гістопатологічний аналіз [27]. Турбінопластика за допомогою мікродebrидера нещодавно набула популярності, оскільки вона має багато переваг, включаючи короткий час загоєння, незначні післяопераційні проблеми та відмінний функціональний результат [28]. Метааналіз Мірзи та ін. [29] виявили, що турбінопластика за допомогою мікродebrидера є хірургічною процедурою з кращими результатами, ніж радіочастота, у лікуванні закладеності носа, спричиненої збільшенням нижніх носових раковин. Lorenz і Maier [28] виявили, що мікродebrидерна тур-

бінопластика пов'язана з незначною травмою слизової оболонки, і пацієнти повідомляли про значно нижчі скарги та середні показники [28]. Дослідження, яке порівнювало всі сучасні хірургічні методи лікування гіпертрофії нижньої носової раковини, виявило, що загальна резекція за допомогою мікродebrидера мала найнижчий рівень ускладнень [17]. Наше дослідження погоджується з вищезазначеним, оскільки пацієнти, які отримували хірургічне лікування мікродebrидером, мали найнижчий рівень ускладнень 26,5%, а у всіх 18 пацієнтів спостерігалася постназальне затікання.

У нашому дослідженні рівень ускладнень трьох методів був статистично значущим, порівнянним і узгоджувався з результатами, наведеними в медичній літературі. Таким чином, можна зробити висновок, що турбінопластика за допомогою мікродebrидера мала найнижчий рівень ускладнень, за нею йшли радіочастотна та електрокаутерізація. Проте всі три методи вилікували закладеність носа, а післяопераційні ускладнення зникли протягом трьох тижнів. Зрештою, вибір методу залежить від переваг і досвіду хірурга в поєднанні з інформованим рішенням пацієнта.

Обмеження дослідження. Дослідження має деякі обмеження. По-перше, невеликий розмір вибірки обмежує наше дослідження, і для узагальнення наших результатів потрібна більша когорта. Крім того, вихідний розмір і морфологія носових раковин можуть вплинути на результати кожного хірургічного методу, хоча це важко ідентифікувати та кількісно визначити. Нарешті, спосіб, який використовується під час кожного хірургічного втручання, залежить від оператора та базується на досвіді та знаннях хірурга, що може вплинути на післяопераційні ускладнення та функціональні результати.

ВИСНОВКИ

Хірургічне лікування гіпертрофії нижньої носової раковини спрямоване на збалансоване збереження тканини слизової оболонки, низький рівень ускладнень і збереження функції носової раковини. У нашому дослі-

дженні хірургічним методом лікування гіпертрофії нижньої носової раковини з найнижчим рівнем ускладнень була турбінопластика за допомогою мікродебридера з подальшою радіочастотною абляцією та електрокаутерією. Показано, що всі три методи ефективні для усунення закладеності носа внаслідок збільшення носових раковин. Однак необхідні додаткові дослідження, оскільки досі немає консенсусу щодо оптимальної хірургічної техніки.

Зрештою, вибір методу залежить від переваг і досвіду хірурга в поєднанні з інформованим рішенням пацієнта.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Patou J, De Smedt H, van Cauwenberge P, Bachert C. Pathophysiology of nasal obstruction and meta-analysis of early and late effects of levocetirizine. *Clinical Experimental Allergy*. 2006 Aug;36(8):972–81. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02544.x
2. Osborn JL, Sacks R. Nasal Obstruction. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013 May;27. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3889
3. JUNIPER E. Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1998 Feb. DOI: 10.1016/s0091-6749(98)70227-1
4. Tasman AJ. Die untere Nasenmuschel: Dysregulation und chirurgische Verkleinerung. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2002 Nov 29. DOI: 10.1055/s-2002-35772
5. Berger G, Hammel I, Berger R, Avraham S, Ophir D. Histopathology of the Inferior Turbinate With Compensatory Hypertrophy in Patients With Deviated Nasal Septum. *The Laryngoscope*. 2000 Dec. DOI: 10.1097/00005537-200012000-00024
6. Cingi C, Ure B, Cakli H, Ozudogru E. Microdebrider-assisted versus radiofrequency-assisted inferior turbinoplasty: a prospective study with objective and subjective outcome measures. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010.
7. Ozcan KM, Selcuk A, Özcan İ, Akdogan O, Dere H. Anatomical Variations of Nasal Turbinates. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2008 Nov. DOI: 10.1097/SCS.0b013e318188a29d
8. Georgakopoulos B, Hohman MH, Le PH. Anatomy, Head and Neck, Nasal Concha. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 14, 2022.
9. Mpalatsouras DG, Camperos AC. Anatomy of head and neck with elements of embryology. Parisianou, Athens. Athens: Parisianou. 2000.
10. Harju T, Kivekäs I, Numminen J, Rautiainen M. Eustachian Tube Dysfunction-Related Symptoms in Chronic Nasal Obstruction Caused by Inferior Turbinate Enlargement. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* [Internet]. 2017 Dec 1. DOI: 10.1177/0003489417735538
11. Gindros G, Kantas I, Balatsouras DG, Kandiloros D, Manthos AK, Kaidoglou A. Mucosal changes in chronic hypertrophic rhinitis after surgical turbinate reduction. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2009 Jan 30. DOI: 10.1007/s00405-009-0916-9
12. Akhouri S, House SA. Allergic rhinitis. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. 2022.
13. Leader P, Geiger Z. Vasomotor rhinitis. StatPearls Publishing, Treasure Island; FL. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. 2022.
14. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016 May. DOI: 10.1016/j.iac.2015.12.001

15. Aslan G. Postnasal Drip due to Inferior Turbinate Perforation after Radiofrequency Turbinate Surgery: A Case Report. *Allergy & Rhinology*. 2013 Jan. DOI: 10.2500/ar.2013.4.0046
16. Singh S, Ramli RR, Wan Mohammad Z, Abdullah B. Coblation versus microdebrider-assisted turbinoplasty for endoscopic inferior turbinates reduction. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Aug. DOI: 10.1016/j.anl.2020.02.003
17. Sinno S, Mehta K, Lee Z-Hye, Kidwai S, Saadeh PB, Lee MR. Inferior Turbinate Hypertrophy in Rhinoplasty. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2016 Sep. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002433
18. Sapçı T, Güvenç MG, Evcimik MF. Radiofrequency treatment for inferior turbinate hypertrophy. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2011.
19. Van Delden MR, Cook PR, Davis WE. Endoscopic Partial Inferior Turbinoplasty. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1999 Oct. DOI: 10.1016/S0194-5998(99)70229-9
20. Uluyol S, Karakaya N, Gur M, Kilicaslan S, Kantarcioglu E, Yagiz O, et al. Radiofrequency Thermal Ablation versus Bipolar Electrocautery for the Treatment of Inferior Turbinate Hypertrophy: Comparison of Efficacy and Postoperative Morbidity. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2015 Apr 30. DOI: 10.1055/s-0035-1551553
21. Bozan A, Eriş HN, Dizdar D, Göde S, Taşdelen B, Alpay HC. Effects of turbinoplasty versus outfracture and bipolar cautery on the compensatory inferior turbinate hypertrophy in septoplasty patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2019 Sep. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.04.010
22. Abdullah B, Singh S. Surgical Interventions for Inferior Turbinate Hypertrophy: A Comprehensive Review of Current Techniques and Technologies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Mar 26. DOI: 10.3390/ijerph18073441
23. Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: History, Principles, and Current and Future Uses. *Journal of the American College of Surgeons*. 2006 Mar. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.11.017
24. Garzaro M, Pezzoli M, Landolfo V, Defilippi S, Giordano C, Pecorari G. Radiofrequency Inferior Turbinate Reduction. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2011 Sep 20. DOI: 10.1177/0194599811423008
25. Harsten G. How we do it: Radiofrequency-turbinectomy for nasal obstruction symptoms. *Clinical Otolaryngology*. 2005 Feb. DOI: 10.1111/j.1365-2273.2004.00941.x
26. Lee JY, Lee JD. Comparative Study on the Long-Term Effectiveness Between Coblation- and Microdebrider-Assisted Partial Turbinoplasty. *The Laryngoscope*. 2006 May. DOI: 10.1097/01.mlg.0000205140.44181.45
27. Tang D, Lobo BC, D'Anza B, Woodard TD, Sindwani R. Advances in Microdebrider Technology. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2017 Jun. DOI: 10.1016/j.otc.2017.01.009
28. Lorenz KJ, Maier H. Shaver-Turbinoplastik. *HNO*. 2012 Dec. DOI: 10.1007/s00106-012-2553-7
29. Mirza AA, Alandejani TA, Shawli HY, Alsamel MS, Albakrei MO, Abdulazeem HM. Outcomes of microdebrider-assisted versus radiofrequency-assisted inferior turbinate reduction surgery: a systematic review and meta-analysis of interventional randomised studies. *Rhinology journal*. 2020 Dec. DOI: 10.4193/Rhin19.350

HYPERTROPHY OF THE LOWER CORNEA OF THE NOSE: COMPARISON OF SURGICAL TECHNIQUES BY ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS

Furkulitsa D.

«Nicolae Testemitsanu» State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

danik8210@gmail.com

Background. Nasal congestion is one of the most commonly reported symptoms in clinical practice. The second most common cause of nasal congestion is hypertrophy of the lower concha, a pathology of the nose that often requires surgical treatment. The purpose of this study is to determine the most effective surgical method in patients with hypertrophy of the inferior turbinate.

Materials and methods. The study was conducted from November 2019 to January 2023 at the Pediatric Otolaryngology Department of the Emilian Cotaga Republican Children's Clinical Hospital in Chisinau, Republic of Moldova. The study population included 205 patients who underwent surgery and were under observation in the hospital. Radiofrequency ablation was the method used in 73 patients, 68 patients were treated with microdebrider turbinateplasty, and the remaining 64 patients were treated with electrocautery. After surgery, postoperative complications were assessed and quantified.

Results. A total of 205 patients were operated on. The first group (n=73) underwent radiofrequency ablation and had a complication rate of 30.1%. Out of 73 patients, 51 recovered without complications. The remaining 22 had complications, including 16 patients with bleeding and 6 with postnasal drip. The second group (n=68) was treated by the microdebrider method. The complication rate was 26.5%, with 50 patients having no postoperative symptoms and 18 having symptoms. In particular, postnasal drip was more common with this method, as all 18 patients experienced postnasal drip as a complication. The third group (n=64) received electrocautery. Patients in this group had the most complications (n=24), with 16 associated with postnasal drip and eight with infections that were treated promptly with oral antibiotics. The frequency of complications with this method was 37.5%.

Conclusion. In our study, microdebrider turbinateplasty provided the lowest complication rate, followed by radiofrequency ablation and electrocautery. However, all three methods were successful in relieving nasal congestion and treating inferior turbinate hypertrophy. More research is needed, as there is still no consensus on the optimal surgical technique for inferior turbinate hypertrophy.

Key words: chronic hypertrophic rhinitis, nasal obstruction, surgery for nasal obstruction, lower concha, surgical endoscopy.

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Колосович І.В. <https://orcid.org/0000-0002-2031-4897>

Бистрицька М.А. <https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

Ганоль І.В. <https://orcid.org/0000-0002-3470-2102>

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

ganoli@ukr.net

Актуальність. Особливістю гострого панкреатиту є високий ризик розвитку ускладнень (виникають у 50% пацієнтів), летальність при яких сягає 15%, а при тяжкому перебігу варіюється в межах 40-70%. Доведено, що своєчасне встановлення тяжкості захворювання, вибір відповідної лікувальної тактики, рання діагностика ускладнень та їх профілактика значно покращують результати лікування.

Ціль: розробити сучасну математичну модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту з урахуванням показників кальцій-фосфорного метаболізму, гемокоагуляційних чинників та даних серологічного обстеження на *Helicobacter pylori*.

Матеріали та методи. Дослідження базувалося на результатах обстеження 280 хворих на гострий панкреатит, які були розділені на дві групи: основна група (n=187) – пацієнти з тяжким перебігом та група порівняння (n=93) – пацієнти з легким та середньої тяжкості перебігом захворювання. Для розробки математичної моделі проводився аналіз та порівняння наступних показників: тривалість захворювання до госпіталізації в стаціонар, індекс маси тіла, вміст лейкоцитів, С-реактивного білка, глюкози крові, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori*, тромбін-антитромбін III комплексу, активність тканинного активатора плазміногену, кальцій сироватки крові, альбумін корегований кальцій, вітамін D.

Результати. На основі отриманих результатів нами було розроблено математичну модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту та виявлена кореляційна залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю) та шкалою APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше). Покрокове створення моделі методом множинного регресійного аналізу з поступовим зменшенням кількості показників з 12 до 8 та до 6 дозволили нам запропонувати математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$). Отримані дані демонструють залежність фактора «тяжкий перебіг» від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* та активності тканинного активатора плазміногену та обґрунтовують необхідність їх раннього визначення у хворих на гострий панкреатит. Отже розроблена математична модель є високоінформативною та може бути використана в лікувальній практиці для раннього прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту.

Висновки. Доведена залежність фактора «тяжкий перебіг» у хворих на гострий панкреатит від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* та активності тканинного активатора плазміногену і обґрунтована необхідність їх визначення у ранньому періоді захворювання. Методом множинного регресійного аналізу розроблено математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$).

Ключові слова: гострий панкреатит, математична модель, прогнозування перебігу, ускладнення.

Актуальність. Гострий панкреатит (ГП) – розповсюджене захворювання, що складає 5-10% ургентної патології органів черевної порожнини [1]. Особливістю захворювання є високий ризик розвитку ускладнень (виникають у 50% пацієнтів), летальність при яких сягає 15%, а при тяжкому перебігу ГП в межах 40-70% [2]. Доведено, що своєчасне встановлення тяжкості захворювання, вибір відповідної лі-

кувальної тактики, рання діагностика ускладнень та їх профілактика значно покращують результати лікування. В зв'язку з цим запропоновано досить багато клінічних прогностичних маркерів несприятливого перебігу ГП. Так вік пацієнта та виникнення поліорганної недостатності в ранньому періоді захворювання є факторами які впливають на летальність. Факторами ризику виникнення ГП з тяжким

перебігом захворювання є ожиріння, рівень С-реактивного білка сироватки крові в перші дві доби від моменту госпіталізації >150 мг/л [3]. Факторами, що підвищують ризик виникнення гострого некротичного панкреатиту є ознаки гемоконцентрації, а саме гематокрит $\geq 47\%$, що не знижується протягом 24 год [4], але чутливість та специфічність даних показників не є високою [5]. Також широко застосовуються різні системи оцінки стану пацієнтів з визначенням ступеня тяжкості захворювання, серед яких найбільш поширеними є шкала APACHE II та Ranson [6]. Чутливість даних шкал при прогнозуванні розвитку тяжкого гострого панкреатиту складає 70,4% і 88,6% відповідно, а специфічність – 92,6% і 91,4% [7]. Однак наведені шкали досить складні та громіздкі у використанні в клінічній практиці.

Таким чином, незважаючи на прогрес сучасної хірургічної науки, проблема ранньої діагностики ускладнень та прогнозування перебігу ГП залишається остаточно не вирішеною і потребує подальшої розробки та пошуку нових діагностичних маркерів з урахуванням різноманітних патогенетичних чинників даного захворювання.

Ціль: розробити сучасну математичну модель прогнозування тяжкості перебігу гострого панкреатиту з урахуванням показників кальцій-фосфорного метаболізму, гемокоагу-

ляційних чинників та даних серологічного обстеження на *Helicobacter pylori*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базувалось на результатах обстеження 280 хворих на ГП, що лікувались в клініці кафедри хірургії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в період з 2016 по 2023 рр., було виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри в зазначений період. Усі пацієнти підписали Інформовану згоду на участь у даному дослідженні. Хворі були розділені на дві групи: основна група ($n=187$) – пацієнти з тяжким перебігом захворювання та група порівняння ($n=93$) – пацієнти з легким та середньої тяжкості перебігом ГП. Прогнозування тяжкості перебігу захворювання проводили за допомогою шкали APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше) [8]. Пацієнти двох груп достовірно не відрізнялись за віком та статтю ($p>0,05$) (табл. 1).

Комплексне обстеження пацієнтів з ГП здійснювали відповідно до настанови Державного експертного центру МОЗ України (“Адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах”, під ред. М.П. Комаров та ін., 2016 р.). Додатково проводили серологічне обстеження з метою визначення вмісту імуноглобуліну

Таблиця 1

Порівняльна характеристика хворих в досліджуваних групах

Демографічні показники	Основна група ($n=187$)	Група порівняння ($n=93$)	p^*
Вік (роки)	51,4 $\pm$ 7,1	49,6 $\pm$ 9,7	0,07
Стать чоловіча	116 (62%)	47 (50,5%)	0,06
жіноча	71 (38%)	46 (49,5%)	0,06
Етіологічні фактори			
алкогольний	123 (65,8%)	22 (23,7%)	$<0,0001$
біліарний	48 (25,7%)	52 (55,9%)	$<0,0001$
травматичний	–	5 (5,4%)	
ідіопатичний	16 (8,6%)	14 (15,1%)	0,09

Примітка: * – відмінності показників між групами визначали із застосуванням t-критерію у разі лінійних показників та за допомогою χ^2 -тесту у разі категорійних.

М до *Helicobacter pylori* (НР), спеціальні дослідження по оцінці стану коагуляційної системи (визначали активність тканинного активатора плазміногену (ТАП), активність інгібітора активатора плазміногену типу І (ПАІ-1) та вміст понаднормованого тромбін-антитромбін ІІІ комплексу (ТАТ) в плазмі крові), дослідження вмісту вітаміну D та кальцію сироватки крові. Для розробки математичної моделі проводився аналіз та порівняння наступних показників: тривалість захворювання до госпіталізації в стаціонар, індекс маси тіла, вміст лейкоцитів, С-реактивного білка, глюкози крові, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, імуноглобуліну М до НР, ТАТ, активність ТАП, кальцій сироватки крові, альбумін корегований кальцій, вітамін D.

Статистичний аналіз виконували із застосуванням програм Statistica 12 (Serial Number: STA999K347150-W). Нормальність розподілу даних визначали за допомогою тесту Ша-

піро-Віллка. Для статистичного опрацювання отриманих результатів застосовували t-критерій, кореляційний аналіз Пірсона та метод множинної регресії. Результати представлені як середні значення та їх стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відмінності між показниками вважали достовірними при $p < 0,05$. Модель прогнозування тяжкості перебігу ГП розроблено із застосуванням методу множинної регресії. Для якісної оцінки моделі розраховували коефіцієнт множинної кореляції R і детермінації R^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початковому етапі розробки математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу ГП був проведений розрахунок середніх величин досліджуваних показників та їх порівняльний аналіз (табл. 2).

Таблиця 2

Порівняльний аналіз показників в досліджуваних групах

Показник	Основна група (n=187)	Група порівняння (n=93)	p*
ТЗГ, год	33,3 $\pm$ 17,5	19,1 $\pm$ 9,6	<0,0001
ІМТ, кг/м ²	27,8 $\pm$ 4,5	23,2 $\pm$ 2,9	<0,0001
WBC, $\times 10^9$ /л	11,5 $\pm$ 1,7	8,5 $\pm$ 1,8	<0,0001
РСТ, нг/мл	0,82 $\pm$ 0,8	0,21 $\pm$ 0,3	<0,0001
IgM-НР, МО/мл	0,51 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,4	0,82
Активність ТАП, МО/мл	2,3 $\pm$ 2,2	1,9 $\pm$ 0,8	0,14
Вміст ТАТ, нг/мл	5,9 $\pm$ 4,8	2,7 $\pm$ 2,3	<0,0001
СРБ, мг/мл	139,7 $\pm$ 44,3	55,9 $\pm$ 27,5	<0,0001
ІЛ-6, пг/мл	270 $\pm$ 164,8	68,9 $\pm$ 112,6	<0,0001
Гл, ммоль/л	8,4 $\pm$ 2,1	5,9 $\pm$ 1,2	<0,0001
Са, ммоль/л	2,1 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,1	<0,0001
АлСа, ммоль/л	2,3 $\pm$ 0,2	2,4 $\pm$ 0,1	0,0005
Віт D, нг/мл	12,3 $\pm$ 5,3	26,6 $\pm$ 7,9	<0,0001

Примітки: результати представлені у вигляді $M \pm SD$. Відмінності показників між групами визначали із застосуванням t-критерію. Тут та в табл. 3, 4, 5, 6: ТЗГ – тривалість захворювання до госпіталізації; ІМТ – індекс маси тіла; WBC – лейкоцити крові; РСТ – прокальцитонін; IgM-НР – імуноглобулін М до *Helicobacter pylori*; ТАП – тканинний активатор плазміногену; ТАТ – тромбін-антитромбін ІІІ комплекс; СРБ – С-реактивний білок; ІЛ-6 – Інтерлейкін-6; Гл – глюкоза крові; Са – кальцій загальний сироватки крові; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові; Віт D – вітамін D сироватки крові.

Згідно отриманих результатів було виявлено достовірну різницю усіх показників в досліджуваних групах за виключенням активності ТАП та вмісту імуноглобуліну М до НР ($p > 0,05$).

На наступному етапі визначали наявність лінійного корелятивного зв'язку між показниками та тяжкістю панкреатиту за шкалою АРАСНЕ II.

Всі показники мали вірогідний лінійний зв'язок. На наступному етапі методом множинного регресійного аналізу побудовано модель визначення тяжкості перебігу гострого панкреатиту (табл. 4).

Було виявлено вірогідний вплив фактора «тяжкий перебіг» на всі показники за виключенням тривалості захворювання до госпіталізації в стаціонар, вмісту прокальцитоніну, тромбін-антитромбін III комплексу. За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали формулу прогнозування тяжкого перебігу ГП:

$$X = 0,09 \times \text{ІМТ} - 0,006 \times \text{ТЗГ} + 0,22 \times \text{WBC} - 1,86 \times \text{ІгМ-НР} + 0,41 \times \text{ТАП} - 0,33 \times \text{РСТ} - 0,03 \times \text{ТАТ} - 5,85 \times \text{Са} + 0,01 \times \text{СРБ} - 0,12 \times \text{ВітD} + 0,36 \times \text{Гл} + 6,74 \times \text{АлСа} - 1,87,$$

де X – тяжкий перебіг ГП (8 балів та більше аналогічно до шкали АРАСНЕ II); ІМТ – індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$; ТЗГ – тривалість захворювання до госпіталізації, год; WBC – лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$; ІгМ-НР – імуноглобулін М до *Helicobacter pylori*, МО/мл; ТАП – активність тканинного активатора плазміногену, МО/мл; РСТ – прокальцитонін, нг/мл; ТАТ – тромбін-антитромбін III комплекс, нг/мл; СРБ – С-реактивний білок, мг/мл; Гл – глюкоза крові, ммоль/л; Са – кальцій загальний сироватки крові, ммоль/л; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові, ммоль/л; Віт D – вітамін D сироватки крові, нг/мл.

Таблиця 3

Корелятивний зв'язок між досліджуваними показниками та тяжкістю захворювання за шкалою АРАСНЕ II

Показники	r	p
Вік (роки)	0,2147	0,0001
ТЗГ, год	0,3245	0,0001
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	0,5484	0,001
ІгМ-НР, МО/мл	0,1363	0,023
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	0,5482	0,001
РСТ, нг/мл	0,4473	0,0001
Активність ТАП, МО/мл	0,2506	0,0001
Вміст ТАТ, нг/мл	0,3325	0,0001
СРБ, мг/мл	0,6541	0,001
ІЛ-6, пг/мл	0,5659	0,001
Гл, ммоль/л	0,5493	0,001
Са, ммоль/л	-0,5137	0,001
АлСа, ммоль/л	-0,2927	0,0001
Віт D, нг/мл	-0,7224	0,001

Примітка: кореляційний зв'язок визначали із застосуванням кореляції Пірсона.

Таблиця 4

Результати розрахунку рівняння множинної регресії в програмі Statistica 12 для залежної змінної «тяжкий перебіг» (модель 1)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (263)	p
Вільний член			-1,87	3,79	-0,49	0,048
ТЗГ, год	-0,02	0,04	-0,006	0,009	-0,58	0,56
ІМТ, кг/м ²	0,09	0,05	0,09	0,05	1,95	0,05
IgM-HP, МО/мл	-0,14	0,05	-1,86	0,67	-2,77	0,005
WBC, ×10 ⁹ /л	0,09	0,04	0,22	0,09	2,19	0,02
PCT, нг/мл	-0,05	0,07	-0,33	0,45	-0,73	0,46
Активність ТАП, МО/мл	0,16	0,04	0,41	0,11	3,92	0,0001
Вміст ТАТ, нг/мл	-0,02	0,04	-0,03	0,05	-0,54	0,59
СРБ, мг/мл	0,14	0,05	0,01	0,005	2,81	0,005
Гл, ммоль/л	0,16	0,04	0,36	0,09	3,68	0,0003
Са, ммоль/л	-0,29	0,11	-5,85	2,15	-2,73	0,0007
АлСа, ммоль/л	0,23	0,09	6,74	2,72	2,48	0,01
Віт D, нг/мл	-0,23	0,05	-0,12	0,03	-4,15	0,0001
Примітки: тут і в табл.5, 6: b* – стандартизований коефіцієнт регресії; SE of b* – стандартизована похибка коефіцієнта; b – коефіцієнт регресії; SE of b – стандартна похибка оцінки; t – критерій Стюдента; p – оцінка значущості моделі.						

Коефіцієнт кореляції показників з математичною моделлю 1 (R) склав 0,85; коефіцієнт детермінації моделі (R²) – 0,72; скоригований показник R² (із урахуванням кількості предикторів у моделі) – 0,69; критерій Фішера F (16,263) – 41,6; значущість моделі висока (p<0,0001) зі стандартною похибкою (SE) 2,7. Коефіцієнт множинної кореляції (R) предикторів із залежним показником «тяжкий перебіг» 0,85 показує високий кореляційний зв'язок між ними, при цьому коефіцієнт детермінації моделі (R²=0,72) вказує, що 72% дисперсії показника «тяжкий перебіг» можна пояснити за допомогою предикторів, які увійшли в модель, що дозволяє з точністю 72% визначити тяжкий перебіг ГП. Скоригований R² є більш точним для оцінки адекватності моделі та складає 0,69. Критерій Фішера F (16,263)=41,6 (p<0,0001), що свідчить про високу значимість моделі. На рис. 1 представлено кореляційну залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю) та шкалою АРАСНЕ II (тяжкий перебіг 8 балів та більше).

Для зменшення кількості предикторів при прогнозуванні тяжкого перебігу ГП було проведено покрокове виключення малоінформативних змінних. Так для отримання математичної моделі 2 з 12 предикторів було виключено 4 та проведено розрахунок рівняння множинної регресії для 8 предикторів (табл. 5).

За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали наступну формулу (формула 2) прогнозування тяжкого перебігу ГП:

$$X = 0,29 \times WBC - 0,84 \times IgM - HP + 0,36 \times ТАП - 7,66 \times Ca + 0,02 \times СРБ - 0,17 \times Віт D + 0,35 \times Гл + 8,07 \times АлСа + 2,25,$$

де X – тяжкий перебіг ГП (8 балів та більше аналогічно до шкали АРАСНЕ II); WBC – лейкоцити крові, ×10⁹/л; IgM-HP – імуноглобулін М до *Helicobacter pylori*, МО/мл; ТАП – активність тканинного активатора плазміногену, МО/мл; СРБ – С-реактивний білок, мг/мл; Гл

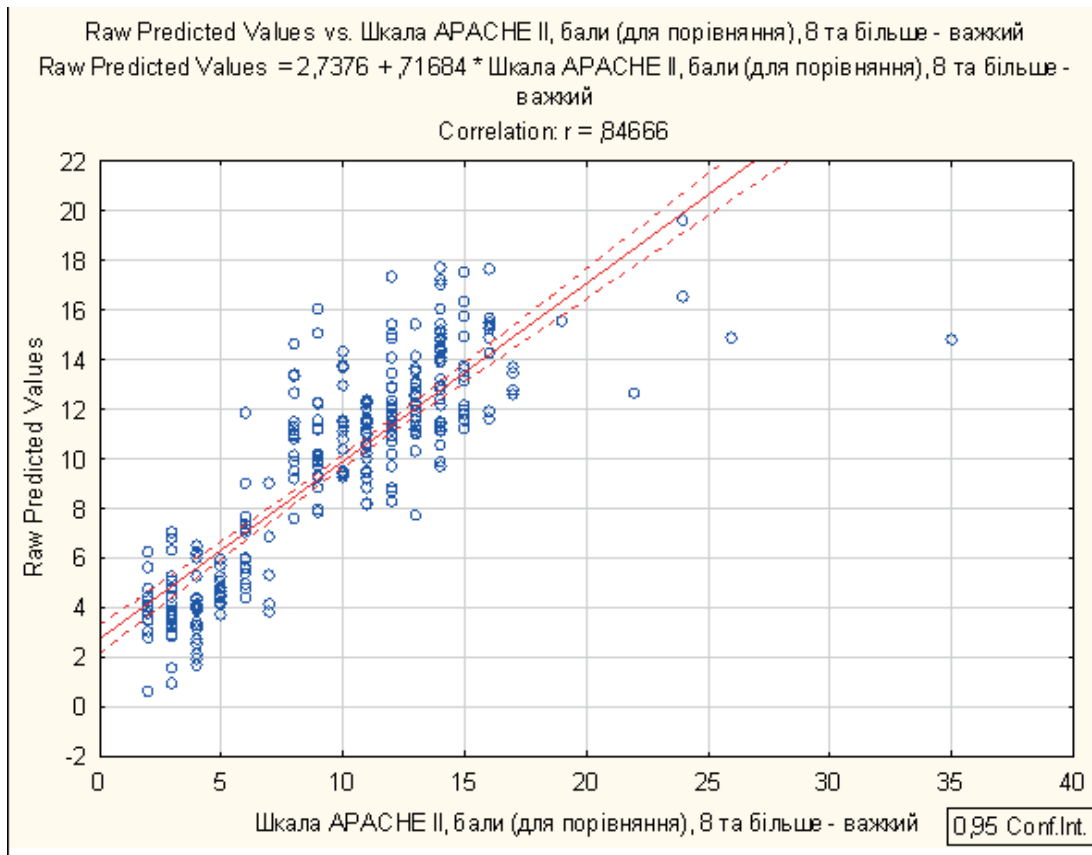


Рис. 1. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 1 та шкалою АРАСНЕ II

Таблиця 5

Результати розрахунку рівняння множинної регресії з виключенням малоінформативних показників в програмі Statistica 12 для залежної змінної «тяжкий перебіг» (модель 2)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (271)	p
Вільний член			2,25	3,26	0,69	0,049
IgM-HP, МО/мл	-0,06	0,04	-0,84	0,49	-1,69	0,09
WBC, $\times 10^9$ /л	0,13	0,04	0,29	0,09	3,11	0,002
Активність ТАП, МО/мл	0,14	0,04	0,36	0,09	3,88	0,0001
СРБ, мг/мл	0,25	0,05	0,02	0,004	5,31	0,0001
Гл, ммоль/л	0,15	0,04	0,35	0,09	3,71	0,0003
Са, ммоль/л	-0,38	0,11	-7,66	2,12	-3,61	0,0004
АлСа, ммоль/л	0,28	0,09	8,07	2,69	2,99	0,003
Віт D, нг/мл	-0,31	0,05	-0,17	0,03	-5,9	0,0001

– глюкоза крові, ммоль/л; Са – кальцій загальний сироватки крові, ммоль/л; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові, ммоль/л; Віт D – вітамін D сироватки крові, нг/мл.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю 2 (R) становив 0,83; коефіцієнт детермінації моделі (R²) – 0,69; скоригований показник R² – 0,68; критерій Фішера F (8,27) – 74,13; значущість моделі висока (p<0,0001) зі стандартною

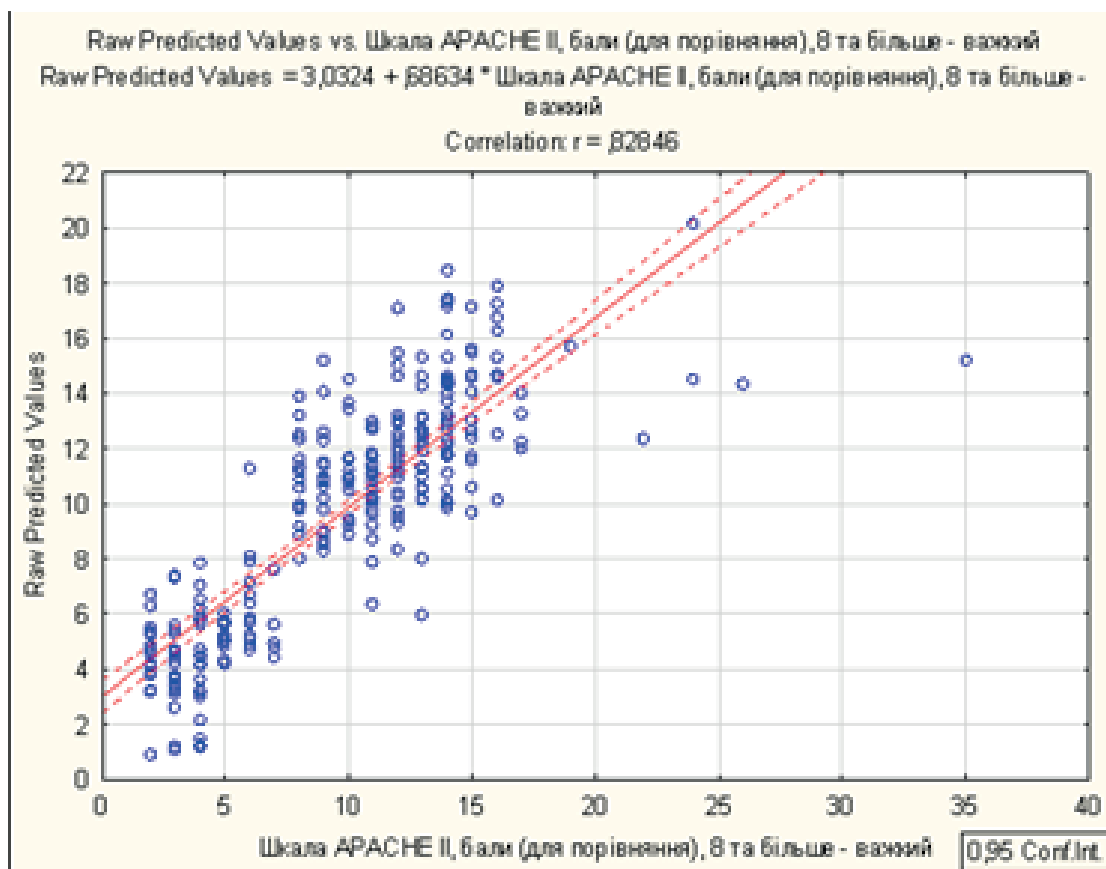


Рис. 2. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 2 та шкалою APACHE II

похибкою (SE) 2,8. Кореляційну залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 2) та шкалою APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше) представлена на рис. 2.

Далі було прийнято рішення оптимізації математичної моделі шляхом максимального зменшення кількості показників без втрати точності останньої (були виключені показники імуноглобуліну М до НР та активності ТАП). Проведено розрахунок рівняння множинної регресії для прогнозування тяжкого перебігу ГП, що включало 6 предикторів. Зазначені дані представлені в табл. 6.

За отриманим результатом застосування методу множинної регресії отримали наступну формулу (формула 3) прогнозування тяжкого перебігу ГП:

$$X = 0,31 \times \text{WBC} - 8,97 \times \text{Ca} + 0,02 \times \text{СРБ} - 0,17 \times \text{VitD} + 0,37 \times \text{Гл} + 9,82 \times \text{АлСа} + 1,3,$$

де X – тяжкий перебіг ГП (8 балів та більше аналогічно до шкали APACHE II); WBC – лейкоцити крові, $\times 10^9/\text{л}$; СРБ – С-реактивний білок, мг/мл; Гл – глюкоза крові, ммоль/л; Са – кальцій загальний сироватки крові, ммоль/л; АлСа – альбумін-скорегований кальцій сироватки крові, ммоль/л; Віт D – вітамін D сироватки крові, нг/мл.

Коефіцієнт кореляції показників з моделлю 3 (R) становив 0,82; коефіцієнт детермінації моделі (R^2) – 0,66; скоригований показник R^2 – 0,66; критерій Фішера F (6,27) – 90,27; значущість моделі висока ($p < 0,0001$) зі стандартною похибкою (SE) 2,9. Кореляційну залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю 3) та шкалою APACHE II (тяжкий перебіг 8 балів та більше) представлена на рис. 3.

Згідно отриманих даних встановлено, що дисперсія точок навколо лінії регресії невелика, коефіцієнт множинної кореляції предикторів із залежним фактором «тяжкий перебіг»

Таблиця 6

Результати розрахунку рівняння множинної регресії в програмі Statistica 12 для залежної змінної «тяжкий перебіг» (модель 3)

Показники	b*	SE of b*	b	SE of b	t (273)	p
Вільний член			1,3	3,05	0,43	0,043
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	0,14	0,04	0,31	0,09	3,24	0,001
СРБ, мг/мл	0,22	0,05	0,02	0,004	4,63	0,0001
Гл, ммоль/л	0,16	0,04	0,37	0,09	3,82	0,0001
Са, ммоль/л	-0,45	0,11	-8,97	2,16	-4,16	0,0004
АлСа, ммоль/л	0,34	0,09	9,82	2,73	3,59	0,0003
Віт D, нг/мл	-0,31	0,05	-0,17	0,03	-5,71	0,0001

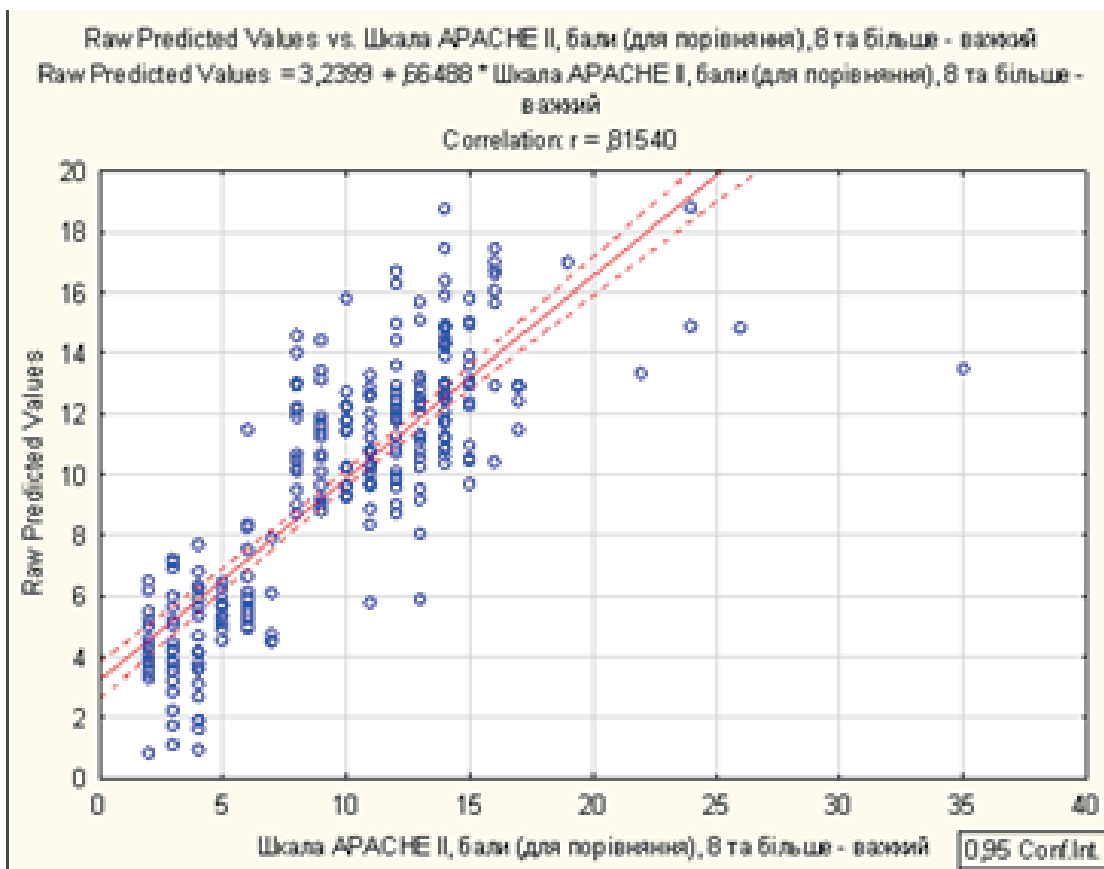


Рис. 3. Кореляція між розрахованими балами згідно з математичною моделлю 3 та шкалою АРАСНЕ II

є високим ($r=0,82$, $p<0,0001$), що свідчить про високу точність створеної математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу ГП. Коefіцієнт детермінації R^2 0,66 вказує на те, що 66% дисперсії показника X (тяжкий перебіг) можна трактувати за допомогою предикторів, що включені в математичну модель. Скориго-

ваний R^2 складає для запропонованої математичної моделі 0,66, а показник F (6,27) – 90,27 ($p<0,0001$), що свідчить про високу значимість моделі. Стандартна похибка оцінки (SE of estimate) дорівнювала 2,89 балів. Отже, розроблена математична модель дозволяє з достатньою точністю спрогнозувати тяжкий перебіг

ГП використовуючи шість інформативних показників, що були відібрані методом виключення при розрахунку рівняння множинної регресії.

Таким чином, раннє прогнозування тяжкості перебігу ГП є важливим фактором успішного лікування пацієнтів, зменшення летальності та фінансового навантаження на медичні заклади. Так, своєчасна госпіталізація хворих на тяжкий ГП у відділення інтенсивної терапії, застосування ранньої агресивної внутрішньовенної ресусцитації, адекватного знеболення та нутритивної підтримки найбільш корисні в перші 12-48 год з моменту виникнення захворювання та ведуть до зниження ризику прогресування синдрому системної запальної відповіді, поліорганної недостатності, частоти виникнення ускладнень, скорочення тривалості больового синдрому та перебування у стаціонарі [9]. Нині запропонована велика кількість багатфакторних систем та прогностичних маркерів для оцінки тяжкості перебігу ГП. Найбільш розповсюдженими серед них є визначення вмісту СРБ (при значенні >150 мг/л чутливість показника становить 80–86%, специфічність – 61–84%), IL-6 (чутливість 93,1%, специфічність 89,7% при значенні >50 пг/мл), гепсидин (чутливість 100%, специфічність 96% при значенні $\geq 154,7$ нг/мл), кальцій сироватки крові (чутливість – 89,7%, специфічність – 82% при значенні $<1,97$ ммоль/л) [10]. Нами було проведено дослідження та аналіз змін кальцій-фосфорного метаболізму і вмісту вітаміну D у пацієнтів з тяжким перебігом ГП та виявлено, що частота розвитку значного дефіциту вітаміну D (<10 нг/мл) була вірогідно вищою (55,6%) по відношенню до пацієнтів з легким перебігом та перебігом середньої важкості (5,6%) ($\chi^2=10,3$, 95% ДІ 20,2-70,4, $p=0,001$). Також було встановлено, що рівень вітаміну D у сироватці крові $\leq 13,28$ нг/мл можна розглядати, як вірогідний предиктор тяжкого перебігу (чутливість 83,3%, специфічність 94,4%) [11].

Слід зауважити, що на сучасному етапі відсутній консенсус щодо проведення антибіотикопрофілактики, а питання визначення показань до антибіотикотерапії у хворих з тяжким перебігом ГП залишається дискусійним.

Так загально визнаним є призначення антибактеріальних препаратів при виникненні гнійно-септичних ускладнень ГП з урахуванням результатів оцінки чутливості мікроорганізмів, антибіотикопрофілактика не рекомендована, однак доведено, що профілактичне введення антибіотиків при тяжкому ГП покращує перебіг захворювання, якщо воно було розпочато в перші 72 год від моменту появи симптомів та тривало не більше двох тижнів у пацієнтів без ознак інфікування [12]. При цьому в якості маркера розвитку гнійно-септичних ускладнень рекомендовано визначення вмісту прокальцитоніну (чутливість 73%, специфічність 86,4% при значенні 0,5 нг/мл) [13]. Нами було проведено дослідження присвячене вивченню ролі НР як етіологічного чинника ГП та маркера розвитку його гнійно-септичних ускладнень, за результатами якого виявлено сильний корелятивний зв'язок між вмістом імуноглобуліну М до НР і прокальцитоніну ($r=0,87$; $p=0,0001$) та встановлено порогове значення вмісту імуноглобуліну М до НР у сироватці крові (при значенні $\geq 1,24$ МО/мл чутливість складає 86,4%, специфічність 100%), яке можна використовувати у якості критерію для прогнозування виникнення гнійно-септичних ускладнень при тяжкому перебігу ГП та визначенню показань до проведення антибіотикотерапії [14].

Також дискусійним залишається питання призначення інгібіторів протонної помпи та H2-блокаторів у хворих з тяжким перебігом ГП. Згідно сучасних клінічних настанов рутинне призначення даних препаратів не рекомендується, а основними показами до їх застосування є геморагічні ураження слизової шлунка та ДПК, гострі виразки [15]. Запропоновано ряд діагностичних маркерів розвитку тромбогеморагічних ускладнень ГП, а саме у якості предиктора рекомендовано визначення вміст Д-димеру (чутливість 92,6%, специфічність 77,7% при значенні 2,5 мг/мл) [16]. Ми провели дослідження, в якому додатково аналізували показники систем коагуляції та фібринолізу у даної категорії пацієнтів. Було виявлено, що частота виникнення кровотеч у пацієнтів з тяжким перебігом ГП може сягати

36,6%, основним джерелом є ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту, а найбільшу чутливість у прогнозі розвитку кровотечі при тяжкому перебігу ГП мали показники ТАП (при значенні $\geq 4,5$ МО/мл чутливість складає 90,2%, специфічність 83,3%) та ТАТ (при значенні $\geq 11,5$ нг/мл чутливість становить 92,2%, специфічність 83,3%) які можна розглядати як вірогідні предиктори тромбеморагічних ускладнень та додаткові маркери для призначення інгібіторів протонної помпи та H2-блокаторів [17].

На основі отриманих результатів нами було розроблено математичну модель прогнозування тяжкості перебігу ГП та виявлена кореляційна залежність між розрахованими балами (згідно з математичною моделлю) та шкалою АРАСНЕ II (тяжкий перебіг 8 балів та більше). Покрокове створення моделі методом множинного регресійного аналізу з поступовим зменшенням кількості показників з 12 до 8 та до 6 дозволили нам запропонувати математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу ГП ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$). Отримані дані демонструють залежність фактора «тяжкий перебіг» від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до НР та активності ТАП та обґрунтовують необхідність їх раннього визначення у хворих на ГП. Отже розроблена математична модель є високоінформативною та може бути використана в лікувальній практиці для раннього прогнозування тяжкого перебігу ГП. Це дозволить своєчасно обрати відповідну лікувальну тактику, зменшити кількість ускладнень та покращити результати лікування.

ВИСНОВКИ

1. Доведена залежність фактора «тяжкий перебіг» у хворих на гострий панкреатит від вмісту вітаміну D, імуноглобуліну М до *Helicobacter pylori* та активності тканинного активатора плазміногену і обґрунтована необхідність їх визначення у ранньому періоді захворювання.
2. Методом множинного регресійного аналізу розроблено математичну модель, яка має високу точність для прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту ($R=0,82$; $R^2=0,66$; $p<0,0001$).
3. Впровадження запропонованої математичної моделі прогнозування тяжкого перебігу гострого панкреатиту дозволить своєчасно обрати відповідну лікувальну тактику, зменшити кількість ускладнень та покращити результати лікування.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Bogan BD, McGuire SP, Maatman TK. Readmission in acute pancreatitis: Etiology, risk factors, and opportunities for improvement. *Surg Open Sci.* 2022 Nov 7;10:232-237. DOI: 10.1016/j.sopen.2022.10.010.
2. Boyko VV, KryvoruchkoIA, MushenkoEV, Ivanova YV. EVOLUTION OF VIEWS CONCERNING TREATMENT OF PANCREONECROSIS. KH [Internet]. 2017 Jul. Available from: <https://hirurgiya.com.ua/index.php/journal/article/view/50>
3. Komolafe O, Pereira SP, Davidson BR, Gurusamy KS. Serum C-reactive protein, procalcitonin, and lactate dehydrogenase for the diagnosis of pancreatic necrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Apr. DOI: 10.1002/14651858.CD012645.
4. Asim Riaz HM, Islam Z, Rasheed L, Sarfraz Z, Sarfraz A, Robles-Velasco K, Sarfraz M, Cherrez-Ojeda I. The Evaluation of Inflammatory Biomarkers in Predicting Progression of Acute Pancreatitis to Pancreatic Necrosis: A Diagnostic Test Accuracy Review. *Healthcare (Basel).* 2022 Dec. DOI: 10.3390/healthcare11010027.
5. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 16;21(12):4300. doi: 10.3390/ij
6. B, Yang J, Dai Y, Xiong L. Combination of the BISAP Score and miR-155 is Applied in Predicting the Severity of Acute Pancreatitis. *Int J Gen Med.* 2022 Sep 24;15:7467-7474. DOI: 10.2147/IJGM.S384068.
7. Liu ZY, Tian L, Sun XY, Liu ZS, Hao LJ, Shen WW, Gao YQ, Zhai HH. Development and validation of a risk prediction score for the severity of acute hypertriglyceridemic pancreatitis in Chinese patients. *World J Gastroenterol.* 2022 Sep 7;28(33):4846-4860. DOI: 10.3748/wjg.v28.i33.4846.
8. Harshit Kumar, A., & Singh Griwan, M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology report.* 2018 DOI: 10.1093/gastro/gox029
9. Lee A, Ko C, Buitrago C, Hiramoto B, Hilson L, Buxbaum J; NS-LR Study Group. Lactated Ringers vs Normal Saline Resuscitation for Mild Acute Pancreatitis: A Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2021 Feb. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.044.
10. Silva-Vaz P, Abrantes AM, Morgado-Nunes S, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Evaluation of Prognostic Factors of Severity in Acute Biliary Pancreatitis. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun. DOI: 10.3390/ijms21124300.
11. Kolosovych I, Hanol I, Bystrytska M, Uzun H. Changes in vitamin D and calcium-phosphorus metabolism in patients with severe acute pancreatitis. *Turk J Surg.* 2022 Dec 20;38(4):327-333. DOI: 10.47717/turkjsurg.2022.5669.
12. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs.* 2022 Aug. DOI: 10.1007/s40265-022-01766-4.
13. Paliwal A, Nawal CL, Meena PD, Singh A. A Study of Procalcitonin as an Early Predictor of Severity in Acute Pancreatitis. *J Assoc Physicians India.* 2022 Apr.
14. KolosovychIV, HanolIV, LebedievaKO. Helicobacter pylori as etiological factor of acute pancreatitis and marker of its purulent-septic complications development. KH. 2020;87(7-8):15-9. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.15
15. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *BMJ.* 2019 Dec. DOI: 10.1136/bmj.l6227.
16. Wan J, Yang X, He W, Zhu Y, Zhu Y, Zeng H, Liu P, Xia L, Lu N. Serum D-dimer levels at admission for prediction of outcomes in acute pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2019 May. DOI: 10.1186/s12876-019-0989-x.
17. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziol Zh.* 2022. DOI: 10.15407/fz68.01.056

MATHEMATICAL MODEL FOR PREDICTING THE SEVERITY OF THE COURSE OF ACUTE PANCREATITIS

*Kolosovych I.V., Bystrytska M.A., Hanol I.V.**Bogomolets National Medical University, Department of Surgery №2, Kyiv, Ukraine*

ganoli@ukr.net

Background. A feature of acute pancreatitis is the high risk of developing complications (occurring in 50% of patients), the mortality rate of which reaches 15%, and with a severe course varies within 40-70%. It has been proven that timely determination of the severity of the disease, selection of appropriate treatment tactics, early diagnosis of complications and their prevention significantly improve treatment results.

Aim: to develop a modern mathematical model for predicting the severity of the course of acute pancreatitis, taking into account indicators of calcium-phosphorus metabolism, hemocoagulation factors and serological examination data for *Helicobacter pylori*.

Materials and methods. The study was based on the results of an examination of 280 patients with acute pancreatitis, who were divided into two groups: the main group (n=187) – patients with a severe course and a comparison group (n=93) – patients with a mild and moderate course of the disease. To develop a mathematical model, the following indicators were analyzed and compared: duration of the disease before hospitalization, body mass index, number of leukocytes, C-reactive protein, blood glucose, procalcitonin, interleukin-6, immunoglobulin M to *Helicobacter pylori*, thrombin-antithrombin III complex, activity of tissue plasminogen activator, serum calcium, albumin corrected calcium, vitamin D.

Results. Based on the obtained results, we developed a mathematical model for predicting the severity of the course of acute pancreatitis and revealed a correlation between the calculated scores (according to the mathematical model) and the APACHE II scale (severe course of 8 points and more). The step-by-step creation of a model by the method of multiple regression analysis with a gradual decrease in the number of indicators from 12 to 8 and to 6 allowed us to propose a mathematical model that has high accuracy for predicting the severe course of acute pancreatitis ($R=0.82$; $R^2=0.66$; $p<0.0001$). The obtained data demonstrate the dependence of the "severe course" factor on the content of vitamin D, immunoglobulin M to *Helicobacter pylori* and the activity of tissue plasminogen activator and substantiate the need for their early determination in patients with acute pancreatitis. Therefore, the developed mathematical model is highly informative and can be used in medical practice for early prediction of the severe course of acute pancreatitis.

Conclusions. The dependence of the «severe course» factor in patients with acute pancreatitis on the content of vitamin D, immunoglobulin M to *Helicobacter pylori* and the activity of tissue plasminogen activator has been proven, and the need for their determination in the early period of the disease is substantiated. Using the method of multiple regression analysis, a mathematical model was developed that has high accuracy for predicting the severe course of acute pancreatitis ($R=0.82$; $R^2=0.66$; $p<0.0001$).

Key words: acute pancreatitis, mathematical model, prediction of the course of the disease, complications.

ЗМІНИ МАРКЕРІВ НЕЙРОІМУННОЇ ДЕЗІНТЕГРАЦІЇ У ПІДГОСТРІЙ ФАЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

¹ *Стоянов О.М.* <https://orcid.org/0000-0002-3375-0452>

² *Храмцов Д.М.* <https://orcid.org/0000-0001-9254-5814>

² *Вікаренко М.С.* <https://orcid.org/0000-0002-8238-6802>

¹ *Грузевський О.А.* <https://orcid.org/0000-0003-1953-8380>

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

alexander.stoyanov@onmedu.edu.ua

Актуальність. Зростання поширеності ЦВЗ дає підстави вважати проблему боротьби з інсультом пріоритетним напрямком лікувально-профілактичної роботи медичних працівників усього світу.

Ціль: оцінка ролі змін маркерів нейроімунної дезінтеграції у гострій фазі ішемічного інсульту.

Матеріал та методи. Дослідження проведене на базі клінічних підрозділів медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв, м. Одеса) у 2020-2022 роках. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороб пацієнтів, які перенесли ІІ та перебували на реабілітації у ПМЦ «Експерт Хелс». На другому, проспективному, етапі обстежено 28 пацієнтів які мали ІІ у підгострому періоді із поглибленим імунологічним обстеженням. Проведений аналіз динаміки показників лейкограми, СРБ, прокальцитоніну та інших маркерів запалення. На проспективному етапі додатково визначали вміст у крові вміст прозапальних цитокінів (TNF, IL1, IL2, IL6) та протизапальних цитокінів (IL4, IL10). Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу із застосуванням програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США).

Результати. За даними ретроспективного аналізу вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелювала з тяжкістю ІІ ($r=0,11-0,29$). При середньому балі NIHSS $10,8 \pm 0,9$, вміст лімфоцитів периферійного пулу в середньому склав $17,3 \pm 0,4$ % при загальному вмісті лейкоцитів - $9,4 \pm 0,2$ Г/л. 76 (50,7 %) пацієнтів мали у медичній документації записи щодо оцінки рівня СРБ, який склав в середньому $7,7 \pm 0,9$ мг/л. У 72,7 % пацієнтів були визначені прояви атеросклерозу брахіоцефальних судин, у тому числі у 31,3 % - ознаки критичного стенозу сонних артерій. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$).

Показано, що у підгострому періоді на етапі реабілітації відбувається нормалізація лейкограми, зменшуються прояви системної запальної відповіді. Водночас зберігаються ознаки напруження нейроімунних регуляторних механізмів та необхідність проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Висновки. Вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелює з тяжкістю ІІ, при чому високі рівні СРБ є предиктором несприятливого клінічного наслідку. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$). При ішемічному інсульті має місце напруження нейроімунних регуляторних механізмів у підгострій стадії захворювання. Доцільним є проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, хронічне запалення, нейромедіатори, атеросклероз, біомаркери, прогноз.

Актуальність. Гостре порушення мозкового кровотоку (ГПМК) – це клінічний синдром швидкого розвитку ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій, що тривають 24 години і більше або призводять до смерті при відсутності несудинних причин [1, 2]. Серцево-судинні (ССЗ) та, зокрема, цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ) посідають

одне з перших місць за розповсюдженістю, смертністю і частотою інвалідизації в Україні та світі. Кожні дві секунди у кого-небудь на нашій планеті трапляється інсульт [1, 3].

Серед основних причин росту кількості випадків інсультів є підвищення захворюваності на АГ, ССЗ, атеросклероз, цукровий діабет та інші соціально значущі хвороби [1, 4, 5].

Зростання поширеності ЦВЗ дає підстави вважати проблему боротьби з інсультом пріоритетним напрямком лікувально-профілактичної роботи медичних працівників усього світу.

Концепція «час-мозок» запропонована у 1993 році одним з перших у світі інтервенційних неврологів, Каміло Гомесом, означає, що допомога при інсульті повинна бути екстреною й надаватися у пріоритетному порядку [6]. Від якості та своєчасного надання цієї допомоги залежить здоров'я, а в багатьох випадках – і життя людини. Надання адекватної, ефективної та кваліфікованої допомоги можливе лише за умов своєчасної діагностики та лікування цієї патології. Крім того, для досягнення кращих результатів інсульту необхідна продуктивна співпраця служби екстренної медичної допомоги, радіологічної, неврологічної і нейрохірургічної служб, організація невідкладного поетапного діагностичного обстеження і лікування за загальноприйнятими стандартами [7]. Такі стратегії як телемедицина, мобільні інсультні центри (mobile stroke units, MSU) та залучення медичного авіатранспорту, можуть збільшити доступність тромболітичної терапії у віддалених районах області та сільській місцевості [7, 8]. Необхідне створення клінічних та транспортних протоколів для максимального скорочення часу і забезпечення оптимального лікування на всіх етапах медичної допомоги [7].

Поряд із скороченням часу до початку реваскуляризуючої терапії надзвичайного значення набуває оптимізація системи нейровізуалізації та пошук ефективних біомаркерів прогнозу [9]. До цих маркерів належать клініко-біохімічні, імунологічні, нейровегетологічні та гемодинамічні. Встановлено найбільш значущі патогенетичні механізми різних підтипів ішемічного інсульту (ІІ) у гострому періоді, які впливають на функціональний результат інсульту. Зокрема, при атеротромботичному інсульті, пов'язаному з атеросклерозом магістральних брахіоцефальних судин, такими визначено: мітохондріальний та лізосомальний апоптоз, знижена активність мітохондріальної супероксиддисмутази, активність каспази-3 [10].

Дещо раніше на обмеженому клінічному матеріалі Солодовнікова Ю.О. (2014) показала,

що зміни імунологічних показників можуть використовуватися для прогнозування перебігу ІІ [11]. Подібні дані одержані й іншими дослідниками, втім кількісна оцінка нейроімунної дезінтеграції у гострій фазі ІІ залишається недостатньо опрацьованою [12-15].

При ГПМК пошкодження клітин і вивільнення деяких клітинних компонентів викликають запальну реакцію в місці ураження; компоненти цієї реакції відіграють основну роль у модуляції запальної відповіді в зоні півтіні, або посилюючи пошкодження, або, навпаки, надаючи нейропротекторний ефект [12, 13].

Однією з перших стадій запальної відповіді є детекція субстанцій пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур (DAMP) за допомогою toll-подібних рецепторів (TLR) вродженої імунної системи, присутніх переважно в мікроглії, а також в ендотеліальних клітинах і астроцитах [12]. Активація цих рецепторів призводить до секреції важливих компонентів імунної відповіді, включаючи цитокіни, хемокіни, індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) і циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), що, у свою чергу, збільшує NO, простагландин E2 (PGE2) і рівні мієлопероксидази та призводить до залучення інших клітинних і неклітинних компонентів імунної системи (рис. 1). В подальшому відбувається залучення незрілих лімфоцитів до периферійного пулу, внаслідок чого він поступово виснажується, що веде до відносної лімфопенії [14].

Будучи невід'ємною частиною синапсів, астроцити рано реагують на ішемічну подію. Астроглія може ізолювати пошкоджену тканину, запобігаючи поширенню пошкодження. Навколо місця інфаркту створюється смуга, яка захоплює прозапальні клітини, запобігає росту інфарктної ділянки та покращує функціональний прогноз [12, 14]

Астроцити забезпечують широкий спектр нейрозахисних механізмів. До них відносяться активація таких антиоксидантів, як глутатіон; секреція нейротрофінів (GDNF та подібні сполуки), які пригнічують апоптоз і збільшення продукції численних нейромедіаторів, головним чином глутамату, що запобігає ексайтотоксичності.

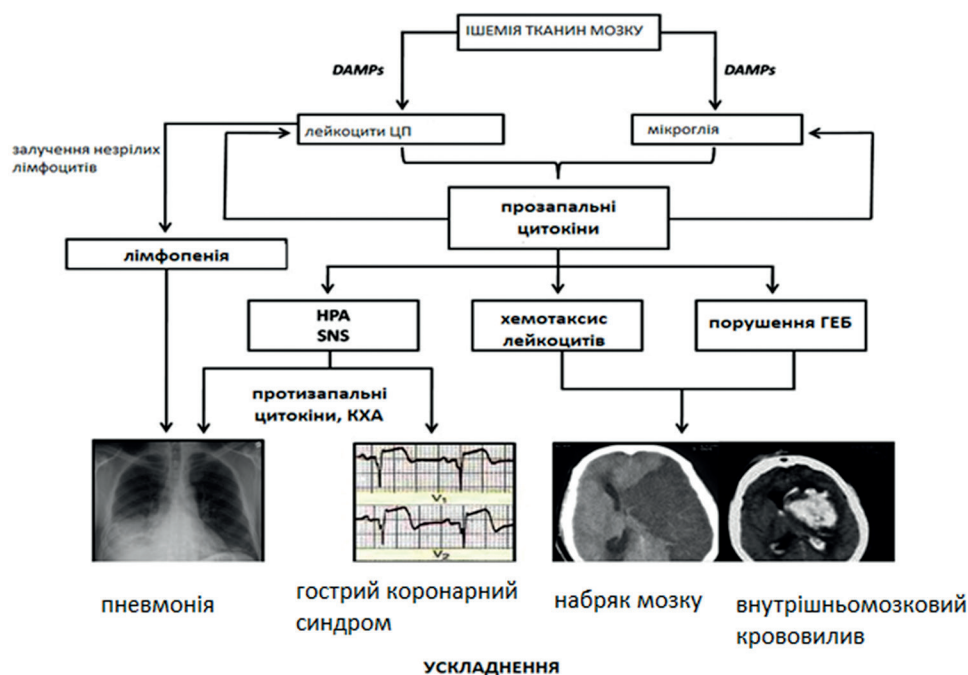


Рис. 1. Нейроімунологічні зміни при ішемії головного мозку та їх зв'язок із постінсультними ускладненнями DAMPs = damage-associated molecular patterns; HPA = гіпоталамо-гіпофізарні вісь; SNS = симпатична нервова система; ГЕБ – гемато-енцефальний бар'єр

Мікрогліальні клітини є основним компонентом імунної системи мозку. У фізіологічних умовах мікроглія інтенсивно рухається по всьому мозку та прогресивно реагує на різні сигнали пошкодження, зокрема на продукцію IFN- γ , який має виражений протизапальний ефект [12, 14, 15].

Таким чином, місцеве та системне запалення значною мірою сприяють факторам ризику інсульту, а також визначають вплив і результат інсульту. Центральна нервова система, яка раніше розглядалася як імунно-привілейований домен, тепер визнана інтегральною частиною нейроімуної системи. Відповідно, запальна відповідь, що виникає після ішемічного інсульту, є основною патофізіологічною ознакою патологічного процесу і є перспективною терапевтичною мішенню [12, 14]. Ключовою метою імуномодуючих втручань при інсульті є обмеження або усунення запалення, без шкоди для регенераційних ефектів нейрозапальної активності [15].

Дедалі частіше обговорюється неадаптивна імунна відповідь після інсульту, яка потенційно може визначати довгострокові наслідки

захворювання та впливати на результати реабілітації. Однак складна взаємодія між центральною нервовою та імунною системами досі зрозуміла лише частково, що ставить нейроімунологічні дослідження на передній план доклінічних та клінічних досліджень [12, 15].

Ціль: оцінка змін маркерів нейроімуної дезінтеграції у підгострій фазі ішемічного інсульту.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведене на базі клінічних підрозділів медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (м. Миколаїв, м. Одеса) у 2020-2022 роках. На першому етапі проведено ретроспективний аналіз 150 історій хвороб пацієнтів, які перенесли ІІ та перебували на реабілітації у ПМЦ «Експерт Хелс». Середній вік пацієнтів склав $59,4 \pm 0,3$ років. На проспективному етапі обстежено 28 пацієнтів які мали ІІ у підгострому періоді (до 6 місяців) із поглибленим імунологічним обстеженням. Середній вік цих пацієнтів склав $60,6 \pm 1,7$ років.

Обстеження та лікування здійснювалося відповідно до вимог наказу №602 від 03.08.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ішемічному інсульті», а також рекомендацій АНА/АSА редакції 2019 та 2021 року [16-18].

При аналізі медичної документації на етапі ретроспективного дослідження оцінювали динаміку за клінічними аналізами крові, СРБ, прокальцитоніну та інших маркерів запалення. На проспективному етапі поряд з контролем лейкограми та вмісту СРБ, додатково визначали вміст у крові вміст прозапальних цитокінів (TNF, IL1, IL2, IL6) та протизапальних цитокінів (IL4, IL10) [19].

Статистичну обробку проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу із застосуванням програмного забезпечення Statistica 14.0 (TIBCO, США) [20].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними ретроспективного аналізу вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелювала з тяжкістю ІІ (таблиця 1). Зокрема, при середньому балі NIHSS $10,8 \pm 0,9$, вміст лімфоцитів периферійного пулу в середньому склав $17,3 \pm 0,4\%$ при загальному вмісті лейкоцитів - $9,4 \pm 0,2$ Г/л. Лише 76 (50,7%) пацієнтів мали у медичній документації записи щодо оцінки рівня СРБ, він склав в середньому $7,7 \pm 0,9$ мг/л. У значної кількості пацієнтів 72,7% були визначені прояви атеросклерозу брахіоцефальних судин, у тому числі у 31,3% - ознаки критичного стенозу сонних артерій. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$).

Таблиця 1

Кореляційні залежності імунологічних показників від тяжкості інсульту ($p<0,05$)

NIHSS	Лейкоцити	Лімфоцити	СРБ
При надходженні	0,22	- 0,27	0,29
При виписці	0,14	0,11	0,24

Середній термін перебування у стаціонарі склав $14,4 \pm 0,8$ днів. Летальність не перевищувала 6,0%, при чому високі рівні СРБ виявилися предиктором несприятливого клінічного наслідку, що відповідає даним літератури [12].

На проспективному етапі середня тяжкість ІІ відповідала $10,6 \pm 1,8$ балів за NIHSS. Результати оцінки показників імунної відповіді наведені у таблиці 2. Як видно з цих даних, у підгострому періоді на етапі реабілітації відбувається нормалізація лейкограми, зменшуються прояви системної запальної відповіді.

З іншого боку, 17,9% від загальної кількості зразків перевищують максимуми референсного інтервалу, при чому як для прозапальних так й протизапальних цитокінів. Це може свідчити про напруження нейроімунних регуляторних механізмів та необхідність проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Неможливість оцінити зміни рівнів інтерлейкінів у ретроспективі є очевидною слабкою стороною даного дослідження, але наявна позитивна динаміка вмісту СРБ, показника, який тісно пов'язаний із активацією цитокінового каскаду [13], дозволяє припустити, що з моменту госпіталізації до першого визначення профілю інтерлейкінів, останній зазнав змін із нормалізацією щодо вихідного рівня. З огляду на те, що інтерлейкіни відіграють двонаправлену роль при ішемічному інсульті через передачу інформації, активацію та регуляцію імунних клітин, опосередковуючи активацію, розмноження та диференціювання Т- і В-клітин, а також у запальній реакції [12, 14], можна припустити що співвідношення між окремими інтерлейкінами поряд з їх абсолютним вмістом, можуть бути важливим маркером прогнозу.

Зокрема, підвищений після ішемічного інсульту або інших факторів ризику, може націлюватися на астроцити та посилювати експресію інших цитокінів, в тому числі інтерлейкіну-6, TNF- α , матриксної металопротеїнази MMP-9 і хемокінів. Вплив інтерлейкіну на астроцити сприяє продукції фактору росту нейронів NGF, проліферації, астрогліозу та утворенню гліальних рубців, що має

Біомаркери запалення, у хворих що перенесли ІІ

Показники	На етапі стаціонарного лікування	На етапі реабілітації
Лейкоцити, Г/л	9,4±0,2*	7,4±0,7
Лімфоцити, %	17,3±0,4*	18,9±0,9
СРБ, мг/л	7,7±0,9	5,9±0,6
TNF, пг/мл	НД	7,2±0,8
IL-1, пг/мл	НД	3,6±0,5
IL-2, пг/мл	НД	4,4±0,5
IL-4, пг/мл	НД	6,7±0,7
IL-6, пг/мл	НД	5,1±0,7
IL-10, пг/мл	НД	12,6±0,9
Примітка: * – відмінності є статистично значущими		

саногенетичне значення й зменшує ішемічне пошкодження. З іншого боку, надмірна продукція інтерлейкіну-1 веде до ендотеліальної дисфункції, інфільтрації нейтрофілів, зниження кровотоку та порушення функції гематоенцефального бар'єру. націлюється на нейрони. Вплив інтерлейкіну-1 безпосередньо на нейрони веде до ГАМК-ергічного інгібування та збільшення продукції NGF, які є протективними факторами, але водночас цей цитокін посилює вивільнення глутамату та фосфорилювання рецепторів NMDAR, що спричиняє більше пошкодження при ішемічному інсульті. На цьому прикладі ми бачимо, що впливи інтерлейкінів є мультимодальними та не мають лінійної спрямованості, що вимагає їх кількісної оцінки в динаміці із співставленням з іншими клінічними та параклінічними даними.

ВИСНОВКИ

1. Вираженість змін лейкограми та вмісту СРБ корелює з тяжкістю ІІ, при чому високі рівні СРБ є предиктором несприятливого клінічного наслідку
2. При співставленні рівнів СРБ та вираженості атеросклеротичного процесу виявлена позитивна кореляція середньої сили ($r=0,31$).
3. При ішемічному інсульті має місце напруження нейроімуних регуляторних механізмів у підгострій стадії захворювання
4. Доцільним є проведення моніторингу біомаркерів запалення як у гострій, так й у підгострій стадії інсульту.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, Fisher M, Pandian J, Lindsay P. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022 Jan. DOI: 10.1177/17474930211065917.
2. Muratova T., Khrantsov D., Stoyanov A., Vorokhta Y. Clinical epidemiology of ischemic stroke: global trends and regional differences. *Georgian Medical News*. 2020.
3. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, Baker-Smith CM, Beaton AZ, Boehme AK, Buxton AE, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Fugar S, Generoso G, Heard DG, Hiremath S, Ho JE, Kalani R, Kazi DS, Ko D, Levine DA, Liu J, Ma J, Magnani JW, Michos ED, Mussolino ME, Navaneethan SD, Parikh NI, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Shah NS, St-Onge MP, Thacker EL, Virani SS, Voeks JH, Wang NY, Wong ND, Wong SS, Yaffe K, Martin SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Feb. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001123.
4. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020 Sep. DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
5. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct. DOI: 10.3390/ijms21207609
6. Sanvito F, Palesi F, Rognone E, Barzaghi L, Pasca L, Germani G, De Giorgis V, Borgatti R, Gandini Wheeler-Kingshott CAM, Pichiecchio A. Impact of the inversion time on regional brain perfusion estimation with clinical arterial spin labeling protocols. *MAGMA*. 2022 Jun. DOI: 10.1007/s10334-021-00964-7.
7. Muratova T.M., Khrantsov D.M., Stoianov O.M. та in. Dohospitalna medychna dopomoha pry hostrykh porushenniakh mozkovoho krovoobihu. Pershi rezultaty reformy na prykladi Odeskoi oblasti. *Visnyk sotsialnoi hihiieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy*. 2020. № 1 (83). S. 75–87 [Ukr]
8. Grotta JC, Yamal JM, Parker SA, Rajan SS, Gonzales NR, Jones WJ, Alexandrov AW, Navi BB, Nour M, Spokoiny I, Mackey J, Persse D, Jacob AP, Wang M, Singh N, Alexandrov AV, Fink ME, Saver JL, English J, Barazangi N, Bratina PL, Gonzalez M, Schimpf BD, Ackerson K, Sherman C, Lerario M, Mir S, Im J, Willey JZ, Chiu D, Eisshofer M, Miller J, Ornelas D, Rhudy JP, Brown KM, Villareal BM, Gausche-Hill M, Bosson N, Gilbert G, Collins SQ, Silnes K, Volpi J, Misra V, McCarthy J, Flanagan T, Rao CPV, Kass JS, Griffin L, Rangel-Gutierrez N, Lechuga E, Stephenson J, Phan K, Sanders Y, Noser EA, Bowry R. Prospective, Multicenter, Controlled Trial of Mobile Stroke Units. *N Engl J Med*. 2021 Sep. DOI: 10.1056/NEJMoa2103879.
9. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, Carter AR, Leff AP, Copland DA, Carey LM, Cohen LG, Basso DM, Maguire JM, Cramer SC. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke*. 2017 Jul. DOI: 10.1177/1747493017714176.
10. Glushakova OY, Glushakov AA, Wijesinghe DS, Valadka AB, Hayes RL, Glushakov AV. Prospective clinical biomarkers of caspase-mediated apoptosis associated with neuronal and neurovascular damage following stroke and other severe brain injuries: Implications for chronic neurodegeneration. *Brain Circ*. 2017 Apr-Jun. DOI: 10.4103/bc.bc_27_16.
11. Solodovnikova Yu.O. Znachennia dynamiky immunohisto i vehetativnoho statusa dlia prohnazu perebihu ta rezultatu ishemichnoho insultu [Tekst] : avtoref. dys. ... kand. med. nauk : 14.01.15 Solodovnikova Yuliia Oleksandrivna ; Nats. akad. med. nauk Ukrainy, Derzh. ustanova «In-t nevrolohii, psykhiiatrii ta narkolohii NAMN Ukrainy». Kh., 2014. 18 s. [Ukr]

12. Bustamante A, Simats A, Vilar-Bergua A, García-Berrocso T, Montaner J. Blood/Brain Biomarkers of Inflammation After Stroke and Their Association With Outcome: From C-Reactive Protein to Damage-Associated Molecular Patterns. *Neurotherapeutics*. 2016 Oct. DOI: 10.1007/s13311-016-0470-2.
13. Shoaeb M.A., Shehata M.A., Taema K.M., Hammouda M.A. CRP in cerebrovascular stroke: Prognostic implications. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* Volume 2, Issue 1, April 2014.
14. Dan Hu, Caixia Ding, Xuemei Jiang, Jing Xiao, Chuanyou Li, Lankun Zhang, Tingting Li, Yun Ji, Yuan Peng, Xun Luo, Lei Sheng, Qingmei Wang, Haoxin Wu, Elevated Levels of Inflammation Markers Predict Poor Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 30, Issue 3, 2021. ISSN 1052-3057, DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105587.
15. Tabet A, Apra C, Stranahan AM, Anikeeva P. Changes in Brain Neuroimmunology Following Injury and Disease. *Front Integr Neurosci*. 2022 Apr. DOI: 10.3389/fnint.2022.894500.
16. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia 03.08.2012 № 602 UNIFIKOVANYI KLINICHNYI PROTOKOL MEDYChNOI DOPOMOHY IShEMICHNYI INSULT (ekstrena, pervynna, vtorynna (spetsializovana) medychna dopomoha, medychna reabilitatsiia) Retrieved: https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2012_602/2012_602dod4ykpmd.pdf [Ukr]
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.
18. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, Kamel H, Kernan WN, Kittner SJ, Leira EC, Lennon O, Meschia JF, Nguyen TN, Pollak PM, Santangeli P, Sharrief AZ, Smith SC Jr, Turan TN, Williams LS. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021 Jul. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
19. Farooqui M, Ikram A, Suriya S, Saleem S, Quadri SA, Robinson M, Ortega-Gutierrez S, Qeadan F, Leira E, Paul S, Zafar A. Cytokine Registry In Stroke Patients (CRISP): Protocol of a prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul. DOI: 10.1097/MD.00000000000020921.
20. Fetisov V. S. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA. Nizhyn : NDU im. M. Hoholia, 2018. 114 [Ukr]

CHANGES IN MARKERS OF NEURO-IMMUNE DISINTEGRATION IN THE SUB-ACUTE PHASE OF ISCHEMIC STROKE

¹ Stoyanov O. M., ² Khramtsov D. M., ² Vikarenko M. S., ¹ Gruzevskiy O. A.

¹ Odessa National Medical University, Odesa, Ukraine

² Black Sea National University named after P. Mohyla, Mykolaiv, Ukraine

alexander.stoyanov@onmedu.edu.ua

Background. The increase in the prevalence of CVZ gives reasons to consider the problem of combating stroke as a priority area of treatment and prevention work of medical workers all over the world.

Aim: assessment of the role of changes in markers of neuroimmune disintegration in the acute phase of ischemic stroke.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the clinical units of the Medical Institute of the Black Sea National University named after Peter Mohyla (Mykolaiv, Odesa) in 2020-2022. At the first stage, a retrospective analysis of 150 disease histories of patients who underwent II and were undergoing rehabilitation at the "Expert Health" medical center was carried out. At the second, prospective stage, 28 patients who had II in the subacute period were examined with an in-depth immunological examination. An analysis of the dynamics of leukogram indicators, CRP, procalcitonin and other markers of inflammation was carried out. At the prospective stage, the blood content of pro-inflammatory cytokines (TNE, IL1, IL2, IL6) and anti-inflammatory cytokines (IL4, IL10) was additionally determined. Statistical processing was carried out by methods of dispersion and correlation analysis using Statistica 14.0 software (TIBCO, USA).

Results. According to the retrospective analysis, the severity of changes in leukogram and CRP content correlated with the severity of II ($r=0.11-0.29$). With an average NIHSS score of 10.8 ± 0.9 , the content of lymphocytes in the peripheral pool averaged $17.3 \pm 0.4\%$, while the total content of leukocytes was 9.4 ± 0.2 G/l. 76 (50.7%) patients had records in their medical records regarding the assessment of the CRP level, which averaged 7.7 ± 0.9 mg/l. In 72.7% of patients, manifestations of atherosclerosis of brachiocephalic vessels were determined, including in 31.3% - signs of critical stenosis of the carotid arteries. When comparing the levels of CRP and the severity of the atherosclerotic process, a positive correlation of average strength was found ($r=0.31$).

It is shown that in the subacute period at the stage of rehabilitation, the leukogram normalizes, the manifestations of the systemic inflammatory response decrease. At the same time, there are signs of stress on neuroimmune regulatory mechanisms and the need to monitor inflammatory biomarkers both in the acute and subacute stages of stroke.

Conclusions. The expressiveness of changes in leukogram and CRP content correlates with the severity of II, and high levels of CRP are a predictor of an adverse clinical outcome. When comparing the levels of CRP and the severity of the atherosclerotic process, a positive correlation of average strength was found ($r=0.31$). With an ischemic stroke, neuroimmune regulatory mechanisms are stressed in the subacute stage of the disease. It is advisable to monitor inflammatory biomarkers both in the acute and subacute stages of stroke.

Key words: ischemic stroke, chronic inflammation, neurotransmitters, atherosclerosis, biomarkers, prognosis.

ПАТОГЕНЕТИЧНО СПРЯМОВАНИЙ МЕТОД ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ ВІКОВОЇ МАКУЛЯРНОЇ ДЕГЕНЕРАЦІЇ

¹ Салдан Й.Р. <https://orcid.org/0000-0002-3925-9197>

² Панченко Ю.О. <https://orcid.org/0000-0002-0256-8121>

¹ Малачкова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7899-379X>

¹ Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
Вінниця, Україна

² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
Київ, Україна

malachkovnataliia@gmail.com

Актуальність. Вікова макулярна дегенерація – одна з найпоширеніших причин сліпоти в розвинених країнах, особливо у людей старше 60 років. Прогнозується збільшення захворюваності на ВМД до 288 мільйонів у 2040 році порівняно з 196 мільйонами у 2020 році. Серцево-судинні фактори, куріння, вживання алкоголю, надмірна вага, генетичні чинники, метаболічні порушення є факторами ризику розвитку ВМД. Серед метаболічних факторів, що можуть бути пов'язані з прогресуванням ВМД, визначають порушення ліпідного обміну, а також гіперреактивність пуринових рецепторів тромбоцитів. Для лікування ВМД зараз застосовують формулу AREDS2. Необхідні нові терапевтичні стратегії, спрямовані на корекцію метаболічних порушень для уповільнення розвитку пізніх стадій ВМД.

Ціль: дослідити ефективність вдосконаленого патогенетично спрямованого методу профілактики і лікування вікової макулярної дегенерації.

Матеріали та методи. Спостерігали за 40 пацієнтами (80 очей), віком 50-85 років, з ВМД 3 категорії (проміжна ВМД), яких було поділено на 2 групи.

До основної групи увійшли 20 пацієнтів (40 очей) 14 жінок і 6 чоловіків, яким було призначено комплексний препарат за стандартною схемою AREDS2, а також фенотібрат (200 мг) і клопидогрелю бісульфат (75 мг). Групу контролю склали 20 пацієнтів (40 очей) – 13 жінок і 7 чоловіків. Цим пацієнтам призначали стандартне лікування за AREDS2. Прогресування оцінювалось за результатами ОСТ макулярної ділянки за класифікацією AREDS та контролем МКГЗ. Термін спостереження – 2 роки.

Результати. У пацієнтів обох груп спостереження протягом 6 місяців від початку призначеної терапії не було відмічено ознак прогресування. У пацієнтів групи контролю прогресування захворювання було зафіксоване через 1 рік спостереження за обома визначеними критеріями. Зміни на ОСТ спостерігались у 7,5% пацієнтів групи контролю, а зниження МКГЗ – у 5%. У пацієнтів основної групи, які застосовували розширену терапевтичну схему, через 1 рік спостереження було відмічено прогресування за ОСТ ознаками у 2,5% випадків, але не спостерігалось погіршення МКГЗ. Через 2 роки спостереження ознаки прогресування за ОСТ були зафіксовані в основній групі на 50% менше, ніж в контрольній. За МКГЗ прогресування захворювання було виявлене у 15% основної групи і 30% контрольної.

Висновки. Дане дослідження доповнило вже існуючі терапевтичні стратегії профілактичного лікування ВМД.

Ключові слова: вікова макулярна дегенерація, прогресування, профілактика, лікування.

Актуальність. Вікова макулярна дегенерація є однією з найпоширеніших причин сліпоти в розвинених країнах, особливо у людей старше 60 років. Її розповсюдженість досягає 8,7% населення світу. Більшість великих епідеміологічних досліджень вікової макулярної дегенерації (ВМД) було проведено в Сполучених Штатах [1,2]. Дослідження Beaver Dam Eye Study оцінило поширеність пізніх форм

захворювання в 1,6% загальної популяції та 7,1% серед людей старше 75 років [3]. У Європі дані дослідження EUREYE узгоджуються з американськими даними та вказують на поширеність географічної атрофії у межах 1,2% і екссудативних форм – 2,3% [4]. За статистичними даними прогнозують збільшення кількості хворих на ВМД до 288 мільйонів у 2040 році порівняно з 196 мільйонами у 2020 році [5].

Ймовірно, поширеність цього захворювання зростає внаслідок експоненціального старіння населення.

Захворюваність зростає з віком, тому вік, очевидно, є одним із найважливіших факторів [6]. Крім того, поширеність захворювання змінюється залежно від етнічного походження досліджуваних популяцій. Пізні форми ВМД більше поширені в європеїдних популяціях, ніж у темношкірих. З точки зору статі, дослідження Beaver Dam Study виявило вищу частоту вікової макулопатії у жінок старше 75 років порівняно з чоловіками того ж віку [3].

Численні дослідження встановили залежність між певними серцево-судинними факторами ризику та ВМД. Було виявлено кореляцію між неоваскулярною ВМД і серцево-судинними захворюваннями. Дані мультицентрового проспективного дослідження The Age-Related Eye Disease Study (AREDS) показують вищий рівень смертності від серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з ВМД [7].

Куріння є основним ідентифікованим фактором екологічного ризику. Також повідомляється, що споживання алкоголю створює вагомий вплив на розвиток вікової макулярної дегенерації. Індекс маси тіла також є доведеним фактором, що впливає на розвиток ВМД [8].

При дослідженні нових ланок патогенезу ВМД все частіше зустрічаються наукові праці, що підтверджують роль генетичних чинників. Так, поліморфізм алелей rs2010963 гена VEGFA корелює з виникненням друз середнього розміру, географічною атрофією та змінами пігментного епітелію при сухій формі ВМД, а на розвиток хоріоретинальної судинної проліферації може впливати мінорний генотип A/A та мінорна алель A поліморфізму rs699947 гена VEGFA та поліморфізм rs800292 гена CFH.

Також є дані прогностичного характеру стосовно можливого розвитку сухої чи вологої форми ВМД. За даними літератури, тип розвитку захворювання визначають поліморфізми rs800292 гена CFH та rs699947 гена VEGFA. Суха форма асоційована з наявністю предкових алелей (G та C), волога форма – з наявністю мінорних алелей (в обох випадках A) [9,10].

Однак, за результатами дослідження AREDS генотипи в визначених локусах статистично значуще не впливають на ефективність біологічних добавок для корекції метаболічних порушень, пов'язаних з прогресуванням ВМД [11]. Окислювальний стрес і запалення визнані одними з основних факторів ризику розвитку пізньої ВМД. Антиоксидантна композиція AREDS, що містить β -каротин, який був замінений на лютеїн і зеаксантин в AREDS2, призначається пацієнтам з ранньою та проміжною ВМД, щоб уникнути або уповільнити розвиток пізніх стадій ВМД (неоваскулярної (нВМД), або географічної атрофії (ГА)) [7,8,12].

В багатьох дослідженнях було показано, що метаболізм ліпідів задіяний у патофізіології ВМД [13]. Окислені ліпіди можуть безпосередньо сприяти ушкодженню клітин ПЕС, або призводити до утворення специфічних епітопів, які викликають імунну відповідь в тканинах сітківки при ВМД [14]. В експериментальних дослідженнях на тваринних моделях було продемонстровано, що системне застосування фенофібрату має потужний терапевтичний ефект для неоваскулярної ВМД [15].

Згідно з даними літератури підтверджується роль медіаторів запалення, катехоламінів, пуринових нуклеотидів і нуклеозидів в розвитку ВМД і виникненні серозного відшарування сітківки. Пуринові рецептори регулюють проліферацію ендотелію і неоваскулогенез, функцію ПЕС і апоптоз нейросенсорних клітин сітківки, розвиток запалення, а отже, їх можна використовувати для аналізу розвитку патологічних процесів сітківки при ВМД [16–18]. Останні дослідження свідчать, що гіперреактивність пуринових рецепторів тромбоцитів може бути пов'язана з прогресуванням ВМД [19,20].

Пізня ВМД (нВМД, або ГА) залишається невирішеною медичною проблемою, що становить серйозну загрозу втрати зору для мільйонів пацієнтів у всьому світі [1, 5].

Таким чином, щоб уникнути або уповільнити розвиток пізніх стадій ВМД (нВМД або ГА), необхідні нові терапевтичні стратегії, спрямовані на корекцію метаболічних порушень, пов'язаних з серцево-судинними захворюван-

нями, зі старінням, запаленням, окислювальним стресом, змінами ліпідного обміну при ранній і проміжній ВМД.

Ціль: дослідити ефективність вдосконаленого, патогенетично спрямованого методу профілактики і лікування вікової макулярної дегенерації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом даного дослідження була вікова макулярна дегенерація.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм та вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.).

Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь в дослідженні.

Спостерігали за 40 пацієнтами (80 очей), віком 50–85 років, з ВМД 3-ї категорії (проміжна ВМД), яких було поділено на 2 групи. Діагноз був встановлений за класифікацією AREDS, яка є загальноприйнятою на сьогоднішній день [9,10].

До основної групи увійшли 20 пацієнтів (40 очей) 14 жінок і 6 чоловіків, яким було призначено розроблену нами, покращену, патогенетично спрямовану схему профілактики та лікування ВМД, яка включала в себе комплексний препарат за стандартною схемою AREDS2 (лютеїн (10 мг), зеаксантин (2 мг), омега-3 жирні кислоти (ейкозапентаєнова кислота (ЕПК) + докозагексаєнова кислота (ДГК) (650 мг/350 мг)), вітамін С (500 мг), вітамін Е (400 IU), оксид цинку (80 мг), оксид міді (2 мг)). Окрім стандартної схеми лікування, цим пацієнтам додатково було призначено фенотібрат (200 мг) і клопідогрелю бісульфат (75 мг).

Групу контролю склали 20 пацієнтів (40 очей), серед яких було 13 жінок і 7 чоловіків. Цим пацієнтам було призначено лише стандартну схему лікування відповідно до AREDS2 [8].

Пацієнти обох груп спостереження вико-

ристовували один і той самий комплексний препарат, який відповідав терапевтичній схемі AREDS2.

Критерії виключення: 1) наявність очного захворювання в будь-якому оці, яке могло б вплинути на оцінку стану сітківки; 2) попередні хірургічні процедури на сітківці або інші очні операції (крім видалення катаракти), які можуть ускладнити оцінку прогресування ВМД; 3) хронічна потреба в будь-яких системних або очних препаратах, які застосовуються для лікування інших захворювань, і можуть мати токсичний вплив для сітківки або зорового нерва; 4) попередній щоденний прийом будь-якого з препаратів, які вивчаються в дослідженні протягом 1 року або більше до дати дослідження; 5) підвищення внутрішньоочного тиску або підстави для діагнозу глаукома; 6) операція з видалення катаракти протягом 3 місяців або капсулотомія протягом 6 тижнів до кваліфікаційного візиту; 7) гострота зору нижча, ніж 20/32 за таблицею Снелена (74 літери).

Всім пацієнтам в ході динамічного спостереження виконували стандартні офтальмологічні обстеження: автокераторефрактометрію, візіометрію з оцінкою максимальної коригованої гостроти зору (МКГЗ), пневмотонометрію, статичну периметрію, кератопахиметрію, біомікроскопію, офтальмоскопію в умовах мідріазу за допомогою асферичної лінзи Volk Super /Field (NC USA), а також трьохдзеркальної лінзи Гольдмана, оптичну когерентну томографію (ОСТ) макулярної ділянки та ДЗН, а також фундус фото.

Прогресування оцінювалось за допомогою контролю МКГЗ а також за результатами ОСТ.

Визначення МГЗК виконували за допомогою автоматизованого робочого місця (Haag-Streit, Swiss) з використанням авторефрактометра (ARK-1000 OPD-Scan II, Nidek, Japan), комп'ютеризованого фороптера (Refractor RT-5100, Nidek, Japan) та проектора оптичних знаків (CP-770, Nidek, Japan). Підставою фіксації клінічно значимого прогресування було зниження зору на >10 літер. Оцінювали бінарні результати погіршення зору (наприклад, втрата >10 літер: 0 – ні або 1 – так).

За результатами OCT макулярної ділянки, яку проводили на приладі Optopoltechnology, SOCT, Copernicus REVO, фіксували прогресування за класифікацією AREDS.

Дані фундус фото оцінювали за допомогою стандартизованої розмітки для оцінки розміру, площі та розташування аномалій. Радіуси кіл сітки дорівнюють одній третині, 1 і 2 діаметрам диска відповідно, а їх площі дорівнюють 4/9, 4 і 16 площам диска (DA). Радіус центрального кола сітки дорівнює 500 мкм, середнього (внутрішнього) кола — 1500 мкм, а зовнішнього кола — 3000 мкм. Стандартні кола мають такі діаметри та площі: С-0, 63 мкм і 0,0017 DA; С-1, 125 мкм і 0,0069 DA; С-2, 250 мкм і 0,028 DA; І-2, 354 мкм і 0,056 DA; О-2, 650 мкм і 0,19 DA; і 0,5 DA, 1061 мкм і 0,50 DA. Додаткове коло І-1 (діаметр 175 мкм) використовується для визначення найменшої області депігментації, яку можна класифікувати як географічну атрофію [7].

У класифікації AREDS площа, зайнята друзами (всіх розмірів і типів разом), і області гіперпігментації, які, як вважають, пов'язані з ВМД, депігментацією пігментного епітелію сітківки (RPE) і ГА, оцінювались за порядковими шкалами в кожному з 3 визначених зон: в межах однієї третини діаметра диска (DD) від центру макули (центральне підполе сітки), в межах 1 DD від центру (центральне плюс 4 внутрішні підполя сітки, які називаються внутрішньою зоною), і в межах 2 DD від центру, тобто сітківки в цілому. Найбільший наявний розмір друз оцінювався лише для сітківки в цілому. Переважання м'яких нечітких друз оцінювали окремо в кожній із 3 зон: центральне підполе окремо, 4 внутрішні підполя разом і 4 зовнішні підполя разом.

Географічну атрофію визначали як ділянку часткової або повної депігментації RPE на фотографіях очного дна, яка мала принаймні 2 з наступних 3 характеристик: кругла або овальна форма, чіткі краї та видимість підлеглих великих хоріоїдальних судин. Депігментація поруч із дископодібними рубцями не класифікувалася як ГА.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета

програм SPSS 61 11.0, MedStat і MedCalc v.15.1 (MedCalc Software bvba). Рівень значущості відмінностей результатів основної у порівнянні з групою контролю, розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера. У всіх випадках відмінності вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

Термін спостереження – 2 роки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В даному дослідженні у пацієнтів обох груп спостереження протягом 6 місяців від початку призначеної терапії не було відмічено ознак прогресування ВМД.

У пацієнтів групи контролю прогресування захворювання було зафіксоване через 1 рік спостереження за обома визначеними критеріями. Зміни на OCT спостерігались у 7,5% пацієнтів групи контролю, а зниження МКГЗ – у 5%. У пацієнтів основної групи, які застосовували вдосконалений патогенетично спрямований метод лікування, через 1 рік спостереження було відмічено прогресування за OCT ознаками у 2,5% випадків, але не спостерігалось погіршення МКГЗ.

Через 2 роки спостереження ознаки прогресування за OCT були зафіксовані в основній групі на 50% менше, ніж в контрольній. За МКГЗ прогресування захворювання було виявлене у 15% основної групи і 30% контрольної.

Динаміка прогресування ВМД за AREDS – вихідний рівень, через 6 місяців, через рік, через 2 роки після початку лікування в основній і контрольній групах (% , M+m) представлена в табл 1.

За результатами, відображеними в табл.1 можна відмітити статистично значиму різницю в динаміці прогресування ВМД між двома групами спостереження – основною і контрольною. В основній групі відмічається повільніше прогресування захворювання протягом 2-річного спостереження. Вплив на додаткові патогенетичні механізми, задіяні при даній патології, є ефективним для сповільнення темпів прогресування ВМД.

Динамічні, клінічно значимі зміни МКГЗ

Таблиця 1

Динаміка прогресування ВМД за AREDS - вихідний рівень, через 6 місяців, через рік, через 2 роки після початку лікування в основній і контрольній групах (% , M+m)

	Частота пргресування ВМД за ОСТ через 6 місяців	Частота пргресування ВМД за ОСТ через 1 рік	Частота пргресування ВМД за ОСТ через 2 роки
Основна група	0	2,5% (1)	17,5% (7) *
Група контролю	0	7,5% (3)	35% (14)
		$\varphi=1.061$, $p=0.14$	$\varphi=1.8$, $p=0.04$
<i>Примітка:</i> рівень значущості відмінностей у порівнянні з групою контролю $p \leq 0,05$, розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера.			

Таблиця 2

Динамічні, клінічно значимі зміни МКГЗ (погіршення зору на >10 літер за таблицею Снелена) порівняно з вихідним рівнем – через 6 місяців, через рік, через 2 роки в основній і контрольній групах (% , M+m)

	Частота зниження МКГЗ через 6 місяців	Частота зниження МКГЗ через 1 рік	Частота зниження МКГЗ через 2 роки
Основна група	0	0*	15% (6) *
Група контролю	0	5% (2)	30% (12)
		$\varphi=2.017$, $p=0.02$	$\varphi=1.63$, $p=0.05$
<i>Примітка:</i> рівень значущості відмінностей у порівнянні з групою контролю $p \leq 0,05$, розрахований за допомогою кутового перетворення Фішера.			

(погіршення зору на >10 літер таблицею Снелена) порівняно з вихідним рівнем – через 6 місяців, через рік, через 2 роки в основній і контрольній групах представлені в табл. 2.

Як видно з табл. 2, клінічно значиме зниження МКГЗ, пов'язане з прогресуванням ВМД, протягом 2 років спостереження відмічалось в обох групах. За весь термін спостереження в основній групі відмічалось клінічно значиме зниження МКГЗ у 15% випадків. У групі контролю зниження МКГЗ, яке пов'язували з прогресуванням ВМД, фіксувалось у 30% випадків. Важливо також відмітити, що поява функціональних порушень в контрольній групі відмічалась раніше, ніж основній, що свідчило про ефективність вдосконаленого патогенетично спрямованого методу лікування для сповільнення темпів прогресування ВМД.

Результати даного дослідження, представлені вище, підтверджують механізми, висвітлені в літературі. Корекція метаболічних

порушень має принципове значення для прогресування ВМД. Для лікування ВМД зараз застосовують формулу AREDS2 [8]. В даному контексті вагомим є той факт, що на сьогодні спостерігається зменшення поширеності пізньої ВМД. У звіті AREDS № 822 встановлено значний зв'язок між використанням антиоксидантів (вітамінів С і Е та бета-каротину) і цинку та зниженим ризиком ексудативної ВМД порівняно з плацебо. Мета-аналіз використання омега-3 підтвердив зв'язок зі зниженням ризику розвитку ВМД [21]. Лютеїн і зеаксанти належать до сімейства ксантофілових каротиноїдів, які накопичуються в сітківці ока, з максимальною концентрацією в макулі і як мембранні атиоксиданти запобігають утворенню активних форм кисню. Результати досліджень свідчать про ефективність цих нутрієнтів для сповільнення прогресування ВМД [1]. Дослідження NAT 2 підтвердило ефективність добавок ДГК та ЕПК у пацієнтів з віковою

макулопатією для запобігання хоріоїдальної неоваскуляризації і виявило значне зниження (на 68%) ризику розвитку ексудативної форми захворювання [22].

Окрім цього, вагомою є роль рівня ліпідів крові на розвиток ВМД, яка також розглядалася в багатьох дослідженнях. Окислені ЛПНЩ, можуть виступати в якості тригерного механізму прозапальних процесів внаслідок активації комплементу [13]. Прогресуюче накопичення ліпідів викликає апоптоз клітин ПЕС, який вважається початковим етапом ВМД [23]. Тому при даній патології важливою є корекція ліпідного спектру. За стандартною схемою вплив на ліпідний спектр здійснювався в основному за рахунок omega-3 жирних кислот. Даний механізм впливу потенційно може бути розширений за рахунок фенофібратів, ефективність застосування яких при даній патології підтверджується в даному дослідженні.

Завдяки секреції пуринів, тромбоцити відіграють важливу роль в регуляції судинного тону як в фізіологічних, так і патофізіологічних умовах [16,17]. Порушення метаболізму пуринів в тромбоцитах призводить до підвищення секреції АТФ і АДФ та їх паракринний вплив на ендотелій та гладкі м'язи стінки судин ока [24]. Рецептори P2Y представлені на гладких м'язцях судин, при зв'язуванні із АДФ відтворюють вазоконстрикцію [25]. Теоретичним підґрунтям взаємодії P2Y- і ФАТ-рецепторів у внутрішньоклітинній сигналізації, може бути сумісний вплив лігандів АТФ і ФАТ на відповідні рецептори, які асоційовані з Gq-білком, що забезпечує зростання активності фосфоліпази C β . Взаємодія даних рецепторів проглядається і в контексті підтримки запалення шляхом формування TLR, коли активні тромбоцити секретиють АДФ і, тим самим, через P2Y-рецептори стимулюють лейкоцити, останні, в свою чергу, продукують ФАТ і підтримують активність тромбоцитів. За таких умов одним із ключових факторів прогресування ВМД є аденозин [19,20,26,27]. Враховуючи цей факт, для профілактики прогресування ВМД у

пацієнтів основної групи спостереження в даному дослідженні до стандартної терапевтичної схеми було додано клопідогрелю бісульфат – антагоніст рецептора P2Y₁₂, в стандартній терапевтичній добовій дозі. Результати, отриманні в даному дослідженні, підтверджують, що вплив на порушення пуринового метаболізму попереджує прогресування ВМД, так як прогресування ВМД у пацієнтів основної групи було повільнішим, ніж у пацієнтів групи контролю, які використовували стандартну схему лікування.

Незважаючи на зростаючу кількість досліджень, спрямованих на визначення і оцінку потенційного впливу на патофізіологічні процеси при ВМД, необхідне подальше накопичення клінічного досвіду в цьому напрямку, через серйозну загрозу втрати зору для мільйонів пацієнтів у всьому світі внаслідок неоваскулярної ВМД або географічної атрофії.

ВИСНОВКИ

1. Дане дослідження розширило уявлення щодо профілактичного лікування ВМД. Було доповнено вже існуючі терапевтичні стратегії через вплив на додаткові патофізіологічні чинники, задіяні в даному захворюванні.
2. Виявлено, що корекція ліпідного спектру, розширена за рахунок застосування фенофібратів, може бути ефективною для сповільнення темпів прогресування ВМД.
3. В результаті проведеного дослідження виявлено, що вплив на порушення пуринового метаболізму попереджує прогресування ВМД.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Camelo S, Latil M, Veillet S, Dilda PJ, Lafont R. Beyond AREDS Formulations, What Is Next for Intermediate Age-Related Macular Degeneration (iAMD) Treatment? Potential Benefits of Antioxidant and Anti-inflammatory Apocarotenoids as Neuroprotectors. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec. DOI: 10.1155/2020/4984927.
2. Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J; Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol*. 2009 Apr. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.58.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31871-8
4. Augood CA. Prevalence of Age-Related Maculopathy in Older Europeans. *Archives of Ophthalmology [Internet]*. 2006. DOI:10.1001/archophth.124.4.529.
5. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
6. Blasiak J, Sobczuk P, Pawlowska E, Kaarniranta K. Interplay between aging and other factors of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Ageing Res Rev*. 2022 Nov. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101735.
7. Davis MD, Gangnon RE, Lee LY, Hubbard LD, Klein BE, Klein R, Ferris FL, Bressler SB, Milton RC; Age-Related Eye Disease Study Group. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005 Nov. DOI: 10.1001/archophth.123.11.1484.
8. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-related Eye Disease Study 2 (AREDS2). *Ophthalmology [Internet]*. 2012. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.05.027.
9. Frolova S., Shargorods'ka I. The effectiveness of determining risk factors for the development of age-related macular degeneration [Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули]. In: The second international scientific congress of scientists of Europe as part of II International Scientific Forum of Scientists «East - West». (Austria – Russia – Kazakhstan – Canada – Ukraine – Czech Republic); 2018 May 10-11; Vienna. Vienna: abstract book; 2018.
10. Shargorods'ka I, Frolova S. The effectiveness of determining risk factors for the development of age-related macular degeneration. [Ефективність визначення факторів ризику розвитку вікової дегенерації макули] In: Naukovo-praktichna konferenciya oftal'mologiv Ukraïni «Sheval'ovs'ki chitannya`19»; 2019 Jun; Zaporizhzhya. Zaporizhzhya: abstract book; 2019.
11. Chew EY, Klein ML, Clemons TE, Agrón E, Ratnapriya R, Edwards AO, Fritsche LG, Swaroop A, Abecasis GR; Age-Related Eye Disease Study Research Group. No clinically significant association between CFH and ARMS2 genotypes and response to nutritional supplements: AREDS report number 38. *Ophthalmology*. 2014 Nov. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.008.
12. Evans JB, Syed BA. New hope for dry AMD? *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Jul. DOI: 10.1038/nrd4038.
13. Láíns I, Kelly RS, Miller JB, Silva R, Vavvas DG, Kim IK, Murta JN, Lasky-Su J, Miller JW, Husain D. Human Plasma Metabolomics Study across All Stages of Age-Related Macular Degeneration Identifies Potential Lipid Biomarkers. *Ophthalmology*. 2018 Feb. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.008.
14. Ebrahimi KB, Fijalkowski N, Cano M, Handa, JT. Decreased membrane complement regulators in the retinal pigmented epithelium contributes to age-related macular degeneration. *J. Pathol*. 2013.

15. Qiu F, Meng T, Chen Q, Zhou K, Shao Y, Matlock G, Ma X, Wu W, Du Y, Wang X, Deng G, Ma JX, Xu Q. Fenofibrate-Loaded Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Experimental Diabetic Retinopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Mol Pharm*. 2019 May 6. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01319.
16. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Haskó G. The Purinergic System as a Pharmacological Target for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Pharmacological Reviews* [Internet]. 2019. DOI:10.1124/pr.117.014878.
17. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circulation Research* [Internet]. 2017. DOI:10.1161/circresaha.116.309726.
18. Huang Z, Xie N, Illes P, Di FV, Ulrich H, Semyanov A, et al. From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [Internet]. 2021. DOI:10.1038/s41392-021-00553-z.
19. Kovalchuk H. Geographic atrophy in patients with dry form of age-related macular degeneration: modern problems of pathogenesis and prospects for diagnosis of progression. [Географічна атрофія у пацієнтів із сухою формою вікової дегенерації макули: сучасні проблеми патогенезу та перспективи діагностики прогресування.] *BULLETIN OF PROBLEMS IN BIOLOGY AND MEDICINE*. 2019.
20. Mogilevskyy SU, Kovalchuk HV. System analysis of factors in the pathogenesis of drusen formation in AMD [Системний аналіз патогенетичних чинників друзогенезу при віковій дегенерації макули]. *Oftalmologicheskii Zhurnal* [Internet]. 2020. DOI:10.31288/oftalmolzh202025055.
21. M van Lookeren Campagne, LeCouter J, Yaspan BL, Ye W. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol*. 2014 Jan. DOI: 10.1002/path.4266.
22. Querques G, Merle BM, Pumariega NM, Benlian P, Delcourt C, Zourdani A, Leisy HB, Lee MD, Smith RT, Souied EH. Dynamic Drusen Remodelling in Participants of the Nutritional AMD Treatment-2 (NAT-2) Randomized Trial. *PLoS One*. 2016 Feb. DOI: 10.1371/journal.pone.0149219.
23. Dunaief JL. The Role of Apoptosis in Age-Related Macular Degeneration. *Archives of Ophthalmology* [Internet]. 2002. DOI:10.1001/archophth.120.11.1435.
24. Fletcher EL. 2016 Glenn A. Fry Award Lecture: Mechanisms and Potential Treatments of Early Age-Related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci*. 2017. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001124
25. Kylhammar D, Bune LT, Rådegran G. P2Y1 and P2Y12 receptors in hypoxia- and adenosine diphosphate-induced pulmonary vasoconstriction in vivo in the pig. *Eur J Appl Physiol*. 2014. DOI: 10.1007/s00421-014-2921-y
26. Ventura ALM, Dos Santos-Rodrigues A, MiPlhell CH, Faillace MP. Purinergic signaling in the retina: From development to disease. *Brain Res Bull*. 2019.
27. Vessey KA, Gu BJ, Jobling AI, Phipps JA, Greferath U, Tran MX, Dixon MA. Loss of function of p2x7 receptor scavenger activity in aging mice: a novel model for investigating the early pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Pathol*. 2017. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.016

PATHOGENETICALLY DIRECTED METHOD OF PREVENTION
AND TREATMENT OF AGE-MACULAR DEGENERATION¹ Saldan Y. R., ² Panchenko Y.O., ¹ Malachkova N.V.¹ Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov
Vinnytsia, Ukraine² P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine
Kyiv, Ukraine

malachkovanataliia@gmail.com

Background. Age-related macular degeneration is one of the most common causes of blindness in developed countries, especially in people over 60 years old. The incidence of AMD is projected to increase to 288 million in 2040 compared to 196 million in 2020. Cardiovascular factors, smoking, alcohol consumption, overweight, genetic factors, and metabolic disorders are risk factors for the development of AMD. There are disorders of lipid metabolism, as well as hyperreactivity of platelet purine receptors may be associated with the progression of AMD. The AREDS2 formula is currently used to treat AMD. New therapeutic strategies aimed to correct metabolic disorders are needed to decrease the development of the late stages of AMD.

Aim: to investigate the effectiveness of improving pathogenetically directed method of prevention and treatment of age-related macular degeneration.

Materials and methods. We observed 40 patients (80 eyes), aged 50-85 years, with AMD of category 3 (intermediate AMD), who were divided into 2 groups. The main group included 20 patients (40 eyes), 14 women and 6 men, who have prescribed a complex drug according to the standard AREDS2 scheme, as well as fenofibrate (200 mg) and clopidogrel bisulfate (75 mg). The control group included 20 patients (40 eyes), 13 women and 7 men. These patients received AREDS2 standard treatment. Progression was evaluated according to the results of OCT of the macular area according to the AREDS classification and control of corrected visual acuity (CVA). The observation period was 2 years.

Results. No signs of progression were noted in patients of both observation groups within 6 months from the start of the prescribed therapy. In the patients of the control group, the progression of the disease was recorded after 1 year of observation according to both defined criteria. Changes in OCT were observed in 7,5% of patients in the control group, and a decrease in CVA- in 5%. In the patients of the main group who used the extended therapeutic regimen, after 1 year of follow-up, progression according to OCT signs was noted in 2,5% of cases, but there was no worsening of CVA. After 2 years of observation, signs of progression according to OST were recorded in the main group by 50% less than in the control group. According to CVA, disease progression was detected in 15% of the main group and 30% of the control group.

Conclusions. This study complemented already existing therapeutic strategies for the preventive treatment of AMD.

Key words: age-related macular degeneration, progression, prevention, treatment.

INHERITED 15Q DUPLICATION IN THREE NOT RELATED
UKRAINIAN FAMILIES¹ Levandivska S. H. <https://orcid.org/0009-0000-0301-3200>,^{1,2} Dushar M. I. <https://orcid.org/0000-0001-5454-8184>,¹ Tyshchenko O. V. <https://orcid.org/0009-0001-9206-6773>,³ Huleyuk N. L. <https://orcid.org/0000-0001-7697-4117>^{4,5} Patskun E. Y. <https://orcid.org/0000-0002-9704-9526>^{1,6} Makukh H. V. <https://orcid.org/0000-0001-7749-5353>¹ Scientific Medical Genetic Center LeoGENE, Lviv, Ukraine,² Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine³ Institute of Hereditary Pathology of the Ukrainian National Academy of Medical Sciences, Lviv, Ukraine⁴ MNE "Transcarpathian Clinical Regional Hospital named after Andrii Novak", Uzhhorod, Ukraine⁵ State University "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine⁶ "Lviv Regional Clinical Perinatal Centre". Lviv, Ukraine

mgdc@leogene.com.ua

Background. 15q duplication syndrome (Dup15q) is caused by the presence of an extra maternally derived copy of the Prader-Willi/Angelman critical region (PWACR) within chromosome 15q11.2-q13.1. The syndrome is clinically identifiable and characterized by intellectual disability, hypotonia, motor delays, autism spectrum disorder, epilepsy, and behavioral difficulties [1, 12]. The prevalence of Dup15q in the general population is unknown but may be as high as 1:5000 [10]. The syndrome most commonly occurs in one of two forms: an extra isodicentric 15 chromosome or an interstitial duplication [4]. Most reported cases concern de novo mutation.

Aim. To highlight the importance of genetic testing in patients with neurodevelopmental disorders and emphasizes the need for further research to understand the underlying genetic mechanisms of Dup15q depending on the origin of the inherited duplication.

Materials and methods. The study used next-generation sequencing (NGS), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), and karyotype analysis to confirm the interstitial duplication.

Results. We present the phenotype description and diagnostic prospects of three patients from different families who inherited interstitial 15q duplication from a phenotypically healthy mother. The patients exhibited symptoms consistent with Dup15q, including intellectual disability, delayed speech, difficulty understanding spoken language, hyperactivity, epilepsy and sleep disorders.

Conclusion. The inherited interstitial duplication 15q is phenotypical presented only in case of maternal origin and vary in clinical presentation. We suggest as the first choice MLPA method as most cost and time effective in cases of Dup15q suspicion.

Key words: Dup15q, interstitial duplication, maternally inherited, intellectual disability, UBEA3.

Introduction. Dup15q is a clinically identifiable syndrome that results from the duplication (or multiplication) of the 15q11.2-q13.1 region, known as PWACR [12]. Clinical features are characterized by hypotonia and motor delays, intellectual disability, autism spectrum disorder (ASD, in the majority), epilepsy including infantile spasms, behavioral difficulties (hyperactivity, anxiety, or emotional lability) [1] and sudden unexplained death (in the minority). A study using over 30 000

autism clinical cases to search for copy number variants (CNVs) indicates that 15q duplications are the second most common duplication found in ASD, with a frequency approaching 1 in 500 cases [15]. There are also subtle facial differences in people with the syndrome, including an upturned nose, epicanthal folds when the skin fold of the upper eyelid covers the inner corner of the eye, and downslanting palpebral fissures when the opening between the two eyelids slants

downwards [18]. Frohlich et al. have reported the presence of an EEG biomarker involving excessive beta oscillations (12–30 Hz) [5]. The prevalence of dup15q in the general population is unknown but may be as high as 1:5000 [10].

Dup15q syndrome most commonly occurs in one of two forms: an extra isodicentric 15 chromosome (idic15) or an interstitial duplication (int dup15). These clinical findings differ significantly between people with a maternal interstitial duplication and those with a maternal isodicentric supernumerary chromosome [2, 12]. The second ones are typically more severely affected. However, the severity of symptoms varies even among individuals who have increased the dosage by the exact genetic mechanism [2, 9, 12]. The maternal idic(15) variant is reported as de novo in all affected individuals and accounts for ~60-80% of all diagnosed occurrences of the Dup15q syndrome. The remaining 20-40% represent maternal interstitial 15q duplication, out of which the majority of cases (~85%) are still reported as de novo, while the minority (~15%) are maternally inherited [4].

The proximal 15q region includes five regions of segmental duplications or low copy repeats (designated by breakpoints - BPs), which result in increased susceptibility to genomic rearrangements [9]. These five regions are termed BP1 through BP5. The PWACR lies between BP2 and BP3 (~5Mb) and is always included in the interstitial duplications or the idic15 that cause Dup15q. The PWACR is imprinted: maternally derived increases in copy number cause Dup15q syndrome, while paternally derived increases are typically associated with more variable and sometimes different neurodevelopmental phenotypes [3, 18]. This region contains several genes of interest (e.g., ATP10A, CYFIP1, MAGEL2, NECDIN, SNRPN, UBE3A, snoRNAs, and a cluster of genes encoding GABAA receptor subunits). UBE3A is thought to contribute specifically to the intellectual impairment and autism features of Dup15q [6]. UBE3A is imprinted with maternal-specific expression in postnatal neurons and thus expressed at a higher dosage in the brain from individuals with a maternally derived duplication. Paternally inherited 15q11.2-q13.1 duplications do not

consistently have an apparent autism phenotype [3, 18]. GABRB3, GABRA5, and GABRG3, genes that encode GABAA receptor subunits, are implicated in the seizures observed in Dup15q [8]. GABRB3 may also contribute to the autism phenotype in Dup15q [2], as single-nucleotide polymorphisms in this gene are associated with autism [13]. HERC2 is an E3 ubiquitin ligase. Individuals with biallelic HERC2 pathogenic variants can have an intellectual disability [17] or a severe Angelman syndrome-like neurodevelopmental disorder [7].

Taking into account the rareness of Dup15q syndrome, we present the phenotype description and diagnosis of three patients from different families who inherited interstitial 15q duplication from a phenotypic healthy mothers.

MATERIALS AND METHODS

Isolation of DNA. For the study, 2 ml of blood was collected from each patient in a tube containing EDTA. Genomic DNA was isolated from peripheral blood by an automated method on a MagCore® PLUS II DNA / RNA Extraction Instrument (RBCBioscience) using the 101 MagCore® Genomic DNA Whole Blood Kit. After extraction, pure DNA with an average concentration of 200 ng/μl was obtained.

Next-generation sequencing (NGS). Genomic DNA obtained from the submitted sample was enriched for targeted regions using a hybridization-based protocol, and sequenced using Illumina technology. All targeted regions were sequenced with ≥50x depth. Reads were aligned to a reference sequence (GRCh37).

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Analysis was performed using the SALSA MLPA Probemix P245 Microdeletion Syndromes-1A kit (MRS Holland, Netherlands) according to the manufacturer's instructions. The mix contains 50 MLPA probes with amplification products from 130 to 499 nucleotides (nt), as well as nine quality control fragments: four DNA quantity fragments (Q-fragments), two DNA denaturation fragments (D-fragments), one control fragment, as well as one X chromosome and one Y chromosome fragment. The disease-targeting probes associated

with the most extensive microdeletions and microduplications next genes: TNFRSF18, TNFRSF4, GNB1, GABRD, REL, PEX13, MBD5, SATB2, DLG1, BDH1, KIAA0226, PIGG, LETM1, WHSC1, CCDC127, PDCD6, TERT, SEMA5A, NSD1, ELN, TRPS1, EXT1, FANCC, PTCH1, GATA3, MKRN3, NDN, SNRPN, UBE3A, SEMA7A, CYP1A1, CREBBP, PFAH1B1, RAI1, DRC3, LLGL1, NF1, MAPT, KANSL1, IL17RA, BID, CLDN5, GP1BB, SNAP29, PPIL2, RTDR1, ARSA, SHANK3, RABL2B, DMD, MECP2 Exon 1, 3, 4.

For each reaction, 5 µl of DNA with a total concentration of 75 ng was used. Genomic DNA was denatured and hybridized with specific SALSA MLPA probes at 60 °C for 20 h followed by ligation at 54 °C for 15 min. Next, multiplex PCR was performed using single specific primers. All MLPA reactions were performed on a Peqlab peqSTAR 2x thermocycler. Fragment separation and size identification were performed on a SeqStudio (Applied Biosystems) with a 4-capillary system against a GeneScan 600 LIZ size standard. The obtained data were analyzed using software provided by the manufacturer (Coffalyser.net). During the analysis, several reference DNA samples obtained from healthy individuals with a normal diploid copy number were used as controls. Ratios of the number of copies from 0.8 to 1.2 were considered normal.

Karyotype. A cytogenetic study was carried out based on the analysis of cultured lymphocytes of peripheral blood to detect abnormalities in the number and structure of chromosomes. The method of differential staining used was GTG, with the use of trypsin and Giemsa dye (G-bands are dark). The number of segments per haploid set: 500.

RESULTS

Dup15q syndrome was diagnosed in three patients from different families. The first proband is a male who was seen by a geneticist at the age of 4 years due to speech delay, difficulty understanding spoken language, and symptoms consistent with autism spectrum disorder. He was born via cesarean section at 40 weeks following

a prolonged labor, weighed 4030 grams, was 56 cm in length, cried immediately after birth, and had Apgar scores of 8/8. His psychomotor development was normal for his age, with head control at three months, sitting at seven months, and walking at 12 months. However, his mother reported that he did not respond to his name, lacked eye contact, and did not seem to understand her from an early age. During the examination, the child exhibited hyperactivity, attention deficit, stereotyped behavior, weak eye contact, echolalia, and large auricles, but had no other congenital malformations. His physical development was normal, but he experienced frequent awakenings at night and had not established neatness skills. He had been working with a team of specialists, including a psychologist, speech and language therapist, and ABA therapist, from an early age, but had not shown improvement in his ability to understand speech, and his stereotyped behavior and vocalizations had increased. He was on a gluten-free and lactose-free diet, and numerous studies were conducted to determine the cause of his symptoms. Cytogenetic analysis revealed a normal karyotype of 46, XY. Metabolic disorders such as amino acid metabolism disorders, organic acidurias, and fatty acid metabolism disorders, as well as Fragile X syndrome, were excluded as possible causes. Biochemical studies indicated that all indicators were within normal ranges, except for the level of serotonin, which was consistently elevated at 592 µg/l compared to the reference range of 50-300. EEG showed no abnormal activity, and MRI of the brain was normal. However, in MRS study of the brain, an increased concentration of alanine, phenylalanine, and glutamine was found. Given the absence of a clear diagnosis, genetic testing was performed using NGS to examine genes involved in the etiology of autism spectrum disorders, which evaluated complete sequencing and deletion/duplication of 2671 genes. The results showed a copy number gain of the genomic region encompassing the full coding sequence of the UBE3A gene. This gain is associated with autosomal dominant dup15q syndrome, and the boundaries of the event extend beyond the assayed region for this gene, potentially encompassing additional genes. Parent-of-origin inheritance

impacts the manifestation of UBE3A-related conditions. MLPA analysis was performed to identify microduplications in the 15q11.2 region in the proband and his mother, and a chromosome imbalance in the form of a duplication of SNRPNU1B, SNRPN-3, and UBE3A-4 genes in the 15q11 region was found in both the proband (Fig. 1) and his mother. Nevertheless, mother – 31 years old woman has the same chromosomal imbalance (15q11.2 (P245)x3), she doesn't express any phenotypical abnormalities. Testing of the mother's parents revealed that the region was inherited from her father and caused no symptoms, while the proband's duplication was maternally inherited. The MLPA analysis was performed to mother's 35 years sister and negative result was obtained.

The second proband is a male who was consulted by a geneticist at the age of 9 years due to intellectual disability, epilepsy, severe delay in speech development, stereotypic behavior, and sleep disorders. He was born from the first pregnancy and was delivered physiologically at 39 weeks with a weight of 3900 grams and a length of 55 cm, with 8/8 Apgar points and immediate crying. He did not have any physical or psychomotor development lag - he held his head from 3 months, sat from 7.5 months, and walked independently from 14 months. However, at the time of examination, he did not speak or understand the spoken language and was partially serviced, requiring the help of his mother. Large auricles were observed among the dysmorphias. He has been taking drugs for epileptic seizures since the age of 8. Several genetic studies were conducted, including cytogenetic analysis, which

established a normal karyotype (46, XY), also Fragile X syndrome was excluded. Genetic testing was performed on the panel genes involved in the etiology of epilepsy disorders using the NGS method, which evaluated complete sequencing and deletion/duplication of 192 genes. Duplication of the entire coding sequences of UBE3A and GABRB3 genes was found. The parents of the proband were checked, and it was found that his mother carries duplication of the same genes but has no symptoms mentioned before.

The third proband is a male who was referred to a geneticist at the age of 9 years following a neurologist's examination. He was the first child born with a weight of 2950 grams, and presented with stridor after birth, epileptiform activity of focal type, mental retardation, but a phenotype without distinct features. He frequently experiences colds, started walking at 1.5 years of age, and falls often. Genetic testing was performed on the proband using the NGS method to assess a panel of epilepsy genes. This involved complete sequencing and assessment for deletion/duplication of 146 genes. The testing identified a duplication of the entire coding sequences of UBE3A and GABRB3 genes in the proband. Subsequent testing of the proband's mother and maternal grandmother revealed that the mother also carried the same duplication, but it was not maternally inherited, unlike in the proband. In order to visually summarize cases described above, we present Table 2.

DISCUSSION

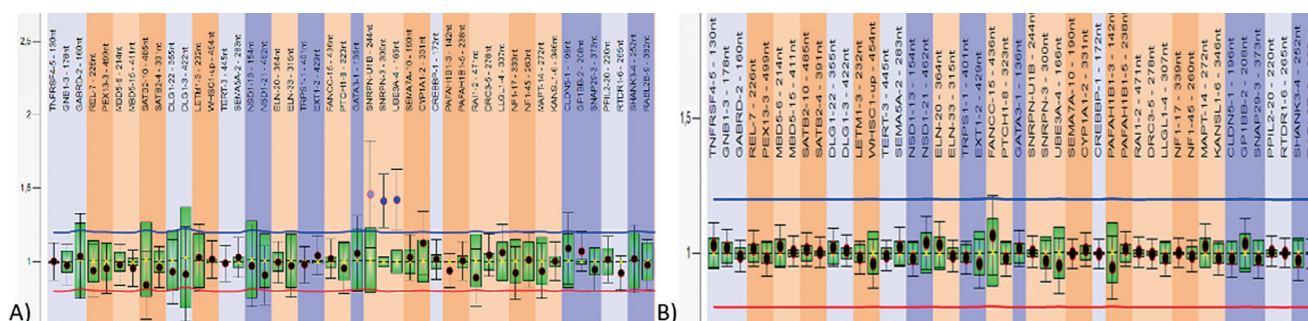


Fig. 1. MLPA P245-A1 analysis of microdeletion syndromes: A – duplication of 15q11.2 involves the following genes SNRPNU1B, SNRPN-3, UBE3A-4; B – normal profile without imbalance in tested regions.

Table 2

The phenotype description of patient with 15q duplication

Member of	Sex	Age at testing time	15q region's genes (SNRPN-U1B, SNRPN-3, UBE3A-4) copy number	Inheritance	Symptoms
Family 1					
Proband 1	Male	4	copy number = 3	Maternally inherited	Speech and language delay, echolalia, autistic traits, hyperactivity, attention deficit, stereotyped behavior, sleep problems
Mother	Female	31	copy number = 3	Paternal inheritance	No symptoms were reported
Aunt	Female	35	copy number = 2	-	-
Maternal Grandmother	Female	60	copy number = 2	-	-
Maternal Grandfather	Male	67	copy number = 3	Unknown	No symptoms were reported
Family 2					
Proband 2	Male	9	copy number = 3	Maternally inherited	Intellectual disability, epilepsy, delay speech development, stereotypic behavior, sleep problems
Mother	Female	38	copy number = 3	Unknown	No symptoms were reported
Father	Male	38	copy number = 2	-	-
Family 3					
Proband 3	Male	9	copy number = 3	Maternally inherited	Stridor, epileptiform activity of focal type, mental retardation, frequent colds, often falls
Mother	Female	36	copy number = 3	Unknown (not maternal)	No symptoms were reported
Maternal grandmother	Female	60	copy number = 2	-	-

The diagnostic process with different molecular-genetic approaches and phenotypical expression of inherited dup15q syndrome in three patients from different families are presented. In the study, three of probands were found to have duplication of several genes (SNRPN-U1B, SNRPN-3, UBE3A-4 in the first case; UBE3A and GABRB3 in the second and the third cases). These genes occur in

an essential cluster of imprinted genes within the PWACR. When deletions or duplications occur in this locus, a significant susceptibility to develop autism spectrum disorders and skeletomuscular and intellectual developmental impairments is generated [19]. The presence of duplication of previously mentioned genes was identified by MLPA and NGS methods. No abnormalities

were detected with standard karyotyping, as the chromosomal changes are below the resolution of these method. The obtained results pointed the importance of additional genetic testing in case of presence of mental retardation with additional phenotypic abnormalities after obtaining normal karyotyping results.

NGS, massively parallel sequencing technology that offers ultra-high throughput, scalability, and speed. The technology is used to determine the order of nucleotides in entire genomes or targeted regions of DNA. MLPA allows the studying gene copy number variations (CNVs) in any form, from complete chromosomes to individual exons. Analysis of aCGH also be informative for described cases. We suggest as the first choice MLPA method as most cost and time effective in cases of partial deletion and duplication syndromes suspicion as well for Dup15q.

The boundaries of this event are unknown as they extend beyond the assayed region for this gene and, therefore, may encompass additional genes. All three patients' 15q duplication was maternally inherited as we found the exact extra copies of mentioned genes in their mothers but no duplication in their fathers. Instead of probands, there are no significant deviations in these women. This outcome is caused by different expression of the genes imprinted with maternal-specific mode [3, 18]. We also had a chance to diagnose the maternal grandfather and grandmother of the proband from the first family. As was expected, the grandfather carried the exact duplication (the grandmother did not). Therefore the mother has paternally inherited duplication, which is asymptomatic. The second and third probands, both presenting with epileptic symptoms, were found to have a duplication of the GABRB3 gene. The clinical significance of this variant is currently uncertain as the available evidence is insufficient to determine its role in disease. However, previous research has reported an association between the GABRB3 gene and several conditions, including autosomal dominant developmental and epileptic encephalopathy, commonly known as early infantile epileptic encephalopathy (MedGen UID: 934679), generalized epilepsy with febrile seizures plus, and familial febrile seizures [14]. Once

again, it should be noted that the mothers of the probands, who are carriers of the non-maternally inherited duplication, did not report any of the symptoms listed in their own medical histories.

For mothers carrying interstitial duplication 15q, prenatal diagnosis is recommended by employing a sample of chorionic villi or amniocentesis, which can be analyzed by cytogenetic and molecular combination [16]. In maternal interstitial 15q duplication, although penetrance appears to be complete, some individuals may have such mild features as to appear unaffected, reflecting variable expressivity rather than true nonpenetrance [11]. If a mother has the 15q interstitial duplication, the risk to each child of inheriting the duplication is 50%.

CONCLUSION

The inherited interstitial duplication 15q is phenotypical presented only in case of maternal origin and vary in clinical presentation. We suggest as the first choice MLPA method as most cost and time effective in cases of Dup15q suspicion. The obtained data highlights the importance and place of genetic testing methods in patients with neurodevelopmental disorders and emphasizes the need for further research to understand the underlying genetic mechanisms of Dup15q depending on the origin of the inherited duplication.

Conflict of interest. The authors of this manuscript claim that there is no conflict of interest during the research and writing of the manuscript.

Sources of funding. Sources of funding. The execution of this study and the writing of the manuscript were accomplished without external funding.

REFERENCES

1. Al Ageeli E, Drunat S, Delanoë C, Perrin L, Baumann C, Capri Y, et al. Duplication of the 15q11-q13 region: clinical and genetic study of 30 new cases. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2014. DOI: 10.1016/j.ejmg.2013.10.008
2. Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delany M, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia* [Internet]. 2014. DOI: 10.1111/epi.12530
3. Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, Courchesne R, Lincoln A, Shulman C, et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet*. 1997.
4. Finucane B. M., Lusk L. , Arkilo D. 15q duplication syndrome and related disorders. University of Washington, Seattle; 2016.
5. Frohlich J, Senturk D, Saravanapandian V, Golshani P, Reiter LT, Sankar R, et al. A quantitative electrophysiological biomarker of duplication 15q11.2-q13.1 syndrome. *PLoS One* [Internet]. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0167179
6. Greer PL, Hanayama R, Bloodgood BL, Mardinly AR, Lipton DM, Flavell SW, et al. The Angelman Syndrome protein Ube3A regulates synapse development by ubiquitinating arc. *Cell* [Internet]. 2010. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.026
7. Harlalka GV, Baple EL, Cross H, Kühnle S, Cubillos-Rojas M, Matentzoglou K, et al. Mutation of HERC2 causes developmental delay with Angelman-like features. *J Med Genet* [Internet]. 2013. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101367
8. Hogart A, Nagarajan RP, Patzel KA, Yasui DH, Lasalle JM. 15q11-13 GABAA receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2007. DOI: 10.1093/hmg/ddm014
9. Hogart A, Wu D, LaSalle JM, Schanen NC. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2010. DOI: 10.1016/j.nbd.2008.08.011
10. Kirov G, Rees E, Walters JTR, Escott-Price V, Georgieva L, Richards AL, et al. The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2014. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.07.022
11. Lusk L, Vogel-Farley V, DiStefano C, Jeste S. Maternal 15q Duplication Syndrome. University of Washington, Seattle; 2021.
12. Mao R, Jalal SM, Snow K, Michels VV, Szabo SM, Babovic-Vuksanovic D. Characteristics of two cases with dup(15)(q11.2-q12): one of maternal and one of paternal origin. *Genet Med* [Internet]. 2000. DOI: 10.1097/00125817-200003000-00003
13. Menold MM, Shao Y, Wolpert CM, Donnelly SL, Raiford KL, Martin ER, et al. Association analysis of chromosome 15 gabaa receptor subunit genes in autistic disorder. *J Neurogenet* [Internet]. 2001. DOI: 10.3109/01677060109167380
14. Møller RS, Wuttke TV, Helbig I, Marini C, Johannesen KM, Brilstra EH, et al. Mutations in GABRB3: From febrile seizures to epileptic encephalopathies. *Neurology* [Internet]. 2017. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003565
15. Moreno-De-Luca D, Sanders SJ, Willsey AJ, Mulle JG, Lowe JK, Geschwind DH, et al. Using large clinical data sets to infer pathogenicity for rare copy number variants in autism cohorts. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013. DOI: 10.1038/mp.2012.138
16. Ortiz-Prado E, Iturralde AL, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Hidalgo I, Rubio-Neira M, et al. 15q duplication syndrome: Report on the first patient from Ecuador with an unusual clinical presentation. *Case Rep Med* [Internet]. 2021. DOI: 10.1155/2021/6662054
17. Puffenberger EG, Jinks RN, Wang H, Xin B, Fiorentini C, Sherman EA, et al. A homozygous missense mutation in HERC2 associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Hum Mutat* [Internet]. 2012. DOI: 10.1002/humu.22237

18. Urraca N, Cleary J, Brewer V, Pivnick EK, McVicar K, Thibert RL, et al. The interstitial duplication 15q11.2-q13 syndrome includes autism, mild facial anomalies and a characteristic EEG signature: Autism and 15q duplication syndrome. *Autism Res* [Internet]. 2013. DOI: 10.1002/aur.1284
19. White HE, Hall VJ, Cross NCP. Methylation-sensitive high-resolution melting-curve analysis of the SNRPN gene as a diagnostic screen for Prader-Willi and Angelman syndromes. *Clin Chem* [Internet]. 2007. DOI: 10.1373/clinchem.2007.093351

УСПАДКОВАНА ДУПЛІКАЦІЯ 15Q В ТРЬОХ НЕСПОРІДНЕНИХ УКРАЇНСЬКИХ РОДИНАХ

¹ Левандівська С. Г., ^{1,2} Душар М. І., ¹ Тищенко О. В., ³ Гулеюк Н. Л., ^{4,5} Пацун Є., ^{1,6} Макух Г. В.

¹ Науковий медико-генетичний центр LeoGENE, Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

³ Інститут спадкової патології НАМН України, Львів, Україна

⁴ МНП «Закарпатська клінічна обласна лікарня ім. Андрія Новака», Ужгород, Україна

⁵ Державний університет «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна

⁶ Львівський обласний клінічний перинатальний центр, Львів, Україна

mgdc@leogene.com.ua

Актуальність. Синдром дуплікації 15q (Dup15q) спричинений наявністю додаткової материнської копії ділянки критичної для синдрому Прадера-Віллі/Ангельмана (PWACR) у хромосомі 15q11.2-q13.1. Синдром Dup15q клінічно характеризується інтелектуальною недостатністю, гіпотонією, затримкою моторики, розладами аутистичного спектру, епілепсією та поведінковими розладами [1, 12]. Поширеність Dup15q у загальній популяції невідома, але може сягати 1:5000 [10]. Цей синдром може бути результатом однієї із двох перебудов: додаткова ізодисцентрична 15 хромосома або інтерстиціальна дуплікація [4]. Більшість зареєстрованих випадків стосується мутації de novo.

Ціль: Визначити походження перебудови та описати фенотип у пацієнтів із рідкісним синдром Dup15q.

Матеріали та методи. У дослідженні використовували мультиплексну лігазно-залежну ампліфікацію зонда (MLPA), результати секвенування наступного покоління (NGS), і аналіз каріотипу для підтвердження інтерстиціальної дуплікації.

Результати. Ми представляємо опис фенотипу та діагностичний процес у трьох пацієнтів із неспоріднених родин, які успадкували інтерстиціальну дуплікацію 15q від фенотипово здорової матері. Пацієнти демонстрували симптоми, що відповідають Dup15q, включаючи інтелектуальну недостатність, затримку мовлення, труднощі з розумінням усної мови, гіперактивність, епілепсію та розлади сну.

Висновки. Успадкована інтерстиціальна дуплікація 15q проявляється фенотипово лише у випадку материнського походження і варіюється за клінічними проявами. Ми пропонуємо використовувати метод MLPA першочергово, оскільки він є найбільш доступний по вартості та часу у випадку підозрування синдрому Dup15q.

Ключові слова: Dup15q, інтерстиціальна дуплікація, успадкування по материнській лінії, порушення розумового розвитку, UBEA3.

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ЩУРІВ ЗА УМОВ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ НА ТЛІ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Слободян Ж.Г. <https://orcid.org/0009-0000-1608-3216>

Савицький І.В. <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

prof_s.i.v@ukr.net

Актуальність. Гострі порушення мозкового кровообігу є однією із найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено їх високою часткою в структурі захворюваності та смертності населення, значними показниками тимчасової втрати працездатності та первинної інвалідації. В той же час за оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я на 2021 рік у 615 млн. осіб (близько 10 % населення світу) виявлено симптоми депресивних або тривожних розладів. Тому вивчення патогенетичних ланок коморбідності тривожно-депресивних розладів на тлі ішемічного інсульту є актуальним.

Ціль: вивчити зміни антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів за умов експериментального ішемічного інсульту коморбідного із тривожно-депресивними розладами.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені на 30 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 3 групи: 1 група – інтактний контроль, 2 група – тварини групи зі змодельованим ішемічним інсультом; 3 група – щури зі змодельованим ішемічним інсультом та тривожно-депресивними розладами. Відтворення ішемічного інсульту у щурів проводили за допомогою моделі ендovasкулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E. Z. Longa. Для поглибленого вивчення патофізіологічних ланок тривожно-депресивних розладів було обрано модель резерпін-індукованої депресії у щурів.

Для оцінки стану перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту було проведено вивчення рівня малонового діальдегіду, каталази, супероксиддисмутази та відновленого глутатіону в гомогенаті тканини мозку та в циркулюючій крові.

Результати. Встановлено різке виснаження захисних реакцій організму у щурів як із ішемічним інсультом, так і за умов коморбідної патології, що підтверджувалося вірогідним зниженням рівня каталази, супероксиддисмутази та підвищеним рівнем малонового діальдегіду. Зокрема, в гомогенаті тканини мозку у щурів із коморбідною патологією знижувався рівень каталази, супероксиддисмутази; рівень малонового діальдегіду підвищувався. На циркулюючому рівні спостерігалось підвищення рівня каталази в 40 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами, що вказувало на компенсаторну реакцію організму на активацію вільно-радикального окиснення, оскільки даний фермент нейтралізує перекис водню.

Висновки. Одержані дані свідчать про більш тяжкий перебіг ішемічного інсульту на тлі тривожно-депресивних розладів та залучення до механізму розвитку як про-та протизапальних цитокінів, так і порушення балансу між процесами перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, тривожно-депресивні розлади, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Актуальність. Гострі порушення мозкового кровообігу є однією із найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено їх високою часткою в структурі захворюваності та смертності населення, значними показниками тимчасової втрати працездатності та первинної інвалідації [1, 2]. Інсульт на сьогодні є основною соціально-медичною проблемою практичної охорони здоров'я. В структурі

смертності інсульту займають друге місце після серцево-судинних захворювань в усьому світі. Щорічно в світі церебральний інсульт переносять майже шість мільйонів осіб (за даними ВООЗ, у розвинутих країнах світу щорічно реєструють від 100 до 300 інсультів на 100 тис. населення), а в Україні понад 125 тис. [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Найактуальнішою проблемою сучасної

охорони здоров'я є проблема недостатності вивчення коморбідних захворювань, що становить серйозну проблему як для хворого, так і для лікаря. Разом з цим, персоналізація лікування хворих диктує необхідність більш глибокого та детального розуміння генезу основного та супутнього захворювань, їх причинного та патогенетичного зв'язку, а також обґрунтованої корекції [1, 5, 6].

На сьогодні активно вивчаються метаболічні порушення, що виникають за умов ішемії та реперфузії головного мозку. Зокрема, важлива роль розладів регуляції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) доведена в патогенезі церебральної ішемії. Це обумовлено, насамперед, підвищеною схильністю тканин мозку до індукції вільнорадикальних реакцій та занадто низькою переносимістю мозком ішемії. Дані щодо стану антиоксидантного захисту (АОЗ) мозку за умов ішемії на тлі тривожно-депресивних розладів (ТДР) досить нечисленні та носять суперечливий характер. Крім цього, активація вільно-радикального окиснення при церебральній ішемії мозку призводить до розвитку оксидативного стресу – одного із універсальних механізмів пошкодження тканин [2, 9, 10, 11, 12].

Ціль: дослідити зміни АОЗ та ПОЛ за умов експериментального ішемічного інсульту коморбідного із ТДР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальні дослідження виконані на 30 нелінійних лабораторних щурах, які були розподілені на 3 групи: 1 група – інтактний контроль (тварини, які отримували воду дистильовану), 2 група – щури зі змодельованим ішемічним інсультом; 3 група – тварини зі змодельованим ішемічним інсультом та ТДР.

Відтворення ішемічного інсульту у щурів проводили з використанням моделі ендоскулярної оклюзії середньої мозкової артерії (фокальна ішемія) за E. Z. Longa. Попередньо щурам проводили анестезію, операційне поле обробляли розчином хлоргексидину 0,05 %. Після цього виконували розріз в області шиї, із правого боку виділяли загальну сонну ар-

терію, зовнішню сонну артерію та внутрішню сонну артерію. Загальну сонну артерію пережимали судинною кліпсою, на зовнішню сонну артерію накладали лігатуру із вікрилу № 3. Внутрішню сонну артерію перерізували ножицями на відстані 3-5 мм від біфуркації. Нейлонову нитку діаметром 0,25 мм, покриту силіконом та оброблену розчином гепарину, вводили через відрізок внутрішньої сонної артерії в зовнішню сонну артерію на глибину 19-21 мм та фіксували судинною кліпсою. Кровоток перекривали на 60 хв, після чого нитку видаляли. Після цього внутрішню сонну артерію закривали коагуляцією до повної герметичності та в подальшому знімали судинні кліпси. Наприкінці операції розріз ушивали вікрилом № 4 та обробляли 5 % розчином брильянтового зеленого. Після операції виконували безперервну термометрію із підтримкою температури на рівні фізіологічної норми за допомогою інфрачервоних ламп, Під час операції температуру тіла підтримували за допомогою грілки. Середня тривалість проведення операції складала 7-10 хв [13].

Для поглибленого вивчення патофізіологічних ланок ТДР було обрано модель резерпін-індукованої депресії у щурів. Резерпін вводили щурам внутрішньоочеревинно у вигляді суспензії, стабілізованої твіном-80, дозою 4 мг/кг [14].

Оцінку стану ПОЛ та АОЗ проводили як у гомогенаті тканини мозку, так і в циркулюючій крові. 10 % гомогенат отримували із видаленого після декапітації мозку шляхом виділення ділянки кори із зони пошкодження.

Концентрацію малонового діальдегіду (МДА) визначали за ТБК-методом, принцип якого полягає в утворенні забарвленого комплексу при взаємодії МДА з двома молекулами тіобарбітурової кислоти із максимум поглинання при 532 нм (зелений світлофільтр) [14]. Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за реакцією відновлення нітротетразолія синього за наявності феназину метасульфату. Принцип методу оснований на відновленні нітротетразолія супероксидними радикалами, які утворюються при реакції між феназинсульфатом. Екстинцію проводили при

довжині хвилі 540 нм на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 0,5 см. Активність каталази досліджували за методом Гіріна С. В. [14], принцип якого базується на зниженні вмісту перекису водню в інкубаційному середовищі, оскільки каталаза розщеплює перекис водню. Активність каталази в дослідній пробі вимірювали в порівнянні з контролем кожні 30 с протягом 3 хв при кімнатній температурі при довжині хвилі 230 нм [14].

Вміст відновленого глутатіону (ВГ) визначали за методом, принцип якого ґрунтується на реакції сульфгідрильних груп з реактивом Елмана [14].

Експериментальні дослідження проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що узгоджується з положенням «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями» (Страсбург, 1986 р.), Закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження», Наказу Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 440-IX від 14.01.2020 р. [15].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою програми «Statistica 10.0». Вірогідність відмінностей між показниками контрольної та дослідних груп визначали за критеріями Стюдента та Фішера. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$ [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у тварин із змодельованим ішемічним інсультом рівень каталази вірогідно знижувався в 1,4 рази ($p < 0,05$), СОД – в 1,7 разів ($p < 0,05$), в той час як МДА вірогідно підвищувалися в 3,0 рази ($p < 0,05$) (табл. 1).

У щурів із коморбідною патологією рівень показників АОС в гомогенаті тканини мозку вірогідно відрізнявся від групи інтактних тварин та щурів зі змодельованим ішемічним інсультом. Зокрема, рівень каталази знижувався в 2,5 рази ($p < 0,05$) та 1,8 рази ($p < 0,05$), СОД – в 2,7 разів ($p < 0,05$) та 1,6 разів ($p < 0,05$); рівень МДА вірогідно підвищувався в 3,6 рази ($p < 0,05$) та 1,2 рази ($p < 0,05$) відповідно. Підвищення концентрації МДА свідчить про посилення ПОЛ та зсуву АОЗ.

В сироватці крові при аналізі аналогічних гомогенату тканини мозку показників відмічали різносторонні зміни (табл. 2).

Таблиця 1

Рівень показників ПОЛ та АОЗ в гомогенаті тканини мозку в щурів з експериментальним інсультом на тлі депресивно-тривожних розладів ($X \pm Sx$)

Показник	Експериментальні групи тварин		
	Інтактний контроль (n=10)	Ішемічний інсульт (n=10)	Ішемічний інсульт+ тривожно-депресивні розлади (n=10)
Каталаза, Од/г тканини	82,1 $\pm$ 3,6	57,4 $\pm$ 2,8*	32,5 $\pm$ 2,1#
СОД, ум. од/г тканини	7,25 $\pm$ 1,2	4,32 $\pm$ 0,4*	2,7 $\pm$ 0,3#
МДА, мкмоль/г тканини	2,31 $\pm$ 0,42	6,82 $\pm$ 0,44*	8,32 $\pm$ 0,6 #

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю;
3. # – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю та групою тварин з ішемічним інсультом.

Таблиця 2

Рівень показників ПОЛ та АОЗ в сироватці крові щурів з експериментальним інсультом на тлі депресивно-тривожних розладів ($X \pm Sx$)

Показник	Експериментальні групи тварин		
	Інтактний контроль (n=10)	Ішемічний інсульт (n=10)	Ішемічний інсульт+ тривожно-депресивні розлади (n=10)
Каталаза, мг/1 мг білка	0,021±0,018	0,62±0,2*	0,83±0,4#
СОД, ум.од./мг білка	2,64±0,2	1,81±0,25*	1,2±0,16#
ВГ, мг%	136,2±5,4	114,7±4,1*	98,1±2,7#

Примітки:

1. n – кількість експериментальних тварин в кожній групі;
2. * – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю;
3. # – $p < 0,05$ порівняно з групою інтактного контролю та групою тварин з ішемічним інсультом.

У щурів зі змодельованим ішемічним інсультом рівень каталази вірогідно підвищувався в 29,5 разів ($p < 0,05$), СОД – знижувався в 1,5 разів ($p < 0,05$), як і рівень ВГ – в 1,2 рази ($p < 0,05$).

У тварин із коморбідним станом рівень каталази підвищувався в 40 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами та в 1,3 рази ($p < 0,05$) відносно тварин із ішемічним інсультом. Концентрація СОД в сироватці крові вірогідно знижувалася в 2,2 рази ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами та 1,5 разів ($p < 0,05$) відносно групи зі змодельованим ішемічним інсультом. Також спостерігалось достовірне зниження рівня ВГ в 1,4 рази ($p < 0,05$) та в 1,2 рази ($p < 0,05$) відповідно.

Підвищення рівня каталаза в сироватці крові можна розглядати як компенсаторну реакцію організму на активацію вільно-радикального окиснення, оскільки даний фермент нейтралізує перекис водню.

Одержані дані дозволяють зробити наступний висновок: ендотеліальна дисфункція, яка розвивається за умов ішемічного інсульту на тлі ТДР, посилює інтенсифікацію процесів ПОЛ та послаблює АОЗ тканин мозку [9]. Ймовірно, за умов ішемії колатеральний кровотік є недостатнім, що, в свою чергу, підсилює малокрів'я мозку. Зниження поступового ступеня молекулярного кисню при церебрально-

му ураженню головного мозку, що стимулює утворення активних форм кисню, які ініціюють процеси вільно-радикального окиснення – окиснювальної модифікації білка, ПОЛ тощо. Відомо, що в перші години після гострого порушення мозкового кровотоку ступінь виразності структурно-функціональних змін нейронів в ураженій ділянці мозку зменшується від центральних до периферичних зон пенумбри. Навколо геморагічного ядра активується мікроглія та індукує реакції локального ішемічного пошкодження, які визначають механізми вторинного ураження тканини мозку [10, 11].

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту встановлено різке виснаження захисних реакцій організму у щурів як із ішемічним інсультом, так і за умов коморбідної патології.
2. У гомогенаті тканини мозку у щурів із коморбідною патологією знижувався рівень каталази, супероксиддисмутази; рівень малонового діальдегіду підвищувався.
3. На циркулюючому рівні спостерігалось підвищення рівня каталази в 40 разів ($p < 0,05$) порівняно із інтактними тваринами, що вказувало на компенсаторну реакцію ор-

ганізму на активацію вільно-радикального окиснення, оскільки даний фермент нейтралізує перекис водню.

4. Одержані дані свідчать про більш тяжкий перебіг ішемічного інсульту на тлі тривожно-депресивних розладів та залучення до механізму розвитку як про-та протизапальних цитокінів, так і порушення балансу між процесами перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES:

1. Cumming TB, Churilov L, Collier J, Donnan G, Ellery F, Dewey H, Langhorne P, Lindley RI, Moodie M, Thrift AG, Bernhardt J; AVERT Trial Collaboration group. Early mobilization and quality of life after stroke: Findings from AVERT. *Neurology*. 2019 Aug. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007937
2. Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004597.
3. Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, Coutts SB, Schwamm LH, Davis SM et al. Ischaemic stroke. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019 Oct. DOI: 10.1038/s41572-019-0118-8
4. Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, Kutluk K, Mikulik R, Wardlaw J, Richard E, Nabavi D, Molina C, Bath PM, Stibrant Sunnerhagen K, Rudd A, Drummond A, Planas A, Caso V. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018 Dec. DOI: 10.1177/2396987318808719.
5. Göthe F, Enache D, Wahlund LO, Winblad B, Crisby M, Lökk J, Aarsland D. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. *Panminerva Med*. 2012 Sep. PMID: 22801433.
6. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jun. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.72.
7. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct. DOI: 10.3390/ijms21207609.
8. Petty K, Lemkuil BP, Gierl B. Acute Ischemic Stroke. *Anesthesiol Clin*. 2021 Mar. DOI: 10.1016/j.anclin.2020.11.002.
9. Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis)*. 2020 Apr. DOI: 10.1212/CON.0000000000000833.
10. Carvalho AN, Firuzi O, Gama MJ, Horssen JV, Saso L. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurological Diseases: Is There Still Hope? *Curr Drug Targets*. 2017 Mar. DOI: 10.2174/1389450117666160401120514.
11. Li P, Stetler RA, Leak RK, Shi Y, Li Y, Yu W, Bennett MVL, Chen J. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology*. 2018 May. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.011.
12. Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, Maciejewski R. Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species. *Free Radic Res*. 2018 Jan. DOI: 10.1080/10715762.2017.1402304.
13. Taha A, Bobi J, Dammers R, Dijkhuizen RM, Dreyer AY, van Es ACGM, Ferrara F, Gounis MJ, Nitzsche B, Platt S, Stoffel MH, Volovici V, Del Zoppo GJ, Duncker DJ, Dippel DWJ, Boltze J, van Beusekom HMM. Comparison of Large Animal Models for Acute Ischemic Stroke: Which Model to Use? *Stroke*. 2022 Apr. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.036050.

14. Doclinical investigation of medicines: metod. reccom. / by redaction of member-cor. National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. O. V. Stefanov. K.: Avicenna, 2001.
15. Reznikov OG, Solovyov AI, Stefanov OV. Biotic examination of preclinical and other scientific studies performed on animals: method. recommendations Herald of pharmacology and pharmacy. 2006.
16. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statistical methods in medical and biological investigations with using Exel. K.: MORION, 2000.

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION SYSTEM IN RATS UNDER CONDITIONS OF ISCHEMIC STROKE ON THE BACKGROUND OF ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS

Slobodyan Zh.H., Savytskyi I. V.

International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

prof_s.i.v@ukr.net

Background. Acute disorders of cerebral blood circulation are one of the most important medical and social problems, due to their high share in the structure of morbidity and mortality of the population, significant indicators of temporary loss of working capacity and primary disability. At the same time, the World Health Organization estimates that by 2021, 615 million people (about 10% of the world's population) will have symptoms of depressive or anxiety disorders. Therefore, the study of the pathogenetic links of comorbidity of anxiety-depressive disorders against the background of ischemic stroke is relevant.

Aim: to study changes in antioxidant protection and lipid peroxidation under conditions of experimental ischemic stroke comorbid with anxiety-depressive disorders.

Materials and methods. Experimental studies were conducted on 30 non-linear laboratory rats, which were divided into 3 groups: 1 group – intact control, 2 group – animals of the group with simulated ischemic stroke; Group 3 – rats with simulated ischemic stroke and anxiety-depressive disorders. Reproduction of ischemic stroke in rats was carried out using the model of endovascular occlusion of the middle cerebral artery (focal ischemia) according to E. Z. Longa. A model of reserpine-induced depression in rats was chosen for an in-depth study of the pathophysiological links of anxiety-depressive disorders.

To assess the state of lipid peroxidation and the antioxidant defense system, the level of malondialdehyde, catalase, superoxide dismutase, and reduced glutathione in brain tissue homogenate and circulating blood was studied.

Results. A sharp depletion of the body's protective reactions was established in rats with both ischemic stroke and under conditions of comorbid pathology, which was confirmed by a probable decrease in the level of catalase, superoxide dismutase and an increased level of malondialdehyde. In particular, the level of catalase and superoxide dismutase decreased in the brain tissue homogenate of rats with comorbid pathology; the level of malondialdehyde increased. At the circulating level, there was a 40-fold increase in the level of catalase ($p < 0.05$) compared to intact animals, which indicated a compensatory reaction of the body to the activation of free-radical oxidation, since this enzyme neutralizes hydrogen peroxide.

Conclusions. The obtained data indicate a more severe course of ischemic stroke against the background of anxiety-depressive disorders and the involvement of both pro- and anti-inflammatory cytokines in the development mechanism, as well as a violation of the balance between the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection.

Key words: ischemic stroke, anxiety-depressive disorders, lipid peroxidation, antioxidant protection.

МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНКИ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ДІТЕЙ З КОРОНАРІВУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА ПОСТКОВІДНИМ СИНДРОМОМ

¹ *Марушко Ю.В.* <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

¹ *Шителік Т.В.* <https://orcid.org/0000-0002-3727-6970>

¹ *Гишак Т.В.* <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

¹ *Крамарьов С.О.* <https://orcid.org/0000-0003-2919-6644>

² *Крючко Т.О.* <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

¹ *Пісарев А.О.* <https://orcid.org/0000-0002-9978-8031>

¹ *Кривопустов С.П.* <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

iurii.marushko@gmail.com

Актуальність. Вона обумовлена швидким розповсюдженням коронавірусної інфекції у світі, а також частим виникненням у дітей широкого діапазону постковідних ускладнень, які суттєво впливають на якість життя. Ці зміни також залишаються і в постковідному періоді. Оцінка якості життя у дітей з постковідним синдромом в Україні перебуває на етапі становлення, тому у методологічному плані створення та валідація дитячих опитувальників з подальшою оцінкою якості життя залишається актуальною проблемою.

Ціль: узагальнити дані літератури щодо вивчення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям у дітей з інфекцією SARS-CoV-2 і постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Проведена оцінка даних літератури щодо частоти та перебігу коронавірусної інфекції, її проявів, ураження дихальної системи та інших органів і систем у дітей, астенічних проявів.

Результати. На основі аналізу наукової літератури розглянуто можливості застосування методу оцінки якості життя в педіатричній практиці, зокрема у дітей з COVID-19 та наслідками інфекції. Одним з найчастіше застосовуваних опитувальників оцінки якості життя у дітей є опитувальник PedsQL 4,0, який за рахунок гарних психометричних якостей, наявності паралельних форм для дітей та батьків, широкого вікового діапазону, простоти та зручності заповнення може бути рекомендований для визначення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у дітей. Показано, як дослідження якості життя пов'язаного зі здоров'ям, дозволяє вивчити вплив захворювання та лікування на складові здоров'я дитини.

Висновки. Дослідження якості життя за допомогою опитувальника PedsQL 4,0 дозволяє здійснювати моніторинг стану дитини з постковідним синдромом в процесі лікування та реабілітації, а також оцінити ефективність цих заходів.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, пневмонія, постковідний синдром, якість життя, пов'язана зі здоров'ям, діти.

Актуальність. За час пандемії коронавірусної інфекції COVID-19 зусиллями дослідників багатьох країн були виявлені особливості клінічних проявів коронавірусної інфекції у дітей, і на даний час фокус уваги вчених поступово зміщується на вивчення віддалених наслідків захворювання. Було виявлено, що перебіг цієї інфекції як у дітей, так і у дорослих характеризується переходом від стадії гострого захворювання до пролонгованого і проявляється у вигляді різних соматичних, а в деяких випадках і психічних порушень [1-5].

Особливої уваги заслуговують діти з несприятливим преморбідним фоном, на тлі якого перебігала інфекція, зокрема — діти з ожирінням. Було виявлено, що саме такі пацієнти часто мали несприятливий перебіг інфекції SARS-CoV-2 і частіше за інших потребували госпіталізації під час пандемії.

J.M.D. Oliveira і співавтори проаналізували результати 19 досліджень, де показано, що частка емоційних симптомів та порушень поведінки після перенесеного COVID-19 варіювала від 5,7% до 68,5%; тривоги – від 17,6% до

43,7%; депресії – від 6,3% до 71,5%; стресу від 7% до 25%; розповсюдженість постравматичного стресового розладу склала 85,5%; суїцидальних думок – від 29,7% до 31,3% [6].

Визначено, що інфекції SARS-CoV-2 навіть у здорових дітей викликає значний психологічний стрес, що відображається на їх якості життя. Так за даними інтернет-дослідження Adibelli, D., Sümen, A. (2020), у якому взяли участь 597 дітей віком від 7 до 13 років, їхні батьки повідомляли, що у 41,5% респондентів відзначалася прибавка у вазі, у 34,2% дітей посилювалася сонливість і у 69,5% досліджуваних збільшилась залежність від інтернету [7].

Відновлення здоров'я у дітей різного віку з широким спектром постковідних проявів на сьогоднішній день є одним з пріоритетних завдань системи охорони здоров'я, а сучасні дослідження з цієї тематики найчастіше використовують критерій «якості життя (ЯЖ), пов'язаного зі здоров'ям», або health-related quality of life (HRQOL) в англomовних джерелах [8-10]. Визначення термінів здоров'я та ЯЖ близькі до трактування ЯЖ пов'язаної зі здоров'ям ВООЗ – це сприйняття людьми свого становища залежно від культурних особливостей та системи цінностей і у зв'язку з їхніми цілями, очікуваннями, стандартами, турботами. Це комплексне поняття, що складається з таких факторів, як фізичне здоров'я людини, її психологічний стан, ступінь незалежності, суспільні відносини, особисті переконання та їх залежність від особливостей навколишнього середовища. У зв'язку з цим компонентами ЯЖ є фізичний, психологічний та соціальний домени [11].

З методологічної точки зору поняття ЯЖ та ЯЖ, пов'язана із здоров'ям, розділені. ЯЖ пов'язана із здоров'ям – це категорія, яка включає поєднання умов життєзабезпечення і стану здоров'я, що дозволяють досягти фізичного, психічного соціального благополуччя і самореалізації.

Поняття «якості життя» є міждисциплінарним, багатозначним та багатовимірним і є ключовим терміном у Index Medicus у розділі «Філософія» з 1976 р. Існує два підходи до його визначення у медицині: змістовний і структурний. З метою виділення структури ЯЖ бри-

танськими вченими у 1995 р. (M.Farguhar) та у 2005 р. (Galloway) були створені класифікації ЯЖ, завдяки чому стало можливим досліджувати у медицині різні рівні здоров'я, а не лише його кількісні показники, а також вимірювати суб'єктивну якісну оцінку свого здоров'я самим пацієнтом: фізичного, духовного та соціального аспектів.

Педіатрична наука вивчає стан здоров'я дітей з позицій встановлення діагнозу, виділяючи при цьому шість основних критеріїв: наявність або відсутність відхилень у ранньому онтогенезі, рівень фізичного розвитку, рівень нервово-психічного розвитку, ступінь резистентності організму, рівень функціонального стану організму, наявність чи відсутність хронічних захворювань. При цьому слабо враховується, що діти однієї й тієї ж групи неоднорідні за рівнем біологічної та психосоціальної зрілості, мають різні тенденції росту, духовного розвитку, перебігу патологічних процесів. Ці недоліки викликають необхідність застосування нових критеріїв в оцінці здоров'я дітей.

Метод оцінки ЯЖ дитини, базується на понятті психологічного здоров'я і дозволяє оцінити її особистість в цілому, тобто має відношення до норми та патології в емоційної, мотиваційної, пізнавальної та вольових сферах людини. Обсяг та зміст понять психологічне та психічне здоров'я істотно відрізняються: якщо психічне здоров'я має відношення до окремих психічних процесів, то психологічне – відноситься до особистості загалом та дозволяє виділити власне психологічний аспект здоров'я на відміну від медичного аспекту.

До поняття психологічного здоров'я через розкриття духовної складової людини впритул підійшли вчені психологи гуманістичного напрямку (Г. Олпорт, К Роджерс, А. Маслоу, Р. Ассаджолі, С Фрайберг та ін.). Представники більш пізнього напрямку позитивної психології (М. Селігман, Дж. Вейлант, Е. Динер та ін.) зосередили свої зусилля на оптимальному функціонуванні людини, пошуку чинників, які сприяють щасливому та успішному існуванню індивідів. Провідними факторами психологічного здоров'я є спосіб життя, навколишнє середовище та генетичні фактори.

Розвиток знань про здоров'я людини у різних наукових галузях дозволив від медичної моделі перейти до ціннісно-соціальної, яка визначає здоров'я як цінність для людини, передумову для гармонійного життя, задоволення матеріальних та духовних потреб, участі у соціальному житті й різноманітних видах діяльності. Таким чином, критерій ЯЖ на сучасному етапі розвитку медичної науки дозволяє здійснити принцип класичної медицини – не лише лікувати, а й бачити за хворобою особистість хворого.

Психологічне здоров'я є необхідною умовою соціальної адаптованості особистості, її вмінням гармонічно взаємодіяти з навколишнім світом, тому виступає індикатором оптимального особистісного розвитку. На думку Н.В. Павлик основними функціями психологічного здоров'я є духовно-сміслова саморегуляція, конструктивний розвиток особистості й підтримка динамічного балансу між людиною та середовищем [12]. Високий рівень психологічного здоров'я передбачає високу адаптивність та достатність особистісних ресурсів для подолання численних життєвих випробувань задля досягнення душевного комфорту та добробуту, і навпаки, на низькому рівні для психологічної опорності людини в несприятливому для неї середовищі, є великий ризик її низької фрустраційної толерантності, слабкої стресостійкості та невпевненості в собі.

В умовах стаціонару у хворих дітей часто виникають наступні психологічні розлади, що значно знижують їх адаптивний потенціал та впливають на якість лікування: неврастенія, невротичні розлади з соматоформною дисфункцією, розлади пристосувальних реакцій, включаючи реактивну депресію, посттравматичний стресовий розлад, тривожний розлад у дітей, спричинений розлукою; фобічний тривожний розлад у дитячому віці, соціальний тривожний розлад у дитячому віці, реактивний розлад прихильностей у дитячому віці або інші розлади соціального функціонування. Виділяють такі групи високого ризику виникнення психологічних ускладнень: діти до 5 років і, особливо, госпіталізовані без супроводу рідних; діти, які мають в анамнезі проблеми

адаптації до нових соціальних умов, діти з підвищеною тривожністю, страхами, недовірливістю, психосоматичними реакціями, у тому числі, невротичного характеру; діти, які раніше спостерігалися у психіатра, психоневролога з різним колом психічних розладів. У дітей з ожирінням такі розлади накладаються на вже існуючі до поступлення в стаціонар психосоматичні порушення, обумовлені сприйняттям дитини однолітками і дорослими. А це збільшує ризик і ступінь психологічних ускладнень.

Пандемія коронавірусної інфекції, особливо в умовах війни, негативно впливає на адаптивне здоров'я не лише хворих дітей, а й також тих, хто перебуває в умовах карантину і ця дія простежується за наступними напрямками: втрата близьких та житла; евакуація з рідних місць, зниження матеріального достатку сімей, що виявляється у зниженні якості навчання, якості життя та здоров'я, а також безпеки.

Ціль: узагальнити дані літератури та особистий досвід щодо вивчення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям у дітей з інфекцією SARS-CoV-2 і постковідним синдромом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними статистики МОЗ станом на січень 2023 в Україні інфіковано понад 5 мільйонів осіб; за період з 17 по 23 жовтня 2022 р. в Україні зареєстровано 16908 нових підтверджених випадків коронавірусної інфекції COVID-19; з них 1808 дітей. Після перенесеної хвороби у дітей спостерігаються негативні зміни з боку центральної нервової, серцево-судинної, імунної, репродуктивної, дихальної систем, шлунково-кишкового тракту, шкіри, нирок, системи гомеостазу, мікробіоти.

При аналізі літератури простежується закономірність: тяжкий перебіг коронавірусної інфекції зростає з віком дитини, однак мало вивчені питання про перебіг цієї інфекції у дітей з обтяженим преморбідним фоном, зокрема ожирінням, та наявністю патології з боку інших систем організму.

Результати досліджень свідчать, що близько 70% молодих людей без супутньої патології через 4 місяці після появи перших ковідних

симптомів мали порушення в одному або декількох органах [8], багато з цих дітей мають зниження толерантності до фізичного навантаження і погане самопочуття [13].

Термін постковідний синдром (post – COVID – 19) введений у липні 2020 року і внесений до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10). Post – COVID – 19 – це хворобливі стани, що виникають у пацієнтів під час або після перенесеної коронавірусної інфекції і тривають більше 12 тижнів і не є результатом іншого діагнозу. Постковідний синдром може виникнути незалежно від того, в якій формі коронавірусна інфекція проявлялась у дитини: легкій, середній, тяжкій чи критичній. Johan Havernaar's вважає, що наслідки COVID-19 можна порівняти з ядерною катастрофою. При масштабних подіях спостерігаються певні фази психічних реакцій: фаза заперечення серйозності ситуації, фаза втрати ілюзій, що супроводжується наростанням невизначеності та депресії і, нарешті, фаза прийняття нових реалій життя. Остання фаза у дітей важко піддається вивченню, проходить достатньо довго і залежить від багатьох факторів [10].

У дітей описаний мультисистемний запальний синдром на пізніх термінах захворювання, асоційований з SARS-CoV-2, у якому розвиваються ураження легень та дихальна недостатність, кардіоваскулярні ускладнення, гастроінтестинальні симптоми, ураження печінки. При неконтрольованому перебігу мультисистемний запальний синдром у дітей може ускладнитися шоком, сепсисом, призвести до поліорганної недостатності та загибелі пацієнта [14].

Факторами ризику тяжкого перебігу коронавірусної інфекції з високою часткою ймовірності розвитку постковідного синдрому у дітей є: несприятливий преморбідний фон (надлишкова маса тіла та ожиріння, цукровий діабет та порушення толерантності до глюкози, артеріальна гіпертензія, захворювання серця та судин, легень, різні вади розвитку, киснезалежні діти з бронхолегеневою дисплазією); імунодефіцитні стани різного ґенезу; коінфекція респіраторно-синцитіальним вірусом, вірусом грипу та іншими патогенами.

У дітей, що перехворіли на коронавірусну інфекцію, описані наступні синдроми, що вимагають реабілітації та суттєво знижують ЯЖ: постінфекційний астеничний синдром, синдром порушень вегетативної нервової системи, синдром рухових порушень у вигляді парезів кінцівок, порушення координації рухів, порушення психомовних функцій, судомний синдром.

Інтерес до дослідження ЯЖ у дітей та підлітків з постковідним синдромом обумовлений рядом причин. Насамперед варто підкреслити особливу значущість дитячого та підліткового етапу для розвитку майбутньої особистості, коли відбуваються головні зміни у становленні вищих психічних функцій. Широкий спектр постковідної симптоматики сприяє появі у дитини сенсорної, когнітивної, емоційної та соціальної депривації та призводить до підвищеної тривожності, загостреного почуття незадоволеності собою, зниження життєвої активності, часті зміни настрою, а також невмотивованої агресії. Таким чином, у дітей з постковідним синдромом на рівні особистості яскраво виражені соціальні, соматичні та психологічні проблеми; криза на рівні найближчого оточення проявляється страхом за перспективу власного майбутнього, обмеженні спілкування з однолітками.

У 2001 р. експертами ВООЗ була розроблена «Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я» (МКФ), згідно з якою, зміни здоров'я, у тому числі спричинені хворобою, виявляються обмеженням життєдіяльності (ОЖД) та можуть бути охарактеризовані категоріями мобільності, самообслуговування, повсякденна діяльність. МКФ сприяла уніфікації поняття ЯЖ, оскільки використання єдиної шкали визначення ступеня ОЖД призводить до стандартизації підходів при вивченні наслідків змін здоров'я. ЯЖ оцінює не самі порушення, спричинені хворобою, а те, як хворий переносить ці порушення, наскільки вони обмежують його життєдіяльність. Цей показник унікальний для кожного хворого, так як пацієнти з подібними симптомами хвороби, однаковим лікуванням та перебігом хвороби можуть мати

різні показники ЯЖ. Таким чином, концепція ЯЖ дала можливість оцінити стан пацієнта не лише на підставі симптомів хвороби, але й враховуючи внутрішню картину хвороби з погляду самого хворого як повноправного учасника діагностичного та лікувального процесу.

Сьогодні вплив захворювання на різні аспекти функціонування дитини вивчають в багатьох галузях дитячої медицини (онкології, неврології, психіатрії, гематології, алергології, ендокринології, трансплантології, кардіології, пульмонології та ін.), проте, застосування критерію ЯЖ у дослідженнях стає дієвим інструментом лише за умов чіткого виконання вимог методології вивчення, що розробляється Міжнародним суспільством дослідження якості життя [15].

Дослідження ЯЖ у педіатрії застосовується для виконання наступних завдань: поліпшення якості медичної допомоги дітям; оцінці ефективності програм лікування; оцінці багатопланових змін у фізичному, психологічному та соціальному функціонуванні дитини в ході хвороби та лікування.

У педіатрії дослідження ЯЖ має наступні особливості: до п'ятирічного віку ЯЖ дитини оцінюють батьки, а у дітей віком від 5 років в дослідженні приймають участь як батьки, так і дитина. Зміст та структура інструментів дослідження також суттєво залежить від віку дитини, тому що кожному віку відповідає своя провідна діяльність у соціумі. До трьох років з'являються особистісні дії та свідомість «Я сам»; у дошкільному віці провідним видом діяльності є гра, а в молодшому шкільному віці – навчальна діяльність; у підлітків однією з основних діяльностей є спілкування з однолітками. Саме на провідній віковій діяльності базується зміст питань відповідної шкали опитувальника.

Дослідження ЯЖ у дітей з постковідним синдромом сприяє застосуванню нових підходів до всебічного вивчення впливу хвороби на стан здоров'я пацієнта, а також розширює можливості багатовимірної оцінки ефективності медичної допомоги завдяки комплексному підходу, що враховує в сукупності думку дітей (self-report) та батьків (proxy-report).

Методологія дослідження ЯЖ включає наступні етапи: вибір інструменту дослідження, мовна та культурна адаптація інструменту, етичні та психологічні аспекти збору даних, навчання персоналу, розробка структури та алгоритму обстеження пацієнтів, безпосереднє обстеження пацієнтів, формування бази даних, статистична обробка одержаних даних, аналіз та інтерпретація результатів дослідження.

Динамічне вивчення ЯЖ після перенесеної коронавірусної інфекції у дітей дозволяє здійснювати тривалий моніторинг стану дитини в період реабілітації, відстежувати ранні та пізні ускладнення захворювання, а також побічні ефекти лікування, та на підставі цих даних розробляти комплексні програми реабілітації таких пацієнтів.

Для оцінки ЯЖ розроблено велику кількість різноманітних опитувальників (шкал), що складаються з переліку категорій або параметрів. Кожен параметр включає певну кількість питань та відображає певну сторону життя пацієнта. Оцінка результатів здійснюється за полярними шкалами або у балах. У медичній практиці використовуються опитувальники різних типів: за ступенем спеціалізованості – загальні (неспецифічні), спеціальні (специфічні); за структурою – профілі (оцінка кожного компоненту проводиться окремо і у підсумку отримуються кілька числових характеристик), індекси (дозволяють відобразити стан ЯЖ в числовому еквіваленті). Загальні опитувальники досліджують якість життя пацієнтів незалежно від нозологічної форми хвороби (MOS SF-36); спеціальні – при певних захворюваннях (DOLCtQ при цукровому діабеті), вони використовуються для оцінки впливу хвороби та лікування на окремі сфери життя людини.

Основними інструментами для дослідження ЯЖ в педіатрії є стандартизовані опитувальники, побудовані за допомогою психометричних методів. Вибір опитувальників у дітей для визначення ЯЖ відповідно до міжнародних стандартів визначається наступними методологічними особливостями: наявністю хороших психометричних властивостей, доступністю для розуміння дітьми різного віку, можливістю застосування у певних групах

дітей відповідно до завдань дослідження, наявністю шкал загального характеру, поряд з модулями для окремих ускладнень, високочутливих до виявлення симптомів, обумовлених самим COVID-19 або його лікуванням; наявністю паралельних форм опитувальника для дітей та батьків.

Одним з найчастіше застосовуваних опитувальників оцінки ЯЖ у дітей є PedsQL 4,0 Generic Core Scales – загальний опитувальник якості життя в педіатрії (J.Varni et al., USA), що обумовлено наявністю хороших психометричних якостей, наявністю паралельних форм для дітей та батьків, широким віковим діапазоном, можливістю використання у поєднанні зі спеціальними модулями, простотою та зручністю заповнення. Опитувальник є загальним та складається з 23 питань, які об'єднані у 4 шкали: фізичне функціонування, емоційне функціонування, соціальне функціонування, життя у школі. Загальна кількість балів після перекодування розраховується за 100 бальною шкалою; чим вище підсумкова величина, тим краще ЯЖ дитини.

Опитувальник PedsQL 4,0 Generic Core Scales успішно використовується при дослідженні ЯЖ у дітей з бронхіальною астмою, цукровим діабетом, з серцево-судинною, ревматологічною, онкологічною, ортопедичною патологією в процесі лікування і реабілітації завдяки високим показникам прийнятності, валідності, надійності та чутливості [16].

За даними Ravens-Sieberer та співавторів (2022), в останні роки розроблено успішно застосовуються нові інструменти для вимірювання HRQoL у дітей. У рамках міжнародного співробітництва був розроблений одночасно у 13 країнах опитувальник KIDSCREEN, висока валідність та надійність субшкал якого була продемонстрована у багатонаціональних дослідженнях. Даний опитувальник визначає фізичні, психологічні, соціальні, сімейні та шкільні аспекти життя; самопочуття та функціонування дітей та підлітків віком від 8 до 18 років. Опитувальник доступний у вигляді самозвіту 38 мовами та проху-версії для батьків – 31 мовою. Крім довгої версії, що складається з 52 пунктів і 10 параметрів, існує також коротка

версія, а також індекс загальної якості життя HRQoL з 10 пунктів. На основі статистичного аналізу доведено, що сучасна версія опитувальника розуміється однаково в різних культурах, вікових групах та особами різної статі. Ця версія прийнятна для різних захворювань та розладів і дозволяє однаково вимірювати основні компоненти HRQoL у дітей та підлітків [17].

За допомогою міжкультурного підходу в 7 європейських країнах було створено специфічний для захворювання опитувальник DISABKIDS, який дозволяє оцінити ЯЖ дітей від 4 до 16 років з різними хронічними захворюваннями (наприклад, астмою, церебральним паралічем, діабетом, кістозним фіброзом та шкірною патологією). DISABKIDS складається із загального базового модуля, на додаток до якого було розроблено сім модулів з конкретних захворювань, кожен з яких містить від 2 до 3 підшкал та від 12 до 17 пунктів. На 6 мовах доступні довга версія опитувальника з 37 пунктів та коротка форма з 12 пунктів, які дозволяють виміряти психічні аспекти (незалежність, емоції), соціальні аспекти (соціальна інтеграція, соціальна ізоляція) та фізичні аспекти ЯЖ у дітей та підлітків [17].

Health Utility Index Mark 2 (HUI2) – опитувальник, заснований на перевагах для дітей. HUI2 вимірює ЯЖ за сім'ю параметрами: емоції, сприйняття, мобільність, пізнання, турбота про себе, біль та результативність. За кожним параметром для вибору доступні від 3 до 5 альтернативних відповідей (рівнів), при цьому низький рівень (1=здатність ходити, згинатися, стрибати та бігати нормально для свого віку – параметр рухливості) вказує на добре здоров'я, а високий (5= нездатність використовувати руки та ноги – показник рухливості) вказує на погане здоров'я. Через різні можливі комбінації теоретично можна визначити 24000 різних показників здоров'я. Алгоритм використовується для перетворення виміряних показників здоров'я в одновимірний індекс. [17].

Опитувальник для вимірювання ЯЖ HRQoL у дітей та дорослих – EQ-5D-Y може використовуватися для самостійного заповнення дітьми та підлітками віком від 8 років

і старше, та використовує 5 пунктів для запису вимірювань: рухливість, догляд за собою, загальна активність, біль / фізичні симптоми, тривога та депресія. Крім того, діти оцінюють свій стан здоров'я за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) від 0 (найгірший стан) до 100 (найкращий стан). Результати тестів можуть бути перетворені за допомогою алгоритму на індекси, а потім використовуватися в аналізі [17].

У зв'язку з регіональними, соціальними, психологічними та економічними особливостями застосування міжнародних опитувальників для дослідження ЯЖ у дітей з постковідним синдромом можливе після ретельної професійної адаптації до місцевих умов. Адаптація міжнародних опитувальників проводиться шляхом переведення його двома групами фахівців з оцінкою перекладу незалежною експертною групою носіїв мови, якою перекладається опитувальник; зворотним перекладом на мову оригіналу, повторною експертизою та пілотним дослідженням з урахуванням думки пацієнтів про зміст та формулювання опитувальника. Національних інструментів оцінки ЯЖ немає, у світі існують спеціальні центри, що займаються розробкою опитувальників. У всіх країнах використовуються міжнародні опитувальники. Застосування методу ЯЖ у педіатричній практиці у дітей з постковідним синдромом знаходиться на етапі становлення.

ВИСНОВКИ

1. Оцінка ЯЖ у дітей з постковідним синдромом в Україні перебуває на етапі становлення, тому у методологічному плані створення та валідація дитячих опитувальників з подальшою оцінкою ЯЖ залишається актуальною проблемою.
2. Одним з найчастіше застосовуваних опитувальників оцінки ЯЖ у дітей є PedsQL 4,0, який за рахунок гарних психометричних якостей, наявності паралельних форм для дітей та батьків, широкого вікового діапазону, простоти та зручності заповнення може бути рекомендований для визначення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, у дітей.
3. Дослідження ЯЖ за допомогою опитувальника PedsQL 4,0 дозволяє здійснювати моніторинг стану дитини з постковідним синдромом в процесі лікування та реабілітації, а також оцінити ефективність цих заходів.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Kosmynina NS, Avramenko IYu, Lychkovska OL. COVID-19 in children. Child's health. 2021. [in Ukrainian] DOI: 10.22141/2224-0551.16.5.2021.239714.
2. Kamel Boulous MN, Geraghty EM. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19/severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. Int J Health Geogr. 2020 Mar. DOI: 10.1186/s12942-020-00202-8.
3. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatr. 2020 Jun. DOI: 10.1111/apa.15271.
4. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, Pourmoghaddas Z, Rahimi H, et al. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement. Arch Pediatr Infect Dis. 2020. DOI: 10.5812/pedinfec.102400.
5. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020 Jun. DOI: 10.1111/apa.15270.
6. Oliveira JMD, Butini L, Pauletto P, Lehmkuhl KM, Stefani CM, Bolan M, Guerra E, Dick B, De

- Luca Canto G, Massignan C. Mental health effects prevalence in children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2022 Apr. DOI: 10.1111/wvn.12566.
7. Adibelli D, Sümen A. The effect of the coronavirus (COVID-19) pandemic on health-related quality of life in children. *Child Youth Serv Rev*. 2020 Dec. DOI: 10.1016/j.chilcyouth.2020.105595.
 8. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, Crooks M, Gabbay M, Brady M, Hishmeh L, Attree E, Heightman M, Banerjee R, Banerjee A; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
 9. Drotar, Dennis. Measuring health-related quality of life in children and adolescents: Implications for research and practice. Psychology Press, 2014, https://www.bol.com/nl/nl/p/measuring-health-related-quality-of-life-in-children-and-adolescents/1001004002206303/?referrer=socialshare_pdp_www.
 10. Havenaar JM, Bromet EJ, Gluzman S. The 30-year mental health legacy of the Chernobyl disaster. *World Psychiatry*. 2016 Jun. DOI: 10.1002/wps.20335.
 11. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, Borge CR, Engebretsen E, Eisemann M, Halvorsrud L, Hanssen TA, Haugstvedt A, Haugland T, Johansen VA, Larsen MH, Løvereide L, Løyland B, Kvarme LG, Moons P, Norekvål TM, Ribu L, Rohde GE, Urstad KH, Helseth S; LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res*. 2019 Oct. DOI: 10.1007/s11136-019-02214-9.
 12. Pavlyk N.V. Conceptual model of harmonization of psychological health of the individual. *Modern medicine, pharmacy and psychological health*. 2022.[in Ukrainian] DOI:10.32689/2663-0672-2022-1-5.
 13. Hyschak TV, Marushko YuV, Dmytryshyn OA, Kostynska NG, Dmytryshyn BYA.. Tolerance to physical activity and its changes in children who have experienced COVID-19 (literature review, own data). *Modern pediatrics. Ukraine*. 2022. [in Ukrainian] DOI 10.15574/SP.2022.125.108.
 14. Sudhakar M, Vignesh P. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): what does the future hold? *Ann Rheum Dis*. 2023 May. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218738.
 15. Reid K, Farrel D, Dealey C. Health related quality of life questionnaires : are they fit for purpose? *Intech. Europ*. 2012.
 16. Marushko Y, Hyshchak T, Marushko T, Onufriev O, Zlobynets A, Khomych O. Health-related quality of life in pediatric patients with high-normal blood pressure and primary arterial hypertension. *Fam Med Prim Care Rev*. DOI: DOI: 10.5114/fmpcr.2020.100433
 17. Ravens-Sieberer U, Karow A, Barthel D, Klasen F. How to assess quality of life in child and adolescent psychiatry. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014 Jun. DOI: 10.31887/DCNS.2014.16.2/usieberer.

METHODOLOGY FOR ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH CORONA VIRUS INFECTION AND THE POST-VIDAL SYNDROME

¹Marushko Yu.V., ¹Shipelik T.V., ¹Hyschak T.V., ¹Kramarev S.O., ²Kryuchko T.O., ¹Pisarev A.O., ¹Kryvopustov S.P.

¹National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

iurii.marushko@gmail.com

Background. The urgency of the problem is due to the rapid spread of the coronavirus infection in the world, as well as the frequent occurrence of a wide range of post-coronavirus complications in children, which significantly affect the quality of life. These changes also remain in the post-Covid period. Assessment of the quality of life in children with post-covid syndrome in Ukraine is at the stage of formation, therefore, methodologically, the creation and validation of children's questionnaires with subsequent assessment of the quality of life remains an urgent problem.

Aim: to summarize data from the literature regarding the study of health-related quality of life in children with SARS-CoV-2 infection and post-covid syndrome.

Materials and methods. An assessment of literature data on the frequency and course of coronavirus infection, its manifestations, damage to the respiratory system and other organs and systems in children, and asthenic manifestations was carried out.

Results. Based on the analysis of the scientific literature, the possibilities of using the quality of life assessment method in pediatric practice, in particular in children with COVID-19 and the consequences of the infection, were considered. One of the most frequently used questionnaires for assessing the quality of life in children is the PedsQL 4.0 questionnaire, which, due to good psychometric qualities, the availability of parallel forms for children and parents, a wide age range, simplicity and ease of filling out, can be recommended for determining the health-related quality of life in children. It is shown how the study of the quality of life related to health allows to study the impact of the disease and treatment on the components of the child's health.

Conclusions. Research on quality of life allows monitoring the condition of a child with post-covid syndrome during treatment and rehabilitation, as well as evaluating the effectiveness of these measures.

Key words: coronavirus infection, pneumonia, post-covid syndrome, health-related quality of life, children.

ОСОБЛИВОСТІ РОБОТИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЕВИХ ХІРУРГІВ КИЄВА ТА РЕГІОНУВ ПЕРІОД ДІЇ ВОЄННОГО СТАНУ

Паливода Р.С. <https://orcid.org/0000-0001-7489-7170>

Канюра О.А. <https://orcid.org/0000-0002-6926-6283>

Копчак А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3272-4658>

НМУ імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Щелепно-лицева хірургія, яка відбулася в Україні як окрема юридично визнана спеціальність, щоденно набуває своєї актуальності. Лікування запальних, онкологічних захворювань, вроджених вад розвитку, дефектів та деформацій обличчя торкається обличчя людини, яке має не тільки медичне та естетичне, а й значне соціальне значення в суспільстві. Постає актуальним питання готовності кадрового резерву щелепно-лицевої служби до такого навантаження та сучасних викликів.

Ціль: проаналізувати особливості роботи щелепно-лицевих хірургів м. Києва та Київського регіону у військовий час, та визначити основні проблеми із якими вони стикаються у своїй діяльності в зв'язку із існуючими реаліями та визначити шляхи їх подолання за даними анонімного анкетування.

Матеріали та методи. На платформі GoogleForms зроблено анкету, що стосувалася навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, теоретичних та практичних аспектів лікування вогнепальної та мінно-вибухової травми, а також отримання волонтерської допомоги клінічними базами. У дослідженні прийняли участь 39 лікарів щелепно-лицевого профілю та осіб, що навчаються в м. Києві та Київському регіоні.

Результати. Було визначено, що для отримання актуальної професійної інформації лікарі користуються переглядом вебінарів (69,2%) або читають профільну літературу з питань лікування вогнепальної травми (56,4%). Більше всього (23,1%) опитуваних відчують брак кваліфікації при виконанні вторинних реконструктивних втручань та реабілітації пацієнтів з мінно-вибуховою/вогнепальною травмою. В той же час 61,5% лікарів проводили онлайн-консультації з іноземними колегами з питань лікування, а 48,7% - забезпечували візит іноземних колег до свого відділення.

Висновок. Однозначно важливим моментом є підготовка кваліфікованих кадрових ресурсів в сфері щелепно-лицевої хірургії, особливою умовою розвитку є комунікація вітчизняних фахівців з міжнародною професійною спільнотою.

Ключові слова: анкетування, соціологічне дослідження, щелепно-лицева служба, підготовка спеціалістів, воєнний стан.

Актуальність. Щелепно-лицева хірургія, яка складалася як окрема хірургічна спеціальність у другій половині ХХ століття і є визнаною в усіх розвинених країнах світу, включає лікування запальних, онкологічних захворювань, вроджених вад розвитку, дефектів та деформацій обличчя. Ця патологія має вагомим медичне і соціальне значення, є джерелом вкрай важкої психологічної травми, естетичного і функціонального дефіциту пацієнтів [2, 3, 5, 6].

В Україні зберігається стала тенденція до зростання основних видів захворювань щелепно-лицевої ділянки. З початку бойових дій і проведення антитерористичної операції на Сході України з 2014 року більше 32 % по-

ранень припадали на ділянку голови та шиї, і значна частина з них супроводжувалась утворенням дефектів і деформацій обличчя, що потребують складного багатоетапного лікування [1].

Офіційне визнання щелепно-лицевої хірургії, як окремої медичної (стоматологічної) спеціальності згідно наказу МОЗ України № 884 від 06.05.2021 р. стало результатом багаторічних зусиль лікарів і науковців, що працювали в цій галузі, а також є рефлексією на прагнення професійної спільноти та вивчення вже існуючого досвіду країн ЄС та Північної Америки [1, 7].

Спеціальність, яка щойно оформилась юридично, стикнулася з новими випробовуваннями після повномасштабного вторгнення РФ на

територію України. Потреба у кваліфікованих фахівцях – щелепно-лицевих хірургах та хірургах-стоматологах в зв'язку з цим суттєво збільшилась і в довгостроковій перспективі буде тільки зростати.

Ціль: проаналізувати особливості роботи щелепно-лицевих хірургів м. Києва та Київського регіону у військовий час, та визначити основні проблеми із якими вони стикаються у своїй діяльності в зв'язку із існуючими реаліями та визначити шляхи їх подолання за даними анонімного анкетування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Групове анкетування проводилося серед цільової аудиторії – фахівців в сфері щелепно-лицевої хірургії за підтримки Українського представництва АО CMFS (АО cranio maxillo facial surgery), Університету м. Хельсінкі (Фінляндія) та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ, Україна). До розробки та адаптації змісту анкети були долучені спеціалісти соціологічної групи (кафедра філософії, біоетики та історії медицини, завідувач кафедри – проф. Васильєва І.В.). Було проведено пілотне тестування анкети з відповідною наступною корекцією суті питань. Технічною платформою для розробки анкети став сервіс Google Forms, опитування було анонімним, проводилось в період 16 лютого – 30 березня 2023 року по місту Києву та Київському регіону, не передбачало мотиваційних заохочень зі сторони розробника. Розсилка анкет потенційним респондентам здійснювалася з використанням даних бази персональних електронних адрес кафедри. Всього було надіслано 72 анкети, зібрано 39 комплектів повноцінних відповідей.

Середній час, що витрачався на заповнення анкети учасниками дослідження, склав $17,2 \pm 5,37$ хв.

Анкета вміщувала в собі 65 питань закритого типу, більшість з них – запитання альтернативного вибору, деякі – множинного вибору та відкриті питання, що стосувалися оцінки анкети та побажань. За своїм змістом анкета складається з декількох блоків: перший блок

питань «кваліфікація, компетенція, безперервна освіта респондента» стосовно досвіду респондентів у лікуванні вогнепальної та мінно-вибухової травми, актуальним джерелам отримання інформації в аспекті навчання та підвищення власної кваліфікації, а також отримання волонтерської допомоги клінічним базам, де вони працюють; другий блок «Практичні аспекти в лікуванні мінно-вибухової та вогнепальної травми», присвячений особливостям менеджменту даного виду рани, третій (заключний) блок містив загальні питання про місце роботи, стаж, компетенцію респондентів тощо.

В алгоритм відповіді на питання було закладено декілька шляхів її проходження. Якщо респондент не брав участі у лікуванні поранених з мінно-вибуховою травмою та вогнепаль-



Шановний (-на) колего!

Анкетування проводиться за підтримки Українського представництва АО CMFS, Університету м. Хельсінкі та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, і спрямоване на визначення основних проблем в роботі щелепно-лицевої служби у військовий час та можливих шляхів їх вирішення.

1. Чи мали Ви досвід лікування мінно-вибухової та/або вогнепальної (кульові поранення) травми щелепно-лицевої ділянки **ДО** повномасштабного вторгнення рф? *

- ☐ 1.1 Так
- ☐ 1.2 Ні [перехід до питання 3]

2. Як би Ви охарактеризували свої професійні навички при лікуванні пацієнтів з мінно-вибуховою/вогнепальною травмою **ДО** повномасштабного вторгнення рф?

- ☐ 2.1 Міг (могла) справитись з будь-яким клінічним випадком самостійно
- ☐ 2.2 З більшістю клінічних випадків міг (могла) справитись самостійно
- ☐ 2.3 В значній частині клінічних випадків потребував (-ла) поради більш досвідченіших колег
- ☐ 2.4 В лікуванні цієї категорії хворих потребував (-ла) поради і допомоги більш досвідченіших колег
- ☐ 2.5 Важко відповісти

3. Чи мали Ви досвід лікування мінно-вибухової та/або вогнепальної (кульові поранення) травми щелепно-лицевої ділянки **ПІСЛЯ** повномасштабного вторгнення рф? *

Рис. 1. Частина анкети, загальний вигляд

ними пораненнями або не виконував ті чи інші маніпуляції у своїй практиці, то пропускав частину питань з переліку.

Будь яка інформація, що зазначена в анкеті, використовувалася з дослідницькою метою, подавалася в знеособленому та узагальненому вигляді (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В опитуванні прийняли участь 39 спеціалістів з фаху «щелепно-лицева хірургія», з яких 26 лікарів щелепно-лицевих відділень (66,6%), 9 науково-педагогічних працівників кафедр закладів вищої освіти (23,1%), а також лікарі-інтерни. Серед опитуваних 16 респондентів (41%) – з клінічним стажем більше 5 років, 13 осіб (33,3%) мали до 5 років клінічного стажу. Серед опитуваних 10 (25,6%) осіб мають науковий ступінь кандидата або доктора медичних наук.

25 лікарів (64,1%) володіли досвідом лікування мінно-вибухової та/або вогнепальної (кульові поранення) травми щелепно-лицевої ділянки ще до 24 лютого 2022 року. Так, за останній рік контингент такого роду пацієнтів

склав в середньому до 20 поранених у 28 опитуваних.

Більшість опитаних, не зважаючи на військовий стан і бойові дії в київському регіоні, не припиняли безперервне навчання. За даними анкетування найбільш важливим джерелом отримання актуальної інформації респондентами слугували вебінари 27 (69,2%) та література з військової хірургії 22 (56,4%) (Рис. 2).

Серед озвучених раніше джерел потенційно корисної практичної інформації, найбільш популярними опитувані вважали такі (Рис. 3)

В той же час 38,5% опитуваних на питання «Як би Ви охарактеризували свої професійні навички при лікуванні пацієнтів з мінно-вибуховою/вогнепальною травмою до повномасштабного вторгнення РФ?» стверджували, що можуть справитися з усіма або більшістю клінічних випадків самостійно, а 56,4% респондентів зазначили, що в лікуванні хворих з вогнепальними пораненнями потребують поради і допомоги більш досвідченіших колег.

При вивченні рівня фаховості та практичної компетентності спеціалістів вдалося дослідити, що 23,1% опитуваних відчували брак кваліфікації при виконанні вторинних рекон-

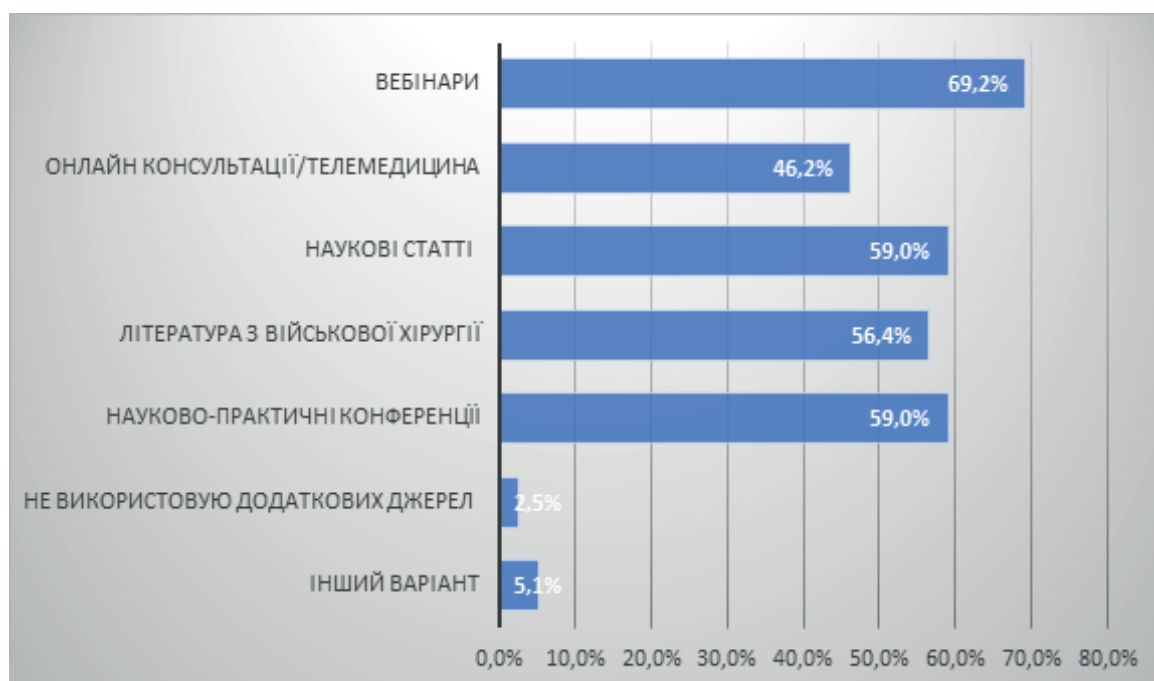


Рис. 2. Розподіл відповідей на запитання «Які додаткові джерела інформації про лікування пацієнтів з мінно-вибуховою/вогнепальною травмою ви використовували?» (множинний вибір)



Рис. 3. Найбільш «популярні» джерела теоретичної інформації серед лікарів щелепно-лицевого профілю (питання передбачало один варіант відповіді)

структивних втручань та реабілітації пацієнтів з мінно-вибуховою/вогнепальною травмою, 17,9% респондентів мали достатню кваліфікацію під час боротьби з післяопераційними ускладненнями та при наданні невідкладної допомоги, відповідно; 10,3% лікарів вважають своїм «слабким місцем» виконання первинного оперативного втручання. Під браком кваліфікації ми розуміли явища страху, ступору та дезорієнтації в прийнятті рішень або виконанні тієї чи іншої практичної навички.

Є важливим той факт, що шлях міжнародної, зокрема європейської, інтеграції вітчизняної професійної спільноти щелепно-лицевих хірургів розпочала ще на початку здобуття своєї незалежності, у далекому 1992 році. На сьогодні спеціалісти фаху є членами авторитетних професійних об'єднань та спільнот, таких як EACMF, IAOMS, AO; постійними учасниками щорічних конгресів та майстер-класів. А тому підтримка міжнародної спільноти особливо в період активних бойових дій, є свідченням цієї роботи та гарантованою опорою в цей непростий час.

Так, серед опитуваних 61,5% проводили онлайн-консультації з іноземними колегами в контексті лікування пацієнтів з мінно-вибуховою/вогнепальною травмами, 48,7% респондентів запрошували іноземних колег до

спільних оперативних втручань, 33,3 % опитаних забезпечували трансфер пацієнта для подальшого етапного лікування у закладах охорони здоров'я за кордоном. Як ми бачимо, не лише «цифровізація» освітнього процесу, а і лікування пацієнтів із використанням засобів дистанційного зв'язку було і залишається популярним способом комунікації.

З перших днів повномасштабної війни щелепно-лицеві хірурги відчували підтримку закордонних колег, що полягала не тільки у спільних консультаціях та консилиумах, а і гуманітарних місіях з надання витратних матеріалів, інструментарію, обладнання тощо.

За даними опитування 84,6% лікарів отримували такий варіант підтримки, при чому 86,5% були забезпечені її об'ємами частково або повністю. Варто зазначити, що така взаємодія здійснювалась не лише на рівні професійних організацій, асоціацій чи клубів, а і персональних дружніх контактів.

Якісне надання високоспеціалізованої медичної допомоги можливе в тому числі за наявності відповідних ресурсів. Так, 76,9% опитуваних відмічали недостатність витратних матеріалів при виконанні оперативних втручань пацієнтів з мінно-вибуховою та вогнепальною травмами, 53,8% - недостатність інструментарію, 64,1% - недостатність медика-

ментозних засобів, 41% - нестачу середнього та молодшого медичного персоналу, 35,8% скаржились ще і на нестачу їх кваліфікацію.

Серед лікарів рівень кваліфікації теж займає не останнє місце. Можливість теоретичної підготовки – з одного боку, з іншого – нагода відпрацювати ці навички в клініці та отримати певний мануальний досвід. Ми взяли за «точку відліку» найбільш розповсюджену маніпуляцію «остеосинтез», що має здійснювати кожен щелепно-лицевий хірург. Серед опитуваних нами отримано наступні дані: 97,4% мали досвід проведення таких операцій. Серед них визначали градацію рівнів: експертний рівень свідчив про досвід виконання відкритої репозиції та внутрішньої фіксації кісткових уламків будь-якої категорії складності та анатомічної локалізації, середній рівень – це виконання остеосинтезу під прямим доступом, із застосуванням фіксаторів простої конфігурації, і базові навички – це в більшій мірі самостійне виконання даної процедури, але під консультуванням/асистенцією старшого товариша (ментора, колеги) (рис. 4).

Стандартних протоколів AO/OMF, SORG в лікувальні вогнепальної травми завжди дотримувались лише 79,5%, інші 20,5% імпро-

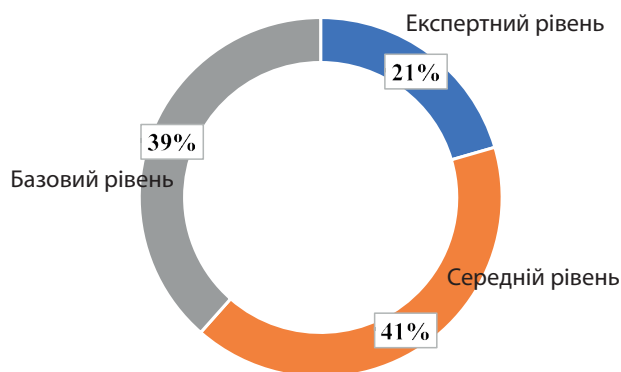


Рис. 4. Рівень практичної навички виконання остеосинтезу у пацієнтів з мінно-вибуховою та вогнепальною травмами

візували, базуючись на власному досвіді та індивідуальності (унікальності) клінічного випадку, не в останню чергу через брак матеріально-технічного забезпечення та організаційних можливостей.

Також через опитування визначили активність проведення інших варіантів реконструктивних маніпуляцій, зокрема мікрохірургічні втручання та використання CAD/CAM технологій у повсякденній рутинній хірургії (рис. 5).

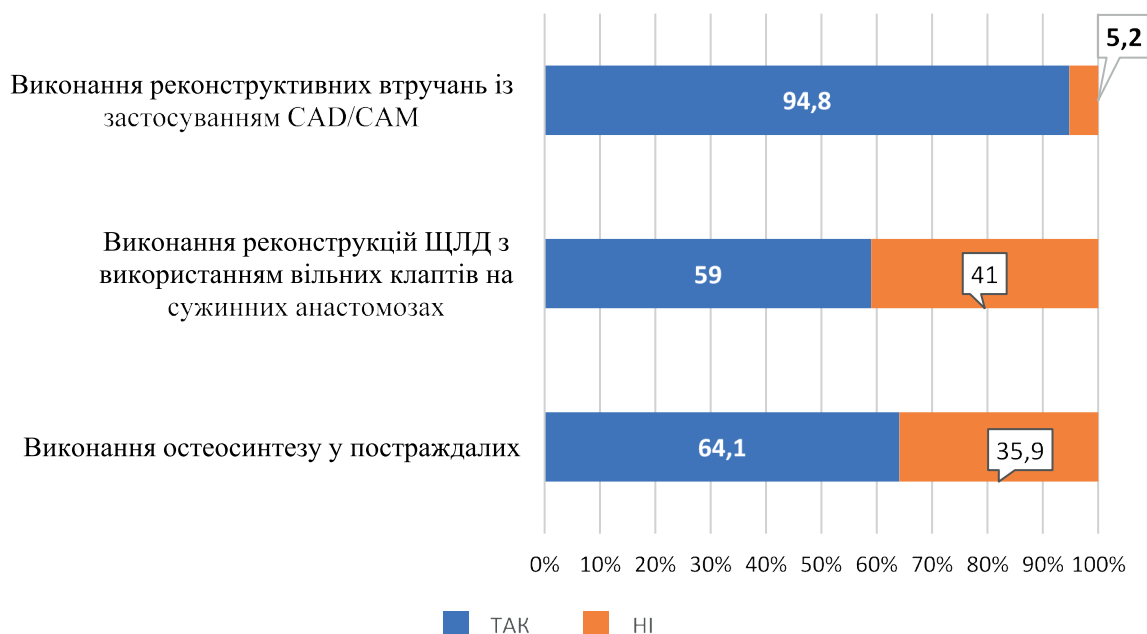


Рис. 5. Виконання етапів хірургічного лікування щелепно-лицевими хірургами у пацієнтів з мінно-вибуховою травмою та вогнепальними пораненнями

Залишається очевидним той факт, що активні бойові дії, що сколихнули нашу країну, залишили свій відбиток на кожному аспекті нашого життя. За даними загальнонаціонального дослідження (соціологічна група «Рейтинг») лише третина українців працює в звичному режимі, кожен п'ятий – віддалено або частково. Проблема не лише лежить в економічній площині. Робота – це і звичний спосіб життя, індивідуального здоров'я, спілкування та взаємодія з іншими, структурованість часу, те, що психологічно стабілізує, надає впевненості, знижує тривогу і підвищує самооцінку [9].

Внаслідок внутрішньої міграції та виїзду за кордон частини українців, на фоні напружених подій, що вплинули на стан загальної психології суспільства, змінилася і частота появи тих чи інших нозологій. Достовірно збільшилась частота травм щелепно-лицевої ділянки, так вважає 51,3% опитуваних, кількість пацієнтів з онкологічними процесами та гнійно-інфекційними захворюваннями в кількісному плані не змінилося, а от кількість планових госпіталізацій знизилась у 46,2% респондентів, що теж цілком закономірно.

І хоча переважна більшість щелепно-лицевих хірургів продовжують виконувати складні оперативні втручання, базуючись на стандартних міжнародних протоколах, при оперативному лікуванні поранених з вогнепальною та мінно-вибуховою травмою тактика первинного хірургічного втручання відрізнялася: 46,2% лікарів проводили тільки збереження вітальних функцій, іммобілізація щелеп, ПХО ран, 43,6% - акцентували на максимальній реконструкції з ушиванням рани.

В цьому сенсі грає роль не лише забезпечення щелепно-лицевих відділень розхідними матеріалами та обладнанням, а і рівень кваліфікації спеціалістів цього фаху. Маємо зазначити, що відповіді на питання анкети не лишені суб'єктивності в точці зору респондентів, проте лишаємося на думці, що саме підготовка кадрового потенціалу щелепно-лицевої служби є пріоритетною.

Фактори, що, на нашу думку, впливають на розвиток та сприяють стагнації спеціальності:

1. Низький рівень комунікації та стратегії подальшого розвитку лікарів периферії з ведучими спеціалістами країни.
2. Відсутність справедливого відбору лікарів (який має включати аналіз рівня практичних навичок та теоретичних знань), селекції, які можуть (або повинні навчатися) у провідних спеціалістів країни (не кажучи вже про західних спеціалістів), з подальшим розвитком та впровадженням сучасних методик в периферійних обласних центрах.
3. Відсутність ротації лікарів периферії та центральних інституцій.
4. Відсутність «реорганізації» освіти та праці щелепно-лицевих хірургів в умовах воєнного часу (загальної мобілізації).
5. Неможливість методичного відвідування міжнародних конференцій та практичних семінарів, почергове налагодження стажування за кордоном.
6. Відсутність централізованої ротації лікарів в прифронтові шпиталі та міста.
7. «Централізована урбанізація» спеціалістів у великі міста, що призведе в майбутньому до нівелювання такої спеціальності у периферійних обласних центрах.

Фактори «негативного» соціального впливу у майбутньому, що в тій чи іншій мірі пов'язані з трендом розвитку фаху «щелепно-лицева хірургія»:

1. Зростання рівня побутових, вуличних, травм щелепно-лицевої ділянки, травм внаслідок ДТП, політравми на фоні маскулінності та агресії окремих соціальних категорій, відсутності превентивної політики держави на цей рахунок.
2. «Актуальність» мінно-вибухової травми (існує думка, що на один день мінування припадатиме 3 дні розмінування, тобто тривалий процес, який за окремими оцінками може сягати 7-10 років; часткова відсутність карт мінних полів)
3. Стан стоматологічної санації однозначно не покращиться (не кажучи про кваліфіковане лікування населення), зокрема в районних центрах. Як наслідок, кількість пацієнтів з гнійно-запальними одонтогенними

процесами, з високою вірогідністю, не буде зменшуватись, а то і зростати.

4. Зростання частоти онкологічних захворювань
5. Позитивний приріст народжуваності, що (за законом великих чисел) однозначно сформує потребу в кваліфікованій дитячій реконструктивній та пластичній хірургії.

ВИСНОВКИ

1. Стратегічно в умовах воєнного стану та повоєнної відбудови країни в майбутньому є забезпечення стабільної підготовки кваліфікованих кадрових ресурсів в сфері щелепно-лицевої хірургії.
2. Взаємодія із міжнародними фаховими асоціаціями та залучення закордонних спеці-

алістів, зокрема в освітньо-науковому та клінічному аспекті, є важливим чинником подолання проблем і викликів із якими стикається спеціальність в умовах повномасштабного військового конфлікту.

3. Етапність надання допомоги поранених з мінно-вибуховою та вогнепальною травмами має бути чіткою, послідовною та структурованою на основі раціонального розподілу наявних матеріально-технічних та професійних ресурсів.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Tymofieiev O., Ushko N., Fesenko I., Cherniak O. Maxillofacial Surgery Specialization in Ukraine: A New Order and Step in the Growth of the Specialty: Analysis of Qualification Categories / Journal of Diagnostics and Treatment of Oral and Maxillofacial Pathology. DOI 10.23999/j.dtomp.2021.4.3
2. JAMES R. HUPP. The Future of Oral-Maxillofacial Surgery – One Person's Perspective. J Oral Maxillofac Surg 2021
3. Lauren D. La Porta. Occupational Stress in Oral and Maxillofacial Surgeons: Tendencies, Traits, and Triggers. Oral Maxillofac Surg Clin N Am 22 (2010). DOI:10.1016/j.coms.2010.07.006
4. De Novo Practice of Oral and Maxillofacial Surgery. K. Bonanthaya et al. / Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician. DOI: 10.1007/978-981-15-1346-6_43
5. Samman N. The modern specialty of oral and maxillofacial surgery. 2009. Dental Bulletin, The Hong Kong Times
6. Laskin DM. The past, present, and future of oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2008.
7. EACMF, 1970-2020: 50 years book anniversary (2022). European Association for Cranio Maxillofacial Surgery. Santander, Cantabria (Spain) : Graficas Copisan.
8. Grokhotov, V. A., Orlova, N. M., Kaniura, A. A., & Blagaia, A. V. (2023). ON ISSUE OF HIGH-QUALITY STOMATOLOGICAL SERVICE IN UKRAINE. Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960). DOI:10.36740/WLek202301110
9. "Refugees fleeing Ukraine (since 24 February 2022)". UNHCR. 2022. Archived from the original on 10 March 2022. Retrieved 3 October 2022.

THE WORK'S FEATURES OF MAXILLO-FACIAL SURGEONS OF KYIV AND REGION DURING THE MARTIAL LAW

Palyvoda R., Kaniura O., Kopchak A.

Bogomolets national medical university, Kyiv, Ukraine

Background. Maxillofacial surgery, which took place in Ukraine as a separate legally recognized specialty, daily acquires its relevance. Treatment of inflammatory, oncological diseases, congenital malformations, defects and deformities of the face touches the person's face, which has not only medical and aesthetic, but also social significance in society. The question arises of the readiness of the personnel reserve for such a load and modern challenges.

Aim: to analyze the peculiarities of the work of maxillofacial surgeons in Kyiv and the Kyiv region during wartime, and to identify the main problems they face in their work in connection with the existing realities and to determine ways to overcome them based on the data of an anonymous questionnaire. We have developed a questionnaire on the GoogleForm platform, concerning training and advanced training of specialists, theoretical and practical aspects of the treatment of gunshot and mine-explosive trauma, as well as receiving volunteer assistance to clinical hospitals. The study involved 39 doctors of the maxillofacial profile. У дослідженні прийняли участь 39 maxillo-facial surgeons and trainee from Kyiv city and Kyiv region.

Materials and methods. It was determined that doctors watched webinars (69,2%) or read specialized literature on the treatment of gunshot trauma (56,4%). for up-to-date professional information. Most (23.1%) of respondents experience a lack of qualifications when performing secondary reconstructive interventions and rehabilitation of patients with mine-explosive/gunshot. At the same time, 61.5% of doctors conducted online consultations with foreign colleagues, 48.7% - ensured the visit of foreign colleagues to their department.

Conclusion. Definitely important point is the preparation of qualified human resources in the field of maxillo-facial surgery, a special condition for development is the communication of domestic specialists with international professional community.

Key words: questionnaire, social survey, maxillo-facial surgery, training of specialists, martial law.

АНАЛІЗ НАДАНИХ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ЗА ПАКЕТОМ ПРОГРАМИ МЕДИЧНИХ ГАРАНТІЙ «ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА СУПРОВІД ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ У АМБУЛАТОРНИХ ТА СТАЦІОНАРНИХ УМОВАХ»

¹ Гусак Н.Б. <https://orcid.org/0009-0000-4651-5438>

² Котуза А.С. <https://orcid.org/0000-0002-1910-0197>

³ Зуб В.О. <https://orcid.org/0000-0001-9823-4216>

¹ Національна служба здоров'я України, Київ, Україна

² Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ, Україна

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

zub.valeriyoleksiyovych@gmail.com

Актуальність. Запроваджені в Національній службі здоров'я України підходи до критеріїв віднесення пролікованого випадку/взаємодії до пакету за напрямом «Онкологія» та принципи їх оплати потребують оптимізації з метою попередження ризиків запровадження неадекватних тарифів, а саме: не надання послуг на визначену в тарифі суму та подвійного/потрійного фінансування.

Ціль: дослідити та ідентифікувати основні дефекти та прогалини в існуючих правилах групера щодо віднесення пролікованого випадку/взаємодії до пакету за напрямом «Онкологія» та розробити за отриманими даними пропозиції до удосконалення існуючих правил групера за даним напрямом.

Матеріали та методи. Проведено одномоментне описово-аналітичне дослідження аналізу наданих медичних послуг за онкологічним пакетом 17 «Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих та дітей з онкологічними захворюваннями у амбулаторних та стаціонарних умовах» за перші 8 місяців 2022 р. в Україні. Використано статистичні методи, структурно-логічний аналіз та системний підхід.

Результати. Дослідженням встановлено певні прогалини в кодуванні діагнозів за діагностично спорідненою групою «R63 Хіміотерапія», однією з яких є неправильне кодування основного діагнозу при проведенні хіміотерапевтичного лікування, оскільки лише в 20% усіх Електронних Медичних Записів (ЕМЗ) основний діагноз був закодований відповідно до австралійської системи кодування (код Z51.1). Також виявлено неправильне кодування онкологічних захворювань, що може сприяти збільшенню оплати випадку. Так, всього за 8 місяців 2022 року зареєстровано 19 368 взаємодій, з них 35,7% (6923) без додаткових діагнозів, тобто за такими ЕМЗ здійснено оплату без чітких критеріїв наявності злоякісного новоутворення, що суперечить вимогам 17 пакету.

Висновок. На підставі отриманих результатів пропонується внесення змін до Програми медичних гарантій напрямку «Онкологія» та запровадження автоматичного медичного моніторингу ЕМЗ, в яких закодовано основний діагноз визначених категорій класів С та D, що дозволить привести у відповідність надані медичні послуги пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями до тарифу.

Ключові слова: онкологія, програма медичних гарантій з напрямку «Онкологія», медичні послуги, тариф.

Актуальність. Із 2020 року на виконання Закону України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення» [1] Програма медичних гарантій запрацювала в повному обсязі. Національна служба здоров'я України (НСЗУ) закуповує медичні послуги у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) усіх рівнів надання медичної допомоги і оплачує

їх за договором, в тому числі й за напрямом «Онкологія» [2, 3, 4]. Процедура закупівель медичних послуг передбачає дотримання надавачами умов надання послуг та специфікацій на конкретні послуги чи групи послуг. Проте, запроваджені в Національній службі здоров'я України підходи до критеріїв віднесення пролікованого випадку/взаємодії до пакету за на-

прямом «Онкологія» та принципи їх оплати потребують оптимізації з метою попередження ризиків запровадження неадекватних тарифів, а саме: не надання послуг на визначену в тарифі суму та подвійного/потрійного фінансування.

Ціль: дослідити та ідентифікувати основні дефекти та прогалини в існуючих правилах групера щодо віднесення пролікованого випадку/взаємодії до пакету за напрямом «Онкологія» та розробити за отриманими даними пропозиції до удосконалення існуючих правил групера за даним напрямом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено одномоментне описово-аналітичне дослідження аналізу наданих медичних послуг за онкологічним пакетом 17 «Хіміотерапевтичне лікування та супровід дорослих та дітей з онкологічними захворюваннями у амбулаторних та стаціонарних умовах» за перші 8 місяців 2022 р. в Україні, за даними Національної служби здоров'я України (НСЗУ), та нормативно-правових актів, які регулюють питання реалізації Програми медичних гарантій [2]. Критеріями входження в пакет є перелік кодів діагнозів Міжнародної статистичної класифікації хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я 10 перегляду (МКХ-10) рубрики C та D і перелік інтервенцій, що стосуються введення протипухлинного препарату. Оплата за цим пакетом здійснюється за глобальною ставкою, яка становить 36807 гривень за готовність надати лікування одній особі. При цьому застосовують такі коригувальні коефіцієнтів залежно від віку пацієнтів: 3,555 – за готовність надати медичні послуги пацієнтам, яким не виповнилося 18 років; 0,97 – за готовність надати медичні послуги пацієнтам від 18 років і старше.

У роботі проводився аналіз адекватності критеріїв для входження Електронних Медичних Записів (ЕМЗ) в пакет з точки зору австралійських стандартів кодування (АСК) та клінічних підходів, а також відповідності тарифу наданим медичним послугам пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захво-

рюваннями в рамках 17 пакету.

Аналіз даних в рамках 17 пакету проводився на загальній вибірці усіх взаємодій з використанням статистичних методів, структурно-логічного аналізу та системного підходу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженням встановлено, що діагностично споріднені групи (ДСГ) в Україні та Австралії майже однакові, проте існують певні відмінності. По-перше, це відсутність таких ДСГ в Україні як R05 «Аллогенна трансплантація кісткового мозку» та R06 «Аутологічна трансплантація кісткового мозку», хоча в проаналізованих ЕМЗ існують взаємодії з інтервенціями, які відносяться до вказаних ДСГ. Слід також звернути увагу на те, що лише в єдиній ДСГ R05 з-поміж усіх введено диференціювання послуг для дітей та дорослих, тоді як в усіх інших ДСГ такого диференціювання немає (табл. 1).

По-друге, це відсутність в Україні підгруп за рівнем складності в більшості ДСГ. По-третє, назва ДСГ R63 в Україні відрізняється від назви в Австралії. Так, в АСК ця група має назву «R63 Хіміотерапія», а в українській ДСГ – «R63 Хіміостаціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій», при цьому назва ДСГ в українській інтерпретації значно змінює сутність даної діагностично спорідненої групи.

Також були встановлені прогалини в кодуванні діагнозів за ДСГ R63. Так, і в Австралії, і в Україні, визначено, що критерієм входження ДСГ R63 є тільки діагноз за кодом Z51.1 «Курс фармакотерапії при новоутворенні», при цьому даний діагноз виставляється при проведенні хіміотерапії, яка позначається відповідними кодами. Проте, лише в 20% усіх ЕМЗ основний діагноз був закодований відповідно до АСК за кодом Z51.1.

При аналізі взаємодій також було виявлено ряд проблем. Зокрема, встановлено паралельне існування хіміотерапевтичного пакету та ДСГ R63 «Хіміостаціонарна допомога» в рамках терапевтичного пакету, що призводить до подвійної оплати за одну і ту ж послугу. Напри-

Таблиця 1

Порівняння українських та австралійських ДСГ за напрямком «Онкологія»

Австралія		Україна			Вартість за пакетом
ДСГ, назва	Коефі- цієнт	ДСГ, назва	Коефі- цієнт	Вартість за ДСГ	
Хірургічні ДСГ					
R05 Аллогенна трансплантація кісткового мозку	18,29	відсутня	-	-	-
R05A вік <=16 років або Висока складність	22,60	відсутня	-	-	-
R05 B вік >=17 років та Низька складність	13,99	відсутня	-	-	-
R06 Аутологічна трансплантація кісткового мозку	7,57	відсутня	-	-	-
R06 A Висока складність	9,66	відсутня	-	-	-
R06 B Низька складність	5,49	відсутня	-	-	-
R01 Лімфома та лейкемія із значними загальними втручаннями	6,89	R01 Лімфома та лейкемія із значними загальними втручаннями	3,479	26 113	Хірургічні ДСГ
R01A – складність висока	9,17	відсутня	-	-	
R01B – складність помірна	4,61	відсутня	-	-	
R02 Інші неопластичні захворювання із значними загальними втручаннями	4,23	R02 Інші неопластичні захворювання із значними загальними втручаннями	1,778	13 346	Хірургічні ДСГ
R02A – складність висока	6,87	відсутня	-	-	
R02B – складність помірна	4,0	відсутня	-	-	
R02C – складність низька	1,83	відсутня	-	-	
R03 Лімфома та лейкемія з іншими загальними втручаннями	6,55	R03 Лімфома та лейкемія з іншими загальними втручаннями	3,258	24 455	Хірургічні ДСГ
R03A – складність висока	12,66	відсутня			
R03B – складність помірна	5,03	відсутня			
R03C – складність низька	1,94	відсутня			
R04 Інші неопластичні захворювання з іншими загальними втручаннями	2,76	R04 Інші неопластичні захворювання з іншими загальними втручаннями	0,837	6 283	Хірургічні ДСГ
R04A – складність висока	3,85	відсутня			
R04B – складність помірна	1,67	відсутня			

Терапевтичні ДСГ					
R60 Гостра лейкемія	4,21	R60 Гостра лейкемія	2,69	20 191	74429 гривень Коеф. 3,008 – для дітей; Коеф. 0,824 – для дорослих
R60A – складність висока	8,42	відсутня			
R60B – складність помірна	2,68	відсутня			
R60C – складність помірна	1,52	відсутня			
R61 Лімфома і хронічна лейкемія	1,85	R61 Лімфома і хронічна лейкемія	1,185	8 895	74429 гривень Коеф. 3,008 – для дітей; Коеф. 0,824 – для дорослих
R61A – складність висока	3,17	відсутня			
R61B – складність помірна	1,61	відсутня			
R61C – складність помірна	0,78	відсутня			
R62 Інші неопластичні захворювання	1,69	R62 Інші неопластичні захворювання	1,083	8 129	36807 гривень Коеф. 3,55 – для дітей; Коеф. 0,97 – для дорослих
R62A – складність висока	3,04				
R62B – складність помірна	1,35				
R62C – складність помірна	0,69				
R63 Хіміотерапія	0,33	R63 Хіміоста-ціонарна допомога дорослим та дітям без проведення хірургічних операцій	0,21	1 576	36807 гривень Коеф. 3,55 – для дітей; Коеф. 0,97 – для дорослих

клад, за послугу «Внутрішньовенне введення протипухлинного препарату», ЗОЗ з контрактом на 17 пакет від НСЗУ отримує 36807 грн, а ЗОЗ без контракту на 17 пакет – 1576 грн. Причому в рамках хіміотерапевтичного пакету немає диференціювання на дорослих та дітей, а в 17 пакеті є, що призводить до різниці в оплаті для дорослих у 22,65 рази, для дітей – в 83 рази. У цьому випадку виникає питання щодо різної оплати закладам за однакову послугу, для виконання якої не потрібно унікального обладнання.

Також нами встановлено, що правило групери щодо включення пролікованого випадку в 17 пакет в Україні не відповідає австралійським стандартам кодування, оскільки за АСК інтервенція «введення протипухлинного препарату пероральний шлях» не повинна кодуватися ні в стаціонарних, ні в амбулаторних умовах (АСК стандарт 0044 Хіміотерапія), і відповідно не повинна оплачуватися. Проте, за даними Електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ) за 8 місяців у 17 пакет було

включено і оплачено цю послугу для 205 дітей та 16654 дорослих. Це при тому, що їм в Електронному медичному записі було закодовано тільки ентеральне / оральне / неуточнене введення протипухлинного засобу (3 інтервенції) при наданні медичних послуг в амбулаторних та стаціонарних умовах.

Дослідження співставлень вимог програми медичних гарантій на 2023 рік та АСК показало невідповідність правил групери щодо входження пролікованого випадку в 17 пакет. Так, за групером НСЗУ підставами для віднесення випадку в 17 пакет є діагнози класів D10-D49 «Доброякісні новоутворення та Новоутворення невизначеного або невідомого характеру», які, відповідно до австралійських стандартів не входять в онкологічні ДСГ. Також у вимогах до 17 пакету зазначено, що підставами надання послуги є «направлення пацієнта з клінічно та морфологічно підтвердженим злоякісним захворюванням», що також не належить до класів D10-D49. Усього за 8 місяців за 17 пакетом було оплачено закладам за лікування 18 дітей

та 111 дорослих з вище вказаними діагнозами. У той же час порівняльний аналіз австралійських та українських ДСГ та їх коефіцієнтів показав, що в перелік діагнозів для входження в 17 пакет включено діагнози категорії доброякісні новоутворення з мінімальними коефіцієнтами (табл. 2).

До прикладу, в 17 пакет включено діагноз D17.6 «Доброякісне новоутворення жирової тканини сім'яного канатика» з коефіцієнтом 0,302 та оплатою випадку 2267 грн. і якщо за-

клад має 17 пакет за лікування такого випадку, то він отримає 35702 грн за дорослого або 130848 грн за дитину, а заклад без даного пакету – 2267 грн, хоча лікування даного захворювання є однаковим і не потребує унікального обладнання. Таким чином, включення діагнозів класу D10-D49 в 17 пакет з клінічної та фінансової точки зору є необґрунтованим, оскільки вартість випадку в рамках 17 пакету є майже в 10 раз є вищою за оплату в рамках відповідної ДСГ.

Таблиця 2

Порівняння українських та австралійських ДСГ щодо захворювань класу D в рамках 17 пакету

Діагноз	ДСГ, назва	Коеф. Австралія	Коеф. Україна	Сума за ДСГ	Сума за пакетом
D10.00-D10.03 Доброякісні новоутворення ротової порожнини та глотки (+інтервенції) D16.5	D40	0,65	0,522	3 918	36068
D10.00-D10.03 Доброякісні новоутворення ротової порожнини та глотки	D67	0,68	0,53	3 978	36068
D10.4-D10.9 Доброякісні новоутворення ротової порожнини та глотки D11 Доброякісне новоутворення великих слинних залоз D14.0- D14.1	D66	0,55	0,421	3 160	36068
D12 Доброякісне новоутворення ободової кишки, прямої кишки, ануса та анального каналу D13.0-D13.7	G70	0,76	0,594	4 459	36068
D13.4-D13.5 Інші захворювання печінки	H63	1,13	0,79	5 930	36068
D13.7 Ендокринні порушення	K64	1,0	0,708	5 314	36068
D14.2- D14.4 Новоутворення органів дихання D15.2, D15.7, D15.9, D16.7, D17.4, E71	E71	1,8	1,285	9 645	36068
D15.1 Інші захворювання органів кровообігу	F75	1,69	1,158	8 692	36068
D16 Доброякісне новоутворення кісток та суглобових хрящів	I76	0,86	0,618	4 639	36068
D17. Доброякісне новоутворення жирової тканини шкіри та підшкірної клітковини голови, обличчя та шиї D22	J67	0,71	0,522	3 918	36068
D17.6Доброякісне новоутворення жирової тканини сім'яного канатика	M64	0,45	0,302	2 267	36068

У результаті проведеного аналізу нами також було виявлено неправильне кодування деяких онкологічних захворювань, що може сприяти збільшенню оплати випадку. Згідно з діючим групером, критерієм входження в 17 пакет є такі діагнози: Z08.2 «Подальше обстеження після комбінованого лікування злоякісного новоутворення», Z08.7 «Подальше обстеження після комбінованого лікування злоякісного новоутворення», Z51.1 «Курс фармакотерапії при новоутворенні» та Z54.2 «Період видужування після хіміотерапії», при цьому за АСК в додаткових діагнозах обов'язково повинен стояти діагноз класу С або D, тобто злоякісне новоутворення (для підтвердження того, що хіміотерапевтичне лікування проводилось саме при злоякісному новоутворенні, а не при інших захворюваннях). Усього за 8 місяців 2022 року в Україні було зареєстровано 19 368 взаємодій, з них 35,7% (6923) без додаткових діагнозів, тобто за такими ЕМЗ здійснено оплату без чітких критеріїв наявності злоякісного новоутворення, що суперечить вимогам 17 пакету.

Проведений аналіз дозволив сформулювати основні пропозиції та їх обґрунтування для внесення змін з метою удосконалення Програми медичних гарантій напрямку «Онкологія» на майбутні роки:

1. Рекомендуємо виключити з 17 пакету хвороби категорії «Доброякісні новоутворення» та привести перелік хвороб для входження в пакет відповідно до австралійських стандартів, оскільки включення доброякісних захворювань в онкологічний пакет суперечить вимогам 17 пакету (підставою є «направлення лікуючого лікаря, видане пацієнтам з клінічно та морфологічно встановленим діагнозом злоякісного новоутворення») та австралійським стандартам, в яких доброякісні новоутворення не входять в онкологічні ДСГ, а також сприяє нецільовому використанню ресурсів.
2. Пропонуємо змінити ідеологію всіх онкологічних пакетів, а саме прибрати такі компоненти пакету як супровід та амбулаторна допомога і застосувати новий підхід, зокрема: всі відвідування пацієнта з онкологічними

та онкогематологічними діагнозами в амбулаторних умовах відносити до амбулаторного пакету, крім випадків, в яких заcodовано «введення протипухлинного препарату»; всі випадки з онкологічними та онкогематологічними діагнозами (17 та 38 пакети), в яких заcodовано інтервенції щодо введення протипухлинного лікарського засобу (крім перорального введення) включати у ДСГ «Хіміотерапія», зі значно меншим коефіцієнтом. Так, коефіцієнт в ДСГ «Хіміотерапія» становить 0,33, а в ДСГ «Гостра лейкемія» – 4,21, ДСГ «Лімфома і хронічна лейкемія» – 1,61, а в ДСГ «Інші неопластичні захворювання» – 1,69, тому пропонуємо привести групер у відповідності до австралійських стандартів кодування.

3. Рекомендуємо не включати в розрахунок глобального бюджету пацієнтів, яким при наданні медичних послуг в амбулаторних умовах при всіх взаємодіях, заведених на нього, критерієм входження в пакет було заcodовано тільки «Ентеральне введення фармакологічного засобу, протипухлинний засіб» та «Оральний шлях введення фармакологічного засобу, протипухлинний засіб», оскільки за АСК ці інтервенції не повинні кодуватися і, відповідно, оплачуватися. Також рекомендуємо не включати інтервенції «Інший шлях введення фармакологічного засобу, протипухлинний засіб» та «Неуточнений шлях введення фармакологічного засобу», оскільки заклад звітує про інтервенції, проведені в закладі, тому вони знають куди вводиться препарат.
4. Пропонуємо розробити тригери для автоматичного та медичного моніторингу ЕМЗ, в яких заcodовано основний діагноз визначених категорій МКХ-10 класів С та D та запровадити автоматичний моніторинг в рамках терапевтичного пакету щодо перевірки онкологічних ДСГ, коли основним діагнозом заcodовано онкологічні захворювання. А також ввести автоматичний медичний моніторинг правильності кодування в рамках онкологічних пакетів. Оскільки нами виявлені випадки, коли в закладах без наявного договору на пакети за напрямом

«онкологія» потрапляють у терапевтичний пакет проліковані випадки з закодованим діагнозом класу C та D такі ДСГ:

- R60 Гостра лейкемія з коефіцієнтом 2,69 (тариф 20191 грн.),
- R61 Лімфома і хронічна лейкемія з коефіцієнтом 1,185 (тариф 8895 грн.),
- R62 Інші неопластичні захворювання з коефіцієнтом 1,083 (тариф 8129 грн.).

В таких ситуаціях, якщо лікарі закладу (без онкологічного пакету) в якості основного діагнозу закодують гострий лейкоз, то випадок потрапляє у ДСГ R60 Гостра лейкемія з коефіцієнтом 2,69 (тариф 20191 грн.). Якщо пацієнт з таким діагнозом госпіталізувався 5 разів, то НСЗУ порахує в глобальний бюджет або заплатити 100955 грн. (оплата за кожний випадок госпіталізації). При цьому безпосередньо причиною таких госпіталізацій може не бути лікування лейкозу, а наприклад, гіпертонічний криз або перелом руки. Тоді в такому випадку лейкоз не може бути основним діагнозом. У той же час, якщо цей пацієнт буде 5 разів госпіталізований з приводу лікування гострого лейкозу у заклад з наявним контрактом на онкологічний пакет НСЗУ заплатити вдвічі менше – 36807 грн. Тому, на нашу думку, всі випадки визначених категорій класів C та D в рамках терапевтичного пакету повинні підлягати на першому етапі автоматичному моніторингу, а на другому – медичному в ручному режимі.

5. Таким чином, кодування онкологічних захворювань має дуже багато нюансів, які лікарі у своїй звичайній напруженій практиці не в змозі запам'ятати, крім того лікарі або інші особи не несуть за це ніякої адміні-

стративної відповідальності. Тому рекомендуємо розробити навчальний курс щодо правильності кодування онкологічних та онкогематологічних діагнозів для спеціально визначених у закладах осіб-кодувальників, які мають право кодувати діагнози та інтервенції. Навчання повинно проводитись для визначених та затверджених адміністрацією закладу осіб, які повинні відповідати за ведення ЕМЗ, правильність кодування, навчати інших працівників свого закладу тощо.

Наведені рекомендації допоможуть усунути невідповідності та прогалини в Програмі медичних гарантій напрямку «Онкологія», що дозволить покращити рівень надання медичної допомоги онкопацієнтам [5-8] та збалансувати фінансування пролікованих випадків цього напрямку.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих результатів пропонується внесення змін до Програми медичних гарантій напрямку «Онкологія» та запровадження автоматичного медичного моніторингу ЕМЗ, в яких закодовано основний діагноз визначених категорій класів C та D, що дозволить привести у відповідність надані медичні послуги пацієнтам з онкогематологічними захворюваннями до тарифу.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. [On state financial guarantees of medical care for the population]. Law of Ukraine No. 2168-VIII dated October 19, 2017 (edition dated January 1, 2023). [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>
2. [Some issues of implementation of the program of state guarantees of medical care for the population in 2022]. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated December 29, 2021 No. 1440 (edition dated November 15, 2022). [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>

3. Budget of the Medical Guarantees Program-2022: NHSU. [in Ukrainian]. URL: <https://nszu.gov.ua/novini/byudzheth-programi-medichnih-garantij-2022-na-338-milyarda-bi-684>
4. From diagnosis to rehabilitation: NHSU. [in Ukrainian]. URL: <https://nszu.gov.ua/novini/vid-diaagnostiki-do-reabilitaciyi-yake-bezoplatne-likuvannya-825>
5. Zimenkovsky AB, Gutor TG, Lesniak OM. Quality assessment of medical care according to data of annual reports (as exemplified by Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise «Lviv Clinical Emergency Hospital»). *Acta Medica Leopoliensia*. 2021. DOI: 10.25040/aml2021.01-02.083
6. Haggstrom DA, Doebbeling BN. Quality measurement and system change of cancer care delivery. *Med Care*. 2011 Dec. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3181d59529
7. Mukai H, Higashi T, Sasaki M, Sobue T. Quality evaluation of medical care for breast cancer in Japan. *Int J Qual Health Care*. 2016 Feb. DOI: 10.1093/intqhc/mzv109
8. Samuel CA, Zaslavsky AM, Landrum MB, Lorenz K, Keating NL. Developing and Evaluating Composite Measures of Cancer Care Quality. *Med Care*. 2015 Jan. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000257

ANALYSIS OF PROVIDED MEDICAL SERVICES IN THE MEDICAL GUARANTEES PROGRAM PACKAGE «CHEMOTHERAPY TREATMENT AND MAINTENANCE OF ADULTS AND CHILDREN WITH ONCOLOGICAL DISEASES IN OUTPATIENT AND INPATIENT SETTINGS»

¹Husak N.B., ²Zub V.O., ³Kotuz A.S.

¹The National Health Service of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Feofaniya Clinical Hospital, State Management of Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

zub.valeriyoleksiyovych@gmail.com

Background. The approaches to the criteria for assigning a treated case/interaction to the “Oncology” package and the principles of their payment introduced in the National Health Service of Ukraine need to be optimized in order to prevent the risks of introducing inadequate rates, namely: not providing services for the amount specified in the rate and double/triple funding.

Aim: to investigate and identify the main defects and gaps in the existing U-Grouper rules regarding the assignment of a treated case/interaction to a package in the field of “Oncology” and to develop recommendations for improving the existing U-Grouper rules in this field based on the findings.

Materials and methods. A single descriptive-analytical study of the analysis of medical services provided in the oncology package 17 “Chemotherapy treatment and maintenance of adults and children with oncological diseases in outpatient and inpatient settings” for the first 8 months of 2022 in Ukraine was performed. Statistical methods, structural-logical analysis and systematic approach were used.

Results. The study found certain gaps in the coding of diagnoses under the diagnostically related group “R63 Chemotherapy”, one of which is the incorrect coding of the main diagnosis during chemotherapy treatment, as only 20% of all Electronic Medical Records (EMRs) had the main diagnosis coded according to the Australian coding system (code Z51.1). Incorrect coding of oncological diseases was also detected, which may contribute to an increase in the payment of the case. Thus, in just 8 months of 2022, 19,368 interactions were registered, of which 35.7% (6,923) were without additional diagnoses, i.e., payment was made for such EMRs without clear criteria for the presence of a malignant neoplasm, which contradicts the requirements of the 17th package.

Conclusions. Based on the findings, it is proposed to make changes to the Medical Guarantees Program in the field of “Oncology” and to introduce automatic medical monitoring of EMRs, in which the main diagnosis of certain categories of classes C and D is coded, which will allow to bring the medical services provided to patients with oncohematological diseases into compliance with the rate.

Key words: oncology, medical guarantees program in the field of “Oncology”, medical services, rate.

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ МЕДИЧНИХ КАРТ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АНТИФОСФОЛІПІДНИМ СИНДРОМОМ

Савицький В.І. <https://orcid.org/0000-0002-4261-3759>

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

prof_s.i.v@ukr.net

Актуальність. Антифосфоліпідний привертає увагу клініцистів різноманітних областей медицини. Дана патологія характеризується тріадою клініко-лабораторних ознак: рецидивуючими венозними або артеріальними тромбозами з локалізацією у будь-якій ділянці кров'яного русла, акушерською патологією у вигляді первинного недоношення вагітності і внутрішньоутробної загибелі плоду з гематологічними порушеннями (тромбоцитопенією, гемолітичною анемією).

Ціль: провести ретроспективний аналіз медичних карт хворих на антифосфоліпідний синдром.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз медичних карт амбулаторного/стаціонарного хворого 54 пацієнтів з основним діагнозом: антифосфоліпідний синдром в період з 2016 р. до 2021 р., які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні ревматології Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету. Діагноз антифосфоліпідний синдром встановлювали за рекомендаціями EULAR (2019), Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2007 р. № 626 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з «Антифосфоліпідним синдромом» та Наказу МОЗ України № 22 від 20.01.2015 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями».

Результати. У загальній групі хворих тривалість даної патології на момент дослідження коливалась від 1 до 10 років. Встановлено, що кількість звернень у зв'язку із загостренням антифосфоліпідного синдрому залежала від віку та мала вірогідні відмінності. Також відмічено, що загальна кількість супутніх патологій корелювала із кількістю звернень стосовно загострення антифосфоліпідного синдрому. Виявлено, що у пацієнтів чоловічої статі 20-44 років на тлі антифосфоліпідного синдрому найчастіше виявляли артралгії та поліартрит, а у чоловіків вікової групи 45-59 років – шкірні прояви. У жінок вікової групи 20-44 років на тлі діагностованого антифосфоліпідного синдрому найчастіше відмічали шкірні прояви у вигляді сітчатого ліведо, артралгії та поліартрит, а також порушення серцево-судинної діяльності. У жінок вікової групи 45-59 років – артралгії та поліартрит та порушення серцево-судинної системи.

Висновки. Методом збору анамнестичних даних та результатів клінічного лабораторного обстеження, відповідно до чинних протоколів надання медичної допомоги та діагностичним критеріям антифосфоліпідного синдрому, ретроспективний аналіз підтверджує той факт, що у жінок антифосфоліпідний синдром зустрічається в 5 разів частіше, ніж у чоловіків.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, ретроспективний аналіз.

Актуальність. Антифосфоліпідний синдром (АФС) – це системне автоімунне захворювання, яке характеризується тромботичними або акушерськими подіями, що характеризуються наявністю в крові пацієнтів високого титру антитіл до нативно заряджених мембранних фосфоліпідів, а також до зв'язаних з ними глікопротеїдами. Поширеність АФС в загальній популяції коливається в межах 1–5 %, а за деякими оцінками, частота АФС становить близько 5 нових випадків на 100 тис. осіб на рік з поширеністю близько 40–50 випадків на 100 тис. осіб [1, 2, 3].

Недостатньо чітко визначена роль етіологічних факторів, пускові механізми, особливо на початкових етапах формування АФС; мало вивчені біохімічні маркери захворювання, несформовані ефективні схеми лікування АФС. До кінця не розв'язана проблема лікування хворих з АФС, що обумовлено неоднорідністю патогенетичних механізмів, клінічних проявів і відсутністю достовірних клініко-лабораторних показників, які дозволяють прогнозувати рецидивування тромботичних ускладнень [4, 5, 6].

Тому, виникає необхідність комплексного

дослідження хворих з метою уточнення патогенезу, більш повної і ранньої діагностики АФС і визначення оптимальних тестів для моніторингу проведеної терапії і створення схем корекції.

Ціль: провести ретроспективний аналіз медичних карт хворих на АФС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз медичних карт амбулаторного/стаціонарного хворого 54 пацієнтів з основним діагнозом: АФС в період з 2016 р. до 2021 р., які знаходились на обстеженні та лікуванні у відділенні ревматології Багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету.

Залежно від віку та статі пацієнти були розподілені на 4 групи:

I група – чоловіки віком 20-44 років (n=5); II група – чоловіки віком 45-59 років (n=3); III група – жінки віком 20-44 років (n=28); IV група – жінки віком 45-59 років (n=18).

Дослідження було проведено із дотриманням морально-правових та біотичних норм згідно Гельсінської декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», затвердженою 18-ою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, 1964) із подальшими переглядами, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України, що засвідчено комітетом з біоетики Одеського національного медичного університету.

Діагноз АФС (МКХ-11 4A45; МКХ-10 ILDS D68.810) встановлювали за рекомендаціями EULAR (2019), Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.2007 р. № 626 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з «Антифосфоліпідним синдромом» [7] та Наказу МОЗ України № 22 від 20.01.2015 р. «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями» [8].

Верифікацію АФС проводили на підставі вивчення відповідної медичної документації, результатів інструментальних досліджень згідно нормативних положень міжнародних класифікаційних критеріїв 2020 р. [28] та Наказу МОЗ України від 08.10.2007 р. № 626 [7].

Перед початком дослідження потенційні учасники були ознайомлені з протоколом, метою та завданнями, алгоритмом проведення клініко-діагностичних процедур, можливими наслідками і підтвердили згоду взяти участь у дослідженні особистим підписом.

Були окреслені наступні критерії включення хворих у дослідження: згода пацієнта взяти участь у дослідженні; жіноча та чоловіча стать; вік >20 років; верифікований діагноз первинного АФС; лабораторні критерії включали вовчаковий антикоагулянт (ВА), антитіла до кардіоліпоїну (АКА) до IgG/IgM, до β 2-глікопротеїну-I в різних титрах не менше двох позитивних результатів із інтервалом понад 12 тижнів.

Критеріями виключення були: відмова пацієнта взяти участь у дослідженні; серонегативні форми АФС; наявність іншої аутоімунної патології; наявність інфекційного захворювання, що підтверджено позитивний аналізом на антитіла до ВІЛ, маркери вірусних гепатитів, сифілісу; важкі та декомпенсовані стани; онкологічні та/або гематологічні захворювання; алкогольна та наркотична залежність; офтальмологічні захворювання: патологія сітківки, катаракта, монофтальмія; хронічні захворювання печінки.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Згідно літературним даним частота виявлення АФС підвищується із віком та асоціюється із хронічними захворюваннями, а середній вік розвитку клінічної маніфестації складає 31 рік. У жінок АФС зустрічається в 5 разів частіше, аніж у чоловіків, що корелює із нашими даними. Графічне представлення одержаних результатів щодо розподілу пацієнтів з АФС залежно від статі та віку представлено на рисунку 1.

Лабораторна оцінка АФС у даних пацієнтів

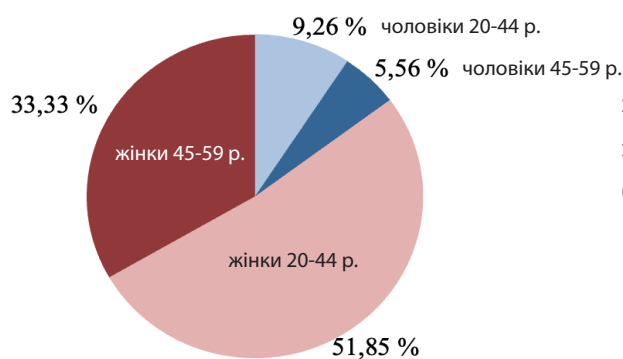


Рис. 1.

Розподіл пацієнтів з АФС, залежно від статі та віку

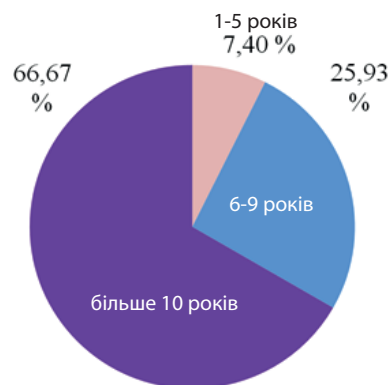


Рис. 2. Розподіл пацієнтів залежно від тривалості антифосфоліпідного синдрому

включала визначення імунологічних показників: АФА класу IgG, IgM, антитіла до двохспіральної ДНК, антинуклеарні антитіла до IgG до нуклеарного антигену SS-A/Ro методом ELISA і, згідно з інструкцією до набору.

Встановлено, що рівні сумарних АФА класу IgG у діапазоні $> 1,2$ Од/мл відмічали у 36 пацієнтів (66,67 %) та свідчили про позитивний результат. Аналогічні результати отримані при вивченні АФА класу IgM – кількість пацієнтів із позитивним результатом складала 36 (66,67 %).

Антитіла до двохспіральної ДНК, антинуклеарні антитіла до IgG до нуклеарного антигену SS-A/Ro також виявлено у 36 пацієнтів (66,67 %). Отже, одержані імунологічні резуль-

тати вказують на наявність одного чи декількох позитивних результатів у пацієнтів з АФС.

У загальній групі хворих тривалість АФС на момент дослідження коливалась від 1 до 10 років та більше (рис. 2). При цьому, частка пацієнтів із тривалістю АФС понад 10 років була основною і становила 66, 67 %, у тому числі було виявлено 25,95 % осіб з тривалістю захворювання 6-9 років та 7,40 % пацієнтів – 1-5 років.

Встановлено, що кількість звернень у зв'язку із загостренням АФС залежала від віку та мала вірогідні відмінності (табл. 1). Зокрема, пацієнти I групи зверталися в середньому $3,40 \pm 0,60$ ($n=5$), а II групи – $4,67 \pm 0,33$ ($n=3$).

Таблиця 1

Загальна характеристика хворих на антифосфоліпідний синдром

Показник, n1=54	Стат. показники	I група	II група	III група	IV група
Загальна кількість супутніх патологій	n2 $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	5 $2,80 \pm 0,80$	3 $5,67 \pm 0,33^*$	28 $2,21 \pm 0,18$	18 $1,94 \pm 0,06$
Кількість звернень у зв'язку із загостренням	n2 $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	5 $3,40 \pm 0,60$	3 $4,67 \pm 0,33^*$	28 $2,29 \pm 0,31$	18 $2,67 \pm 0,58$
Вік маніфестації захворювання	n2 $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	8 $26,00 \pm 6,45$		46 $25,61 \pm 1,37$	

Примітка: n1 – загальна кількість хворих;

n2 – кількість пацієнтів у групі;

$\bar{x}$ – середнє арифметичне;

$S_{\bar{x}}$ – статистична похибка середнього арифметичного;

* – статистично значущі відмінності між віковими групами в межах однієї статі за t-критерієм Стьюдента.

Пацієнти III групи зверталися із частотою в середньому $2,29 \pm 0,31$ ($n=28$), а IV групи – $2,67 \pm 0,58$ ($n=18$).

Загальна кількість супутніх патологій корелювала із кількістю звернень стосовно загострення АФС. Зокрема, у пацієнтів I групи даний показник в середньому складав $2,80 \pm 0,80$ ($n=5$), а II групи – $5,67 \pm 0,33$ ($n=3$). В даних групах встановлено вірогідні відмінності між віковими групами – достовірність була на рівні $p < 0,05$.

У III групі пацієнтів загальна кількість коморбідних патологій в середньому складала $2,21 \pm 0,18$ ($n=28$), а в IV групі – $1,94 \pm 0,06$ ($n=18$). Одержані дані вказують на відсутність впливу коморбідних станів на розвиток АФС: як у чоловіків, так і жінок віком 20-44 років загальна кількість супутніх патологій та кількість звернень у зв'язку із загостренням перевищувала

кількість пацієнтів середньої вікової групи. Підтвердженням даних результатів є вік маніфестації АФС – у пацієнтів чоловічої статі даний показник складав в середньому $26,00 \pm 6,45$ років, а жіночої статі – $25,61 \pm 1,37$ років.

У хворих на АФС також ми оцінювали частоту і спектр супутньої патології (синдроми та симптоми) залежно від віку та статі (табл. 2).

Встановлено, що у пацієнтів I групи найчастіше виявляли артралгії та поліартрит (4 пацієнта – 7,41 %), шкірні прояви (2 пацієнта – 3,70 %), люпус-нефрит (2 пацієнта – 3,70 %) та ураження легень (1 пацієнт – 1,85 %). В II групі найчастіше відмічалися шкірні прояви (5 пацієнтів – 9,26 %), люпус-нефрит (3 пацієнта – 5,56 %) та лише у одного пацієнта (1,85 %) було діагностовано порушення серцево-судинної системи, що проявлялося у вигляді стенокардії.

Таблиця 2

Симптоми та синдроми у пацієнтів досліджуваних груп

Симптоми та синдроми, n = 54		I група	II група	III група	IV група
Артралгії, поліартрит	абсолютна частота, n	4	0	14	14
	відносна, частота, %	7,41	0,00	25,93	25,93
Порушення серцево-судинної системи	абсолютна частота, n	0	1	12	13
	відносна, частота, %	0,00	1,85	22,22	24,07
Люпус-нефрит	абсолютна частота, n	2	3	10	3
	відносна, частота, %	3,70	5,56	18,52	5,56
Хронічна ниркова недостатність	абсолютна частота, n	0	0	2	0
	відносна, частота, %	0,00	0,00	3,70	0,00
Ураження легень	абсолютна частота, n	1	0	3	0
	відносна, частота, %	1,85	0,00	5,56	0,00
Шкірні прояви: симптом метелика	абсолютна частота, n	2	5	17	3
	відносна, частота, %	3,70	9,26	31,48	5,56
Імунологічні прояви	абсолютна частота, n	0	0	2	0
	відносна, частота, %	0,00	0,00	3,70	0,00
Астенічний синдром	абсолютна частота, n	0	0	0	2
	відносна, частота, %	0,00	0,00	0,00	3,70
Ураження нервової системи	абсолютна частота, n	0	0	0	4
	відносна, частота, %	0,00	0,00	0,00	7,41
Ураження щитоподібної залози	абсолютна частота, n	0	0	0	2
	відносна, частота, %	0,00	0,00	0,00	3,70

Примітка: n – загальна кількість хворих.

У III групі найчастіше відмічали шкірні прояви у вигляді сітчатого ліведо (17 пацієнтів – 31,48 %), артралгії та поліартрит (14 пацієнтів – 25,93 %), порушення серцево-судинної діяльності (12 пацієнтів – 22,22 %) у вигляді артеріальної гіпертонії, порушенням клапанного апарату, облітеруючими захворюваннями судин, люпус-нефрит (10 пацієнтів – 18,52 %), ураження легень (3 пацієнта – 5,56 %), хронічна ниркова недостатність (2 пацієнта – 3,70 %) та імунологічні прояви (2 пацієнта – 3,70 %).

Нами виявлено, що у жінок з діагностованим АФС IV групи, вірогідно частіше діагностують артралгії та поліартрит (14 пацієнтів – 25,93 %), порушення серцево-судинної системи (13 пацієнтів – 24,07 %), ураження нервової системи, зокрема цереброваскулярні розлади та ішемічні атаки (4 пацієнта – 7,41 %), люпус-нефрит (3 пацієнта – 5,56 %), шкірні прояви (3 пацієнта – 5,56 %), ураження щитоподібної залози у вигляді гіпотиреозу, аутоімунного тиреоїдиту (2 пацієнта – 3,70 %).

Отримана інформація не залишає сумнівів щодо більшої частоти патології серцево-судинної системи та кістково-м'язового апарату і більш тяжкого їх перебігу у хворих на АФС. Виявилося, що АФС спричиняє більш раннє ураження судин у хворих на АФС. Так, частка осіб з артеріальною гіпертензією у хворих на АФС в молодій віковій категорії відмічалася частіше у жінок, аніж у чоловіків. Аналогічна тенденція встановлена і у групи пацієнтів середньої вікової групи. Артеріальна гіпертензія при АФС виникає як наслідок ниркової патології та пов'язаної з нею активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Тромбоз ниркових судин, інфаркт нирок, тромбоз черевного відділу аорти та клубочків нирки – поширені причини розвитку злоякісної артеріальної гіпертензії у молодих людей.

За даними S. R. Sangle та співавторів поширення артеріальної гіпертензії виявляють у 27 % хворих із АФС, тобто обстежена нами популяція хворих на АФС в Україні суттєво не відрізняється від такої у вищенаведених дослідженнях за частотою основних клінічних маніфестацій АФС [9]. Літературні дані також свідчать про наявність тісного зв'язку між ура-

женнями серцево-судинної системи та рівнем АФА у хворих на АФС. Доведено, що наявність АФА значно підвищує ризик ішемічного інсульту і тромбоемболії легеневої артерії [10].

Неврологічні прояви АФС є найбільш ранніми, частими та різноманітними. Іноді АФС проявляється неврологічною симптоматикою. Патологія характеризується судинними розладами внаслідок тромбозів і безпосереднім ураженням тканини мозку. Розлади мозкового кровообігу є першим і чи не єдиним проявом ішемічної патології при первинному АФС і можуть виникати у різних судинних басейнах. Перший епізод церебральної ішемії виникає у молодому віці. Вогнищева неврологічна симптоматика при ішемічному інсульті розвивається дуже швидко, однак швидко зникає. Можуть виникати поперечна мієлопатія, хорія, синдроми, схожі на розсіяний склероз, периферичні нейропатії. Ряд неврологічних порушень при АФС не пов'язаний з ішемією, а є наслідком первинного імуноопосередкованого пошкодження мозку та периферичної нервової системи [9, 10].

На шкірі при АФС часто спостерігають сітчасте ліведо (*livedo reticularis*) – стази, артеріоловенозні шунти судин шкіри з ділянками ціанозу. У хворих виникають застійні виразки шкіри, псевдоваскулітні та васкулітні ураження (некротизуюча пурпура, долонна та підшовна еритема, вузлики, пустули), множинні крововиливи в нігтьове ложе, гангрена пальців рук і ніг тощо [6, 9, 10].

Ураження нирок у формі нефропатії при АФС обумовлене розвитком тромботичної мікроангіопатії внаслідок тромбозів капілярів клубочків і позагломерулярних судин. Однак можливі і такі грізні ускладнення АФС, як тромбоз ниркової артерії та вени, капілярів клубочків, ниркова тромботична мікроангіопатія, що призводять до формування ниркової недостатності [10].

Також нами проведено аналіз біохімічних показників у пацієнтів з АФС. У всіх пацієнтів ($n=54$) встановлено виражену тромбоцитопенію із середнім рівнем кров'яних пластинок $112,44 \pm 3,94 \times 10^9/\text{л}$. Зазвичай зниження кількості тромбоцитів відбувається поступово,

без видимих клінічних ознак. Літературні дані вказують, що у пацієнтів з тромбоцитопенією частіше реєструються кардіоваскулярні прояви захворювання. Проведений аналіз показав, що зниження рівня кров'яних пластинок, ймовірно, тісно асоціюється з рівнем АФА.

У 27 пацієнтів (50 %) відмічалася підвищення рівня глюкози сироватки крові, що може свідчити про зміни вуглеводного та/або ліпідного обміну у хворих на АФС та початок розвитку цукрового діабету. Одна дані результати, ймовірно, корелюють саме із віком пацієнтів та не мають прямої залежності від розвитку АФС.

У 31 пацієнта (57,41 %) спостерігалася підвищення рівня фібриногену, що в середньому дорівнює $4,69 \pm 0,30$ г/л. У всіх пацієнтів (100 %) відмічали значне зниження рівня ПЧ (в середньому $76,76 \pm 1,19$ с). Також у 37 пацієнтів (68,52 %) спостерігалася подовження часу рекальцифікації плазми (середнє значення $125,69 \pm 2,60$ с). Відомо, що при АФС відбувається активація системи зсідання крові, що призводить до розвитку тромботичних ускладнень. Встановлено, що підвищений вміст фібриногену (гіперфібриногенемія), прискорення ПЧ та часу рекальцифікації плазми є маркерами активації системи зсідання крові та можуть виступати прогностичними показниками розвитку тромботичних ускладнень при АФС.

Серед причин підвищеної тенденції до розвитку порушень в системі гемостазу у хворих на АФС обговорюється ціла низка чинників і, в першу чергу, кардинальна особливість патогенезу АФС, яка полягає в продукції великої кількості аутоантитіл зі значним ступенем їх поліморфізму. В результаті, у хворих можуть однозначно існувати антитіла до багатьох антигенів, що обумовлює значні варіації в клінічній картині захворювання та різноманітність органних уражень. Отже, висока частота порушень в системі гемостазу та їх тісний зв'язок з АФС вказує на необхідність постійного моніторингу агрегаційної здатності тромбоцитів, дослідження порушень системи зсідання крові та фібринолізу у хворих при АФС.

У 36 пацієнтів (66,67 %) встановлено вірогідний ріст тимолової проби та складала

$6,10 \pm 0,52$ Од. Тимолова проба є важливим маркером змін білково-синтетичної функції печінки, оскільки більшість білків плазми утворюється саме в гепатоцитах. Підвищення значення даного показника свідчить про вірогідне ураження печінки на тлі АФС з подальшим розвитком токсичного гепатиту чи цирозу.

Встановлено, що рівень прямого білірубину у 30 пацієнтів (55,56 %) перевищував референтні значення та в середньому складав $6,23 \pm 0,36$ мкмоль/л. Прямий білірубін – показник патології печінки, при чому його рівень значно зростає при гепатитах різного генезу, а також захворювання біліарної системи, а причиною виступає запальний процес із явищами ексудації. Тобто, можна стверджувати, що у пацієнтів з АФС можливий перебіг захворювання з клінічними проявами з боку гепатобіліарного тракту.

Аналіз білкових фракцій свідчив про те, що у 50 % пацієнтів їх рівень досягав верхньої межі референтних значень, що може свідчити про участь системного імунзапального процесу в патогенезі АФС.

ВИСНОВКИ

1. Методом збору анамнестичних даних та результатів клінічного лабораторного обстеження, відповідно до чинних протоколів надання медичної допомоги та діагностичним критеріям антифосфоліпідного синдрому, ретроспективний аналіз підтверджує той факт, що у жінок антифосфоліпідний синдром зустрічається в 5 разів частіше, аніж у чоловіків. У загальній групі хворих тривалість даної патології на момент дослідження коливалась від 1 до 10 років.
2. Встановлено, що кількість звернень у зв'язку із загостренням антифосфоліпідного синдрому залежала від віку та мала вірогідні відмінності. Також відмічено, що загальна кількість супутніх патологій корелювала із кількістю звернень стосовно загострення антифосфоліпідного синдрому.
3. Виявлено, що у пацієнтів чоловічої статі 20-44 років на тлі антифосфоліпідного

синдрому найчастіше виявляли артралгії та поліартрит, а у чоловіків вікової групи 45-59 років – шкірні прояви. У жінок вікової групи 20-44 років на тлі діагностованого антифосфоліпідного синдрому найчастіше відмічали шкірні прояви у вигляді сітчатого ліведо, артралгії та поліартрит, а також порушення серцево-судинної діяльності. У жінок вікової групи 45-59 років – артралгії та поліартрит та порушення серцево-судинної системи.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES:

1. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2013 Mar. DOI: 10.1056/NEJMra1112830.
2. Houghton DE, Moll S. Antiphospholipid antibodies. Vasc Med. 2017 Dec. DOI: 10.1177/1358863X17737374.
3. Mesa CJ, Rife EC, Espinoza LR. Catastrophic antiphospholipid syndrome: is life-long anticoagulation therapy required? Clin Rheumatol. 2020 Jul. DOI: 10.1007/s10067-020-04997-6.
4. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. Semin Immunopathol. 2022 May. DOI: 10.1007/s00281-022-00916-w.
5. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018 Apr. DOI: 10.1111/jth.13976.
6. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. J Thromb Haemost. 2020 Jul. DOI: 10.1111/jth.14846.
7. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з «Антифосфоліпідним синдромом». Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р.
8. Клінічні протоколи надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями. Наказ МОЗ України № 22 від 20 січня 2015 року.
9. Janardhan V, Wolf PA, Kase CS, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PW. Anticardiolipin antibodies and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham cohort and offspring study. Stroke. 2004 Mar. DOI: 10.1161/01.STR.0000117575.48205.
10. Fleetwood T, Cantello R, Comi C. Antiphospholipid Syndrome and the Neurologist: From Pathogenesis to Therapy. Front Neurol. 2018 Nov. DOI: 10.3389/fneur.2018.01001.

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF MEDICAL CHARTS OF PATIENTS WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

*Savytskyi V. I.**Odessa National Medical University, Odessa*

prof_s.i.v@ukr.net

Background. Antiphospholipid attracts the attention of clinicians in various fields of medicine. This pathology is characterized by a triad of clinical and laboratory signs: recurrent venous or arterial thrombosis with localization in any part of the bloodstream, obstetric pathology in the form of primary premature pregnancy and intrauterine death of the fetus with hematological disorders (thrombocytopenia, hemolytic anemia).

Aim: to conduct a retrospective analysis of medical records of patients with antiphospholipid syndrome.

Materials and methods. A retrospective analysis of outpatient/inpatient medical records of 54 patients with the main diagnosis: antiphospholipid syndrome between 2016 and 2021, who were examined and treated in the rheumatology department of the Multidisciplinary Medical Center of Odesa National Medical University, was conducted. The diagnosis of antiphospholipid syndrome was established according to the recommendations of EULAR (2019), Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 8, 2007 No. 626 "Clinical protocol for providing medical care to patients with Antiphospholipid Syndrome" and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 22 dated January 20, 2015. "Clinical protocol for providing medical care to patients with immune diseases."

Results. In the general group of patients, the duration of this pathology at the time of the study ranged from 1 to 10 years. It was established that the number of appeals in connection with exacerbation of antiphospholipid syndrome depended on age and had probable differences. It was also noted that the total number of concomitant pathologies was correlated with the number of appeals regarding exacerbation of antiphospholipid syndrome. It was revealed that arthralgia and polyarthritis were most often detected in male patients aged 20-44 against the background of antiphospholipid syndrome, and skin manifestations in men aged 45-59. In women of the age group of 20-44 years, on the background of the diagnosed antiphospholipid syndrome, skin manifestations in the form of reticular liver, arthralgia and polyarthritis, as well as cardiovascular disorders, were most often noted. In women aged 45-59, arthralgia and polyarthritis and disorders of the cardiovascular system.

Using the method of collecting anamnestic data and the results of clinical laboratory examination, in accordance with current medical care protocols and diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome, a retrospective analysis confirms the fact that antiphospholipid syndrome occurs 5 times more often in women than in men.

Key words: antiphospholipid syndrome, retrospective analysis.

ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ ЯК ІНСТРУМЕНТ ДЛЯ ФОРМУВАННЯ ПОЛІТИКИ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Бабенко М.М. <https://orcid.org/0000-0003-1012-136X>

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

babenko@nmu.ua

Актуальність. У статті коротко наведено генезис створення концепції оцінки технологій в охороні здоров'я, яка виникла у 60-х роках ХХ століття. Це було обумовлено появою технологій, які породили проблеми соціального, етичного, юридичного та політичного характеру.

Ціль: висвітлення ролі оцінки медичних технологій (ОМТ) у забезпеченні науково обґрунтованою інформацією для процесу формування політики в сфері охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження слугувала інформація, отримана у відповідних нормативно-правових актах та закордонних та вітчизняних літературних джерелах, що описують процес ОМТ щодо впливу на формування політики.

Встановлено основи процесу ОМТ та її мету, яка полягає у допомозі в розробці безпечної і ефективної політики у сфері охорони здоров'я, що орієнтуються на потреби хворого, і прагне досягти найкращого вкладення грошей.

Результати. Стисло розглянуто перелік факторів, що сприяють застосуванню ОМТ при розробці політики у охороні здоров'я, а також різноманіття моделей реальних політичних процесів.

Підкреслено, що взаємодія політиків і дослідників, а також роль кожної сторони в процесі ОМТ, особливо застосування результатів, залежить від соціальної моделі суспільства. Впровадження наукового підходу неминуче веде до збільшення відкритості і підзвітності рішень і дій уряду. В такому суспільстві соціальні та економічні реформи стають більш успішними.

Висновки. Визначено, що впровадження інституту ОМТ в Україні забезпечує політиків від охорони здоров'я надійним ресурсом для впровадження реформи у медичній галузі.

Ключові слова: оцінка медичних технологій, охорона здоров'я, політика, фармація, наукова інформація.

Актуальність. Концепція оцінки технологій виникла в середині 60-х років минулого століття, коли стало ясно, що технології грають важливу роль в суспільстві. Вперше термін «оцінка медичних технологій» (ОМТ) прозвучав у 1967 р. в Конгресі США, потім було створено у 1973 р. Бюро технічної оцінки проектів, яке у 1975 р. почало проводити програму, пов'язану з охороною здоров'я. Це було обумовлено появою технологій, які породили проблеми соціального, етичного юридичного та політичного характеру [1-3].

Приблизно в цей час, незалежно від США, деякі групи європейських дослідників звернули увагу на значущість медичних технологій для формування політики охорони здоров'я і на соціально-економічні наслідки їх впровадження [4].

Першими агентствами з ОМТ в Європі стала Шведська рада з оцінки технологій здоров'я (SBU). Важливу роль у розвитку ОМТ в Європі зіграло створення відповідної програми у Об'єднаному Королівстві і інших країнах.

У 1993 році Австралія стала першою країною, де був використаний фармако-економічний аналіз як частина прийняття рішення щодо субсидії нових ліків Федеральним урядом. З 1933 р. такий підхід до оцінки витрат та вигоди почали використовувати Канада, Фінляндія, Нова Зеландія, Норвегія, Швеція [5].

З роками у більшості країн Європейського Союзу, США були створені державні агенції з ОМТ, які представляли дані для формуванні політики в охороні здоров'я на регіональному та національному рівнях [4-7].

Ціль: Дослідити роль оцінки медичних тех-

нологій у забезпеченні науково обґрунтованої інформації для процесу розробки політики в сфері охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єкт дослідження – інформація, отримана у відповідних нормативно-правових актах та закордонних і вітчизняних літературних джерелах, що описують процес ОМТ щодо впливу на формування політики.

Під час виконання дослідження використано методи узагальнення, порівняння, графічний тощо.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Роль ОМТ як інструменту розробки політики в сфері охорони здоров'я викликає інтерес в різних країнах, а також у міжнародних урядових організаціях, таких як Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Організація економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР), Всесвітній Світовий банк тощо.

Комітет ВООЗ ще у 2007 році запропонував Всесвітній Асамблеї закликати держави-члени ВООЗ збирати, перевіряти, оновлювати і поширювати інформацію щодо медичних технологій для розміщення пріоритетів в сфері

потреб охорони здоров'я і розподілу і використання коштів [1, 8].

Зауважимо, що до медичних технологій входять різні аспекти медичного обслуговування: методи діагностики і лікування, медичне обладнання, лікарські засоби, методи профілактики і реабілітації, організаційні допоміжні системи, що застосовуються в охороні здоров'я.

Тобто, підтримка дослідників в області політики та систем в охороні здоров'я, а також етичне та ефективне використання нових медичних технологій і лікарських засобів важливо для всіх країн щодо більше інформованого прийняття рішень повинно використовуватися ОМТ. Звідси витікає, що основна мета ОМТ – це допомога керівникам охорони здоров'я приймати науково обґрунтовані рішення щодо застосування медичних технологій. Вона може грати роль посередника між секторами політики і наукових досліджень (Рис. 1).

Для унаочнення цього процесу ми використали рисунок із методичних матеріалів «Оцінка медичних технологій і формування політики охорони здоров'я у країнах Європи» [7].

У документах проекту EUnetHTA чітко викладені основи процесу ОМТ та її мету. Оцінка медичних технологій – міждисциплінарний процес, у ході якого узагальнюється інфор-

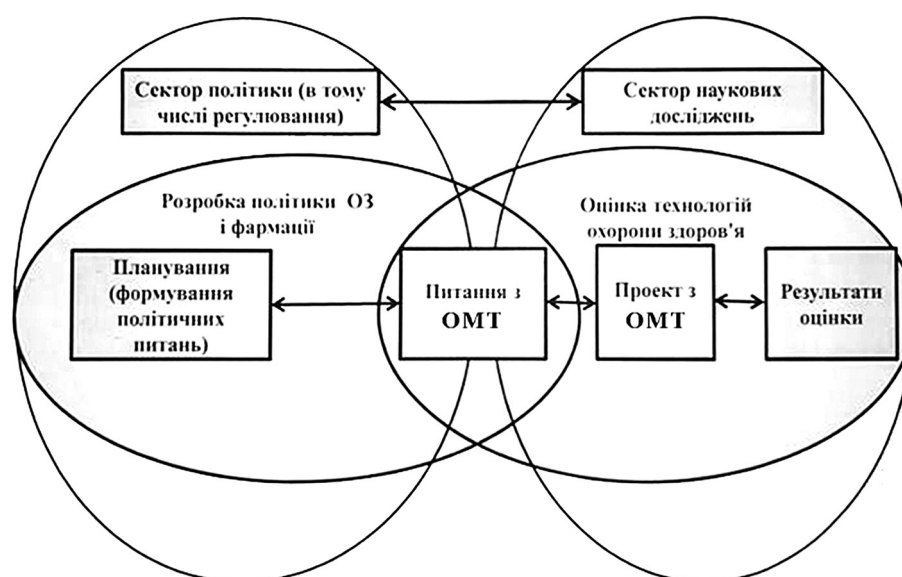


Рис. 1. Взаємозв'язок між аналізом політики охорони здоров'я і ОМТ

мація щодо медичних, економічних і етичних питань, пов'язаних з застосуванням медичної технології, на систематичній, відкритій, неупередженій та усталеній основі. Її мета – допомога в розробці безпечної і ефективної політики в сфері охорони здоров'я, що орієнтується на потреби хворого, і прагне досягти найкращого укладення грошей [9].

Для розуміння, який внесок ОМТ може зробити у розробку політики в охороні здоров'я, розглянемо чотири основних її напрямки прикладної дослідної методології: аналіз політики (надає загальну систему ОМТ як джерела даних при розробці політики); доказова медицина та економічна оцінка (задаються методологічні схеми окремих аналізів у рамках ОМТ); соціальні та гуманітарні науки (включає використання методів соціальних і гуманітарних наук). Ці напрями допомагають сформувати ОМТ, яка по суті є еклектичною, і дозволяє стати своєрідним мостом, що з'єднує сектор політики та сектор наукових досліджень [10].

До основних сторін, що впливають на розробку політики охорони здоров'я, належать хворі, медичні працівники, керівники охорони здоров'я, промисловість, страхові організації, уряд країни. Всі вони виявляють законний інтерес до отримання інформації щодо найкращого застосування медичних технологій, які використовуються при формуванні політики.

Серед факторів, що сприяють застосуванню ОМТ при розробці політики в сфері охорони здоров'я, необхідно відмітити загальну тенденцію руху в сторону суспільства, заснованого на знаннях. Тобто, управління державою та процес розробки політики все більше спирається на наукові знання.

Можливим стимулом впливу ОМТ у державному секторі є так звана фіскальна обмеженість, що дозволяє зменшити дефіцит бюджету і сприяє раціональному використанню фінансів (вплив на бюджет).

Міжнародні організації, які опікуються проблемами підвищення доступу та доступності ЛЗ, в першу чергу цінової, велику увагу приділяють науково-практичному розвитку ОМТ. Дослідження ВООЗ у 2015 році визначило цілі та пріоритети ОМТ у шести регіонах

світу, серед яких ціноутворення, ремібурсація, клінічна керівництва і протоколи, планування і бюджетування, індикатори якості допомоги та сертифікація потреб. Країни з низьким і середнім рівнем доходів використовують інструменти ОМТ переважно для планування і бюджетування. Країни із середнім рівнем – для керівництв і протоколів лікування (85%) частіше, ніж у країнах із високим і низьким рівнем (46 і 50% відповідно). Менше 60% країн – для ціноутворення на ЛЗ і медичні вироби [11].

Крім того, впровадженню ОМТ може сприяти зростаюча складність процесу розробки політики в цілому.

Під політичними процесами розуміють ряд взаємопов'язаних стадій, через які проходить політика в конкретних соціальних політичних та історичних обставинах. Від цих обставин залежить, які питання ставлять на порядок денний, як опрацьовуються, фінансуються і впроваджуються політичні заходи, які отримують результати [12].

Однак дослідники по-різному описують політичний процес, тому відповідні моделі, як правило, використовують різну термінологію і складаються з різних стадій (модель вирішення проблем в залежності часу їх виникнення, модель політичної системи Девіда Істона, схема політичних коаліцій, модель Р. Davies) [9; 13].

Тобто, всі моделі сприяють розумінню того, як протікають реальні політичні процеси, і являють собою різні реакції на лінійне, раціональне уявлення процесу. Коли політика усвідомлюється як процес, на який впливає навколишнє середовище, то розуміється, що хід процесу, скоріш за все, залежить від нього (політичної системи, країни, регіону, місцевої влади, організацій тощо).

Слід зазначити, що ОМТ грає важливу роль у демократичних процесах. Наприклад, у Європі виборні політики діють в інтересах виборців, виборці обирають тих, які краще за всіх представляють їх портрети та погляди. Якщо вони не задовольняють потреби виборців, то останні мають можливість на наступних виборах проголосувати інакше. Однак політика складна, її важко оцінити, тому вона

повинна бути якомога більш зрозумілою і відкритою для виборців. Саме ОМТ і закладає основи підзвітності урядових рішень і діяльності уряду в цілому.

Політики та дослідники по-різному ставляться до знань (відповідно повсякденно та науково). Політики вчасно вимагають результати досліджень, а науковці звикли до системної роботи, що приводить до отримання наукових результатів.

У політиків достовірною інформація визнається побутовими поняттями розумності і здорового глузду. Дослідники (науковці) визначають достовірність інформації за результатами експерименту.

Формат представленої політиками інформації повинен бути коротким та однозначним. На відміну від політиків, дослідники надають фактологічний матеріал і роблять багато припущень та застережень, що іноді не дозволяє обрати те чи інше рішення.

Взаємодія політиків і дослідників, роль кожної сторони в процесі ОМТ, особливо застосування результатів, залежить від соціальної моделі суспільства. У авторитарному суспільстві дослідники і результати їх роботи завжди будуть на другому місці у порівнянні з важливістю відповідного політичного рішення.

У сучасному ж демократичному суспільстві результат наукових досліджень чинить першорядний вплив на прийняття політичних рішень. Впровадження наукового підходу, неминуче, веде до збільшення відкритості і підзвітності рішень і дій уряду. У такому суспільстві соціальні та економічні реформи стають більш успішними.

У суспільстві з низьким рівнем корупції і високим рівнем прозорості в діяльності політиків, у останніх виникає стійка мотивація слугувати суспільству. Такі політики піклуються, перш за все, про ефективність охорони здоров'я і економію ресурсів. У такому разі політик, визначаючи пріоритети в охороні здоров'я, може чинити суттєвий і правомірний вплив на вибір теми ОМТ, результати впровадження якої дозволять отримати економічний ефект.

Необхідно додати, що, як показує практика, при застосуванні ОМТ неможливо вико-

ристовувати інформацію, представлену у міжнародних базах даних щодо проведених ОМТ, і імплементувати їх у охорону здоров'я іншої країни. Для таких висновків потрібно проведення власної додаткової ОМТ [14].

Підбиваючи підсумки нашого дослідження, необхідно вказати, що ОМТ дійсно пов'язана з процесом розробки політики охорони здоров'я. Взагалі ОМТ може чинити вагомий допис при розробці політики охорони здоров'я, якщо проводиться з грамотним підходом, відповідно до потреб споживачів, а відомства, що займаються ОМТ, прагнуть перебороти роз'єднаність між науковими дослідженнями і політикою.

Прогрес, досягнутий в розвинених демократичних країнах світу щодо впровадження ОМТ і її ролі у формуванні політики охорони здоров'я, відкриває неосяжні можливості для інших країн, зокрема України.

Слід зазначити, що в Україні ОМТ було запроваджено, на відміну від Європи, тільки 2017 р. після прийняття Закону України від 19.10.2017 р. №2168 «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення». Постановою КМУ у 2020 р. затверджено Порядок проведення державної ОМТ, а в березні 2021 р. – першої керівної Настанови з державної ОМТ для лікарських засобів.

Розвиток ОМТ в Україні перевищив очікування багатьох представників галузі та інших стейкхолдерів. У січні 2021 р. з метою запуску ОМТ не базі Державного експертного центру МОЗ України було створено відповідний департамент – Департамент оцінки медичних технологій [15-17].

Прогрес, досягнутий Україною у розвитку ОМТ свідчить про неосяжні можливості, які відкриває перед країною, навіть в умовах повномасштабної військової агресії росії проти України, статус кандидата на членство в ЄС.

Відкритість Євросоюзу в цьому питанні, широкий доступ до джерел інформації, десятиліття відпрацювання моделей діяльності національних агенств з ОМТ, досвід використання ОМТ у процесі формування політики охорони здоров'я все це є гарантією високої ефективності діяльності українського національного

агенства. Ваговим вкладом, необхідним Україні для забезпечення ефективних реформ в охороні здоров'я безумовно мають бути політичні перетворення. Процес впровадження в Україні основ ОМТ потребує особливої уваги і окремого дослідження, що є метою нашої подальшої роботи.

ВИСНОВКИ

1. З'ясована значимість ОМТ у забезпеченні науково обґрунтованої інформації для процесу формування політики в охороні здоров'я. ОМТ ґрунтується на наукових засадах та застосовується багатьма країнами світу для допомоги керівникам охорони здоров'я приймати раціональні та обґрунтовані рішення щодо технологій та лікарських засобів, які матимуть оптимальну цінність для населення країни.
2. Виявлено, що у всьому світі ОМТ вважають

найкращим інструментом для розгляду існуючих та нових медичних технологій з метою визначення в системі охорони здоров'я, що фінансується державою.

3. В Україні створена законодавча база для застосування міжнародно визнаних підходів до впровадження ОМТ, яка забезпечує політиків від охорони здоров'я надійним ресурсом для визначення реформ у медичній галузі.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Робота виконана у рамках НДР «Інтегровані науково-практичні підходи до вдосконалення функціонування суб'єктів фармацевтичного ринку та фармацевтичної допомоги в Україні». Державний реєстраційний номер 0122U000488.

REFERENCES

1. Mendrik O. [The prospect of using medical technology assessment in Ukraine. Experience of the leading countries of the world]. Ukrainian medical journal. 2010. [in Ukrainian]. URL: <https://www.umj.com.ua/article/7570/perspektivi-vikoristannya-ocinki-medichnix-texnologij-v-ukraini-dosvid-krain-centralnoi-ta-zaxidnoi-yevropi>
2. Kristensen F.B. [EUnetHTA and health policy-making in Europe]. Eurohealth 2006. [in English].
4. Nemchenko A.S., Kosyachenko K.L. [Study of international experience in implementing technology assessment in healthcare and pharmacy]. Clinical pharmacology and pharmacotherapy. 2012. [in Ukrainian].
5. Iakovlieva L.V., Mishchenko O.Y. [Evaluation of medical technologies – the position of the European Union]. Rational pharmacotherapy. 2013. [in Ukrainian].
3. The Tallinn Charter: Health Systems for Health and Welfare. [in English]. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/88612/E91438R.pdf
4. EUnetHTA. HTA Core Model User Guide. [in English]. URL: <https://www.htacoremodel.info/ViewHandbook.aspx>
5. Chelimsky E. (2006). [The purpose of evaluation in a democratic society]. In Shaw I.F., Griene I.C., Mark M.M. eds. The Sage handbook of evaluation. London. Sage Publications. [in English].
6. Nazarkina V.M., Nemchenko A.S., Kosyachenko K.L., Babenko M.M. [Methodology of pricing for medicines in the health care system and pharmacy. Pharmacist Practitioner]. 2022. [in Ukrainian].
7. Lindblum C.E. [The science of «muddling through»]. Public Administration Review. 1959. [in English].
8. World Health Organization Model List of Essential Medicines. [in English]. URL: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

9. Norving B., Barrik J., Davalos et al. [Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030]. Eur. Stroke J. 2018. [in English]. DOI: 10.1177/2396987318808719.
10. On state financial guarantees of medical care for the population. Law of Ukraine № 2168-VIII dated 19.10.2017. [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>.
11. On Approval of the Guidelines for State Evaluation of Medical Technologies for Medicinal Products. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 593 dated 29.03.2021. [in Ukrainian]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0593282-21#Text>.

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AS A TOOL FOR HEALTHCARE POLICY MAKING

Babenko M.M.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

babenko@nmu.ua

Background. The article briefly describes the genesis of the concept of health technology assessment, which emerged in the 60s of the XX century. This was due to the emergence of technologies that gave rise to social, ethical, legal and political problems.

Aim: to highlight the role of health technology assessment (HTA) in providing evidence-based information for health policy making.

Materials and methods. The object of the study was the information obtained from the relevant regulations and foreign and domestic literature sources describing the HTA process in terms of its impact on policy making.

The basics of the HTA process and its purpose, which is to help develop safe and effective health care policies that focus on the needs of the patient and seek to achieve the best value for money, are established.

Results. The list of factors that contribute to the use of HTA in health policy development, as well as the variety of models of real-world policy processes, is briefly reviewed.

It is emphasized that the interaction between policy makers and researchers, as well as the role of each party in the HTA process, especially the application of the results, depends on the social model of society. The introduction of a scientific approach inevitably leads to increased openness and accountability of government decisions and actions. In such a society, social and economic reforms become more successful.

Conclusion. It has been determined that the introduction of the HTA institute in Ukraine provides healthcare policy makers with a reliable resource for implementing healthcare reform.

Key words: health technology assessment, health care, policy, pharmacy, scientific information.

ОКРЕМІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПОШИРЕНOSTІ ТА ДІАГНОСТИКИ ДИСФУНКЦІЇ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

Безкорвайна Л. П. orcid.org/0000-0001-8363-3214

Жегулович З.Є. orcid.org/0000-0002-9996-2060

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

larisabp73@gmail.com

Актуальність. Захворювання скронево-нижньощелепного суглоба перебувають на особливому місці серед стоматологічних захворювань з огляду на складність їх клінічної картини, і той факт, що їх діагностика та лікування нерідко належить до професійної компетенції лікарів різних спеціальностей – отоларингологів, невропатологів, психіатрів, ревматологів, що відповідно ускладнює діагностику та лікування одним спеціалістом. Больова дисфункція СНЩС є поширеним захворюванням, яке приводить пацієнта до лікаря-стоматолога.

Ціль: проаналізувати сучасні публікації, присвячені проблемі больової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба в розрізі причин та методів діагностики, що стосуються практичної стоматології.

Матеріали та методи. Проведено інформаційний пошук в онлайн базах даних «PubMed», «Medscape» та «Наука України: доступ до знань», на офіційних сайтах закладів вищої освіти та науково-дослідних установ України за ключовими словами «больова дисфункція», «синдром Костена», «м'язово-фасціальний синдром», «скронево-нижньощелепний суглоб».

Результати. Дисфункція СНЩС на сьогодні являє собою невирішену проблему практичної стоматології, яка має значну кількість точок дотику з іншими медичними спеціальностями. Больовий та психоемоційний компонент вказаного захворювання може становити відчутну проблему для хворого та негативно впливати на якість його життя. Складний етіо-патогенез дисфункції СНЩС та заплутана класифікація станів призводить до частого припущення діагностичних та лікувальних помилок зі сторони лікарів-стоматологів, та інших спеціалістів. На сьогодні триває подальша розробка та вдосконалення методик діагностики й лікування пацієнтів з дисфункціями СНЩС, в тому числі розробляються й модифікуються протоколи діагностики та розширюються показання до застосування сучасних високоінформативних методів діагностики. Доволі часто реабілітація такого пацієнта потребує командного підходу і може тривати роками.

Висновки. Організація діагностики, лікування та спостереження за пацієнтами з больовою дисфункцією СНЩС потребує подальшого вдосконалення та дослідження.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, дисфункція, діагностика, лікування, вдосконалення.

Актуальність. Скронево-нижньощелепний суглоб (СНЩС) у людини – це дуже складне анатомічне та функціональне утворення, що складається з кісткових та м'якотканинних структур. Рухи в ньому здійснюються під час переміщень нижньої щелепи за координованою роботою м'язів, яка координується центральною нервовою системою, що отримує інформацію від рецепторного апарату всього комплексу тканин, що мають відношення до рухів нижньої щелепи, у тому числі суглобової сумки, суглобових зв'язок, м'язів та пародонту. Дисфункції СНЩС належать найактуальні-

ших проблем сучасної стоматології, що зумовлено як множинним характером механізмів розвитку таких захворювань, так і складністю діагностики. До 80,0% пацієнтів з дисфункціями СНЩС мають анатомічних та функціональних взаємин між компонентами суглоба (суглобового диска, внутрішньосуглобових зв'язок, головки нижньої щелепи, капсули), інша група пацієнтів мають переважно функціональні порушення. Пусковими факторами виникнення патологічних змін в суглобу можуть виступати: видалення зубів та нераціональне зубне протезування, незвичайні рухи

нижньої щелепи, надто широке відкривання рота при прийомі їжі, позіханні та лікування зубів. При цьому відбувається розтягнення деяких внутрішньосуглобових зв'язок, що фіксують суглобовий диск, що призводить до його дислокації [1, 2, 3].

Ціль: проаналізувати сучасні публікації, присвячені проблемі больової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба в розрізі причин та методів діагностики, що стосуються практичної стоматології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базах даних «PubMed», «Medscape» та «Наука України: доступ до знань», на офіційних сайтах закладів вищої освіти та науково-дослідних установ України за ключовими словами «больова дисфункція», «синдром Костена», «м'язово-фасціальний синдром», «скронево-нижньощелепний суглоб».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проблема больової дисфункції СНЩС в стоматології та суміжних спеціальностях. Загальновідомо, що зубощелепно-лицева система функціонує у результаті складних взаємодій щелеп, жувальних м'язів, зубів, СНЩС. Зв'язки між компонентами системи забезпечується структурами тригемінального нерва з усіма його нейрогенними компонентами, які тісно пов'язані з центральними ядрами головного мозку [4]. Патологія СНЩС займає особливе місце серед стоматологічних захворювань у зв'язку зі складністю клінічної картини, що нерідко входить до компетенції лікарів різних спеціальностей – отоларингологів, невропатологів, психіатрів, ревматологів та ін., що зумовлює труднощі діагностики та лікування.

Ретельне вивчення інформаційних першоджерел засвідчило, що факт широкого діапазону поширеності СНЩС в українській популяції, згідно з різними авторами, може пояснюватись різним характером вибірки досліджуваних осіб, неузгодженість і плутанина

в питаннях термінології та класифікаційних характеристик [3]. Ймовірно, в стоматології важко знайти ще одне захворювання з такою заплутаною термінологією і такими суперечливими установками, що стосуються лікування. Нерідко ці труднощі збільшуються тим, що оцінка окремих діагностичних симптомів потребує значного клінічного досвіду, оскільки не завжди вдається з'ясувати каузальний генез захворювання [5, 2]. Для визначення м'язово-суглобової дисфункції застосовують наступні терміни: синдром Костена, «синдром дисфункції СНЩС», «больовий синдром дисфункції СНЩС», «скронево-нижньощелепні розлади», які є єдиним по своїй суті синдромом, що своєю чергою ускладнює процес аналізу практичним лікарям та призводить до різної інтерпретації спеціалістами однотипових структурних порушень в суглобі та м'язах. Відсутність єдиної класифікації, яка б найбільш повно зображала нозологічні форми синдрому больової дисфункції СНЩС, створює певні труднощі в постановці діагнозу та складанні плану лікування [6, 3].

При дисфункціях СНЩС часто відсутні структурні зміни кісткових елементів, а патологічний процес локалізується у м'якотканинних елементах суглобу (диск, позадудисковий простір, капсулярно-зв'язковий апарат) та викликає лише функціональні порушення, тому захворювання досить часто залишається довго не діагностованим, що спричинює розвиток морфологічних змін та структурної перебудови суглобу, а вже потім супроводжується тяжкою клінічною симптоматикою [7]. Термін м'язово-суглобова дисфункція означає наявність у пацієнта порушення координованого функціонування жувальних м'язів або/і СНЩС, внутрішньосуглобових розладів, що проявляється різним поєднанням таких симптомів, як біль у СНЩС та/або жувальних м'язів, порушення рухів нижньої щелепи, клацанням у СНЩС. Біль в обличчі, який може бути постійним або з'являтися при жуванні, розмові, відкриванні рота. Крім болю в обличчі, пацієнтів може турбувати головну біль, біль в ший, отологічні симптоми такі як: шум, дзвін або закладеність у вухах [8]. Клініка різних за-

хворювань СНЩС (артрити, артрози, анкілози, оро-мандибулярна дистонія, невралгія та неввропатія трійчастого, язикоглоточного нервів) подібна з м'язово-суглобовою дисфункцією щелепно-лицевої ділянки, що у складнює диференціальну діагностику, обумовлює помилки планування і прогнози результатів лікування та виникнення труднощів з виявленням первинного етіологічного фактора [9, 10].

У переважної більшості хворих симптоми больової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба з'являються після протезування, пломбування або видалення зубів, внутрішньоротових операцій при широко відкритому роті, при патологічному стиранні зубів; у поодиноких випадках при бруксизмі. Спочатку функціональна патологія СНЩС розвивається внаслідок порушення оклюзії, дії психогенних чи травматичних чинників і з часом призводять до появи дегенеративних змін у кісткових структурах суглоба, найчастіше остеоартрозу [11; 12].

Епідеміологія больової дисфункції СНЩС.

За даними фахових видань та доповідями на науково-практичних конференціях, поширеність функціональних порушень СНЩС складає від 20,0% до 80,0% у працездатного населення. І статистика виглядає доволі суперечливою – епідеміологічні дослідження дають доволі велику різницю – від 12,0 до 75,0%. З іншої сторони, наявні дані, що до 30,0% пацієнтів із прозопалгіями страждають на синдром больової дисфункції СНЩС, причому з них до 70,0-85,0% становлять жінки. За даними різних вітчизняних авторів захворювання СНЩС на різних стадіях зустрічається у 25,0-65,0% населення [13]. Ряд авторів наводять інформацію щодо зростання частоти такого захворювання у населення протягом останніх трьох десятиліть і про подальшу тенденцію збільшення. В окремих публікаціях можна знайти відомості про зростання кількості хворих майже в 3,6 раза, а також про захворювання СНЩС, які протягом останніх трьох десятиліть перемістилися в структурі загальної захворюваності ЩЛД на умовне третє місце після карієсу та захворювань пародонту. Окрім того, наявні дані щодо зростання кількості пацієнтів мо-

лодого віку. З одної сторони, збільшення кількості пацієнтів з патологією СНЩС можна було б пояснити поліпшенням діагностики та матеріально-технічної бази стоматологічних закладів охорони здоров'я та діагностичних центрів. Але з цього приводу є й протилежні думки, котрі пояснюють зростання частоти функціональних порушень СНЩС зі збільшенням психічного та стресового навантаження на пацієнтів, пов'язаного з великим потоком інформації, явищ урбанізації та соціальних потрясінь. Також збільшення потоку пацієнтів можна пояснити збільшенням поінформованості населення щодо таких захворювань та відповідно моливості звернення до «вузького» спеціаліста. Хоча є думка, що дисфункція СНЩС зустрічається у 14,0-89,0% здорового населення. Можна твердити, що у 60,0-70,0% населення відзначається хоча б одна ознака дисфункції нижньої щелепи, але тільки кожен четвертий пацієнт звертається до стоматолога зі скаргами на порушення функції СНЩС [14, 3].

Сучасні погляди на причини дисфункції СНЩС. Питання етіології й патогенезу залишаються не до кінця з'ясованими, інформація про чинники розвитку цих хвороб має суперечливий характер, відсутня спільна думка щодо результатів вивчення цієї проблеми, а представлені в різних публікаціях дані зазвичай неоднозначні й навіть суперечливі. Розглядаються дві основні концепції щодо причин виникнення і розвитку даної патології. Перша – одонтоартрогенна, основною причиною розвитку захворювання є порушення з боку оклюзії. Друга – міогенна, коли розвиток дисфункції зумовлений порушенням функціонуванням жувальних м'язів через формування зон гіперактивності[1]. Вважається, що вплив порушень оклюзійних взаємовідношень на стан м'язово-суглобового комплексу відбувається через два механізми: по-перше – гострі зміни оклюзійних взаємовідносин призводять до компенсаторних м'язових скорочень і ремоделювання м'язової активності у бік парафункціональної гіперактивності, по-друге – тривала зміна оклюзійних співвідношень приводить до стійких морфологічних змін у будові диска,

суглобових поверхонь, внутрішньосуглобових зв'язок, біламінарної зони. Надалі відбуваються стійкі зміни м'язового тону і біологічної активності жувальної мускулатури, що і приводить до виникнення больового синдрому або шумових явищ. Натомість у клінічній практиці нерідко трапляються пацієнти з дисфункцією СНЩС без оклюзійно-артикуляційної патології [15,16,17]. Багато уваги дослідники приділяють нейром'язовим порушенням, в основі яких може лежати психогенна (наприклад, перебування під дією хронічного психоемоційного стресу), ендокринна, соматична чи інші види патології. Патогенез та характер порушення взаємного розташування елементів СНЩС до кінця не з'ясований, лікування хворих з наявністю суглобових шумів, блокуванням та обмеженням рухомості нижньої щелепи ускладнено, а інколи й неможливо [18,19,20].

Але все ж відповідно даних переважного числа літературних джерел, провідним етіологічним фактором, що зумовлює виникнення патології СНЩС, є оклюзійні порушення. Відповідно, дисфункції, що виникли внаслідок порушення оклюзійних співвідношень щелеп, заведено називати оклюзійно-артикуляційним синдромом. Тому важливо проводити диференційну діагностику міофасціального больового синдрому та оклюзійно-артикуляційного больового синдрому [8,21]. Різні види аномалій зубощелепної системи, часткова або повна адентія, нераціональне протезування, нераціональне ортодонтичне лікування, захворювання пародонту – також можуть призводити до оклюзійних порушень, які можуть бути причиною дисфункцій СНЩС або сприяти прогресуванню розвитку й поглибленню наявних станів. В клініці було доведено залежність між глибоким прикусом та симптомами порушень у СНЩС. Оклюзійні порушення (дистальний, мезіальний прикус, часткова адентія) виявлено у 33-х із 35 пацієнтів з дисфункцією СНЩС. Окремі автори відзначають роль передчасних контактів зубів-антагоністів у виникненні дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба [9,22]. Також, при обстеженні пацієнтів за допомогою комп'ютерної томографії та маг-

нітно-резонансної томографії було доведено зв'язок між зниженням оклюзійної висоти та зміщенням головок нижньої щелепи назад та вгору; наявні відомості, що зниження оклюзійної висоти створює передумови у розвиток синдрому дисфункції СНЩС [23, 24, 16]. Але з іншої сторони, в достатній кількості клінічних даних про доволі високу частоту патології СНЩС зустрічається у пацієнтів з ортогнатичним прикусом та з інтактними зубами. Крім того, відновлення нормальної оклюзії у таких пацієнтів часто не розв'язує проблему, а призводить або до тимчасового усунення симптомів дисфункції суглоба, або не має вагомого ефекту взагалі. Тому не можна нівелювати дані клініцистів щодо переважання у пацієнтів з дисфункціями СНЩС ортогнатичного прикусу та про відсутність порушення оклюзії у 80,0% таких пацієнтів [5,25].

Також, одним із факторів, що ведуть до дисфункції СНЩС є дисплазія сполучної тканини. Наявні публікації про такої дисплазії вплив на виникнення, розвиток та перебіг захворювань СНЩС. Больова дисфункція СНЩС, пов'язана з дисплазією сполучної тканини – доволі тяжкий стан, який завдає страждання пацієнтам. У такого контингенту хворих відзначаються наступні характерні симптоми – астенічний тип конституції, порушення оклюзії, міопія, гіпермобільність суглобів, клишоногість, сколіоз, вегетативно-судинна дистонія та ін. На сьогодні відсутній єдиний перелік діагностичних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини, і такий діагноз можна констатувати, за даними фахівців, у випадку виявлення від 6 до 8, й більше ознак дисплазії, за наявності уражень не менше двох-трьох органів, при даних сімейного анамнезу захворювання. Порушення анатомічних та функціональних взаємовідносин між елементами СНЩС при дисплазії сполучної тканини розвиваються через слабкість капсулярно-зв'язкового апарату, нездатного утримати суглобовий диск у правильному положенні навіть за нормальної функції верхнього пучка латерального крилоподібного м'яза [4,26, 27, 28]. Доведено, що у 70,0-82,0% випадків захворювання на СНЩС страждають жінки віком від 14 до 40 років, що

перевищує захворюваність у пацієнтів чоловічої статі майже в 5 разів. Причому більш ніж у 50,0% випадків у цих жінок відзначаються ортогнатичний прикус та інтактні зубні ряди [1,17].

Як причину розвитку дисфункції СНЩС окремі автори розглядають парафункції жувальних м'язів. В результаті оклюзійних порушень виникає дискоординація, м'язових скорочень, змінюється положення головок нижньої щелепи, відбувається зміщення суглобового диска, виникає травма внутрішньосуглобових елементів, у тому числі позадудискової зони порушенням іннервації та кровопостачання суглоба. Також відомо, що такі порушення можуть бути наслідком як оклюзійно-артикуляційних порушень, так і змін психоемоційного статусу пацієнтів. Показано, що у 40,0–93,5% хворих із захворюваннями СНЩС виявлялися різні порушення психоемоційної сфери, що свідчить про значну ролі патохарактерологічних особливостей особистості у патогенезі дисфункцій СНЩС. Вважають, що психоемоційні розлади можуть впливати як на виникнення захворювання, так і окремо виникати при тривалому хронічному болю. Наявні дані, про наявність у 14,8% хворих із захворюваннями СНЩС психічних захворювань [29, 26, 18, 30]. Тому в появі порушень функції СНЩС все більше дослідників бачать вину комбінації несприятливих факторів, які часто посилюють один одного. На сьогодні три основні теорії походження синдрому дисфункції: оклюзійні порушення, м'язовий дисбаланс, психофізіологічний феномен. Будь-який з несприятливих факторів може стати причиною хвороби, у тому числі дисфункція СНЩС. У 30,0–40,0% випадків відзначається поєднання захворювань СНЩС з остеохондрозом шийного відділу хребта [27, 19, 12].

Проблема діагностики дисфункції СНЩС. Виходячи з того дисфункція СНЩС є узагальненим поняттям різних за проявами м'язово-скелетних і нейро-м'язових патологічних станів з ураженням СНЩС, жувальних м'язів, а також асоційованих структур, вкрай необхідним є вивчення поширеності диференційованих клінічних діагнозів СНЩС з викорис-

танням саме стандартизованих діагностичних протоколів – простих, чітких і клінічно значущих діагностичних характеристик. Таким інструментом є Діагностичні критерії СНЩС-DC/TMD [31, 32, 33,34].

Особливості збору анамнезу. Зазвичай діагностика такого захворювання починається з опитування пацієнта, зокрема зі з'ясування скарг. Найчастіше пацієнти пред'являють скарги на біль болю в ділянці СНЩС при рухах нижньої щелепи, хрускіт або клацання в суглобі, обмеження відкривання рота. Болі можуть виникати при рухах нижньою щелепою, а іноді бувають мимовільними. Значна кількість пацієнтів відзначають дискомфорт у суглобі, біль у м'язах, по ходу гілок трійчастого нерва, шум у вухах, порушення слуху, запаморочення, загальна слабкість, утруднене пережовування їжі, часті головні болі, дратівливість, запаморочення, загальну слабкість, стан загального дискомфорту і як наслідок невиконання своїх професійних обов'язків (як правило, вони пов'язані зі значними мовними навантаженнями), негативний емоційний фон та інші явища, що турбують їх [32, 35]. Відповідно до оприлюднених даних, больові відчуття в зоні суглоба у спокої виявлялися від 25,77 до 29,1% пацієнтів, болі в жувальних м'язах та ускладнене відкривання рота присутні близько в 40,0% пацієнтів; шуми, хрускіт та клацання в суглобі при рухах щелепи присутні в 44,0-73,19% пацієнтів; зниження слуху – близько 10,0%. Окрім того, патологія СНЩС може доволі часто поєднуватися з хворобами інших органів та систем, тому непростою є оцінка скарг пацієнтів із психічними відхиленнями, такі пацієнти коли не задоволені результатами лікування, можуть просто вигадувати нові скарги [29, 33, 20]. Але без з'ясування всіх скарг у пацієнта неможливо спланувати план обстеження і лікування пацієнта коректним чином [1, 19, 36].

Фізикальні дослідження: огляд та пальпація. Після збору анамнезу застосовують клінічні методи діагностики з визначенням амплітуди та симетричності рухів нижньої щелепи, скронево-нижньощелепного суглоба та жувальних м'язів, визначають оклюзійні співвідношення зубних рядів, проводять аускуль-

тацію суглобів при рухах нижньої щелепи. При зовнішньому огляді оцінюють стан шкірних покривів, наявність або відсутність асиметрії обличчя, припухлості, набряків, визначають ступінь відкривання рота. При дослідженні ротової порожнини визначають прикус, виявляють дефекти зубних рядів, захворювання зубів слизової оболонки, кісткових і м'яких тканин обличчя. Багато авторів відзначають наступний порядок обсяг обстеження пацієнтів з патологією СНЩС при огляді: досліджуються рухи нижньої щелепи під час відкривання та закривання рота, ступінь відкривання рота; вимірюється девіація нижньої щелепи, за допомогою зовнішньої та внутрішньої пальпації визначається характер екскурсії суглобових головок, шляхом пальпації та аускультації виявляються симптоми порушення функції скронево-щелепних суглобів, методом поверхневої та глибокої пальпації оцінюється стан жувальних м'язів у спокої та під час функції. При огляді вивчається вид прикусу, за необхідності на гіпсових моделях щелеп в артикуляторі оцінюється стан зубних рядів, прикусу та оклюзійних контактів, проводиться аускультация суглобових шумів з визначенням можливих дислокацій суглобового диска [17].

Оцінці прикусу слід приділяти особливу увагу, оскільки в багатьох публікаціях порушення оклюзійних взаємовідносин, поряд з морфофункціональними змінами в м'язах ЩЛД, а також травмою зубощелепно-лицьової системи, відносять до основних причин дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба. Незважаючи на появу в останні роки достатнього числа практичних рекомендацій щодо клінічних методів дослідження пацієнтів з патологією СНЩС, відзначають значну частоту помилок при постановці діагнозу практичними лікарями [1, 35, 34].

Інструментальні методи дослідження. В сучасних умовах для діагностики функціональних порушень СНЩС застосовуються функціографія та аксіографія у поєднанні з комп'ютерною та магнітно-резонансною томографією. Проте в ряді джерел вказано, що графічні методи дослідження мають велику похибку і дозволяють лише непрямым чином

судити про структурні та морфологічні зміни СНЩС та жувальних м'язів. Хоча побутує думка серед дослідників про те, що аксіографія має достатню надійність та чутливість до патології [37]. Сучасні цифрові технології дозволяють з високою точністю визначити траєкторію рухів нижньої щелепи, повторити зареєстровані рухи в електронному артикуляторі безпосередньо або змодельовати віртуально (на комп'ютері), проконтролювати методи визначення різних видів оклюзії, перевірити якість виготовлених конструкцій для виправлення оклюзії. Але дійсно, аксіографія дозволяє виміряти діапазон руху виросткового відростка в трьох напрямках, але результати реєстрації не можуть показати ступінь переміщення суглобового диска і вплив дистрофічних змін на функцію суглоба [38, 5].

Електроміографія жувальної мускулатури. У комплексному обстеженні пацієнтів з патологією СНЩС в ряді випадків застосовується електроміографія (ЕМГ) – запис біоелектричної активності жувальних м'язів. І особливо у випадку дисфункції СНЩС характеристика функціонального стану жувальних м'язів має важливе значення для з'ясування етіології та патогенезу цих захворювань та розробки методів їх лікування, а також контролю за лікуванням. Відомо, що при дисфункціях СНЩС підвищується активність м'язів дна порожнини рота, на ЕМГ періоди активності та спокою не мають чіткої межі, між піками активності спостерігаються окремі низьковольтні потенціали. Ці зміни можуть бути виявлені при односторонній і двосторонній втраті зубів, а також при включених дефектах зубних рядів, але найбільші зміни виявлені при хронічних артритів і артрозах, дисфункціях СНЩС: знижена амплітуда біопотенціалів жувальних, крилоподібних і скроневи м'язів. Погіршення стану жувальних м'язів при захворюваннях СНЩС відзначають багато авторів, які проводять електроміографічні дослідження. Але на сьогодні немає єдиного загальновизнаного алгоритму електронейроміографічного дослідження пацієнтів із синдромом больової дисфункції СНЩС. Тому результати досліджень, наявні в літературі, є неоднозначними й ча-

сто суперечливими – це означає, що в процесі постановки ЕМГ при ураженні СНЩС може лише одним з допоміжних методів дослідження при комплексному обстеженні з паралельною візуалізацією структур суглоба [9, 18].

Аускультация та фоноартрографія СНЩС. Суглобові звукові явища широко поширені серед населення і тим більше у пацієнтів, які звертаються за допомогою до стоматолога і є одними з перших ознак внутрішніх порушень СНЩС. Звукові явища, що виникають у СНЩС під час руху нижньої щелепи, є доволі різноманітними: крепітація, шумя тертя суглобових поверхонь, хрускіт, клацання. Більшість пацієнтів з патологією СНЩС відзначають хрускіт або клацання в суглобі. Механізм виникнення суглобового звуку схильні пояснювати: осифікацією зв'язок, сухожилків, капсули, зміною тонузу жувальних м'язів, наявністю остеофітів, порушенням конгруентності суглобових поверхонь, зміщенням диска. При остеоартрозі суглобовий шум може з'явитися раніше за інші симптоми (а може й бути відсутнім), проте цієї ознаки недостатньо, щоб поставити діагноз, оскільки хрускіт, крепітація, клацання існують у нормальних суглобах, а також при внутрішніх порушеннях, гіпермобільності суглоба. Клацання не є патологічною ознакою, і воно часто супроводжує активні рухи в суглобі. Окремі дослідники відзначають, що суглобовий шум виникає при деформації кісткових суглобових поверхонь, порушенні продукції синовіальної суглобової рідини, ослабленні зв'язкового апарату та надмірній рухливості суглобових головок. Суглобове клацання виникає за наявності кісткового виступу на передній поверхні суглобової головки при деформівному артрозі або при зміщенні суглобового диска допереду, коли в таких умовах суглобова головка при відкритті рота перескакує через задній полюс диска, а також при осифікації зв'язок, сухожилів, капсули, зміною тонузу м'язів, порушенні конгруентності суглобових поверхонь. Однак навіть при вираженій патології в суглобі звук у ньому може бути відсутнім. Суглобовий шум можна визначити пальпаторно, прикладаючи палець до шкіри передньої стінки зовнішнього слу-

хового проходу або спереду від трагуса, пальпуючи передню стінку зовнішнього слухового проходу при різних рухах нижньої щелепи. Таким чином, з'явився новий метод дослідження – фоноартрографія СНЩС. Таким чином, звукові явища у СНЩС можна використовувати як показник якості функціональної взаємодії суглобових поверхонь, внутрішньосуглобових зв'язок і диска при оцінці ступеня внутрішньосуглобових розладів [17, 39].

Артропункція скронево-нижньощелепного суглоба. У вітчизняній та закордонній літературі є поодинокі публікації, що стосуються пункції СНЩС з метою отримання та дослідження синовіальної рідини, хоча зазначається, що дослідження її з діагностичною метою має велике значення. В окремих клінічних та експериментальних дослідженнях наводяться результати дослідження синовіальної рідини на вміст загального білка, інтерлейкінів ІІ-1, ІІ-6, ІІ-8 та інших медіаторів запалення [40]. Доведено, що больові дисфункції мають ознаки синовііту СНЩС. Але на сьогодні чітких нормограм показників пунктату суглоба при нормі та патології немає. Також процедура отримання такої рідини для проведення досліджень є високотравматичною і технічно складною, потребує додаткових методів візуалізації структур, а також кількість самої рідини є малою, а її консистенція доволі в'язка [1, 41].

Променеві методи діагностики захворювань СНЩС. На сьогодні, вони є найпоширенішими та доступними. В багатьох випадках саме вони дозволяють виявити патологічні стани в суглобі, зокрема дозволяють оцінити стан кісткових елементів та суглобової щільності. Але класичні методики рентгенологічного дослідження структур СНЩС є ускладненими у зв'язку з тим, що малі структурні зміни тканин суглоба часто не виявляються через нашарування пірамідки скроневої кістки та масивної кісткової тканини елементів суглоба. Як правило, оглядова рентгенографія не дає чіткого уявлення про взаємовідносини та стан кісткових елементів з тієї причини, що на його зображення нашаровуються інші кісткові утворення черепа. Для візуалізації елементів СНЩС застосовуються такі методи промене-

вої діагностики: рентгенографія за методами, запропонованими Шюллером і Парма, ортопантомографія, панорамна зонографія, томографія. Слід зазначити, що зображення СНЩС, отримане за цими методами, значно відрізняється від істинної анатомічної картини, зображення анатомічних структур, що оточують суглоб, що надається, накладається на зображення суглоба, і це значно ускладнює аналіз рентгенограм, суглобова ямка і суглобова щілина перекриті контурами прилеглих кісткових елементів. Одним із додакових методів візуалізації структур СНЩС пропонували контрастну артрографію та артротомографію (виконання променевих досліджень після пункції суглоба та введення в його порожнину рентгеноконтрастної речовини), але технічна складність, неповнота відображення внутрішньосуглобових структур і травматичність такого втручання примусили відмовитися від нього в практичній діяльності [42, 7].

Тому на сьогодні, найбільш інформативною методикою, наближеною до класичної рентгенографії, є конусно-променева комп'ютерна томографія, проте й вона має брак в розрізі зображення м'яко-тканинних структур суглоба. Рентгенологічна діагностика дисфункцій СНЩС вимагає отримання чіткого і неспотвореного зображення як кісткових елементів, а й м'якотканних структур зчленування. Здійснення цього можливе повною мірою лише при виконанні комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії, також одним із суттєвих мінусів променевих методів діагностики є неможливість оцінки роботи суглоба в динаміці [23, 39, 35].

Ультразвукове дослідження СНЩС та навколишніх структур. Протягом останніх десятиліть в хірургічній стоматології ультразвукове дослідження (УЗД) застосовували в основному для дослідження слинних залоз та запальних захворювань ЩЛД, також виконували дослідження жувальних м'язів при статичному та динамічному навантаженні. Застосування УЗД для діагностики захворювань СНЩС утруднена через малі розміри суглоба та невелику різницю контрастності тканин елементів суглоба, тому проведення соногра-

фічного дослідження СНЩС потребує високої кваліфікації спеціаліста та глибоких знань нормальної анатомії суглоба. Також необхідними є високочастотні датчики, не менше 12 МГц. Тому на сьогодні такі методи дослідження є непоширеними та не включені до стандартних протоколів діагностики та лікування [9, 39, 43, 44].

ВИСНОВКИ

Отже, дисфункція СНЩС на сьогодні являє собою невирішену проблему практичної стоматології, яка має значну кількість точок дотику з іншими спеціальностями. Больовий та психоемоційний компонент вказаного захворювання може становити відчутну проблему для хворого та негативно впливати на якість його життя. Складний етіо-патогенез дисфункції СНЩС та заплутана класифікація станів призводить до частого припущення діагностичних та лікувальних помилок зі сторони лікарів-стоматологів, та інших спеціалістів. На сьогодні триває подальша розробка та вдосконалення методик діагностики й лікування пацієнтів з дисфункціями СНЩС, в тому числі розробляються й модифікуються протоколи діагностики (в тому числі й відділеної) та розширюються показання до застосування сучасних високоінформативних методів діагностики.

Надання допомоги такому пацієнту неможливо категоризувати й структурувати в один універсальний протокол діагностики й лікування. Організація діагностики, лікування та спостереження за такими пацієнтами потребує значного практичного досвіду та додаткових спеціальних знань із суміжних спеціальностей. Доволі часто реабілітація такого пацієнта потребує командного підходу і може тривати роками.

REFERENCES

1. Smiian SI, Bilozetskyi II. Zapalni i deheneratyvni zakhvoriuvannia skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba: suchasnyi stan problemy. *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2018. [In Ukrainian]
2. Drohomyska MS, Mirza RO. Klinichna neiro-miazova diahnozyka ta profilaktyka uskladnen pry likuvanni vyvykhu dyska skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba, yakyy ne mozhna vpravyty. *Sovremennaia stomatohyia*. 2018. [In Ukrainian]
3. Kostiuk T, Kaniura O. Rannia diahnozyka miazovo-suhlobovoi dysfunksii skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhlobu za dopomohoiu kompiuternoi prohramy-dodatku. *Ukrainskyi naukovo-medychnyi molodizhnyi zhurnal*. 2019. [In Ukrainian]
4. Klochan SM, Bida VI, Omelianenko OA. Teoretychne obgruntuvannia vykorystannia taksonomichnoi klasyfikatsii skronevo-nyzhnoshchelepnykh rozladiv yak metodologichnoi osnovy v orhanizatsii ta provedenni epidemiologichnykh i klinichnykh doslidzhen. *Suchasna stomatohyia*. 2018. [In Ukrainian]
5. Iakovenko L, Iefymenko V, Riebienkov S. Determination of Coronoid Process Hyperplasia of the Mandible Upon Ankylosing Diseases of the Temporomandibular Joint in Children. *Diagnostics & Treatment of Oral and Maxillofacial Pathology*. *Diahnozyka i likuvannya*. 2018.
6. Melnyk VL, Shevchenko VK, Sylenko YuI. Mistse syndromu bolovoi dysfunksii skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba sered bolovykh syndromiv oblychchia. *Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh*. 2018. [In Ukrainian]
7. Mykhailevych MIu, Makieiev VF. Okliuziini interferentsii i skronevo-nyzhnoshchelepni rozlady. *Klinichna stomatohyia*. 2021. [In Ukrainian]
8. Lewandowska A, Mańka-Malara K, Kostrzewa-Janicka J. Sagittal Condylar Inclination and Transversal Condylar Inclination in Different Skeletal Classes. *J Clin Med*. 2022. DOI:10.3390/jcm11092664
9. Kutseviak VI, Boian AM. Doslidzhennia rozpovsiudzhenosti i vzaiemozviazkiv riznykh etiopatohetichnykh chynnykh rozvytku miazovo-suhlobovoi dysfunksii skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2018. [In Ukrainian]
10. Iatsenko PI, Novikov VM, Ivanytska OS. Medyko-statystychna kharakterystyka chastoty ta vydiv dysfunktsionalnykh staniv skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba. *Eksperymentalna ta klinichna stomatohyia*. 2018. [In Ukrainian]
11. Lunkova YuS, Tumakova OB, Novikov VM. Koreliatsiinyi zviazok mizh dovzhynoiu zubnykh riadkiv i topografoanatomichnykh pokaznykamy suhlobovoho dyska (meniska) v patsientiv iz dysfunksiinymy stanamy SNShchS za danymy MRT. *Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh*. 2017. [In Ukrainian]
12. Alajbeg I, Brakus R, Brakus I. Comparison of amitriptyline with stabilization splint and placebo in chronic TMD patients: a pilot study. *Acta Stomatol Croat*. 2018.
13. Lin SL, Wu SL, Ko SY, Yen CY, Chiang WF, Yang JW. Temporal relationship between dysthymia and temporomandibular disorder: a population-based matched case-control study in Taiwan. *BMC Oral Health*. 2017. DOI:10.1186/s12903-017-0343-z
14. De Oliveira-Souza AIS, de O Ferro JK, Barros MMB, Oliveira DA. Cervical musculoskeletal disorders in patients with temporomandibular dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther*. 2020. DOI: 10.1016/j.jbmt.2020.05.001
15. Mehdipour A, Khosroshahian S, Pourhossein H, Mohammadbeigi A, Karimi A. Prevalence and association of temporomandibular disorders with malocclusion and anxiety in children and adolescents: a cross-sectional observational study. *Gen Dent*. 2022.
16. Ozhohan RZ, Rozhko MM, Ozhohan ZR. Suchasni metody diahnozyky i likuvannia khvorykh iz defektamy zubnykh riadiv, uskladnenymy rozladamy skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba. *Ukrainskyi stomatologichnyi almanakh*. 2017. [In Ukrainian].

17. Makieiev VF, Telishevskia OD, Mykhailevych MIu. Vyznachennia mozhlyvykh faktoriv, yaki vplyvaiut na rozvytok skronevo-nyzhnoshchelepnykh rozladiv khvorykh za yikh anamnestychnymy danymy. Suchasna stomatolohiia. 2019. [In Ukrainian]
18. Tabaka KhI, Bakaliuk TH, Sirant HO. Vzaïmozv'iazok dysfunktsii skronevo-nyzhnoshchelepnoho suhloba z porushenniam postavy u patsientiv molodoho viku. Medsestrynstvo. 2018. [In Ukrainian]
19. Pihut M1, Górecka M, Ceranowicz P. Evaluation of remission of temporomandibular joints pain as a result of treatment of dysfunction using intraarticular injection. Folia Med Cracov. 2017.
20. Klochan SM. Vyvchennia pytannia zastosuvannia mizhnarodnykh diahnostychnykh kryteriiv skronevo-nyzhnoshchelepnykh rozladiv – DC/TMD, yak osnovnoho diahnostychnoho alhorytmu v doslidnytskykh i klinichnykh tsiliakh (analiz literatury). Suchasna stomatolohiia. 2019. [In Ukrainian]
21. Makieiev VF, Telishevskia UD, Telishevskia OD, Oliinyk MIu. Suchasni tendentsii u likuvanni skronevo-nyzhnoshchelepnykh rozladiv. Ohliad literatury. Novyny stomatolohii. 2018;2:46-51. [In Ukrainian]
22. Exposto FG, Castrillon EE, Exposto CR, et al. Remote physical examination for temporomandibular disorders. Pain. 2022. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002455
23. Yap AU, Zhang MJ, Zhang XH, Cao Y, Fu KY. Viability of the quintessential 5 temporomandibular disorder symptoms as a TMD screener. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2022. DOI: 10.1016/j.oooo.2021.11.009
24. Su N, Lobbezoo F, van Wijk A, van der Heijden GJ, Visscher CM. Associations of pain intensity and pain-related disability with psychological and socio-demographic factors in patients with temporomandibular disorders: a cross-sectional study at a specialised dental clinic. J Oral Rehabil. 2017. DOI: 10.1111/joor.12479
25. Poluha RL, De la Torre Canales G, Bonjardim LR, Conti PCR. Who is the individual that will complain about temporomandibular joint clicking? J Oral Rehabil. 2022. DOI: 10.1111/joor.13318
26. Kinash YuO. Intehrovanyi porivnialnyi analiz rezultativ aksiografichnykh doslidzhen u osib zi skronevo-nyzhnoshchelepnykh rozladamy za hrupamy doslidzhennia. Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh. 2017. [In Ukrainian]
27. Gharavi SM, Qiao Y, Faghihimehr A, Vossen J. Imaging of the Temporomandibular Joint. Diagnostics (Basel). 2022. DOI:10.3390/diagnostics12041006
28. Ulmner M, Sugars R, Naimi-Akbar A, Alstergren P, Lund B. Cytokines in temporomandibular joint synovial fluid and tissue in relation to inflammation. J Oral Rehabil. 2022. DOI: 10.1111/joor.13321
29. Gurung T, Singh RK, Mohammad S, Pal US, Mahdi AA, Kumar M. Efficacy of arthrocentesis versus arthrocentesis with sodium hyaluronic acid in temporomandibular joint osteoarthritis: A comparison. National Journal of Maxillofacial Surgery. 2017.
30. Makieiev VF, Oliinyk MIu. Suchasni pohliady na etiologichni chynnyky rozvytku skronevo-nyzhnoshchelepnykh rozladiv (ohliad literatury). Ukrainskyi stomatolohichnyi almanakh. 2018. [In Ukrainian]
31. Rongo R, Ekberg E, Nilsson IM. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders in children and adolescents: An international Delphi study - Part 2 - Development of Axis II. J Oral Rehabil. 2022. DOI: 10.1111/joor.13301

SOME ASPECTS OF THE ETIOLOGY, PREVALENCE AND DIAGNOSIS
OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT DYSFUNCTION

Bezkorovaina L.P., Zhehulovych Z.Ye.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

larisabp73@gmail.com

Background. Temporomandibular joint diseases (TMJ) occupy a special place among dental diseases due to the complexity of the clinical picture which often depends on within the professional competence of doctors of various specialties - otolaryngologists, neurologists, psychiatrists, rheumatologists, diseases whose complicate diagnosis and treatment. Painful TMJ dysfunction is a common disease that leads the patient to the dentist.

Aim: to analyze modern publications devoted to the problem of pain dysfunction of the temporomandibular joint in terms of causes and diagnostic methods related to practical dentistry.

Materials and methods. An analysis of data obtained during an information search in the online databases "PubMed", "SciELO", "Medcape" and "Science of Ukraine: access to knowledge" and official web-sites of Ukrainian education and scientific institutions was carried out using the keywords "pain dysfunction", "Costen's syndrome", "musculofascial syndrome", "temporomandibular joint".

Results. Today, TMJ dysfunction is an unsolved problem of practical dentistry which has a significant number of points of contact with other specialties. The pain and psycho-emotional component of this disease can be a significant problem for the patient and negatively affect his quality of life. The complex etio-pathogenesis of TMJ dysfunction and confusing classification of conditions leads to frequent assumptions of diagnostic and treatment mistakes of dentists and other specialists. Today, further development and improvement of diagnosis and treatment methods of patients with TMJ dysfunction, including the development and modification of diagnostic protocols and expanding indications for the use of modern highly informative diagnostic methods. Quite often the rehabilitation of such a patient requires a team approach and may last for years.

Conclusion. The organization of diagnosis, treatment and follow-up of patients with painful TMJ dysfunction needs further improvement and research.

Key words: temporomandibular joint, dysfunction, diagnosis, treatment, improvement.

МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИЙ ТА СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИЙ ВПЛИВ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ НА НАСЕЛЕННЯ В УМОВАХ БОЙОВИХ ДІЙ

Василевський В. <https://orcid.org/0000-0001-7981-6771>

Глагович В. <https://orcid.org/0009-0006-3323-4606>

Лютянська Н. <https://orcid.org/0000-0001-5814-5147>

Коваль Р. <https://orcid.org/0000-0002-0708-6594>

Плавков О. <https://orcid.org/0009-0001-2512-852>

Чарнюк Д. <https://orcid.org/0009-0006-9392-2195>

Сопутняк М. <https://orcid.org/0000-0002-6888-4047>

ГО "Медікал Девелопмент Груп", Київ, Україна

po.mdg.ua@gmail.com

Актуальність. Вивчення медико-біологічного та соціально-економічного впливу ПТСР на населення країни важливе, оскільки ПТСР може викликати серйозні проблеми з психічним та соматичним здоров'ям людей, впливати на робочу здатність та загальну якість життя, а також мати віддалені наслідки для ветеранів та постраждалих. Розуміння та вивчення причин та наслідків ПТСР є важливим для розроблення ефективних стратегій профілактики та лікування, а також для забезпечення національної безпеки та сталого розвитку країни.

Ціль. Проаналізувати медико-біологічні та соціально-економічні наслідки ПТСР на ветеранів та населення в цілому.

Матеріали та методи. Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базі даних «PubMed», «National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism», «ScienceDirect», «Psychiatrist.com» за ключовими словами «посттравматичний стресовий розлад», «цивільне населення», «військові», «ветерани», «коморбідні стани», «алкоголізм», «наркоманія», «економічний тягар», «непрацездатність», «витрати», «соціально-економічний стан», «бойові дії», «підтримка постраждалих».

Результати. ПТСР є значним суспільним та економічним викликом. Негативні тенденції цих наслідків найбільш гостро проявляються для країн у стані нещодавніх та звісно, діючих військових конфліктів, де динаміка ПТСР є зростаючою. Своєчасна діагностика і активна роз'яснювальна робота з населенням є вкрай важливими, для попередження розвитку хронічних станів та уникнення обмеження дієздатності постраждалих. Реальна світова практика показує, що досить часто підтримка осіб з ПТСР включає в себе не лише фахову медичну терапію, але й необхідність у допомозі щодо працевлаштування, пошуку нового житла, соціальної адаптації.

Висновок. ПТСР є серйозною проблемою для ветеранів та цивільного населення, яка вимагає уваги та підтримки з боку уряду та громадськості. Необхідно проводити додаткові дослідження та розробляти ефективні методи лікування та підтримки людей, які страждають від ПТСР, щоб покращити їх якість життя та сприяти їх соціальній інтеграції.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, епідеміологія, стрес.

Актуальність. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) - це психічний розлад, який може виникнути після того, як людина пережила або стала свідком травматичної події, наприклад, жорстокого поводження, насильства або стихійного лиха. Люди з ПТСР можуть мати цілий ряд симптомів, включаючи тривожні спогади, труднощі зі сном, дратівливість, гіперпильність (підвищене відчут-

тя небезпеки), погану концентрацію уваги та емоційне заціпеніння. Люди з ПТСР часто уникають ситуацій, місць або людей, які можуть викликати спогади про травму.

Точні біологічні механізми, що лежать в основі ПТСР, недостатньо вивчені, частково через те, що використання моделей на тваринах має обмеження. Крім того, захворюваність на ПТСР набагато нижча, ніж загальна кількість

ветеранів або цивільних осіб, що ще більше ускладнює дослідницькі зусилля, спрямовані на розуміння патофізіологічних механізмів ПТСР. Однак дослідження показали зміни в декількох фізіологічних і нейробиологічних системах, пов'язаних з ПТСР. До них відносяться низький базальний рівень кортизолу, підвищений рівень катехоламінів [38] і підвищений рівень прозапальних цитокінів [26]. Крім того, дослідження виявили широкі зміни в нейронних мережах гіпокампу [14], мигдалеподібного тіла, медіальної префронтальної кори, поясної звивини та інсули [33], які пов'язані з ПТСР.

Процес діагностики ПТСР є складним і може ускладнюватися різними факторами. Наприклад, на достовірність діагнозу можуть впливати міжкультурні відмінності. Деякі пацієнти також можуть вагатися, чи визнавати у себе ПТСР, і замість цього можуть зосередитися на інших фізичних скаргах, таких як біль у опорно-руховому апараті, шлунково-кишкові розлади або нейрокогнітивні симптоми, які можуть виникати паралельно з ПТСР [30]. Ці фактори можуть ускладнити медичним працівникам точну діагностику та лікування ПТСР. Критерії DSM-5 для діагностики ПТСР включають вплив стресових факторів, симптоми інтрузії, симптоми уникнення, негативні думки та емоції, зміни в збудженні та реактивності, тривалість понад 1 місяць, а також порушення в соціальній, професійній та інших сферах [3]. ПТСР може суттєво вплинути на якість життя людини, призводячи до низки негативних наслідків, таких як тривожні симптоми, супутні захворювання фізичного та психічного здоров'я, погіршення працездатності та соціального функціонування, зловживання психоактивними речовинами та порушення сну. Ці фактори можуть призводити до виснаження важливих ресурсів, включаючи психо-соціальні та матеріальні ресурси, професійні навички та можливості, а також мережі соціальної підтримки. Крім того, довгострокові наслідки ПТСР можуть включати фізичні захворювання та залежність від наркотиків або алкоголю, які будуть розглянуті в наступному розділі. Ефективне лікування та підтримка

людей з ПТСР мають вирішальне значення для пом'якшення цих негативних наслідків та покращення загальної якості життя.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено аналіз даних отриманих в ході виконання інформаційного пошуку в онлайн базі даних «PubMed», «National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism», «ScienceDirect», «Psychiatrist.com» за ключовими словами «посттравматичний стресовий розлад», «цивільне населення», «військові», «ветерани», «коморбідні стани», «алкоголізм», «наркоманія», «економічний тягар», «непрацездатність», «витрати», «соціально-економічний стан», «бойові дії», «підтримка постраждалих».

Скринінг та раннє лікування

Скринінг і раннє втручання при ПТСР можуть мати значні переваги, такі як раннє виявлення і лікування, поліпшення результатів лікування, зниження витрат на охорону здоров'я, поліпшення психічного здоров'я населення і поліпшення соціального функціонування. Ці переваги можуть позитивно вплинути на окремих людей, системи охорони здоров'я та суспільство в цілому. Скринінг на ПТСР на рівні первинної медичної допомоги може включати скринінг ПТСР на рівні первинної медичної допомоги (PC-PTSD), за яким слідує чек-лист ПТСР (PCL), якщо результати PC-PTSD є позитивними [29]. Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія є найефективнішою для людей з ризиком розвитку хронічного ПТСР, якщо вона проводиться в період від 1 місяця до 6 місяців після травматичного інциденту. Таке лікування є більш ефективним, ніж перебування в листі очікування або отримання не травмофокусованих втручань, таких як брошури самопомоги, релаксація або загальне підтримуюче консультування [27].

Вплив війни на цивільне населення

Війни та збройні конфлікти мають значний вплив на психічне здоров'я населення, а їхні наслідки позначаються на майбутніх поколіннях.

нях. Специфічні стресові фактори, які можуть спричинити розвиток ПТСР у регіонах, охоплених війною, включають вибухи, сексуальне насильство, ув'язнення, викрадення, переміщення під загрозою, тортури, облогу та багато інших подій, що траплялись в Україні з моменту повномасштабного вторгнення і ймовірно трапляються зараз на окупованих територіях та залишають шрами, які завдають значної шкоди психічному здоров'ю і без необхідної допомоги мають довгостроковий вплив на соматичне здоров'я.

Використовуючи Упсальську базу даних конфліктів (Uppsala Conflict Database) було проаналізовано всі країни, які пережили принаймні одну війну на своїй території в період з 1989 по 2015 рік (часовий проміжок був обраний з урахуванням наявності географічної прив'язки даних та оцінок чисельності населення)[18]:

“Близько 1,45 мільярда людей у всьому світі пережили війну в період з 1989 по 2015 рік і були живі у 2015 році(на момент дослідження). На основі нашого мета-аналізу ми підраховали, що близько 354 мільйонів дорослих людей, які пережили війну, страждають на ПТСР та/або великий депресивний розлад. З них близько 117 мільйонів страждають від коморбідних ПТСР та депресії. Більшість людей, які пережили війну, живуть у країнах з низьким і середнім рівнем доходу і мають обмежені можливості впоратися з величезним тягарем психічного здоров'я.”

Дослідження, проведені серед сирійських біженців, показали, що більшість учасників, а саме 60%, мали ймовірний ПТСР [22]. Чоловіки та жінки, які пережили три або більше травматичних подій, мали вищу ймовірність розвитку симптомів ПТСР. Також варто зазначити, що згідно наукових джерел про в'єтнамських біженців у Сіднеї [34], Австралія, показали, що 8% учасників мали психічні розлади, пов'язані з травмою, а підгрупа людей з високим ступенем впливу травми мала довготривалу психіатричну захворюваність. Розуміння наслідків насильства та довготривалого травматичного впливу на психічне здоров'я дуже важливе для підвищення якості життя постраждалих від

війн та конфліктів, а також для розробки ефективних програм підтримки та лікування.

Конфлікт у Чечні призвів до більш ніж десятирічного насильства, порушень прав людини, злочинності та бідності, а також до постійного потоку вимушених переселенців, які шукають притулку в усьому регіоні. Наукова праця (робота), в якій досліджується, вплив війни на переміщених осіб Чечні та сусідньої Інгушетії [12] вказують, що серед переміщених осіб більшість людей (Чечня: 94%, Інгушетія: 98%) стикалися з насильством у минулому. Багато респондентів були свідками вбивства людей (Ч: 22,7%, І: 24,1%) і майже половина опитаних були свідками арештів (Ч: 53,1%, І: 48,4%) та жорстокого поводження (Ч: 56,2%, І: 44,5%). Приблизно третина опитаних безпосередньо зазнали насильства, пов'язаного з війною. Значна кількість опитаних - третина в Інгушетії (37,5%) і дві третини в Чечні (66,8%) - рідко відчували себе в безпеці. Насильство тривало, причому респонденти повідомляли про випадки насильства протягом місяця перед опитуванням (Ч: 12,5%, І: 4,6%). Результати опитування щодо загального стану здоров'я (GHQ 28 - General Health Questionnaire - 28) показали, що майже всі опитані внутрішньо переміщені особи мали скарги на стан здоров'я, такі як соматичні скарги, тривога/безсоння, депресивні відчуття або соціальна дисфункція (Ч: 201, 78,5%, І: 73,0% - 83,4%; Ч: 230, 81,3%, І: 76,2% - 85,6%). Поганий стан здоров'я був відображений і в інших питаннях опитування, але медичні послуги були важко доступними для близько половини населення (Ч: 54,3%, І: 46,6%).

Самогубство вважається гріхом у мусульманській релігії (як і в багатьох інших суспільствах), а отже, табуйованою темою. Тим не менш, майже кожен десятий респондент (Ч: 21, 8,2%; І: 28, 9,9%) знав когось, хто намагався покінчити життя самогубством (хоча кілька респондентів могли мати на увазі один і той самий випадок).

24 лютого 2022 року росія вторглася військовим шляхом в Україну, що призвело до переміщення майже 6,5 мільйона людей всередині України [4], а ще 3,2 мільйона покинули

країну. Попередні дослідження показали, що біженці мають вищий ризик поганого психічного здоров'я як внаслідок несприятливого або травматичного досвіду до міграції, так і внаслідок труднощів після міграції. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) та інші психічні розлади вражають щонайменше кожного третього біженця. У метааналізі поширеність посттравматичного стресового розладу становила 31,46% серед біженців та шукачів притулку. Нещодавнє дослідження з використанням МКХ-11 показало, що 36,1% сирійських біженців та шукачів притулку повідомили про комплексний ПТСР. Кілька факторів ризику, включаючи жіночу стать, старший вік і проживання без чоловіка або дітей, були пов'язані з психологічним дистресом серед дорослих біженців, які прибули до Німеччини в період між 2013 і 2016 роками. Однак наслідки внутрішнього переміщення під час конфлікту вивчені недостатньо. Крім того, ми не знаємо жодного дослідження, яке б вивчало симптоми ПТСР серед біженців під час тривалого вторгнення.

Інфодемографічне дослідження [2] шляхом вивчення ключового слова «Посттравматичний стресовий розлад» в Google Trends з 1 січня по 16 березня 2022 року в Україні виявило майже 50% зростання кількості пошукових запитів щодо ПТСР у період з січня по березень 2022 року. Регіонами з найбільшою кількістю запитів були Одеська, Закарпатська, Київська, Житомирська, Вінницька, Черкаська, Харківська, Львівська, Київська та Рівненська області що свідчить про зростання стурбованості громадськості щодо ПТСР в Україні. З огляду на це, гуманітарні зусилля можуть включати послуги, пов'язані з ПТСР, у регіонах з найбільшим занепокоєнням і відносною безпекою. Аналогічно, майбутній аналіз може визначити, де існує значне занепокоєння громадськості щодо ПТСР.

Вплив ПТСР на соматичне здоров'я

1. Серцево-судинні захворювання

Посттравматичний стресовий розлад – це інвалідизуючий стан, який підвищує ризик

розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смертності від серцево-судинних захворювань більш ніж на 50 % [8]. Багато досліджень виявили зв'язок між ПТСР з ішемічною хворобою серця (ІХС) та з фібриляцією передсердь (ФП). Можливі механізми цього зв'язку пов'язані з порушенням осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози та симпатичної нервової системи, що може сприяти гіперкоагуляції, підвищенню частоти серцевих скорочень, гіпертензії, дисліпідемії та хронічному запаленню, які, в свою чергу, причетні до ризику розвитку ІХС та ФП [17]. Згідно науковими джерелами ветерани з посттравматичним стресовим розладом у пізньому віці мають на 26% підвищений ризик виникнення серцево-судинної недостатності, на 49% підвищений ризик виникнення інфаркту міокарда та на 35% підвищеного ризику розвитку серцево-судинних розладів у порівнянні з ветеранами без посттравматичного стресового розладу в пізньому віці [5]. Відомо, що ризик розвитку артеріальної гіпертензії зростає на 30 % у пацієнтів з ПТСР [8].

2. Метаболічні порушення

Як ми обговорювали раніше, хронічний ПТСР у ветеранів війни тісно пов'язаний з дисліпідемією. Також ПТСР передбачає вищий ризик і цукрового діабету 2 типу (ЦД2) [19], а у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) може мати негативний вплив на гострий рівень глюкози в крові та довгостроковий метаболічний контроль. У дорослих пацієнтів із ЦД1 коморбідний посттравматичний стресовий розлад асоціюється з тривалішою госпіталізацією [21].

3. Сексуальні порушення

Сексуальна дисфункція, включно з проблемами ерекції у чоловіків є поширеним явищем серед ветеранів із ПТСР [24], при цьому порушується сексуальне функціонування в багатьох сферах: бажання, збудження, оргазм, активність і задоволення [20]. Рівень еректильної дисфункції у чоловіків-ветеранів бойових дій із ПТСР значно вищий, ніж у тих, хто не має ПТСР (85% проти 22% відповідно)

[10]. Жінки-ветерани з діагнозом ПТСР мають значно більший рівень проблем з репродуктивним здоров'ям, включаючи вагінальний біль та інші сексуальні проблеми [9].

4. Розлади шлунково-кишкового тракту

На жаль, нам доступна невелика кількість досліджень зв'язку між порушеннями з боку ШТК та ПТСР, проте все ж виявлено, що посттравматичний стресовий розлад пов'язаний із більшістю окремих розладів шлунково-кишкового тракту з різною силою, особливо це стосується ветеранів США. Ризик будь-якого шлунково-кишкового розладу серед пацієнтів із ПТСР становив 25% [16].

5. Інші соматичні розлади

Ризик смерті від хронічних захворювань печінки та вірусного гепатиту також високий у ветеранів із ПТСР. Ці умови пов'язані з вибором нездорового способу життя [7]. Також не виключений зв'язок того, що ПТСР є важливою супутньою патологією, та впливає на лікування ХОЗЛ [1]. В загальному, у ветеранів із посттравматичним стресовим розладом, незалежно від часу, проведеного на війні, частіше, ніж у контрольній групі, розвиваються дерматологічні, опорно-рухові, легеневі та метаболічні розлади [6]. Зв'язок ПТСР з раком потребує ще додаткових досліджень, але окремі дані не свідчать про відсутність зв'язку між ними у загальнонаціональній когорті [15].

Схильність осіб, які страждають ПТСР до алко- та наркозалежності

Ветерани війни можуть мати підвищену ймовірність стати алко- або наркозалежними, у них частіше розвивається депресія, а також вони можуть стикатись з психічними розладами та самогубствами. За даними Ветеранської адміністрації США, близько 1 з 10 ветеранів служби в Іраку та Афганістані має проблеми з алко- або наркозалежністю [35]. Дані про те, як ПТСР може впливати на споживання алкоголю, і як це може впливати на відновлення після травматичного досвіду. Зокрема, розповідається про те, як певні симптоми ПТСР, такі як три-

вожність, депресія та нічні кошмари, можуть підштовхнути людину до вживання алкоголю. Також надається інформація про наслідки такого споживання, як збільшення ризику виникнення проблем зі здоров'ям, розладів настрою, злочинів, домашнього насильства та самогубств [31]. За даними Управління з питань ветеранів США, кожен день в США здійснюється близько 20 самогубств серед ветеранів. У 2019 році було зафіксовано 6 261 самогубств серед ветеранів. У прес-релізі наводиться інформація про статистику щодо самогубств серед ветеранів та наголошується на необхідності надання ветеранам доступу до професійної допомоги у разі виникнення кризових ситуацій, а також на необхідності популяризації доступних ресурсів та засобів допомоги. Також на сторінці наводяться контакти телефонних ліній, які надають допомогу ветеранам, що перебувають у кризовій ситуації [36].

Посттравматичний стресовий розлад – це поширений наслідок бойових дій як серед цивільних, так і серед військових. Незважаючи на те, що військові дії є не найбільш поширеною причиною ПТСР, це досить серйозна проблема для багатьох країн. У США, відповідно до даних National center for PTSD, 7% військових мали симптоми ПТСР протягом свого життя, причому ПТСР є більш поширеним серед жінок (13%), ніж чоловіків (6%) [36]. Незважаючи на достатньо низький загальний відсоток ветеранів з ПТСР, кількість ветеранів, що побували в гарячих точках і мають ПТСР є значно вищим - 17% порівняно з загальним відсотком. Відсоток ветеранів активних бойових дій варіюється залежно від тривалості та активності бойових дій. Наприклад, 12% ветеранів Gulf War мали симптоми ПТСР незважаючи на достатньо коротку тривалість конфлікту. Від 11 до 20% ветеранів Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom мали симптоми ПТСР. Найвищий процент військових (приблизно 30%), що мали симптоми ПТСР протягом свого життя, був серед ветеранів війни у В'єтнамі, що пов'язано з тривалістю та високою інтенсивністю конфлікту [30,36].

13.5% ветеранів Афганістану проходили лікування щодо ПТСР протягом свого життя.

Розвиток ПТСР пов'язаний з багатьма супутніми патологіями, включаючи депресію і генералізовану тривожність, соціальні фобії, та залежності, серед яких найбільш поширеними є алкогольна та наркотична залежності. Рівні залежності є майже однаковими для військових, які перебували на передовій, та військових, які проходили службу під час військового конфлікту в місці іншому ніж місце активних бойових дій [32].

У багатьох випадках, в тому числі під час війни у В'єтнамі, військові починають вживати наркотичні речовини у якості стимуляторів, або навпаки, допоміжних речовин для того щоб впоратися з початковими симптомами ПТСР та депресії. Під час В'єтнамської війни, відповідно до доповіді Департаменту оборони, опублікованому в 1971 році, 51% військових курили маріхуану, 31% споживали психоделіки, такі як LSD та псилоцибінових грибів, та додаткові 28% споживали важкі наркотики, такі як героїн та кокаїн [37]. Незважаючи на те, що відсоток тих, споживає психоактивні речовини під час конфлікту є дуже високим, дуже незначна кількість військових продовжує приймати після закінчення бойових дій. Після війни у В'єтнамі, більше 60% ветеранів не приймали наркотичних речовин після повернення в США, приблизно третина військових продовжила періодична приймати речовини, але уникнула розвитку повторної залежності. Лише 7% військових, що повернулись з В'єтнаму мали перманентну наркотичну залежність [37].

За даними Національного Інституту дослідження здоров'я ветеранів (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism), приблизно 1 з 10 ветеранів В'єтнамської війни має алкогольну залежність, що є більшим показником порівняно з національним середнім значенням [23].

Соціально-економічні наслідки прояву ПТСР на систему суспільної життєдіяльності

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), як і більшість синдромів пов'язаних із ментальним здоров'ям, спричиняє негативний вплив не лише на саму особу носія даного роз-

ладу, але й на суспільні, соціально-економічні процеси. Економічний тягар пов'язаний із лікуванням ПТСР вимагає використання обмежених ресурсів, для досконалого дослідження значного комплексу ознак та своєчасного виявлення ймовірних сценаріїв прояву даного розладу. Економіка охорони здоров'я спирається на різні інструменти, зокрема аналіз економічної ефективності, рентабельності та корисності, щоб визначити відносну ефективність різних варіантів діагностики і лікування.

Для лікування ПТСР можуть бути використані різноманітні психологічні та фармакологічні підходи, але точні економічні оцінки і прогнози щодо ефективності боротьби із наслідками ПТСР фактично неможливі, здебільшого через недосконалу і пізню діагностику, недостатню аналітичну базу та слабку інформаційно-роз'яснювальну роботу з населенням по цьому питанню.

Медичний фронт і проблеми ПТСР

Перші економічні виклики від ПТСР стосуються саме системи охорони здоров'я в цілому. Наразі лікування ПТСР зазвичай вимагає використання психотерапії та медичних препаратів, що є досить витратним як для пацієнта, так і для медичної галузі загалом. Зростає необхідність активної профільної підготовки лікарів відповідного фаху, детальна комплексно-орієнтована методика у формуванні протоколів лікування та контролю за соматичними розладами, в анамнезі котрих чітко присутній фактор ПТСР.

Економічний тягар від ПТСР у районах активних бойових дій

Масове поширення ПТСР у населення в районах активних бойових дій спричиняє значний негативний вплив на добробут даних територій у більшості сфер життєдіяльності. Прогнозування масштабів цих наслідків залежить від багатьох факторів, таких як тривалість та інтенсивність бойових дій, кількість та характер травм, ступінь доступності медичної допомоги та підтримки для постраждалих.

Економічно активні особи, із даним розладом, задіяні у виробничому процесі, можуть відчувати значну тривогу та нервову напругу за певних тригерних умов. Але навіть перебуваючи у безпечному середовищі, такі особи, через специфіку даного розладу, можуть мати труднощі з концентрацією, виконанням завдань та міжособистісними взаєминами з колегами та керівництвом. Наведені негативні аспекти впливають на загальний результат підприємства і звичайно через територіальну залежність поширення ПТСР саме внаслідок бойових дій - на економіку регіону в цілому [28].

Результати оцінювання впливу ПТСР на економіку США

Використовуючи одну з останніх оцінок [11] поширеності посттравматичних стресових розладів у США (цивільне населення: 2,6% і 6,0% для чоловіків і жінок відповідно; військовослужбовці: 6,7% і 11,7% відповідно) 19 і оцінки населення за 2018 рік, надані Бюро перепису населення, VA і DOD, 2 607 131 дорослих чоловіків і 7 558 833 жінок мали посттравматичний стресовий розлад серед цивільного населення США та 1 368 925 дорослих чоловіків і 293 256 жінок серед військовослужбовців США. Дорослі жінки з посттравматичним стресовим розладом становили 66,4% від загальної кількості посттравматичних стресових розладів. На основі цих оцінок загальний надлишковий економічний тягар посттравматичних стресових розладів у США оцінюється в 232,2 мільярда доларів США на 2018 рік, що відповідає 19 630 доларів щорічних додаткових витрат через посттравматичний стресовий розлад на людину з посттравматичним стресовим розладом. Хоча більша частка цих загальних надлишкових витрат припадає на цивільне населення 189,5 мільярдів доларів США (81,6 %), ніж на військове населення 42,7 мільярдів доларів США (18,4 %), надлишкові витрати на людину з посттравматичним стресовим розладом нижчі для цивільного населення (\$18 640), ніж для військовослужбовців (\$25 684).

Інші локальні дослідження

Серед дорослого населення Північної Ірландії (NI) провели дослідження [13] на даних 1986 учасників - Дослідження здоров'я та стресу в Північній Ірландії (NISHS). Метою було оцінити економічні витрати посттравматичного стресового розладу (ПТСР) . Були включені як прямі витрати на лікування, так і непрямі витрати на втрату продуктивності. Одиниці використання ресурсів послуг і ліків були отримані від NISHS і об'єднані з відповідними одиничними витратами від Дослідницького підрозділу персональних соціальних послуг і даними аналізу витрат на рецепти для NI. Непрямі витрати включали витрати на дні непрацездатності через посттравматичний стресовий розлад і витрати на презентеїзм, при цьому ставки заробітної плати з урахуванням статі використовувалися як відповідні одиничні витрати. Загальна сума прямих і непрямих витрат на посттравматичний стресовий розлад у NI (2008) становила £172 756 062. Ця цифра, ймовірно, є консервативною через виключення ряду категорій витрат.

ВИСНОВКИ

Наведені вище дослідження показують, що ПТСР може призводити до погіршення психічного та фізичного здоров'я, зменшення робочої продуктивності, збільшення витрат на медичну допомогу та соціальні програми, зростання насильства в сім'ї, зниження рівня освіти та навчання, а також загострення економічної нерівності та збільшення безробіття. Це все комплексно збільшує навантаження на систему соціального забезпечення, тобто на кожного платника податків у державі. Дані тенденції можуть стати значним викликом для економіки будь-якої країни, тим більше для країн у стані нещодавніх або діючих військових конфліктів, де динаміка ПТСР є зростаючою.

Світова практика показує, що до складу витрат на терапію та підтримку постраждалих, потрібно включати допомогу із працевлаштування, пошуку нового житла, підтримкою у відновленні соціальних зв'язків тощо.

Для контролю над негативним соціально-економічним впливом від проявів ПТСР у населення важливо не лише забезпечувати ефективну підтримку постраждалих та їхню інтеграцію у суспільство, але й розвивати систему оперативного збору та обробки даних, якісної діагностики і моніторингу населення у вразливих до цієї проблематики регіонах, насамперед задля попередження виникнення

хронічних фізіологічних та психічних розладів спричинених ПТСР та повної недієздатності постраждалих осіб.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Abrams T, Blevins A, Vander Weg M. Chronic obstructive lung disease and posttraumatic stress disorder: current perspectives. *COPD*. 2015 Oct.
2. Alibudbud R. A web-based analysis of public concern about post-traumatic stress disorder (PTSD) in Ukraine during the 2022 military conflict: An infodemiological study. *Eur J Trauma Dissociation*. 2022 Sep.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013 [cited 2023 Apr 2].
4. Ben-Ezra M, Goodwin R, Leshem E, Hamama-Raz Y. PTSD symptoms among civilians being displaced inside and outside the Ukraine during the 2022 Russian invasion. *Psychiatry Research*. 2023 Feb. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.115011
5. Beristianos MH, Yaffe K, Cohen B, Byers AL. PTSD and Risk of Incident Cardiovascular Disease in Aging Veterans. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016 Mar. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.12.003
6. Britvić D, Antičević V, Kaliterna M, Lušić L, Beg A, Brajević-Gizdić I, et al. Comorbidities with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) among combat veterans: 15 years postwar analysis. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2015 May. DOI: 10.1016/j.ijchp.2014.11.002
7. Bullman TA, Kang HK. Posttraumatic stress disorder and the risk of traumatic deaths among Vietnam veterans. *J Nerv Ment Dis*. 1994 Nov. DOI: 10.1097/00005053-199411000-00002
8. Burg MM, Soufer R. Post-traumatic Stress Disorder and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2016 Oct. DOI: 10.1007/s11886-016-0770-5
9. Cohen BE, Maguen S, Bertenthal D, Shi Y, Jacoby V, Seal KH. Reproductive and Other Health Outcomes in Iraq and Afghanistan Women Veterans Using VA Health Care: Association with Mental Health Diagnoses. *Women's Health Issues*. 2012 Sep. DOI: 10.1016/j.whi.2012.06.005
10. Cosgrove DJ, Gordon Z, Bernie JE, Hami S, Montoya D, Stein MB, et al. Sexual dysfunction in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Urology*. 2002 Nov. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01899-x
11. Davis LL, Schein J, Cloutier M, Gagnon-Sanschagrin P, Maitland J, Urganus A, et al. The Economic Burden of Posttraumatic Stress Disorder in the United States From a Societal Perspective. *J Clin Psychiatry*. 2022 Apr. DOI: 10.4088/JCP.21m14116
12. de Jong K, van der Kam S, Ford N, Hargreaves S, van Oosten R, Cunningham D, et al. The trauma of ongoing conflict and displacement in Chechnya: quantitative assessment of living conditions, and psychosocial and general health status among war displaced in Chechnya and Ingushetia. *Confl Health*. 2007 Dec.
13. Ferry FR, Brady SE, Bunting BP, Murphy SD, Bolton D, O'Neill SM. The Economic Burden of PTSD in Northern Ireland. *J Trauma Stress*. 2015 Jun. DOI: 10.1002/jts.22008
14. Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, Kasai K, Lasko NB, Orr SP, et al. Smaller hippocampal

- volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci.* 2002 Nov. DOI: 10.1038/nn958
15. Gradus JL, Farkas DK, Svensson E, Ehrenstein V, Lash TL, Milstein A, et al. Posttraumatic stress disorder and cancer risk: a nationwide cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2015 Jul. DOI: 10.1007/s10654-015-0032-7
16. Gradus JL, Farkas DK, Svensson E, Ehrenstein V, Lash TL, Toft Sørensen H. Posttraumatic Stress Disorder and Gastrointestinal Disorders in the Danish Population: *Epidemiology.* 2017 May. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000622
17. Habbal AB, White CT, Shamim H, Al Shouli R, Mohammed L. Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) and Instigation of Cardiovascular Events: Ischemic Heart Disease (IHD) and Atrial Fibrillation (AF). *Cureus.* 2022 Oct.
18. Hoppen TH, Morina N. The prevalence of PTSD and major depression in the global population of adult war survivors: a meta-analytically informed estimate in absolute numbers. *European Journal of Psychotraumatology.* 2019 Dec. DOI: 10.1080/20008198.2019.1578637
19. Koenen KC, Sumner JA, Gilsanz P, Glymour MM, Ratanatharathorn A, Rimm EB, et al. Post-traumatic stress disorder and cardiometabolic disease: improving causal inference to inform practice. *Psychol Med.* 2017 Jan. DOI: 10.1017/S0033291716002294
20. Kotler M, Cohen H, Aizenberg D, Matar M, Loewenthal U, Kaplan Z, et al. Sexual Dysfunction in Male Posttraumatic Stress Disorder Patients. *Psychother Psychosom.* 2000. DOI: 10.1159/000012413
21. Lunkenheimer F, Eckert AJ, Hilgard D, Köth D, Kulzer B, Lück U, et al. Posttraumatic stress disorder and diabetes-related outcomes in patients with type 1 diabetes. *Sci Rep.* 2023 Jan. DOI: 10.1038/s41598-023-28373-x
22. Mahmood HN, Ibrahim H, Goessmann K, Ismail AA, Neuner F. Post-traumatic stress disorder and depression among Syrian refugees residing in the Kurdistan region of Iraq. *Confl Health.* 2019 Dec.
23. McCrone P, Knapp M, Cawkill P. Posttraumatic stress disorder (PTSD) in the armed forces: Health economic considerations. *Journal of Traumatic Stress.* 2003. DOI: 10.1023/A:1025722930935
24. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Post-Traumatic Stress Disorder: The Management of PTSD in Adults and Children in Primary and Secondary Care [Internet]. Leicester (UK): Gaskell; 2005 [cited 2023 Apr 2]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56494/>
25. Odets W. In the shadow of the epidemic: being HIV-negative in the age of AIDS. Durham: Duke University Press; 1995.
26. O'Donovan A, Slavich GM, Epel ES, Neylan TC. Exaggerated neurobiological sensitivity to threat as a mechanism linking anxiety with increased risk for diseases of aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2013 Jan. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.013
27. Phelps AJ, Lethbridge R, Brennan S, Bryant RA, Burns P, Cooper JA, et al. Australian guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: Updates in the third edition. *Aust N Z J Psychiatry.* 2022 Mar. DOI: 10.1177/00048674211041917
28. Rasmussen A, Keatley E, Joscelyne A. Posttraumatic stress in emergency settings outside North America and Europe: A review of the emic literature. *Social Science & Medicine.* 2014 May. DOI: 10.1016/j.socscimed.2014.03.015
29. Reisman M. PTSD Treatment for Veterans: What's Working, What's New, and What's Next. P T. 2016 Oct.
30. Seal KH. Bringing the War Back Home: Mental Health Disorders Among 103 788 US Veterans Returning From Iraq and Afghanistan Seen at Department of Veterans Affairs Facilities. *Arch Intern Med.* 2007 Mar. DOI: 10.1001/archinte.167.5.476
31. Shin LM, Liberzon I. The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacol.* 2010 Jan. DOI: 10.1038/npp.2009.83

32. Steel Z, Silove D, Phan T, Bauman A. Long-term effect of psychological trauma on the mental health of Vietnamese refugees resettled in Australia: a population-based study. *The Lancet*. 2002 Oct. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11142-1
33. Tran JK, Dunckel G, Teng EJ. Sexual Dysfunction in Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015 Apr. DOI: 10.1111/jsm.12823
34. Tucker, J.A., Donovan, D.M., & Marlatt, G.A. Changing addictive behavior: A holistic approach. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. 2010.
35. U.S. Department of Veterans Affairs. (n.d.). Common reactions after trauma. Retrieved from https://www.ptsd.va.gov/understand/common/common_veterans.asp
36. U.S. Department of Veterans Affairs. (n.d.). Substance abuse and PTSD. Retrieved from https://www.ptsd.va.gov/understand/related/substance_abuse_vet.asp
37. Weiss GH, Salazar AM, Vance SC, Grafman JH, Jabbari B. Predicting Posttraumatic Epilepsy in Penetrating Head Injury. *Archives of Neurology*. 1986 Aug. DOI: 10.1001/archneur.1986.00520080019013
38. Zoladz PR, Diamond DM. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: A search for clarity in a conflicting literature. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Jun. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.03.024

**MEDICO-BIOLOGICAL AND SOCIO-ECONOMIC IMPACT OF POST-TRAUMATIC STRESS
DISORDER ON THE POPULATION IN THE CONDITIONS OF HOSTILITIES**

*Vasylevskyi V., Glagovych V., Liutianska ., Koval R., Plavkov O.,
Charniuk D., Sopotnyak M.*

PO Medical Development Group, Kyiv, Ukraine

po.mdg.ua@gmail.com

Background. Investigating the medical-biological and socio-economic impacts of PTSD on a country's population is essential, as PTSD can cause serious mental and somatic health issues, affect work capacity and overall quality of life, and have long-term consequences for veterans and survivors. Understanding and studying the causes and consequences of PTSD is crucial for developing effective prevention and treatment strategies and ensuring national security and sustainable development of the country.

Aim: to analyze the medical-biological and socio-economic consequences of PTSD on veterans and the population as a whole.

Materials and methods. A data analysis was conducted using information obtained from online database searches in "PubMed," "National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism," "ScienceDirect," and "Psychiatrist.com," with keywords such as "post-traumatic stress disorder," "civilian population," "military," "veterans," "comorbid conditions," "alcoholism," "drug addiction," "economic burden," "disability," "costs," "socio-economic status," "combat operations," and "support for survivors."

Results. PTSD is a significant societal and economic challenge. Negative trends of these consequences are most acutely manifested in countries experiencing recent or ongoing military conflicts, where the dynamics of PTSD are increasing. Timely diagnosis and active public education are extremely important for preventing the development of chronic conditions and avoiding limitations on the functioning of survivors. Real-world practice demonstrates that support for individuals with PTSD often includes not only professional medical therapy but also assistance in employment, housing, and social adaptation.

Conclusion. PTSD is a serious problem for veterans and civilian populations, requiring attention and support from the government and society. Further research and the development of effective treatment and support methods for people suffering from PTSD are needed to improve their quality of life and promote social integration.

Key words: post-traumatic stress disorder, epidemiology, stress.

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАНАБІДІОЛУ: НАЙВАЖЛИВІШІ ЗДОБУТКИ НА ШЛЯХУ ДО НОВОЇ ЕРИ

Шевчук М.М. <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>

Волос Л.І. <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Liliya.volos@gmail.com

Актуальність. Канабідіол (КБД, CBD) міститься в *Cannabis sativa* (конопля звичайна, або посівна), є неспсихоактивною фітохімічною речовиною, яка набула значної популярності за останнє десятиліття. Канабідіол є головним фітоканабіноїдом, його частка в рослинному екстракті може досягати 40 %. Канабідіол не володіє будь-якими психоактивними властивостями, якими володіє тетрагідроканабінол (ТГК, ТНС), що має значну перевагу для клінічного застосування. Вивчення канабідіолу пов'язані з експериментальними та клінічними дослідженнями когнітивних, тривожних та рухових розладів, хронічного болю, але недостатньо високоякісних доказів того, що канабідіол ефективний при цих станах, наприклад, безпечність і точні діапазони доз для кожного розладу.

Ціль: проаналізувати основні досягнення у розвитку експериментального та клінічного використання канабідіолу.

Матеріалитаметоди. Намипроведенийпошукрезультатівнауковихдосліджень,пов'язанихізекспериментальним та клінічним використанням канабідіолу. Дослідження, які включені, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та інших і стосуються історії дослідження і застосування канабідіолу (як ключові використовувалися слова канабіс, канабідіол, тетрагідроканабінол, ендоканабіноїдна система, канабіноїдні рецептори). Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 158 джерел, з них використано 61, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. На підставі аналізу експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що канабідіол володіє різними властивостями, зокрема антиапоптотичними, антиоксидантними, протизапальними, антипсихотичними та нейропротекторними. Крім того, фундаментальні та клінічні дослідження впливу канабідіолу проводилися в контексті багатьох інших станів здоров'я, включаючи його потенційне використання при епілепсії, депресії, нейродистрофічних захворюваннях, шизофренії, соціальній фобії.

Висновки. Таким чином, канабідіол, як неспсихоактивна фітохімічна сполука, може допомогти пацієнтам із низкою клінічних станів. Не зважаючи на досягнення, необхідні подальші дослідження з метою визначення режиму введення та дози, ймовірних побічних ефектів при тривалому застосуванні, зокрема в клінічних умовах.

Ключові слова: *Cannabis sativa*, канабіноїди, 9-тетрагідроканабінол, канабідіол, властивості, ендоканабіноїдна система.

Актуальність. Рослина *Cannabis sativa* (*C. sativa*, канабіс, коноплі звичайні, марихуана) дуже багата на фітохімічні речовини, містить більш як 560 відомих сполук і в літературі описано понад 120 канабіноїдів, які мають подібну хімічну структуру. Основною психоактивною сполукою в канабісі є Δ -9-тетрагідроканабінол (Δ 9-ТНС, Δ 9-ТГК), відповідальний за основні ефекти, пов'язані з використанням рослини. Серед багатьох канабіноїдів у рослині є сполука канабідіол (CBD, КБД), яка є неспсихоак-

тивною фітохімічною речовиною, не викликає типових суб'єктивних ефектів марихуани [1] і набула значної популярності за останнє десятиліття. Канабідіол є головним фітоканабіноїдом, його частка в рослинному екстракті може досягати 40 %. Канабідіол не володіє будь-якими психоактивними властивостями, якими володіє Δ 9-ТНС.

На сьогоднішній день опубліковано низку наукових статей, які демонструють потенційні терапевтичні ефекти CBD на різних моделях

нервово-психічних розладів на тваринах, а також у клінічних випробуваннях на людях. У 1970-х і 1980-х роках було продемонстровано анксиолітичну (протитривожну) та антипсихотичну дію CBD на тваринах, а згодом і на людях, з досить багатообіцяючими результатами [2]. Окрім тривоги та психозу, проводилися фундаментальні та клінічні дослідження щодо інших терапевтичних можливостей CBD. Крім того, були розроблені та запатентовані синтетичні аналоги CBD із сильним потенціалом для передачі знань у виробничий сектор, щоб запропонувати переваги для пацієнтів із багатьма захворюваннями [3].

Ціль: проаналізувати основні досягнення у розвитку експериментального та клінічного використання канабідіолу. Наукові праці, які включені в даний огляд, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar для документів, що стосуються історії дослідження і застосування CBD (як ключові слова використовувалися канабіс, канабідіол, тетрагідроканабінол, ендоканабіноїдна система, канабіноїдні рецептори). Пошук здійснювався двома незалежними авторами. Для аналізу було відібрано 158 джерел, з них використано 61, які відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Палеоботанічні дослідження підтверджують, що канабіс вже був присутній близько 11 700 років тому в Центральній Азії поблизу Алтайських гір [4]. Південно-Східна Азія також була регіоном для первинного одомашнення конопель [5]. Канабіс постачав волокна для мотузок і сіток, їжі та насіння для масла. Люди випадково натрапили на ейфорійні властивості розігрітого канабісу й легко розпізнали смолу, яку виробляють жіночі рослини конопель. У цьому вірогідному сценарії люди перейшли від звичайного збирання до культивування канабісу, а потім почали відбирати сорти або за волокнами, або за вмістом тетрагідроканабінолу [6]. Приблизно 12 000 років тому, після останнього льодовикового періоду,

насіння конопель з'явилося на різних територіях після міграції кочових народів і комерційного обміну. Ця спільна міграція була прикладом взаємовигідного симбіозу, в якому люди та рослина сприяли поширенню один одного планетою. Глобальне поширення канабісу завершилося, коли рослина досягла Африки і, зрештою, й Америки. Іспанія почала вирощувати коноплі в центральній частині Чилі, в провінції Кільйота поблизу Вальпараїсо, протягом першого десятиліття після колонізації Південної Америки [7]. Відомий французький аптекар і фармацевт Луї Ебер (Louis Hébert) вважається першим колоністом, який вирощував коноплі в 1606 році в Акадії (сьогодні канадська провінція Нова Шотландія).

У деяких географічних регіонах канабіс використовується в рекреаційних цілях, і в той же час у більшості країн він класифікується як наркотик із суворими обмеженнями. Сьогодні легалізація канабісу стрімко зростає, у світі вже понад 200 мільйонів споживачів, і з цієї причини необхідно більше усвідомлювати її потенційні переваги та шкоду. За даними Управління ООН з наркотиків і злочинності (UNODC), *C. sativa* є найпопулярнішим забороненим наркотиком 21 століття. Серед дослідників виникає дилема щодо безпеки канабісу та потенційної терапевтичної ефективності, оскільки більшість системних оглядів щодо вживання канабісу повідомляють про шкідливі наслідки вживання канабісу та демонструють клінічні ознаки гострого вживання канабісу серед дітей та дорослих, які включають тривогу, респіраторний дистрес, сплутаність свідомості та інтоксикацію, психіатричні симптоми та шлунково-кишкові побічні ефекти, особливо серед дорослих. Інші огляди повідомляли про недостатні докази шкоди або про відсутність доказів шкоди, а також заохочували легалізацію канабісу, показуючи його потенційні медичні та терапевтичні ефекти при лікуванні різних медичних розладів, таких як злоякісні пухлини, неврологічні захворювання та інші [8-12].

З канабісу виділено понад 120 канабіноїдів, але двома значущими сполуками є канабідіол (CBD) і тетрагідроканабінол (Δ^9 -THC). Кана-

бідіол був вперше виділений з екстрактів канабісу в 1940 р. Адамсом та ін. [13], а про його структуру було повідомлено аж у 1963 році [14]. Точну хімічну структуру CBD було з'ясовано групою вчених на чолі з професором Рафаелем Мешуламом з Єврейського університету в Єрусалимі в Ізраїлі (Hebrew University of Jerusalem) [15]. У 1964 році та сама група вчених визначила точну структуру та стереохімію психоактивного фітоканабіноїду Δ^9 -THC та інших основних канабіноїдів [16, 17]. Цікавими є історичні факти про дослідження канабісу Рафаелем Мешуламом, який в Болгарії дитиною пережив Голокост, а пізніше емігрував до Ізраїлю, де працював в Інституті Вейцмана (Weizmann Institute). Йому вдалося отримати від поліції 5 кг вилученого канабісу, виділити кілька сполук і визначити одну з них як психоактивну, випробувавши її на мавпах [18]. Рафаель Мешулам охарактеризував цю сполуку, як тетрагідроканабінол Δ^9 -THC (THC), і побачив ефекти на здорових добровольцях. Він спостерігав різні психологічні реакції (сміх, панічні атаки, відкритість до дискусії) відповідно до особистості суб'єктів. Фундаментальне відкриття Р. Мешулама дало поштовх для дослідження нової рецепторної системи, ендоканабіноїдної системи. Через 24 роки після відкриття Δ^9 -THC, 1988 р. W.A. Devane і співавтори описали його клітинну мішень, відому сьогодні як канабіноїдний рецептор 1-го типу (CB1) [19], а 1990 р. L.A. Matsuda та співавтори представили результати про молекулярне клонування цього рецептора [20]. У 1993 р. був ідентифікований канабіноїдний рецептор 2-го типу - CB2 [21, 22].

У нервовій системі переважно зустрічається CB1-рецептор, що знаходиться в корі головного мозку, гіпокампі, базальних гангліях, мозочку, а також у периферичних сенсорних нервах та вегетативній нервовій системі. Також цей рецептор присутній у деяких внутрішніх органах, серці та кровоносних судинах. CB2-рецептори у великій кількості є в органах імунної системи та органах кровотворення. Є свідчення про існування нових канабіноїдних рецепторів [23]. Передбачається, що новий клас канабіноїдних рецепторів може експресуватися в ендотеліальних клітинах та ЦНС. Амінокислотна послі-

довність CB1 та CB2 рецепторів мають близько 44% подібності [24, 25]. Якщо порівнювати тільки трансмембранні ділянки рецепторів, амінокислотна подібність рецепторів становитиме приблизно 68%. Канабіноїди зв'язуються з рецепторами стереоселективно. Розроблено селективні синтетичні канабіноїди, які теоретично можуть виявитися корисними при лікуванні деяких захворювань, зокрема, ожиріння та інших метаболічних порушень [26].

Канабіноїди можуть виявляти такі властивості, як модуляція викиду нейромедіаторів (у тому числі гамма-аміномасляної кислоти, глутамату, серотоніну, дофаміну та ін.), протиепілептична дія, вазодилатація, активація NO-синтази, протизапальна та нейропротективна дія, вплив на регуляцію міграції стовбурових клітин. Винайдені знахідки відкрили нове поле для дослідження фармакологічної активності компонентів канабісу. До 1970-х років було проведено лише кілька фармакологічних досліджень CBD, які прийшли до висновку, що CBD не має активності, подібної до канабісу, на відміну від Δ^9 -THC [16]. Однак ця точка зору почала змінюватися з уявленням про те, що активність різних екстрактів канабісу дуже різна і що цю варіацію не можна пояснити різними рівнями Δ^9 -THC у зразках [27, 28]. Це відкриття призвело до гіпотези про те, що інші канабіноїди загалом і CBD зокрема можуть перешкоджати ефектам Δ^9 -THC. У той період бразильська дослідницька група під керівництвом професора Elisaldo Carlini зробила важливий внесок своїми ранніми дослідженнями впливу CBD, Δ^9 -THC та інших канабіноїдів. У цьому контексті почалося дослідження взаємодії між Δ^9 -THC і CBD. Проведені дослідження показали, що CBD має власні фармакологічні ефекти, які з тих пір почали досліджувати і привели до точки зору, що CBD насправді має широкий спектр дії [29]. Порівнювали зразки природного канабісу та синтетичного екстракту, що містить однакові концентрації Δ^9 -THC, CBN та CBD [30]. Автори виявили, що вплив зразків на досліджуваних тварин не був однакоим, що узгоджується з попередніми доказами того, що вплив рослини був не лише через вміст у ньому Δ^9 -THC

[28, 31]. Пізніші дослідження взаємодії між канабіноїдами показали, що CBD як блокував, так і потенціював ефекти $\Delta 9$ -THC у тестах на тваринах, залежно від співвідношення доз між двома канабіноїдами [32, 33]. Сьогодні є докази того, що фармакокінетичну взаємодію, яка призводить до блокади цитохромів P-450 CBD і пригнічує метаболізм $\Delta 9$ -THC, можна подолати за допомогою фармакодинамічної взаємодії, коли співвідношення CBD/ $\Delta 9$ -THC є високим або введення двох канабіноїдів відбувається одночасно або дуже близько в часі [34]. Вивчаючи взаємодію між CBD і $\Delta 9$ -THC у здорових добровольців, високі пероральні дози $\Delta 9$ -THC провокували тривогу та психотичні симптоми, які послаблювалися, коли CBD вводили разом з $\Delta 9$ -THC [35]. Ці результати підтвердили асоціацію двох канабіноїдів у препараті Sativex® (GW-Pharm, Великобританія), який використовується в усьому світі для лікування болю та спастичності при розсіяному склерозі. Крім того, дослідження сприяли розумінню відмінних ефектів марихуани в різних популяціях, що пояснюється різною концентрацією компонентів рослини. У той же час представлені результати свідчать про те, що CBD може мати анкісіолітичні (проти-тривожні) та антипсихотичні властивості, що дало початок ряду досліджень, які тривають і досі. Згідно з комплексними оглядами, гостре та хронічне введення CBD різними шляхами (перорально, інгаляційно, внутрішньовенно) здоровим добровольцям і пацієнтам з різними клінічними станами не спричинило значних побічних ефектів [36, 37]. Ці результати підтверджують попередні спостереження досліджень на тваринах, згідно з якими CBD є безпечною сполукою для використання людиною в широкому діапазоні доз. Потенційний анкісіолітичний ефект CBD вперше був вивчений на здорових добровольцях за допомогою тесту моделювання публічних виступів. Результати показали, що CBD послаблює тривогу, викликану тестом моделювання публічних виступів [38]. Наступні дослідження CBD у здорових суб'єктів продемонстрували значення дози для анкісіолітичного ефекту, і було встановлено зниження особистої тривожності з дозою

CBD 300 мг, при тому, що дози CBD 100 та 900 мг не призвели до бажаного ефекту у добровольця [39]. Таким чином, результати підкреслюють необхідність встановлення точних діапазонів терапевтичних доз CBD для кожного клінічного стану.

У трьох подвійних сліпих контрольованих клінічних випробуваннях досліджували ефективність і переносимість CBD у пацієнтів із шизофренією, і було встановлено значне зменшення психотичних симптомів [40]. Антипсихотичні ефекти CBD також досліджувалися у пацієнтів з першим епізодом шизофренії, які отримували лікування протягом 14 днів у перекресному плацебо-контрольованому дослідженні [41]. CBD значно зменшив психотичні симптоми через 2 тижні порівняно з вихідним рівнем, хоча відмінності від плацебо не досягли статистичної значущості.

Лікування частих психотичних симптомів у пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) вважається серйозною проблемою для клініцистів. Це викликає особливе занепокоєння, оскільки, по-перше, зменшення доз протипаркінсонічних препаратів або додавання звичайних антипсихотичних засобів погіршує рухову функцію; і, по-друге, атипові нейролептики можуть мати значні побічні ефекти (особливо неврологічні і гематологічні ускладнення) [42]. Таким чином, враховуючи доцільність можливої антипсихотичної дії CBD і відсутність ефективного та безпечного фармацевтичного лікування психозу при ХП, Zuardi AW. et al. (2009) було оцінено ефективність і безпеку цього канабіноїду у пацієнтів із ХП, які мали психотичні симптоми [43]. У відкритому клінічному дослідженні з шістьма амбулаторними пацієнтами з ХП авторами було виявлено значне зменшення як психотичних, так і моторних симптомів хвороби Паркінсона при додаванні CBD (150–600 мг/день) до звичайного лікування без погіршення когнітивних функцій. Ці попередні результати свідчать про те, що CBD може мати потенційний сприятливий вплив на перебіг хвороби.

Дослідження канабіноїдних рецепторів CB1 і CB2 у центральній нервовій системі та подальше виділення ендоканабіноїдів на початку

1990-х років відновили інтерес до дослідження канабіноїдних сполук [29]. Як наслідок, з тих пір спостерігається постійне збільшення кількості досліджень щодо CBD і відкриття нових терапевтичних можливостей препарату. Було припущено та експериментально доведено, що CBD має антиоксидантні та нейропротекторні властивості, оскільки він підвищує рівень нейротрофічного фактора, отриманого з мозку [44, 45]. Крім того, CBD має складний механізм дії, включаючи антиапоптозні та протизапальні властивості [огляд у: 46, 47, 48]. Канабідіол показаний для лікування рідкісних типів епілепсії, пов'язаних із синдромами Драве (дитяча епілептична енцефалопатія спадкового характеру, яка проявляється епілептиформними нападами та призводить до когнітивних порушень) та Леннокса-Гасто (рідкісна і тяжка форма епілепсії, симптоми якої починають проявлятися в ранньому дитинстві), з різними видами судом, затримкою інтелектуального розвитку, порушенням поведінки (гіперактивність, агресія, аутизм) [49] і, в поєднанні з Δ^9 -тетрагідроканабінолом, для терапії спастичності, пов'язаної з розсіяним склерозом [50]. Більше того, було припущено, що канабідіол має потенційну терапевтичну дію при тривожних розладах, депресії, хворобах Альцгеймера, хронічному болю, раку, запальних та автоімунних захворюваннях і діабетичних ускладненнях [47, 51, 52, 53].

Дослідження впливу CBD на хворобу Альцгеймера знаходяться на ранніх стадіях. Однак деякі попередні результати є багатообіцяючими. Дослідження 2021 року в Medical College of Georgia at Augusta University (США) показало, що двотижневий курс високих доз CBD допомагає відновити функцію двох білків, ключових для зменшення накопичення бета-амілоїдних бляшок (CBD підвищує рівні IL-33 і TREM2 (тригерний рецептор, який експресується на мієлоїдних клітинах 2) — у сім і десять разів відповідно), зменшує ознаки хвороби Альцгеймера і покращує когнітивні функції в експериментальній моделі раннього початку сімейної хвороби Альцгеймера. Автори роблять висновок, що TREM2 може не тільки впливати на функції мікроглії при патології амілоїду і тау-протеїну, але також брати участь

у запальних реакціях і метаболізмі, діючи окремо або з іншими молекулами, такими як аполіпопротеїн Е (АПОЕ) [54].

Крім того, дослідження Kim SH зі співавт. (2019) показує, що компоненти канабісу CBD можуть бути корисними для лікування та профілактики хвороби Альцгеймера, оскільки CBD може пригнічувати основні причинні фактори хвороби Альцгеймера. Крім того, було припущено, що використання CBD і THC разом може бути більш корисним, ніж використання CBD або THC окремо [55].

На сьогодні не існує схваленої фармакологічної терапії для лікування розладів, пов'язаних із вживанням канабісу [56]. Ґрунтуючись на результатах досліджень на тваринах, пацієнту з важкою залежністю від канабісу та епізодами синдрому відміни від канабісу було призначено лікування CBD, що дало позитивні результати [57]. Це відкриття було підкреслено в *Nature Medicine* (v. 20, n. 2, pg. 107) як випадок потенційного успіху. Так само відсутність ефективних препаратів для лікування залежності від крэк-кокаїну (очищений і перетворений в кристали) є чітким свідченням необхідності подальших досліджень у цій галузі. У спільному дослідженні на тваринах було виявлено, що CBD захищає від судом, спричинених кокаїном, можливо, через активацію шляху mTOR із супутнім зниженням вивільнення глутамату [58].

Окрім того, CBD використовується у великих кількостях для косметики, харчових добавок та олій для шкіри. Олія насіння конопель з високим вмістом омега-кислот 3, 6 і 9 допомагає відновити шкірний бар'єр і утворює ущільнення на шкірі, утримуючи вологу всередині. Проте переважна більшість цих ефектів була задокументована або *in vitro*, або під час клінічних випробувань, але деяких із сумнівними результатами.

Заключення

У 1999 році Рафаель Мешулам був обраний президентом Міжнародного товариства дослідження канабіноїдів (International Cannabinoid Research Society). З метою обговорення наявних доказів щодо CBD та його корисності і безпе-

ки для терапевтичного використання при нейропсихіатричних та інших розладах у всьому світі відбулися громадські слухання та звіти на різних форумах і в наукових публікаціях. Професор Рафаель Мешулам, відповідальний за виділення та синтез основних канабіноїдів (включаючи Δ^9 -THC у 1964 році та CBD у 1963 році) [59], а також за відкриття ендоканабіноїдної системи (рецептор CB1 у 1989 році та анандамід у 1992), разом з групою дослідників розпочав розробку синтетичних фторованих аналогів CBD [60, 61]. Зокрема, канабіноїд HV-211, синтезований під керівництвом Р. Мешулама, має глутаміноблокаторні властивості, характерні для препаратів конопель, але при цьому не має психотропної дії. Ці сполуки мають потужний потенціал для передачі знань у виробничий сектор, що могло б уможливити комерціалізацію продуктів на основі CBD і запропонувати можливість отримання переваг для пацієнтів, які страждають від багатьох захворювань.

Таким чином, наступила нова ера – від клінічних випробувань CBD та його аналогів до молекулярно-таргетної терапії. Законодавчі норми, що стосуються досліджень людини та медичного використання CBD, у багатьох країнах розвинулась за останні 3 роки. Правовий статус в Україні: CBD є на 100% легальною речовиною, оскільки, як речовина, він виключений з переліку наркотичних та психотропних речовин (Постанова КМУ від 06.05.2000 № 770, Постанова КМУ від 07 квітня 2021 року № 324).

Правовий статус в інших країнах. Кожна країна має свої власні закони, які постійно змінюються щодо використання та синтезу канабідіолу, кожна країна сама визначає рівень легальності продуктів, синтезованих з канабісу. У США законний статус застосування CBD олії у всіх 50 штатах, в Канаді медичне використання CBD дозволено за призначенням лікаря. Продукти, що містять CBD, доступні за рецептом і продаються в Бразилії, це продукти GW pharmaceutical (Sativex® і Epidiolox®). У Європі закони щодо марихуани та конопель відрізняються залежно від країни. Відповідно до законодавства ЄС, продукти CBD не можуть містити більш ніж 0,2 % тетрагідроканабіноїду. І це правило застосовується до всіх

країн Європейського Союзу. Наразі Sativex® та Epidiolox® є препаратами на основі канабісу, що містять CBD, які можна призначати пацієнтам. Epidiolox (cannabidiol) рекомендований як препарат допоміжної терапії в комбінації з clobazam для усунення нападів, пов'язаних з синдромом Леннокса-Гасто або синдромом Драве, у пацієнтів віком від 2 років. Sativex (nabiximols) рекомендований для терапії м'язової спастичності у пацієнтів із розсіяним склерозом. [Європейський центр моніторингу наркотиків і наркоманії (2017), Законодавство щодо канабісу в Європі: огляд, Офіс публікацій Європейського Союзу, Люксембург].

Висновок

Таким чином, експериментальне та клінічне використання CBD сполуки, яка не викликає типових суб'єктивних ефектів марихуани, індукованих тетрагідроканабінолом (Δ^9 -THC), чітко продемонструвало анксиолітичні, протиепілептичні та антипсихотичні властивості, серед інших ефектів [Zuardi AW., 2008]. Починаючи з 1970-х років, було опубліковано низку наукових статей, які демонструють потенційні терапевтичні ефекти CBD на різних моделях нервово-психічних розладів на тваринах, а також деякі клінічні випробування. З'явилися останні дослідження щодо нових ефектів CBD та його синтетичних аналогів, а також щодо розуміння механізмів дії цих сполук, а також кращого розуміння ендоканабіноїдної системи. Проте з'явилися нові питання щодо властивостей CBD та його синтетичних аналогів, які зараз досліджуються, наприклад, безпечність і точні діапазони доз для кожного розладу. Таким чином, більш контрольовані клінічні випробування з різними та більшими нейропсихіатричними популяціями мають дати важливі відповіді в найближчому майбутньому та підтримати перенесення результатів досліджень у клінічні умови.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Carlini EA. Research with marijuana in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010. DOI: 10.1590/S1516-44462010000500002.
2. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015
3. Mechoulam R, Zuardi AW, Kapczinski FP, Hallak JEC, Guimaraes FS, Crippa JAS, et al. Fluorinated CBD Compounds, Compositions and Uses Thereof. Pub. No.: WO/2014/ 108899. International Application No.: PCT/IL2014/050023. Patent (2014).
4. Pisanti S, Bifulco M. Medical Cannabis: A plurimillennial history of an evergreen. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8342-8351. Epub 2018 Nov. DOI: 10.1002/jcp.27725.
5. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol.* 2018 Dec. DOI: 10.1016/j.jep.2018.09.004.
6. Clarke RC, Merlin MD. Cannabis. Evolution and Ethnobotany. 2013, Berkeley, CA University of California Press [Crossref], [Google Scholar].
7. Quilodrán Jiménez H Cádiz Quillotano. Una Herencia Española en Desuso. *El Boletín Histórico.* Año III No 11 May 2020. Available at: [http://www.boletinhistoricoshgchile.com/Boletin/Boletin11/5%20Cañamo%20quillotano%20\(Hugo%20Quilodrán\).pdf](http://www.boletinhistoricoshgchile.com/Boletin/Boletin11/5%20Cañamo%20quillotano%20(Hugo%20Quilodrán).pdf) [Google Scholar]
8. Colizzi M, Ruggeri M, Bhattacharyya S. Unraveling the Intoxicating and Therapeutic Effects of Cannabis Ingredients on Psychosis and Cognition. *Front Psychol.* 2020 May. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00833.
9. Zhang MW, Ho RC. The Cannabis Dilemma: A Review of Its Associated Risks and Clinical Efficacy. *J Addict.* 2015; 2015:707596. Epub 2015 Oct. DOI: 10.1155/2015/707596.
10. Drugs OO. Crime. In *World Drug Report 2014*; United Nations Development Programm: New York, NY, USA, 2014. [Google Scholar]
11. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, Clemons M, Kanji S, Hutton B. Benefits, and harms of medical cannabis: a scoping review of systematic reviews. *Syst Rev.* 2019 Dec. DOI: 10.1186/s13643-019-1243-x. Memedovich KA, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. The adverse health effects and harms related to marijuana use: an overview review. *CMAJ Open.* 2018 Aug 16. DOI: 10.9778/cmajo.20180023.
12. Adams R, Hunt M, Clark JH. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. *J Am Chem Soc.* 1940. DOI: 10.1021/ja01858a058
13. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem.* 2015 Apr . DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.059.
14. Mechoulam R, Shvo Y. Hashish–I: structure of cannabidiol. *Tetrahedron.* 1963. DOI: 10.1016/0040-4020(63)85022-X
15. Mechoulam R, Shani A, Edery H, Grunfeld Y. Chemical basis of hashish activity. *Science.* 1970. DOI: 10.1126/science.169.3945.611
16. Pertwee RG. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br J Pharmacol.* 2006 Jan. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706406.
17. The Scientist March 18, 2020. Spain Fundación Canna (video of interview of Mechoulam) Available at: <http://mechoulamthescientist.com> [Google Scholar]
18. Devane WA, Dysarz FA 3rd, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination, and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol.* 1988 Nov.
19. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990 Aug. DOI: 10.1038/346561a0.

20. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001 Feb. DOI: 10.1192/bjp.178.2.107.
21. Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Bermudez-Silva FJ, Bilbao A, Cippitelli A, Navarro M. The endocannabinoid system: physiology and pharmacology. *Alcohol Alcohol*. 2005 Jan-Feb. DOI: 10.1093/alcalc/agh110.
22. Begg M, Pacher P, Bátkaí S, Osei-Hyiaman D, Offertáler L, Mo FM, Liu J, Kunos G. Evidence for novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther*. 2005 May. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2004.11.005.
23. Latek D, Kolinski M, Ghoshdastider U, Debinski A, Bombolewski R, Plazinska A, Jozwiak K, Filipek S. Modeling of ligand binding to G protein coupled receptors: cannabinoid CB1, CB2 and adrenergic β 2 AR. *J Mol Model*. 2011 Sep. DOI: 10.1007/s00894-011-0986-7.
24. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993 Sep. DOI: 10.1038/365061a0.
25. Kyrou I, Valsamakis G, Tsigos C. The endocannabinoid system as a target for the treatment of visceral obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov. DOI: 10.1196/annals.1367.024.
26. Carlini EA, Santos M, Claussen U, Bieniek D, Korte F. Structure activity relationship of four tetrahydrocannabinols and the pharmacological activity of five semi-purified extracts of *Cannabis sativa*. *Psychopharmacologia*. 1970. DOI: 10.1007/BF00402387
27. Karniol IG, Carlini EA. The content of (-) 9 -trans-tetrahydrocannabinol (9-thc) does not explain all biological activity of some Brazilian marihuana samples. *J Pharm Pharmacol*. 1972. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1972.tb08897.x
28. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015
29. Takahashi RN, Zuardi AW, Karniol IG. Composição química e importância dos diversos constituintes na atividade farmacológica de amostras de *Cannabis sativa* Brasileiras. *Rev Bras Pesqui Med Biol*. 1970.
30. Karniol IG, Carlini EA. Pharmacological interaction between cannabidiol and delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*. 1973 Oct 23. DOI: 10.1007/BF00428793.
31. Zuardi AW, Karniol IG. Effects on variable-interval performance in rats of delta 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, separately and in combination. *Braz J Med Biol Res*. 1983. PubMed Abstract
32. Zuardi AW, Teixeira NA, Karniol IC. Pharmacological interaction of the effects of delta 9-trans-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1984. PubMed Abstract
33. Zuardi AW, Hallak JEC, Crippa JA. Interaction between cannabidiol (CBD) and Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology*. 2012. DOI: 10.1007/s00213-011-2495-x
34. Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*. 1982. DOI: 10.1007/BF00432554
35. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Zuardi AW, Crippa JA. Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent. *Curr Drug Saf*. 2011. DOI: 10.2174/157488611798280924
36. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2017. DOI: 10.1089/can.2016.0034
37. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*. 1993. DOI: 10.1177/026988119300700112
38. Zuardi AW, Rodrigues NP, Silva AL, Bernardo SA, Hallak JEC, Guimarães FS, et al. Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Front Pharmacol*. 2017. DOI: 10.3389/fphar.2017.00259

39. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2012. DOI: 10.1038/tp.2012.15
40. Leweke FM, Kranaster L, Pahlisch F, Klosterkötter F, Hellmich M, Piomelli D. The efficacy of cannabidiol in the treatment of schizophrenia - a translational approach. *Schizophr Bull*. 2011.
41. Thanvi BR, Lo TC, Harsh DP. Psychosis in Parkinson's disease. *Postgrad Med J*. 2005. DOI: 10.1136/pgmj.2004.032029
42. Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, et al. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol*. 2009. DOI: 10.1177/0269881108096519
43. Valvassori SS, Elias G, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Kapczinski F, et al. Effects of cannabidiol on amphetamine-induced oxidative stress generation in an animal model of mania. *J Psychopharmacol*. 2011. DOI: 10.1177/0269881109106925
44. Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Luft T, Abelaira HM, Fries GR, et al. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr*. 2011. DOI: 10.1111/j.1601-5215.2011.00579.x
45. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB1 and CB2. *Pharmacol. Rev*. 2010. DOI: 10.1124/pr.110.003004.
46. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol. Ther*. 2017. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.
47. Pacher P, Kogan NM, Mechoulam R. Beyond THC and endocannabinoids. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2020. DOI: 10.1146/annurevpharmtox-010818-021441.
48. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ. The cannabinoids international expert's panel; collaborators. *Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment*. *Epileptic. Disord*. 2020. DOI: 10.1684/epd.2020.1141.
49. Comi G, Solari A, Leocani L, Centonze D, Otero-Romero S. Italian consensus group on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol*. 2020. DOI: 10.1111/ene.14110.
50. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2019. DOI: 10.1111/bcp.14038.
51. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S. From Cannabis sativa to cannabidiol: promising therapeutic candidate for the treatment of neurodegenerative diseases. *Front. Pharmacol*. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.00124.
52. Pauli CS, Conroy M, Vanden Heuvel BD, Park SH. Cannabidiol drugs clinical trial outcomes and adverse effects. *Front. Pharmacol*. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2020.0006.
53. Khodadadi H, Salles ÉL, Jarrahi A, Costigliola V, Khan MB, Yu JC, Morgan JC, Hess DC, Vaibhav K, Dhandapani KM, Baban B. Cannabidiol Ameliorates Cognitive Function via Regulation of IL-33 and TREM2 Upregulation in a Murine Model of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021. DOI: 10.3233/JAD-210026.
54. Kim SH, Yang JW, Kim KH, Kim JU, Yook TH. A Review on Studies of Marijuana for Alzheimer's Disease - Focusing on CBD, THC. *J Pharmacopuncture*. 2019 Dec. DOI: 10.3831/KPI.2019.22.030.
55. Crippa JA, Derenusson GN, Chagas MH, Atakan Z, Martín-Santos R, Zuardi AW. Pharmacological interventions in the treatment of the acute effects of cannabis: a systematic review of literature. *Harm Reduct J*. 2012. DOI: 10.1186/1477-7517-9-7.
56. Crippa JA, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH, Bergamaschi M, Chagas MH. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther*. 2013. DOI: 10.1111/jcpt.12018

57. Gobira PH, Vilela LR, Gonçalves BD, Santos RP, de Oliveira AC, Vieira LB. Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, inhibits cocaine-induced seizures in mice: Possible role of the mTOR pathway and reduction in glutamate release. *Neurotoxicology*. 2015. DOI: 10.1016/j.neuro.2015.08.007
58. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of dl- Δ^1 -tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish *J Am Chem Soc*. 1965 Jul. DOI: 10.1021/ja01092a065.
59. Breuer A, Haj CG, Fogaça MV, Gomes FV, Silva NR, Pedrazzi JF, Del Bel EA, Hallak JC, Crippa JA, Zuardi AW, Mechoulam R, Guimarães FS. Fluorinated Cannabidiol Derivatives: Enhancement of Activity in Mice Models Predictive of Anxiolytic, Antidepressant and Antipsychotic Effects. *PLoS One*. 2016 Jul. DOI: 10.1371/journal.pone.0158779.
60. Silva NR, Gomes FV, Fonseca MD, Mechoulam R, Breuer A, Cunha TM, Guimarães FS. Antinociceptive effects of HUF-101, a fluorinated cannabidiol derivative. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Oct. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.012.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIDIOL: THE MOST IMPORTANT ACHIEVEMENTS ON THE WAY TO A NEW ERA

Shevchuk M.M., Volos L.I.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Liliya.volos@gmail.com

Background. Cannabidiol (CBD), found in *Cannabis sativa* (hemp), is a non-psychoactive phytochemical substance that has gained considerable popularity over the past decade. Cannabidiol is the main phytocannabinoid, its share in the plant extract can reach 40%. Cannabidiol does not have any of the psychoactive properties that tetrahydrocannabinol (THC) and has a significant advantage for clinical use. Studies of cannabidiol involve studies of cognitive, anxiety and movement disorders, and chronic pain, but there is a lack of high-quality evidence that cannabidiol is effective for these conditions, such as safety and precise dose ranges for each disorder.

Aim: to analyze the main achievements in the development of experimental and clinical use of cannabidiol.

Materials and methods. We conducted a search for scientific studies related to the therapeutic use of cannabidiol. The included studies were selected based on a search of the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar for documents related to the history of research and use of cannabidiol (cannabis, cannabidiol, tetrahydrocannabinol, endocannabinoid system, cannabinoid receptors were used as keywords). The search was carried out by two independent authors and 158 sources were selected for analysis, of which 61 were used that met the search criteria.

Results. Based on the analysis of experimental and clinical studies, it was established that cannabidiol has various properties, including antiapoptotic, antioxidant, anti-inflammatory, antipsychotic and neuroprotective. In addition, basic and clinical studies of the effects of cannabidiol have been conducted in the context of many other health conditions, including its potential use in epilepsy, depression, neurodegenerative diseases, schizophrenia, and social phobia.

Conclusion. Therefore, cannabidiol is a non-psychoactive phytochemical compound that can help patients with a different clinical condition. Despite the achievements, further studies are needed to determine the administration regimen and dose, likely side effects with long-term use, particularly in clinical settings.

Key words: *Cannabis sativa*, cannabinoids, 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol, properties, endocannabinoid system.

ТАЄМНИЦІ РОДИНИ БОГОМОЛЬЦІВ



Богомолец Ольга Вадимівна

Професор Харківського національного медичного університету, професор Академії Сілезії (Польща),
Заслужений лікар України,
Народний депутат України VIII скликання

24 травня 2023 р. виповнилося 142 роки з дня народження мого прадіда, президента Академії Наук України (1930–1946) Олександра Олександровича Богомольця (1881–1946). Доля і історія нашого роду його берегли. В часи репресій, коли безліч науковців потрапили в кращому випадку за ґрати, академік Богомолец зумів не просто врятуватись, але й врятувати багатьох талановитих і обдарованих людей.

Головною причиною було походження Олександра Олександровича. Попри те, що його батьки народились у шляхетних сім'ях, вони відкрито виступали проти царського режиму, за що і були покарані. Його мати, Софія Миколаївна, була одним з керівників «Південно-російського робітничого союзу». А ще надто важливими і потрібними радянському режиму були праці прадіда.

Втім, він пережив найстрашніші часи – встояв під вогнем доносів, і зберіг при цьому, попри державну боротьбу з «буржуазним націоналізмом», незамутнену українську душу.

В чергову річницю з дня народження академіка Олександра Богомольця хочу поділитися деякими невідомими фактами з його життя та історії нашої родини. Я збирала її по краплинках, тому що знати історію сім'ї в часи радянської влади було небезпечно, от і нищилися всі важливі історичні документи.

Український шляхтич

У радянські роки, вшановуючи пам'ять Олександра Олександровича, офіційна преса зі зрозумілих причин не афішувала його походження. А був він, в першу чергу, дворянин. Наша сім'я – давній польсько-литовсько-український шляхетський рід гербу «Помян». Його коріння сягає часів Великого князівства Литовського. За документами наш рід вдалося прослідкувати до середини XV століття. А на територію України мої прашури переселилися у другій половині XVII століття.

І вже поготів за комуністичних часів родина змушена була приховувати інформацію про багатьох інших наших родичів. Наприклад, двоюрідних братів прадіда.

Одним з них був генерал-хорунжий Української Держави Вадим Богомолець (1878–1936), автор єдиного закону України про флот.



Вадим Михайлович Богомолець (1873–1936), двоюрідний брат О.О. Богомольця, генерал-хорунжий Української Держави. Одружений на Софії Георгіївні Тихоцькій (1878–1947), онуці адмірала російського флоту Петра Рікорда. Фото 1911 р.

Інший двоюрідний брат – генерал-лейтенант Миколай Богомолець (1871–1951) – білогвардієць, товариш по зброї відомого борця проти більшовиків, отамана Семенова.

Дружина академіка, моя прабабуся, Ольга Тихоцька (1891–1956) була спадкоємицею шляхетського роду Тихоцьких гербу «Наленч» та правнучкою адмірала імперського флоту Петра Рікорда (1776–1855).



Миколай Федорович Богомолець (1871-1951), генерал-лейтенант артилерії. Воював проти більшовиків на Далекому Сході під командуванням отамана Семенова



*О.О. Богомолець з сином Олегом, двоюрідним братом Вадимом і його дочкою Ніною. 1913–1914 рр.
Жінка перша справа – Софія Георгіївна Тихоцька (Богомолець), дружина Вадима Михайловича
Богомольця. Друга праворуч – її сестра, Ольга Георгіївна Тихоцька (Богомолець),
дружина Олександра Богомольця*

Вільна людина, народжена за ґратами

Майбутній президент української Академії Наук, який вважав свободу однією з базових цінностей, народився за тюремними ґратами.

Мати майбутнього академіка, Софія Миколаївна Богомолець (1856–1892) зі шляхетського дому Присецьких гербу «Новина», потрапила до Лук'янівської в'язниці вже вагітною. Софія Богомолець була однією з лідерів української революційної організації «Південно-російський робітничий союз», яка славилася своїм «українофільством».

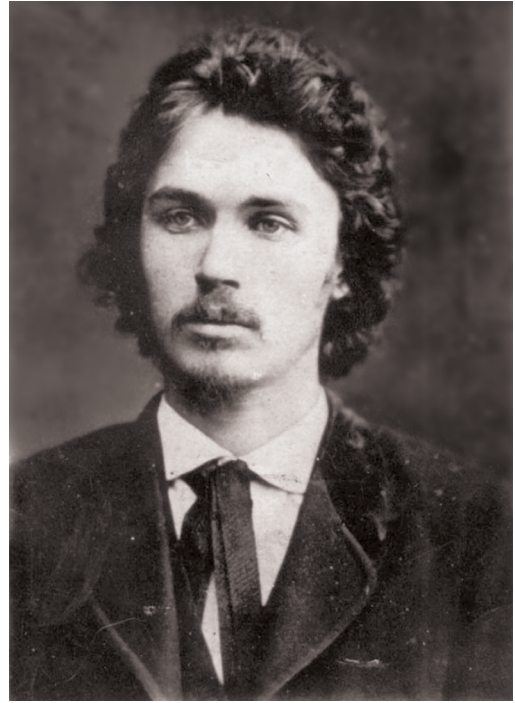
Політиком був і брат Софії – дядько Олександра Богомольця – Іван Миколайович Присецький



*Лук'янівська в'язниця –
місце народження О. О. Богомольця.
Фото близько 1906 р.*



*Софія Миколаївна Присяцька (Богомолець)
(1856–1892), мати Сашка. Одна з лідерів
«Південно-російського робітничого союзу».
Отримала смертний вирок, який був заміненний
на десять років каторги в Сибіру*



*Олександр Михайлович Богомолець (1850–1935),
батько Сашка. Революціонер-народник.
Земський лікар, засновник медичної династії
Богомольтців. Відбув півторарічне тюремне
ув'язнення і трирічне заслання під наглядом*

(1858–1911). Він обирався до складу Державної думи I скликання від партії Конституційних демократів («кадетів»). Він же розробляв проект української лівої федералістської партії «Вільна спілка» разом з Володимиром Мальованим та Михайлом Драгомановим.

Перша і остання зустріч

Це, мабуть, найсумніша історія про мого прадіда. Від неї в мене досі щемить серце. Бо свою матір малий Сашко Богомолець (саме «Сашком» його звала мати) побачив у дев'ять років.

Аби зустрітися з мамою, з якою його розлучили ще немовлям, він разом з батьком поїхав аж до Сибіру, до Карійської каторги. Там Софія Богомолець відбувала покарання у справі «Південно-російського робітничого союзу».

На той момент вона була вже безнадійно хвора на відкриту форму туберкульозу. Дочекавшись сина і чоловіка, невдовзі Софія Богомолець померла.



*О. М. Богомолець у вишиванці із сином
Олександром перед поїздкою на Карійську
каторгу до матері. Київ, 1890–1891 рр.*



Софія Богомолець. Січень 1881 р.
(5-й місяць вагітності)



Сашко Богомолець у 6 років. 1887 р.

Останнім бажанням Софії було, щоб її тіло поховали в Україні. Олександр Михайлович Богомолець (1850–1935) відправив прохання про це до Петербургу. Відповіді чекати довелося декілька місяців. Їх батько й син Богомольті провели в нетопленій хаті, де також перебувала труна з тілом померлої. Саме в той час Сашко заразився на туберкульоз, який врешті-решт передчасно обірве його життя.

Втім, очікування виявилось марним: зі столиці дозволу так і не дали. Занадто небезпечною була навіть пам'ять про Софію та її бунтарський дух. В «старій добрій» Російській імперії люди не мала права розпоряджатись собою навіть після смерті. Тож моя пра-прабабуся похована у Сибіру, на Карійській каторзі. Але точне місцезнаходження її могили невідоме.

«Небезпечний напрямок думок»

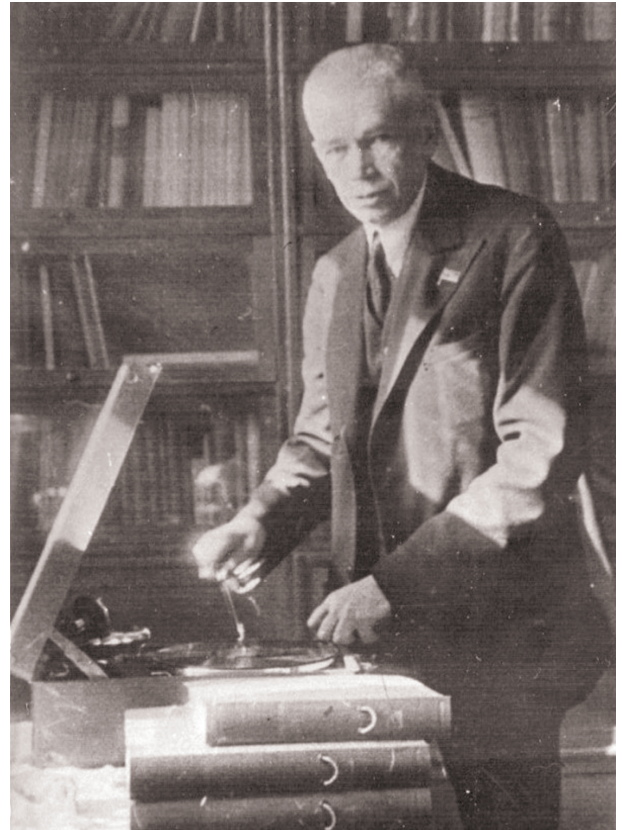
Коли матір загинула на каторзі, а батько перебував під поліційним наглядом, відбувши півторарічне тюремне ув'язнення і трирічне заслання – не дивно, що Сашко не любив царський режим і зростав вільнодумцем. Успіхи в навчанні не гарантували моєму прадіду захист від неприємностей. Гімназист Богомолець був виключений з Кишинівської чоловічої гімназії з офіційним формулюванням «за небезпечний напрямок думок».

З великим трудом родичам вдалося влаштувати хлопця до 1-ї Київської чоловічої гімназії, яку він закінчив з відзнакою. Це попри те, що мав дуже слабе здоров'я і часто хворів – давався взнаки туберкульоз.

Вже будучи студентом, Богомолець-молодший декілька разів опинявся на межі виключення спочатку з Київського, а потім з Одеського університету, через участь у акціях на захист прав студентів.



Олександр Олександрович Богомолець – завідувач кафедру патофізіології медичного факультету 2-го Московського державного університету. 9 грудня 1925 р.



О. О. Богомолець вдома у робочому кабінеті. 1936 р.

Ким міг би стати Олександр Богомолець

Криміналіст

Олександр Олександрович спочатку взагалі не планував пов'язувати себе з медициною. Він мав намір стати адвокатом-криміналістом. Тому вступив до юридичного факультету Київського університету Св. Володимира. Згодом розчарувався в юриспруденції й перейшов на медичний факультет.

У 1901 році за порадою свого викладача, тодішнього завідувача кафедри загальної патології професора Володимира Підвисоцького (1857–1913), перевівся разом з ним до Одеського Новоросійського університету.

Скрипаль

Відомо, що Олександр Богомолець-молодший мав абсолютний слух та музичну пам'ять і чудово грав на скрипці – попри хворобу Рейно, що проявляється у судинних спазмах пальців рук. Любов до музики прадід зберіг на все життя. Навіть під час написання наукових статей в його кабінеті звучали грамофонні записи Бетховена, Шопена, Чайковського...

Наймолодший доктор медицини

Свою першу наукову роботу – «До питання про будову і мікрофізіологію бруннерових залоз» – Олександр Богомолець опублікував у 1902 році, маючи лише 21 рік. Під кінець навчання в Одеському університеті він написав вже п'ять наукових робіт. В 1907 році Богомолець закінчив університет з відзнакою і в тому ж році став асистентом на кафедрі загальної патології Ново-



Олександр Михайлович Богомолець з сином Олександром, онуком Олегом та невісткою Ольгою Георгіївною Богомолець. Середина-друга половина 1920-х рр.

російського університету, а в травні 1909-го захистив докторську дисертацію «До питання про мікроскопічну будову і фізіологічне значення надниркових залоз у здоровому і хворому організмі». Опонентом мого прадіда при захисті був знаменитий фізіолог, академік Іван Петрович Павлов (1849–1936), який високо оцінив роботу молодого вченого. На момент захисту дисертації Олександр Богомолець було 28 років – він став наймолодшим в імперії доктором медицини!

Перездачі в Богомольця

Сучасники відзначали ерудицію, гострий розум Олександра Богомольця як викладача, його здатність простими словами доступно пояснити складний матеріал. Однак, це не заважало прадіду бути вимогливим екзаменатором. Зберігся екзаменаційний журнал Богомольця від травня 1919 року. З 998 студентів, зазначених у ньому, третина потворно здавали загальну патологію двічі, а 80 студентів – тричі й більше разів.

Фундатор медичної науки

Завдяки Олександр Богомолець, без перебільшення, виникла вітчизняна медична наука – принаймні, така, якою ми її знаємо. Саме він заснував у 1918 році перший медичний науково-дослідний заклад в колишній Російській імперії – Державний інститут мікробіології та епідеміології Південно-Східної Росії («Мікроб»). Для цього були перевезені обладнання, реактиви і препарати з так званого «Чумного форту» в Петербурзі. Ніхто за це не відважився взятися – справа була винятково небезпечною. Ніхто – окрім Олександра Богомольця.



*О. О. Богомолець (у першому ряду другий праворуч) з колегами.
Знімок, можливо, зроблений вже в Києві – після 1930 р.*



З'їзд патологів. 1923 р. О. О. Богомолець – у першому ряду сьомий зліва

Усього прадід започаткував п'ять медичних науково-дослідницьких закладів. Це Інститут експериментальної біології і патології та Інститут клінічної фізіології (пізніше об'єднані в Інститут фізіології ім. Богомольця, м. Київ), а також Київський диспансер боротьби з передчасною старістю, на базі якого пізніше був утворений нинішній Інститут геронтології.

Президент мимоволі

В липні 1930 року Олександр Богомолець був обраний президентом української Академії Наук. І тут не обійшлося без іронії долі: Академія була заснована гетьманом Павлом Скоропадським (1873–1945) – тим самим, який присвоїв звання генерал-хорунжого його двоюрідному брату, Вадиму Богомольцю. Сам прадід переживав про своє призначення. В листі до батька він писав, що воліє більше займатися наукою, аніж бюрократією. Однак саме завдяки Олександру Богомольцю АН УРСР була zreформована і набула такої структури, котру в загальних рисах і досі зберігає її спадкоємиця – Національна Академія Наук України.

Врятувався сам – врятує і іншого

Олександр Олександрович Богомолець, хоча й був визнаний за життя владою, отримував від неї нагороди і звання, жодного дня не був членом комуністичної партії. Випадок тим більше унікальний, що його дворянське походження, за логікою сталінщини, вже мало б стати для нього вироком. Та прадід не лише врятувався від репресій сам, а й рятував своїх друзів та колег. Порятунком від лап НКВС йому були зобов'язані український демограф Михайло Птуха (1884–1961), фундатор української економічної географії Костянтин Воблій (1876–1947), математик Микола Крилов (1879–1955), фізик-ядерник Олександр Лейпунський (1903–1972).



О. О. Богомолець. Не раніше 1944 р.



Академіки Микола Бурденко і Володимир Комаров, письменник Олексій Толстой і академік Олександр Богомолець. 1944 р.

Олександр Богомолець також зміг, хоча й не надовго, відстрочити арешт видатного українського історика і сходознавця Агатангела Кримського (1871–1942). Вже після другої світової війни академік зумів домогтися звільнення з тюрми літературознавця, діяча одеської «Просвіти» та дисидента Володимира Лазурського (1869–1947).

Патріот України в українофобській державі

Першим і єдиним подарунком, який Сашко отримав від матері на Карі був маленький «Кобзар». На палітурці книжки, зробленій з тюремної мішкловини, Софія вишила декілька квіток. Цю книгу вона подарувала синові незадовго до своєї смерті. Дивом книга вціліла після захоплення Києва німцями та масштабних диверсій НКВС, які зруйнували майже весь центр столиці.

Хоча академіка Богомольця офіційна пропаганда називала радянським діячем, він зберіг на все життя любов до України. В першу чергу він був українцем. Недарма частина керівництва ОУН, згідно з дослідженнями історика Володимира Сергійчука, розглядала Олександра Богомольця як можливого голову відновленої самостійної Української держави. Ймовірно саме з цим пов'язаний мало висвітлений в історії випадок замаху на життя прадіда. Він мав місце вже після звільнення Києва від німецьких окупантів. Щоправда, подробиці інциденту досі невідомі. Навесні 1945 року ОУНівці з санкції Романа Шухевича проводили переговори про перемир'я з представниками уряду УРСР. В якості одного з гарантів націоналісти хотіли бачити академіка Олександра Богомольця – *«оскільки він є славою української нації, і до нього мають довіру і радянська влада, і підпілля ОУН»*. Переговори тоді закінчилися нічим.

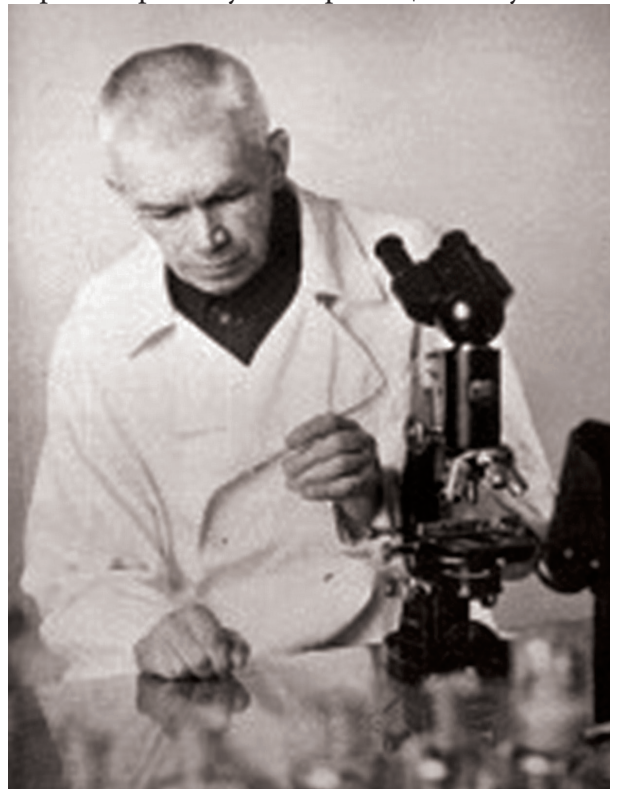
Невпинний читач

Ще однією любов'ю академіка Богомольця було читання. Його особиста бібліотека була надзвичайно широкою – від фахової літератури до «Кобзаря» і «Трьох мушкетерів». Цю книгу Олександра Дюма він любив перечитувати навіть будучи вже невиліковно хворим.

Хоча Олександр Олександрович Богомолець працював переважно в російськомовному середовищі, він не підтримував тих, хто з погордою ставився до української мови і культури, дистанціювався від них.

«Еліксир життя»

Серед досягнень Олександра Богомольця особливе місце посідає винайдення антиретиккулярної цитотоксичної сироватки (АЦС). Завдяки їй вдалося пришвидшувати загоєння ран і одужання бійців Червоної Армії. Однак, попри бажання самого академіка Богомольця, його винахід набув слави ледь не «еліксиру життя». Через це його пошта була завалена листами з проханням прислати цю сироватку не лише з різних регіонів СРСР, але також з Європи, Азії, обох Америк і Австралії. Академік не встигав навіть їх читати.



О. О. Богомолець. Не раніше 1940 р.

Репресії після смерті

На цю ж сироватку мав подібні види і Сталін. Диктатор під кінець своїх днів був одержимий страхом смерті. Тому він сподівався, що винахід українського академіка продовжить йому життя. Але коли Олександр Богомолець завчасно помер від пневмотораксу і наслідків туберкульозу, його репресували посмертно. Точніше – його наукову спадщину. В 1950-му ідеї академіка про роль сполучної тканини у формуванні імунної системи людини назвали такими, що не відповідають «лінії партії» і «антинауковими». При цьому не було наведено жодних наукових аргументів.

Цькування очолив радянський фізіолог, генерал-майор медичної служби Костянтин Биков. Він виявився звичайним кон'юнктурником – коли культ особистості Сталіна було розвінчано, Биков приїздив вибачатися до дідуся, сина академіка, Олега Олександровича Богомольця (1911–1991).

Маршал медицини

Прадід прожив славетне життя, і все його присвятив служінню людям і збереженню їх здоров'я. Під час похорону Олександра Олександровича Богомольця, який ніколи не служив в армії, труну з його тілом везли на гарматному лафеті. Це найвища військова почесність, якої не був удостоєний жоден цивільний діяч. Так українському



*О. О. Богомолець з онукою Катєю.
Вересень 1945 р.*



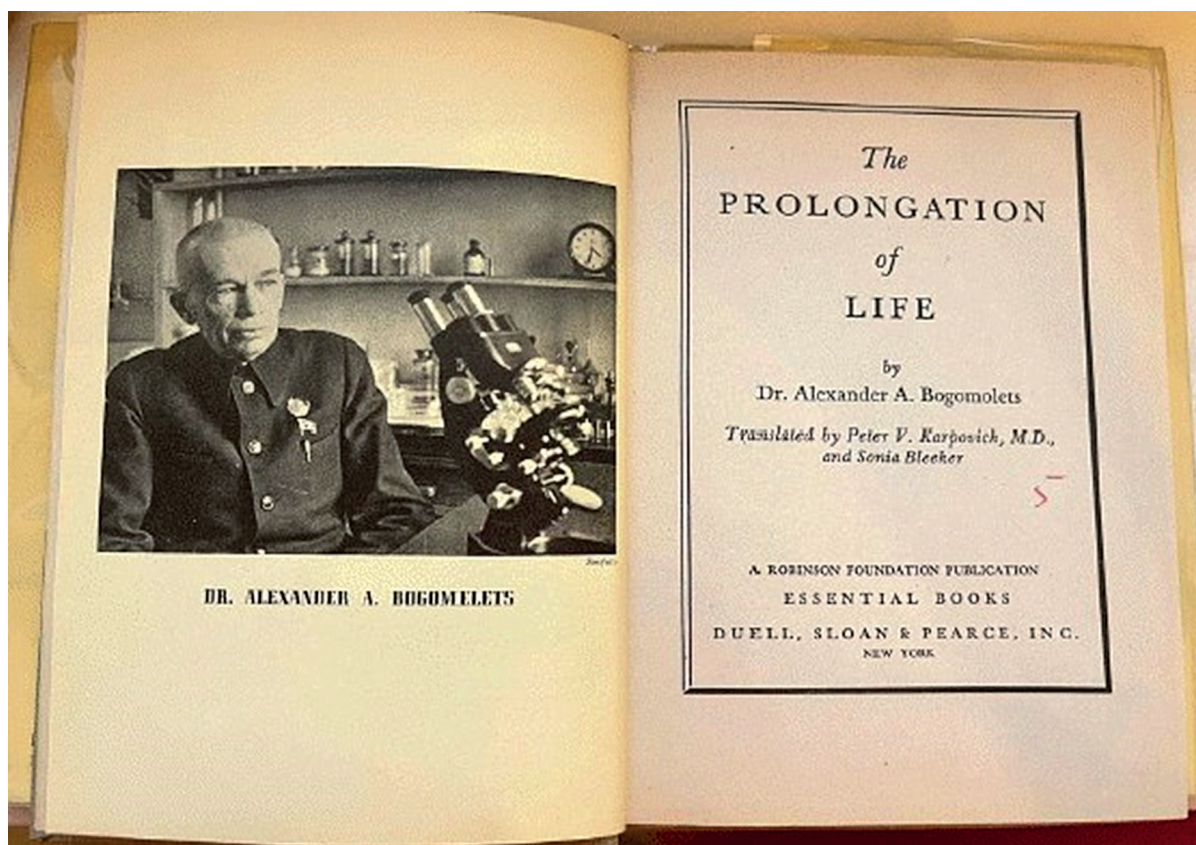
Поховання академіка Богомольця. Липень 1946 р.

науковцю віддячили за його відкриття – унікальний спосіб консервації донорської крові, за яку він отримав велику золоту медаль на науковій виставці в Парижі в 1937 році і сироватку АЦС – які врятували і зберегли життя сотень тисяч солдат у військових госпіталях.

Пам'ять

Ім'я академіка Богомольця носять Національний Медичний університет України (де з 1974 року проводяться щорічні наукові Читання імені академіка О.О. Богомольця), Інститут фізіології НАНУ, премія НАН України в галузі фізіології та патофізіології. А ще вулиці – щонайменше в 28 містах. А ще – дендропарк в центрі Києва, який вчений колись висаджував разом зі своїми учнями.

А віднедавна на честь прадіда названа новостворена цифрова лабораторія патоморфології BML – Bogomolets Medical Laboratories. Вона продовжує його справу – проводить дослідження тканин, пухлини, ставить точні діагнози, а також зв'язується з фахівцями по всьому світу, аби отримати в складних випадках їхню «другу думку». Можна сказати, під ім'ям мого видатного родича об'єдналися видатні патологи, які точно й оперативно діагностують злоякісні утворення. Знову ім'я академіка Богомольця гарантує професіоналізм, відданість і якість та продовжує рятувати життя.



Книга О. О. Богомольця «Подовження життя» в англійському перекладі.
Видавництво Duell, Sloan & Pearce. Нью-Йорк.