

ISSN 2664-472X

e ISSN 2664-4738

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022, Vol. 18, № 1

Medical Science of Ukraine. 2022, Vol. 18, № 1



ISSN 2664-472X



9 772664 472004



18

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Medical science of Ukraine
2022, Vol. 18, No. 1

Certificate of state registration:
KB № 21521-11421 IIP dated 18.08.2015

Periodicity:
published four times a year

Scientific and practical journal in the field: Medicine.
Distributed in Ukraine and abroad

Founder:
Bogomolets National Medical University

Editor in Chief: Zemskov S. V.

Deputy Editor-in-Chief:
Kanyura O. A., Babel N. (Germany)

Members of the editorial board:
Gruzeva O. V. (Sweden), Grando S. O. (USA), Babel N. (Germany), Kulchytsky V. A. (Belarus), Srivastava H. M. (Canada), Shamsi Sh. (India), Kafipour R. (Iran), Omelchuk S. T., Zakharash U. M., Ziablitshev S. V., Nizhenkivska I. V., Khaytovych M. V., Iaremenko O. B., Natrus L.V., Dyndar O. A., Guryanov V.G., Chaly K. O., Dzhus M.B., Panova T. I., Zhegulovych Z. E., Zhaboedov D. G., Ventskiy B. M., Mykhailachenko B. V., Ushko Ia. A., Nishkumay O. I., Netyazhenko N. V., Kulbashna Y. A., Vygovska O. V. (Ukraine)

The journal «Medical Science of Ukraine» is included in the list of scientific professional editions of Ukraine (category «B»), which are recommended for publication of dissertation materials for obtaining scientific degrees of the doctor of sciences (Sc.D.) and candidate of sciences (Ph.D.).

Branch of science – medical sciences in the following specialties:

221 – Dentistry
222 – Medicine
224 – Technologies of medical diagnostics and treatment
225 – Medical psychology
226 – Pharmacy, industrial pharmacy
227 – Physical therapy, occupational therapy
228 – Pediatrics
229 – Public Health

Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 26th of November, 2020, No. 1471 (Appendix 3, paragraph 44)
Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine on 13th of March, 2017, No. 374
The decision of the State Accreditation Commission of Ukraine on 18th of November, 2009, № n 1-05/5

Address of the editor:
Shevchenko's boulevard, 13, Kyiv, 01601

For correspondence:
01601, Kyiv, Shevchenko's boulevard, 13
Tel/fax (044) 234-69-75; (095) 244-27-26

Web-site: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu34@gmail.com

For the reliability of the information in the publications, the authors of the article bear responsibility. Author's materials do not always reflect the point of view of the editorial staff.
In case of reprinting the reference is required.

Signed for print on March 28, 2022
Conditional printed sheets 9,9. Format 60x84 1/8.
Circulation 500 copies.
Published by Publishing House Helvetica
Ukraine, Odesa, street Inglezi, 6/1
Phone: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Certificate of the subject of publishing
DK № 6424 dated October 4, 2018.

ISSN 2664-472X
e ISSN 2664-4738
<https://doi.org/10.32345>
Медицина наука України
2022, Т. 18, № 1

Свідоцтво про державну реєстрацію
KB № 21521-11421 IIP від 18.08.2015

Періодичність видання:
1 раз на квартал
Галузь науки: медична
Категорія: Б
Статус видання: розповсюджується в Україні та за кордоном

Засновник
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Головний редактор: Земсков С. В.

Заступники редактора:
Канюра О. А., Babel N. (Німеччина)

Члени редколегії:
Gruzeva O. V. (Швеція), Grando S. O. (США), Babel N. (Німеччина), Кульчицький В. А. (Білорусь), Srivastava H. M. (Канада), Shamsi Sh. (Індія), Kafipour R. (Іран), Омельчук С. Т., Захараш Ю. М., Зяблицев С. В., Ніженківська І. В., Хайтович М. В., Яременко О. Б., Натрус Л. В., Диндар О. А., Гур'янов В. Г., Чалий К. О., Джус М. Б., Панова Т. І., Жегулович З. Є., Жабосдов Д. Г., Венцківський Б. М., Михайліченко Б. В., Ушко Я. А., Нішкумай О. І., Нетяженко Н. В., Кульбашна Я. А., Виговська О. В. (Україна)

Журнал «Медицина наука України» включено в категорію «Б» – перелік наукових фахових видань України, рекомендованих для публікації дисертаційних матеріалів на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та доктора філософії у галузі «Медицина», спеціальності:

221 – стоматологія
222 – медицина
224 – технології медичної діагностики та лікування
225 – медична психологія
226 – фармація, промислова фармація
227 – фізична терапія, ерготерапія;
228 – педіатрія;
229 – громадське здоров'я

Наказ Міністерства освіти та науки України від 26.11.2020, № 1471 (Додаток 3, пункт 44)
Наказ Міністерства освіти та науки України від 13.03.2017, № 374
Постанова Президії Вищої Атестаційної Комісії України від 18.11.2009, № n 1-05/5

Адреса редакції:
01601, м. Київ, бульв. Шевченка, 13

Для кореспонденції:
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел./факс (044) 234-69-75; моб. (095) 244-27-26 (секретар)

Сайт видання: msu-journal.com

E-mail: msu@nmu.ua; msu.nmu 34@gmail.com

За достовірність інформації в публікаціях відповідальність несуть автори статті. Авторські матеріали не завжди віддзеркалюють точку зору редакції.
При передруку посилання обов'язкове.

Підписано до друку 28.03.2022
Ум. друк. арк. 9,9. Формат 60x84 1/8.
Тираж 500 прим. Зам. 28-03.
Надруковано у ТОВ «Видавничий дім «Гельветика»
Україна, м. Одеса, вул. Інглезі, 6/1
Телефони: +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08
E-mail: mailbox@helvetica.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 6424 від 04.10.2018 р.

Medical Science of Ukraine

Медична наука України

2022. Т. 18, № 1

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

<https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2022>

Періодичність видання – 1 раз на квартал

ЗМІСТ

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Склярова О.Є., Покровська Н.К., Грушка О.І.,
Скляров Є.Я. Рівень лейкотрієну В4 у пацієнтів
з артеріальною гіпертензією у поєднанні
з коронавірусною хворобою

Самчук О.О., Капустинська О.С., Скляров Є.Я.
Роль ожиріння у розвитку запалення
та прогресуванні серцевої недостатності
при коронавірусній хворобі

Волошин О. М., Марушко Ю.В. Комплексна оцінка
статусу вітаміну D у дітей дошкільного віку
з рекурентними респіраторними інфекціями

Покровська Т. В., Литвин Г.О. Перебіг
генералізованих форм менінгококової інфекції
у дітей Львівщини протягом 2011-2019 рр.

Легенчук О. В., Немирович Ю. П. Фагоцитарна
активність нейтрофільних гранулоцитів ротової
рідини у дітей з гострими формами лейкемії

ФАРМАЦІЯ

Хайтович М.В., Сова В.А., Кирильчук К.Ю.,
Ситник І.М., Половинка В.О., Темірова О.А.,
Турчак Д.В. Проблемна поліфармація
при амбулаторній терапії дітей: потенційні ризики
взаємодії лікарських засобів

ОГЛЯДИ

Хайтович М.В., Місюра О.М. Епідеміологія,
патофізіологія та лікування посттравматичного
стресового розладу. Огляд

CONTENT

CLINICAL MEDICINE

3 Sklyarova H.E., Pokrovska N.K., Hrushka O.I.,
Sklyarov E.Ya. The level of leukotriene B4 in patients
with arterial hypertension and coronavirus disease

8 Samchuk O.O., Kapustynska O.S., Sklyarov E.Ya.
The role of obesity in the development
of inflammation and progression of heart failure
in coronavirus disease

14 Voloshyn O.M., Marushko Yu.V. Comprehensive
assessment of vitamin D status in preschool children
suffering from recurrent respiratory infections

23 Pokrovska T.V., Lytvyn H.O. The course of generalized
forms of meningococcal infection in children of the
Lviv region during 2011-2019

30 Legenchuk O.V., Nemyrovych Y.P. Phagocytic activity
of neutrophilic granulocytes of oral fluid in children
with acute forms of leukemia

PHARMACY

33 Khaitovych M.V., Sova V.A., Kyrylchuk K. Yu.,
Sytnyk I.M., Polovynka V.O., Temirova O.A.,
Turchak D.V. Problematic polypharmacy in outpatient
therapy of children: potential risks of drug
interactions

REVIEW

40 Khaitovych M.V., Misiura O.M. Epidemiology,
pathophysiology and treatment of posttraumatic
stress disorder. Review

Хайтович М.В., Місюра О.М. Психореабілітація в умовах пандемії COVID-19. Огляд

Гридіна Т. Л. Особливості лікування та профілактики інфекції, викликані вірусом гепатиту С. Огляд

Яременко О.Б., Коляденко Д.І. ВІЛ-асоційовані артрити. Огляд літератури та клінічні випадки

Турчак Д.В., Хайтович М.В. Клініко-фармакологічні аспекти підтримки оваріально-менструального циклу. Огляд

ХРОНІКИ

До 75-річчя академіка НАН та НАМН України
В.І. Цимбалюка

54 *Khaitovych M.V., Misiura O.M.* Psychorehabilitation in the COVID-19 pandemic. Review

64 *Hrydina T.L.* Peculiarities of treatment and prevention of infection caused by hepatitis C virus. Review

73 *Iaremenko O.B., Koliadenko D.I.* HIV-associated arthritis. Review and clinical cases

84 *Turchak D.V., Khaitovych M.V.* Clinico-pharmacological aspects of ovarian-menstrual cycle support. Review

CHRONICLES

97 To the 75th anniversary of Academician of the NAS and NAMS of Ukraine V.I. Tsymbaliuk

РІВЕНЬ ЛЕЙКОТРИЄНУ В4 У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ У ПОЄДНАННІ З КОРОНАВІРУСНОЮ ХВОРОБОЮ

Склярова О.Є. <https://orcid.org/0000-0003-3667-6304>
 Покровська Н.К. <https://orcid.org/0000-0002-7835-5878>
 Грушка О.І.
 Скляров Є.Я. <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

Львівський національний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

gradst_pokrovska_nataliia@meduniv.lviv.ua

Актуальність. Групами ризику для коронавірусної хвороби (COVID-19) є пацієнти з коморбідною патологією, зокрема, з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом II типу та цереброваскулярними ураженнями. Серед патогенетичних механізмів пошкодження ендотелію судин розглядають прямий вплив вірусу SARS-COV-2 на ці клітини, а також вплив прозапальних цитокінів, які призводять до виникнення «цитокінового шторму» з непередбачуваними наслідками для організму хворого. В цьому аспекті недостатньо висвітлена роль лейкотрієна В4 (LTB4) – одного з перших кандидатів, що провокує гіперімунну запальну відповідь при прогресуванні COVID-19.

Ціль: дослідити рівень LTB4 у пацієнтів з АГ на тлі коронавірусної хвороби та без неї.

Матеріали та методи. Обстежено 78 осіб з АГ і надмірною масою тіла та ожирінням. Усіх хворих було поділено на 2 групи: група 1 – 37 осіб з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3); група 2 – 41 пацієнт з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3), COVID-19 та інтерстиційним ураженням легень.

Проводили антропометричне вимірювання із визначенням індексу маси тіла (ІМТ), ехокардіографію (ЕхоКГ), гемограму, біохімічний аналіз крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну та сечовини. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

Результати. Сатурація була достовірно нижчою у 2-й групі пацієнтів, в той час як частота серцевих скорочень та температура тіла були вищими при порівнянні із особами 1-ї групи ($p < 0,01$). Знайдено достовірне зниження гемоглобіну, підвищення ШОЕ, рівня глюкози та LTB4 у осіб з АГ та COVID-19, що ймовірно зумовлено наявністю запалення в легеневій тканині при коронавірусній інфекції. Концентрація LTB4 коливалася у осіб 2-ї групи в межах від 370 до 3600 пг/л. У 19 (46,3 %) пацієнтів 2-ї групи концентрація LTB4 перевищувала медіанне значення, що свідчить про більш тяжкий перебіг коронавірусної інфекції. Знайдено пряму кореляцію між LTB4 та ІМТ ($r_s = 0,369$; $p < 0,05$) у осіб з АГ.

Висновки. Рівень LTB4 у осіб з коморбідним перебігом АГ та COVID-19 є вищим у порівнянні з пацієнтами, що страждають на АГ, що зумовлено вираженістю запального процесу при даній поєднаній патології.

Ключові слова: лейкотрієн В4, LTB4, коронавірусна хвороба, артеріальна гіпертензія, ожиріння.

Актуальність. Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19), перший спалах якої був зареєстрований в 2019 році в м. Ухань (Китай), призвела до різкого зростання коморбідної патології. За результатами мета-аналізів, найбільш частим супутнім захворюванням була артеріальна гіпертензія (АГ) – від 30 до 40,8 % випадків у великих вибірках хворих, причому при врахуванні середнього віку у більш старших вікових групах цей показник доходив до 100 %. На другій та третій позиції у пацієнтів із COVID-19 виявляли цукровий діабет (ЦД) II типу та ішемічну хворобу серця (ІХС) [1; 2; 3].

На загальнопопуляційному рівні доведено, що групами ризику для COVID-19 є пацієнти з коморбідною патологією, зокрема, з АГ, ІХС, ЦД II типу та цереброваскулярними ураженнями. При використанні багатофакторного аналізу було знайдено, що чоловіча стать, вік старше 50 років та наяв-

ність АГ були незалежними чинниками тяжкого перебігу COVID-19 [2; 4].

Слід зазначити, що наявність поєднаної патології асоціюється з ризиком ускладненого перебігу COVID-19 із розвитком респіраторного дистрес-синдрому. Це обумовлено гіперпродукцією прозапальних цитокінів, що призводять до формування системного запального процесу та поліорганної дисфункції, що сприяє ураженню серцево-судинної системи [4].

Встановлено, що проникнення SARS-COV-2 в клітини людини опосередковується через ангіотензин-перетворюючий фермент-2 (АПФ-2), який приймає участь в регуляції артеріального тиску (АТ). Проникнення вірусу SARS-COV-2 в клітини через рецептори АПФ-2 призводить до дисбалансу в роботі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи з переважанням вазоконстрикторних ефектів, що обумовлює зростання АТ [3; 4].

На даний час серед патогенетичних механізмів пошкодження ендотелію судин розглядають прямий вплив вірусу SARS-COV-2, а також про-запальних цитокінів, зокрема, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, колонієстимулюючого фактора гранулоцитів та інших, які призводять до виникнення «цитокінового шторму» з непередбачуваними наслідками для організму хворого [4; 5].

І в цьому аспекті недостатньо висвітлена роль лейкотрієна B4 (LTB4) – одного з перших факторів, що провокує гіперімунну запальну відповідь при прогресуванні COVID-19.

LTB4 відомий як хемоатрактант для нейтрофілів, що утворюється з арахідонової кислоти, та ключовий медіатор запальних процесів, а саме інфекційних хвороб, алергічних реакцій, аутоімунних захворювань та метаболічних порушень. LTB4 ймовірно є одним з ключових медіаторів, що здійснює перенесення нейтрофілів в дихальні шляхи з наступним виникненням запалення у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 [6].

Ціль: дослідити рівень LTB4 у пацієнтів з АГ на тлі коронавірусної хвороби та без неї.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 78 осіб з АГ і надмірною масою тіла та ожирінням віком $50,4 \pm 11,9$ років, що знаходились на лікуванні в КНП ЛОР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». Усіх хворих було поділено на 2 групи: група 1 – 37 осіб з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3); група 2 – 41 пацієнт з АГ (стадія I-III, ступінь 1-3), COVID-19 та інтерстиційним ураженням легень.

Усі пацієнти, які включені у дослідження, підписували добровільну згоду на участь у дослідженні, що відповідало встановленим стандартам Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Критерії включення: вік пацієнтів 30-70 років, наявність АГ, відсутність супутніх патологій у фазі декомпенсації.

Критерії виключення: вік пацієнтів менше 30 та більше 70 років, наявність супутніх патологій у фазі декомпенсації, наявність алкогольної чи наркотичної залежності, онкологічна патологія, відмова підписання добровільної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Усім особам проводили антропометричне вимірювання із визначенням індексу маси тіла (ІМТ), ехокардіографію (ЕхоКГ), гемограму, біохімічний аналіз крові, який включав дослідження рівня глюкози, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартата-

мінотрансферази (АСТ), креатиніну (з вирахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою 2021 CKD-EPI Creatinine) та сечовини. Шляхом імуноферментного аналізу визначали LTB4 (Elabscience Elisa Kit) у сироватці крові.

ІМТ вираховували за формулою: маса тіла (кг) / зріст (m^2).

За даними комп'ютерної томографії, знаходили типові зміни, характерні для ураження легень при коронавірусній інфекції – картина «матового скла», що візуалізувалась у вигляді мультифокальних ділянок непрозорості легеневої тканини.

Діагноз АГ встановлювали особам із АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., а також пацієнтам з раніше встановленим діагнозом, що перебували на гіпотензивній терапії (2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension). COVID-19 підтверджували шляхом отримання позитивних результатів полімеразної ланцюгової реакції змивів з носо- та ротоглотки.

Статистична обробка результатів була проведена з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel (2010). Результати були представлені у вигляді середніх величин та середнього квадратичного відхилення для параметрів із правильним розподілом, та медіани і процентилей – для неправильного розподілу. Використовували Т-критерій Стьюдента та критерій Манна-Уїтні-Вілкоксона для проведення порівняльного міжгрупового аналізу, а також визначали коефіцієнт кореляції Пірсона. Рівень достовірності приймали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До складу групи 1 увійшло 37 пацієнтів з АГ I-III стадії, 1-3 ступеню з надмірною масою тіла та ожирінням віком $40,4 \pm 5,5$ років. Друга група включила 41 пацієнта віком $59,0 \pm 8,8$ років з АГ I-III стадії, 1-3 ступеню, надмірною масою тіла та ожирінням, а також COVID-19.

Вік пацієнтів з коморбідною патологією, а саме АГ та COVID-19, був більшим ($p < 0,01$); у цих пацієнтів виявлена тенденція до розвитку більш тяжких форм коронавірусної хвороби та зростання потреби у госпіталізації (табл. 1) [2; 3; 4]. Сатурація була достовірно нижчою у 2-й групі пацієнтів ($p < 0,01$), в той час як частота серцевих скорочень (ЧСС) та температура тіла були вищими ($p < 0,01$), при порівнянні із особами 1-ї групи. Показники АТ не мали статистично значимої різниці, оскільки особи знаходились на гіпотензивній терапії та був проведений якісний підбір пацієнтів. Проте, в 2-й групі спостерігали

неконтрольовані коливання АТ, що може бути пов'язане з більшим ризиком серцево-судинних ускладнень. Знайдено пряму кореляцію між систолічним АТ та віком ($r_s = 0,338$; $p < 0,05$) і ІМТ ($r_s = 0,375$; $p < 0,05$) у осіб з АГ та COVID-19.

За результатами лабораторного, обстеження знайдено достовірне зниження гемоглобіну, підвищення ШОЕ, рівня глюкози та LTB4 у осіб з АГ та COVID-19, що ймовірно зумовлено наявністю запалення, що супроводжується виділенням великої кількості прозапальних медіаторів та мульти-органним ураженням при коронавірусній інфекції (табл. 2). Концентрація глюкози в крові була вищою у пацієнтів 2-ї групи ($p < 0,05$), що мож-

ливо обумовлено особливостями лікування інфекційної патології.

Рівень LTB4 достовірно збільшувався при наявності коронавірусної інфекції, що опосередковано свідчило про вираженість запального процесу в легеневій тканині. Концентрація LTB4 колилася у осіб 2-ї групи в межах від 370 до 3600 пг/л. У 19 (46,3%) пацієнтів 2-ї групи рівень LTB4 перевищував медіанне значення (990 пг/л), що свідчить про більш тяжкий перебіг коронавірусної інфекції. Знайдено пряму кореляцію між LTB4 та ІМТ ($r_s = 0,369$; $p < 0,05$) у осіб з АГ.

Результати проведеної ЕхоКГ вказують на відсутність достовірної різниці показників

Таблиця 1

Результати клінічного обстеження пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n = 37	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n = 41	p-value
Вік, років	40,4 ± 5,5	59,0 ± 8,8	< 0,01
ІМТ, кг/м ²	27,4 ± 6,0	29,7 ± 7,3	> 0,05
SpO ₂ , %	97,6 ± 1,3	89,2 ± 5,1	< 0,01
Систолічний АТ, мм рт. ст.	139,3 ± 12,6	141,3 ± 25,5	> 0,05
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	90,4 ± 7,9	86,3 ± 13,9	> 0,05
ЧСС, ударів/хв	79,1 ± 7,5	89,6 ± 11,1	< 0,01
Температура тіла, °C	36,6 ± 0,1	37,9 ± 0,8	< 0,01

Таблиця 2

Дані результатів лабораторного обстеження пацієнтів двох груп

Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n = 37	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n = 41	p-value
Гемоглобін, г/л	152,6 ± 15,4	137,4 ± 19,3	< 0,01
ШОЕ, мм/год	5,5 (4,0; 10,0)	30 (20,5; 40)	< 0,01
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	6,4 (5,3; 8,4)	7,3 (5,4; 8,9)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,3; 5,8)	5,6 (4,7; 6,7)	< 0,05
АЛТ, од/л	25,9 (16,7; 40,5)	29,7 (19,3; 52,4)	> 0,05
АСТ, од/л	22,5 (20,8; 32,5)	27,1 (20,0; 40,1)	> 0,05
Креатинін, мкмоль/л	98,8 ± 14,7	98,2 ± 19,5	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,4 (5,5; 8,0)	6,9 (5,4; 8,7)	> 0,05
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	79,2 ± 22,0	79,4 ± 15,2	> 0,05
LTB4, пг/л	645,0 (420,0; 855)	990 (745; 1620)	< 0,01

Таблиця 3

Результати ехокардіографічного обстеження пацієнтів обстежуваних груп

Показники	Група 1 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) n = 37	Група 2 АГ (стадія I-III, ступінь 1-3) та COVID-19 n = 41	p-value
Правий шлуночок, см	2,33 ± 0,27	2,43 ± 0,12	> 0,05
Ліве передсердя, см	3,73 ± 0,52	3,89 ± 0,21	> 0,05
Міжшлуночкова перегородка, см	1,19 ± 0,22	1,14 ± 0,09	> 0,05
Задня стінка ЛШ, см	1,09 ± 0,21	1,13 ± 0,08	> 0,05
Лівий шлуночок, см	4,66 ± 0,8	4,89 ± 0,29	> 0,05
Фракція викиду, %	63,35 ± 9,50	56,59 ± 5,53	< 0,01

ультразвукового обстеження у пацієнтів двох груп, за винятком фракції викиду, яка була достовірно нижчою у пацієнтів 2-ї групи з АГ та COVID-19 ($p < 0,01$), проте знаходилась у межах референтних значень (табл. 3). У пацієнтів 2-ї групи з АГ та COVID-19 знайдено негативну кореляцію між SpO_2 та розміром ЛШ ($r_s = -0,427$; $p < 0,01$).

Враховуючи клініко-лабораторні особливості поєднаної патології, виникає необхідність корекції лікування для зменшення впливу на запальний процес хемоатрактантів ліпооксигеназного циклу. Беручи до уваги, що на даний час доведеною є дія глюкокортикостероїдів (дослідження RECOVERY, University of Oxford) та ремдесивіру в лікуванні коронавірусної хвороби, а також продовжуються дослідження ефективності протівірусних засобів, виникає необхідність пошуку нових препаратів, які могли би зменшити хемоатрактантний вплив лейкотрієнів у прогресуванні даного захворювання [7]. В окремих повідомленнях було відмічено позитивну динаміку при призначенні інгібіторів протонної помпи для зменшення рівня LTB₄, крім того, отриманий позитивний ефект від призначення ребаміпіду, що, в цілому, відкриває перспективи в профілактиці та лікуванні даної коморбідної патології [8].

ВИСНОВОК

Рівень LTB₄ у осіб з коморбідним перебігом АГ та COVID-19 є вищим у порівнянні з пацієнтами, що страждають на АГ, що зумовлено вираженістю запального процесу при даній поєднаній патології.

Подяка. Надаємо подяку керівництву КНП ЛОР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» за можливість обстеження пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронавірусною хворобою.

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

Джерела фінансування. Виконання досліджень було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *American Journal of Hypertension*. 2020; 33(5):373-374. DOI: 10.1093/AJH/HPAA057
View at: Publisher Site: <https://academic.oup.com/ajh/article/33/5/373/5816609?login=true>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251498/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184512/>
2. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiological genomics*. 2020; 52(11):549-557. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00089.2020
View at: Publisher Site: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991251/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686876/>
3. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2021. 40(5):905-919 DOI: 10.1007/S10096-020-04138-6
View at: Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-020-04138-6>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389262/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778857/>
4. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, Mello T de S, Muxfeldt ES. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension*. 2021; 35(1):4-11. DOI: 10.1038/S41371-020-0387-4
View at: Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41371-020-0387-4>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719447/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384729/>
5. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, Kronbichler A, Shin J Il. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021; 11(1):316-329. DOI: 10.7150/THNO.49713
View at: Publisher Site: <https://www.thno.org/v11p0316.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33391477/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7681075/>
6. He R, Chen Y, Cai Q. The role of the LTB₄-BLT1 axis in health and disease. *Pharmacological research*. 2020; 158: 104857. DOI: 10.1016/J.PHRS.2020.104857

View at:

Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661820311658?via%3Dihub>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439596/>

7. Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Vela K, Duan-Porter W, Obley A, Wilt TJ. Major update: Remdesivir for adults with covid-19: A living systematic review and meta-analysis for the american college of physicians practice points. *Annals of internal medicine*. 2021; 174(5):663-672. DOI: 10.7326/M20-8148

View at:

Publisher Site: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-8148>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560863/>

PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7901604/>

8. Mbarki M, Sklyarova H, Aksentiychuk K, Kharchenko N, Sklyarov E. Rebamipide and Pantoprazole Combination in NSAIDs-Gastropathy Treatment. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 5(2):153-157. DOI: 10.17265/2328-2150/2017.03.006

View at:

Publisher Site: <http://www.davidpublisher.com/index.php/Home/Article/index?id=30138.html>

Article history:

Received: 10.02.2022

Revision requested: 25.02.2022

Revision received: 09.03.2022

Accepted: 24.03.2022

Published: 30.03.2022

THE LEVEL OF LEUKOTRIENE B4 IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CORONAVIRUS DISEASE

Sklyarova H.E., Pokrovska N.K., Hrushka O.I., Sklyarov E. Ya.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

gradst_pokrovska_nataliia@meduniv.lviv.ua

Relevance. Patients with comorbid pathology, including arterial hypertension (AH), coronary artery disease, type 2 diabetes, and cerebrovascular disease have been shown to be at risk for coronavirus disease (COVID-19). Currently, among the pathogenetic mechanisms of vascular endothelial damage are considered direct effects of SARS-COV-2 virus, as well as proinflammatory cytokines, which lead to a «cytokine storm» with unpredictable consequences for the patient. In this aspect, the role of leukotriene B4 (LTB4) – one of the first candidates to provoke a hyperimmune inflammatory response in the progression of COVID-19 – was insufficiently elucidated.

Objective: to investigate the level of leukotriene B4 (LTB4) in patients with AH with and without coronavirus disease 2019.

Methods. 78 people with AH and overweight or obesity who were treated at the Lviv Emergency Hospital were examined. All patients were divided into 2 groups: group 1 (n=37) – persons with AH (stage I-III, grade 1-3); group 2 (n=41) – patients with AH (stage I-III, grade 1-3), COVID -19 and interstitial lung disease.

Anthropometric measurements with a determination of body mass index (BMI), echocardiography, a blood test, biochemical blood test with determination of glucose, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, and urea were performed. Serum blood samples for the examination of LTB4 (Elabscience Elisa Kit) were taken and processed using ELISA method.

Results. Saturation was significantly lower in patients of group 2, while heart rate and body temperature were higher ($p < 0,01$) compared to group 1. There was a significant decrease in hemoglobin level, increase in ESR, glucose, and LTB4 in individuals with AH and COVID-19, which is probably due to the presence of inflammation in the lung tissue in coronavirus infection. The concentration of LTB4 ranged from 370 to 3600 pg/l in patients of group 2. 19 individuals (46,3%) of group 2 had a higher level of LTB4 than the median value, which is probably associated with a more severe course of coronavirus infection. A positive correlation between LTB4 and BMI ($r_s = 0,369$; $p < 0,05$) was found in individuals with AH.

Conclusions. The level of LTB4 is higher in patients with AH and COVID – 19 than in individuals with AH, due to the severity of the inflammation process in this comorbid pathology.

Keywords: leukotriene B4, LTB4, coronavirus disease, arterial hypertension, obesity.

РОЛЬ ОЖИРІННЯ У РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ТА ПРОГРЕСУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ КОРОНАВІРУСНІЙ ХВОРОБИ

¹Самчук О.О. <https://orcid.org/0000-0002-8710-1271>

²Капустинська О.С. <https://orcid.org/0000-0002-3280-9141>

³Склярів Є.Я. <https://orcid.org/0000-0001-9037-0969>

¹Комунальне некомерційне підприємство «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», Львів, Україна

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

okpost7@gmail.com

Актуальність. Ожиріння належить до факторів ризику несприятливого прогнозу коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), а також підвищеного ризику госпіталізації, штучної вентиляції легень і серцево-судинних подій.

Ціль: оцінити маркери запалення та міокардіальні біомаркери у хворих на коронавірусну хворобу в поєднанні з ожирінням та хронічною серцевою недостатністю (ХСН).

Матеріали та методи. Обстежено 89 пацієнтів з коронавірусом COVID-19 та серцевою недостатністю. Усім пацієнтам проведено антропометричні вимірювання та розрахунок індексу маси тіла. Окрім цього, проводили загальноклінічні обстеження, визначали рівні С-реактивного протеїну (СРП), феритину, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, а також міокардіальних маркерів – NTproBNP.

Результати. Серед 89 пацієнтів ожиріння та надмірна вага були діагностовані в 60,7 % випадків (41,6 % і 19,1 % відповідно); в 39,3 % – ІМТ був в межах норми. У пацієнтів з ожирінням на фоні Covid-19 пневмонії та ХСН виявлено статистично значуще підвищення рівня СРП порівняно з пацієнтами з Covid-19 пневмонією, ХСН без ожиріння ($p=0,036$). Поруч зі зростанням запальних маркерів, у пацієнтів з ожирінням та надлишковою вагою (1-а група, $n=54$) статистично значуще підвищується рівень тропоніну I ($0,04(0,00;0,09)$ на противагу пацієнтам без ожиріння ($0,01(0,00;0,05)$ нг/мл; $p=0,024$).

Висновки. Зростання СРП у хворих з ожирінням при COVID-19 пневмонії та ХСН підтверджує вагому роль жирової тканини в індукції та підтримці запалення. Ектопічні жирові депо локалізовані в товщі серця також можуть бути дотичними до розвитку запальних змін міокарда, лабораторною ознакою якого є зростання тропоніну I.

Ключові слова: COVID-19, серцева недостатність, ожиріння.

Актуальність. Низка досліджень вказують на те, що ожиріння належить до факторів ризику несприятливого прогнозу коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), а також підвищеного ризику госпіталізації, штучної вентиляції легень і серцево-судинних подій [1; 2; 3].

Взаємозв'язок ожиріння з наслідками вірусних епідемій (ризиком важкого перебігу захворювань, госпіталізації та смерті) встановлений і під час попередніх епідемій – пандемії грипу (H1N1) 2009 року, епідемії MERS [4; 5]. Зокрема, визначено декілька механізмів розвитку важкого перебігу вірусних захворювань у пацієнтів з ожирінням. До них належать: порушення вентиляційної, перфузійної функції органів дихання, зниження екскурсії діафрагми, зменшення життєвої ємності легень [4].

Розвиток ускладненого перебігу коронавірусної хвороби також пов'язують з підвищеною експресією ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (АПФ2) адипоцитами жирової тканини, який відповідає за проникнення вірусу SARS-CoV-2

в клітини шляхом зв'язування білків вірусного спайку (S), присутніх на оболонці вірусу, з рецепторами АПФ2 клітин [6]. При ожирінні експресія АПФ 2 суттєво посилюється, що перетворює жирову тканину на потенційну мішень і резервуар для коронавірусу. Доказом цього є дослідження, яке продемонструвало збільшення титру вірусу в легенях, погіршення легеневої патології та підвищення смертності у хворих на грип та ожиріння [4; 7].

До можливих механізмів поганого прогнозу при коронавірусній хворобі відносять низькодиференційоване хронічне запалення, яке супроводжує ожиріння, призводить до аномальної продукції цитокінів і білків гострої фази [4; 7]. Ймовірно, гіпертрофія та гіперплазія адипоцитів з надмірною експресією прозапальних цитокінів, порушенням імунної регуляції може призвести до перебільшеної запальної реакції і цитокінового шторму при COVID-19.

Отже, жирова тканина відіграє складну фізіологічну роль через ендокринні та імунологічні

реакції, а тому не повинна розглядатися як просто місце зберігання надлишку енергії.

Ціль: оцінити маркери запалення та міокардіальні біомаркери у хворих на коронавірусну хворобу в поєднанні з ожирінням та хронічною серцевою недостатністю.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 89 хворих на коронавірусну хворобу COVID-19 та хронічну серцеву недостатність (ХСН), які перебували на лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» у січні та лютому 2021 року. Діагноз COVID 19 верифікували на основі Наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 02 квітня 2020 року № 762 у редакції наказу МОЗ України від 17 вересня 2020 року № 2116. ХСН визначали відповідно Наказу МОЗ України від 11 лютого 2016 року № 89.

Усім пацієнтам проводили антропометричні вимірювання і розрахунок індексу маси тіла (ІМТ). Згідно рекомендацій ESE визначення $IMT \geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ розцінювали як ожиріння, $IMT 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ – надлишкову вагу. Окрім цього, при поступленні у стаціонар проводили загальноклінічні обстеження, визначали рівні С-реактивного протеїну (СРП), феритину, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, а також міокардіальних маркерів – NTproBNP в сироватці крові ІФА-методом та тропонін-I імунофлуоресцентним методом.

Протягом періоду спостереження пацієнти отримували стандартну терапію COVID-19 пневмонії та ХСН.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У березні 2020 року ВООЗ оголосила COVID-19, спричинену важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), глобальною пандемією. Попередні дослідження продемонстрували, що пацієнти з раніше існуючими хронічними захворюваннями чи факторами ризику, зокрема, ожирінням, мають підвищений ризик важкого перебігу і летального результату COVID-19 [1; 2; 3]. Дані звіту Національного центру аудиту та досліджень інтенсивної терапії (ICNARC) Сполученого Королівства Великобританії за березень 2020 року показали, що надмірну вагу або ожиріння мають дві третини

пацієнтів, у яких розвинулися серйозні або смертельні ускладнення [8].

У січні та лютому 2021 року в Комунальному некомерційному підприємстві «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова» на госпіталізації з діагнозом COVID-19 пневмонія та ХСН перебували 89 хворих. Серед 89 хворих, ожиріння та надлишкову вагу діагностували в 60,7 % випадках (41,6 % та 19,1 %, відповідно) і лише в 39,3 % вага пацієнтів перебувала в діапазоні норми. Отже, поширеність ожиріння та надлишкової ваги серед пацієнтів з COVID-19 пневмонією та ХСН висока та відповідає поширеності в загальній популяції хворих на COVID-19 описаній, зокрема, в звіті ICNARC.

Механізм передачі вірусу SARS-CoV-2 та патогенезу коронавірусної хвороби на сьогодні більш зрозумілий і може пояснити, чому деякі пацієнти мають вищий ризик важких форм. Так, висока експресія АПФ2 в альвеолярних клітинах типу II, клітинах нирок, міокарда, носа, клубової кишки, епітеліальних клітинах стравоходу, клітинах підшлункової залози та, що цікаво, адипоцитах [6; 7; 8] призводить до збільшення SARS-CoV-2 інфекції і реплікації [8; 9]. Після інфікування клітин-господарів активація прозапальних цитокінів створює умови, що сприяють «цитокіновій бурі» та синдрому активації макрофагів, пов'язаному з прогресуванням до синдрому гострого респіраторного дистресу. Розвиток «цитокінового шторму», як продемонстровано в ряді досліджень, добре корелює з рівнями С-реактивного протеїну (СРП) у периферичній крові та масштабом патології легень [10; 11].

Результати аналізу показників запалення у хворих на COVID-19 пневмонію та ХСН з ожирінням (1 група, n=37) та з нормальною вагою (2 група, n=35) представлені в таблиці 1.

Відповідно до наведених даних таблиці 1 та на рисунку 1, у пацієнтів з ожирінням на фоні COVID-19 пневмонії та ХСН виявлено статистично значуще підвищення рівня СРП порівняно з пацієнтами з COVID-19 пневмонією і ХСН без ожиріння ($p=0,036$). Рівень загального білка у них також був підвищеним ($74,53 \pm 1,71$ проти $67,43 \pm 1,43 \text{ г/л}$; $p=0,003$), можливо, за рахунок глобулінової фракції (протеїнограма хворим не визначалася).

У той же час, інші показники запалення, такі як, ШОЕ, феритин були підвищеними, однак не досягали статистичної відмінності ($p>0,05$), достовірного перевищення показників лейкоцитів, прокальцитоніну, інтерлейкіну-6 виявлено не було.

Таким чином, ожиріння у хворих на COVID-19 пневмонію та ХСН викликає стійке підвищення СРП (рис. 1). Збільшення жирової тканини у людей з ожирінням асоціюється з низько-диференційованою запальною реакцією. Системне поширення вірусу, проникнення та тривале викидання вірусу у вже запалену жирову тканину при ожирінні стимулює імунні реакції з можливою подальшою ампліфікацією цитокінового каскаду, розвитком цитокінового шторму при COVID-19.

Згідно даних публікацій, пряма прозапальна роль SARS-CoV-2 належить вісцеральним жиром

вим депо, в тому числі внутрішньолеговим адипоцитам [8; 13]. В останнє десятиліття було продемонстровано, що ектопічні жирові депо, локалізовані навколо серця, сприяють патогенезу серцево-судинних захворювань, незалежно від інших вісцеральних депо [12].

Одним із важливих ускладнень при коронавірусній хворобі є залучення серця в патологічний процес. Аналіз міокардіальних біомаркерів у пацієнтів з ожирінням та надлишковою вагою, наведений в таблиці 2, продемонстрував, що поруч зі зростанням запальних маркерів, у пацієнтів

Таблиця 1

Показники запалення у хворих на COVID-19 пневмонію та хронічну серцеву недостатність з ожирінням та без ожиріння

Показники запалення	1 група: COVID-19 пневмонія + ХСН + ожиріння (n=37)	2 група: COVID-19 пневмонія + ХСН + нормальна вага (n=35)	P
Лейкоцити, Г/л	9,08±1,24	9,52±1,18	0,799
ШОЕ, мм/год	33,52±3,66	28,07±3,13	0,272
Загальний білок, г/л	74,53±1,71	67,43±1,43	0,003
СРП, мг/л	87,79±16,16	48,79±8,3	0,036
Феритин, нг/мл	506,49±63,55	392,93±64,54	0,228
Інтерлейкін-6, пг/мл	21±6,49	43,33±15,53	0,181
Прокальцитонін, нг/мл	0,11±0,04	0,81±0,61	0,240

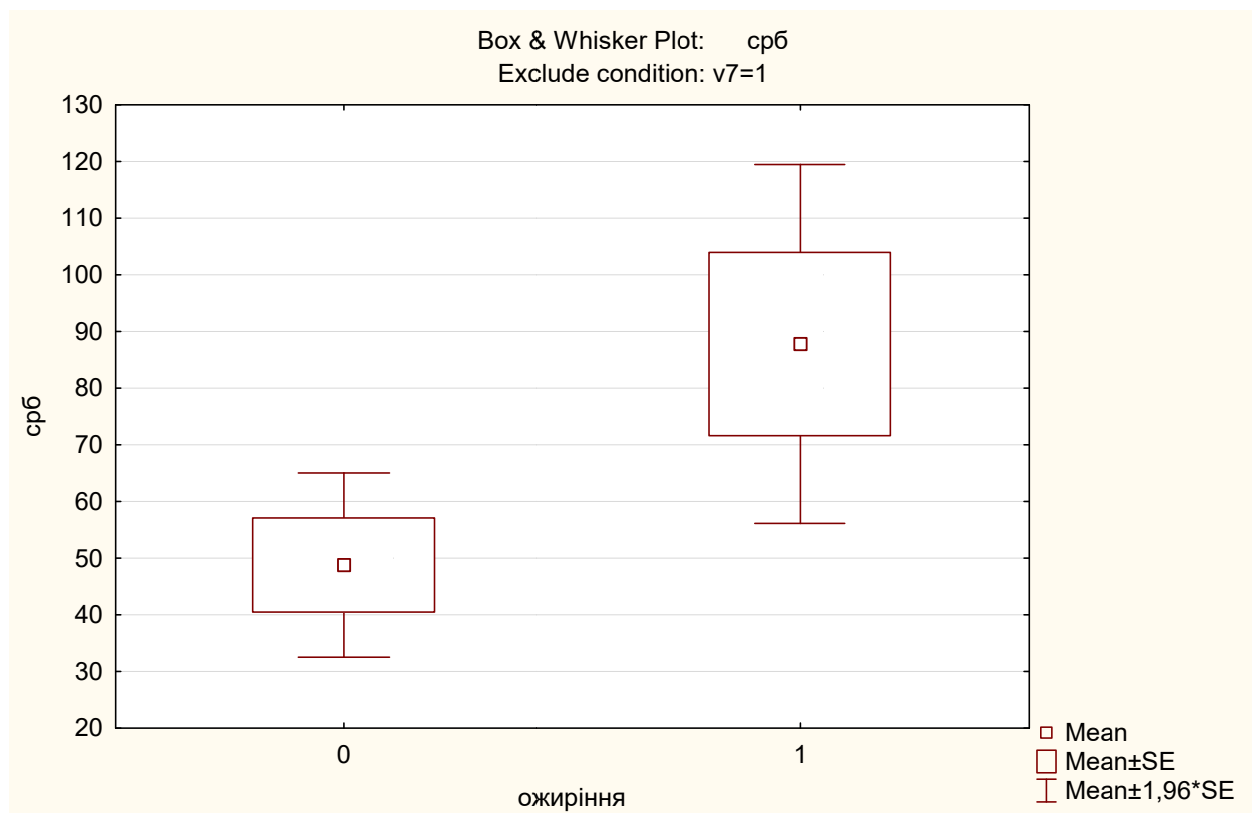


Рис. 1. Показник С-реактивного протеїну у хворих на COVID-19 пневмонію та хронічну серцеву недостатність з ожирінням (1 група) та без ожиріння (2 група)

**Міокардіальні біомаркери у хворих на COVID-19 пневмонію
та ХСН з ожирінням та без ожиріння**

Показники міокардіальних біомаркерів	1 група: COVID-19 пневмонія + ХСН + ожиріння (n=37)	2 група: COVID-19 пневмонія + ХСН + нормальна вага (n=35)	P
NT-proBNP, пг/мл	431,04±122,38	347,27±112,98	0,618
Тропонін I, нг/мл	0,04(0,00;0,09)	0,01(0,00;0,05)	0,024

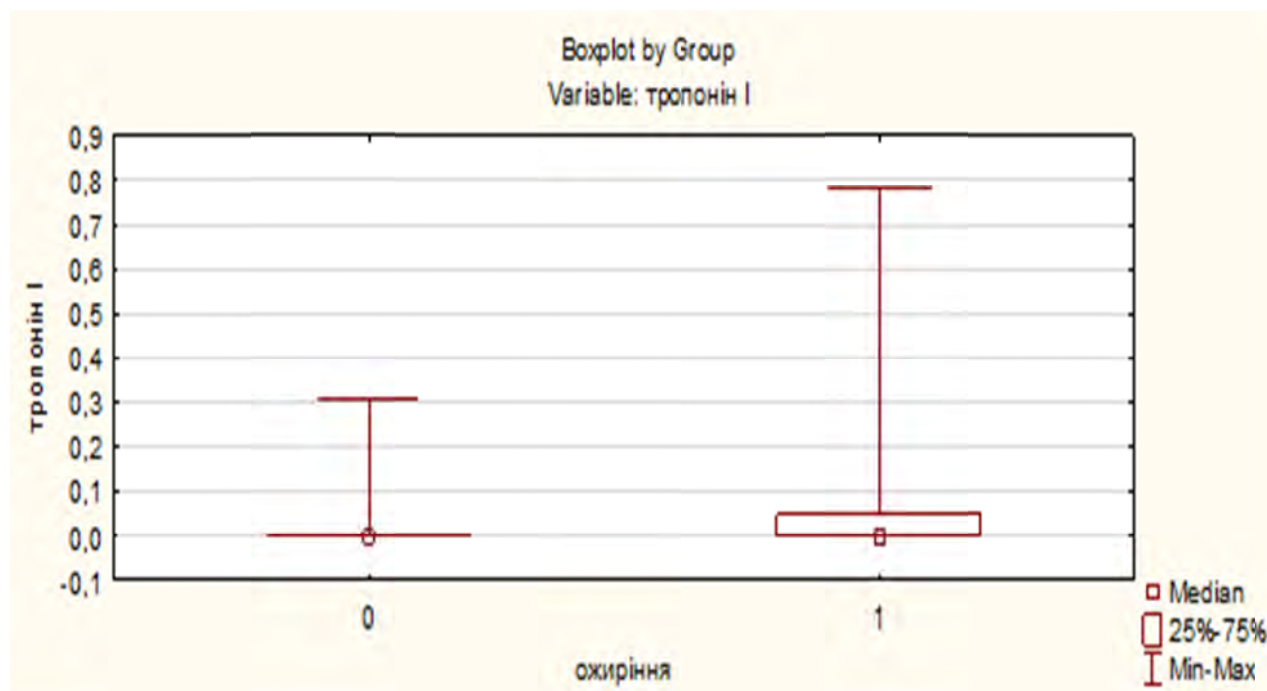


Рис. 2. Тропонін I у хворих на COVID-19 пневмонію та ХСН з ожирінням (1 група) та без ожиріння (2 група)

з ожирінням та надлишковою вагою (1 група, n=54) статистично значуще підвищується рівень тропоніну I (0,04(0,00;0,09) на противагу пацієнтам без ожиріння (0,01(0,00;0,05) нг/мл; p=0,024).

Показник NT-proBNP у всіх пацієнтів з ХСН на фоні COVID-19 є високим та не залежить від ІМТ (p>0,05).

Розвиток міокардиту на фоні коронавірусної хвороби, на нашу думку, може ускладнювати перебіг уже наявної ХСН та визначати прогноз у цієї категорії пацієнтів. Згідно Єльського серцево-судинного реєстру COVID-19 вищий рівень тропоніну належить до несприятливих прогностичних маркерів серед госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 [3].

ВИСНОВКИ

Статистично значуще зростання С-реактивного протеїну у хворих з ожирінням при COVID-19 пневмонії та хронічній хворобі серця підтвер-

джує вагому роль жирової тканини в індукції та підтримці запалення. Ектопічні жирові депо, що локалізовані в товщі серця, також можуть бути дотичними до розвитку запальних змін міокарда, лабораторною ознакою якого є зростання тропоніну I.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо цього дослідження.

Джерела фінансування. Автори заявляють, що не отримували зовнішнього фінансування для цього дослідження.

REFERENCES

1. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH, Alsukait RF, Alluhidan M, Alazemi N, Shekar M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020;21(11):e13128. DOI: 10.1111/obr.13128
View at:

- Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13128>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32845580/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461480/>
2. Huang Y, Lu Y, Huang Y-M, Wang M, Ling W, Sui Y, Zhao H-L. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020 Dec;113:154378. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154378
 View at:
 Publisher Site: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(20\)30242-0/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(20)30242-0/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002478/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7521361/>
 3. Paree M, Singh A, Vadlamani L, Eder M, Pacor J, Park J, Ghazizadeh Z, Heard A, Cruz-Solbes AS, Nikooie R, Gier C, Ahmed ZV, Freeman JV, Meadows J, Smolderen KGE, Lampert R, Velazquez EJ, Ahmad T, Desai NR. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2021 May; 146:99-106. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.01.029
 View at:
 Publisher Site: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(21\)00100-4/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(21)00100-4/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33539857/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7849530/>
 4. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, Matyas BT, California Pandemic (H1N1) Working Group. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 1;52(3):301-12. DOI: 10.1093/cid/ciq152
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/cid/article/52/3/301/307314>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21208911/>
 5. Badawia A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016; 49: 129-133. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.015
 View at:
 Publisher Site: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31100-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31100-6/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27352628/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110556/>
 6. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul; 20(4): e109-e113. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0239
 View at:
 Publisher Site: <https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/20/4/e109>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571783/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385759/>
 7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16; 181(2): 271-280.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 View at:
 Publisher Site: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30229-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302294%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30229-4?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420302294%3Fshowall%3Dtrue)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102627/>
 8. Lasbleiz A, Gaborit B, Soghomonian A, Bartoli A, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. COVID-19 and Obesity: Role of Ectopic Visceral and Epicardial Adipose Tissues in Myocardial Injury. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:726967. DOI: 10.3389/fendo.2021.726967
 View at:
 Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.726967/full>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34484128/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8415546/>
 9. Yang X-H, Deng W, Tong Z, Liu Y-X, Zhang L-F, Zhu H, Gao H, Huang L, Liu Y-L, Ma C-M, Xu Y-F, Ding M-X, Deng H-K, Qin C. Mice Transgenic for Human Angiotensin-Converting Enzyme 2 Provide a Model for SARS Coronavirus Infection. *Comp Med*. 2007; 57(5):450-9.
 View at:
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17974127/>
 10. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and Infection. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(7):438-46. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70523-0

- View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(06\)70523-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(06)70523-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16790384/>
11. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H-R, Zhu Y, Li B, Huang C-L, Chen H-D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R-D, Liu M-Q, Chen Y, Shen X-R, Wang X, Zheng X-S, Zhao K, Chen Q-J, Deng F, Liu L-L, Yan B, Zhan F-X, Wang Y-Y, Xiao G-F, Shi Z-L. Addendum: A Pneumonia Outbreak Associated With a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*. 2020; 588(7836):E6. DOI: 10.1038/s41586-020-2951-z
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2951-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33199918/>
12. Gaborit B, Sengenès C, Ancel P, Jacquier A, Dutour A. Role of Epicardial Adipose Tissue in Health and Disease: A Matter of Fat? *Compr Physiol*. 2017; 7(3):1051-82. DOI: 10.1002/cphy.c160034.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c160034>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28640452/>
13. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul; 28(7):1187-1190. DOI: 10.1002/oby.22856.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/oby.22856>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32339391/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267593/>
- Article history:
Received: 10.02.2022
Revision requested: 24.02.2022
Revision received: 10.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

THE ROLE OF OBESITY IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATION AND PROGRESSION OF HEART FAILURE IN CORONAVIRUS DISEASE

¹Samchuk O.O., ²Kapustynska O.S., ²Sklyarov E.Ya.

¹Municipal Non-profit Enterprise "Lviv Clinical Emergency Care Hospital", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

okpost7@gmail.com

Relevance. Tissue plays a complex physiological role and may therefore progress to COVID-19 and heart failure.

Objective is to evaluate the definition and myocardial biomarkers in a patient with viral disease in combination with obesity and heart failure.

Materials and methods. 89 patients with coronavirus COVID-19 and heart failure were examined. All patients underwent anthropometric measurements and calculation of body mass index, general clinical treatment, levels of reactive protein, ferritin, procalcitonin, interleukin-6, as well as myocardial markers NTproBNP and troponin I.

Results. Among 89 patients, obesity and overweight were diagnosed in 60.7 % of cases (41.6 % and 19.1 %, respectively) and only 39.3 % of the weight was in the normal range. Against the background of obesity on COVID-19 pneumonia and heart failure, a statistical increase in the level of C-reactive protein (87.79 ± 16.16 mg / l) was found in patients with COVID-19 pneumonia and non-obesity heart failure (48.79 ± 8.3 ; mg / l $p = 0.036$). The statistical value of the level of troponin I (0.04 (0.00; 0.09) on a gas mask in obese patients was noted) (0.01 (0.00; 0.05) ng / ml; $p = 0.024$).

Conclusion. The growth of C-reactive protein in the body with obesity in pneumonia COVID-19 and heart failure confirms the important role of adipose tissue in induction and maintenance. Ectopic fat depots located in the thickness of the heart may also be involved in the development of inflammatory changes in the myocardium, a laboratory sign that is the growth of troponin I.

Key words: COVID-19, heart failure, obesity.

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАТУСУ ВІТАМІНУ D У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

¹Волошин О. М. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

²Марушко Ю. В. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет», Рубіжне, Україна

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

ditlikar@ukr.net

Актуальність. Вітамін D володіє широким спектром біологічних ефектів. Окрему зацікавленість педіатрів викликають імуномодуючі властивості цього вітаміну та вищі показники захворюваності дітей на респіраторні інфекції на тлі його дефіциту.

Ціль: вивчити взаємозалежності між сироватковою концентрацією 25-гідроксикальциферолу, основними параметрами клінічного аналізу крові, окремими проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини та показниками захворюваності на гострі респіраторні інфекції у дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 74 дітей (34 хлопчиків та 40 дівчинок) віком 1-6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу наявності у них гострої респіраторної інфекції. У пацієнтів розраховувалися два показники рекурентності гострих респіраторних інфекцій (інфекційний індекс, індекс резистентності) й інтегральний показник доліхостеномелії, а також визначалися основні еритроцитарні і тромбоцитарні показники клінічного аналізу крові та сироваткова концентрація 25-гідроксикальциферолу.

Результати. Виявлено зворотну взаємозалежність між індексом резистентності та коефіцієнтом варіації еритроцитів за їх об'ємом ($p=0,312$; $p=0,011$). Встановлено регресійну залежність інфекційного індексу від інтегрального показника доліхостеномелії. Отримані результати створили підґрунтя для проведення подальших досліджень щодо проблеми рекурентних респіраторних інфекцій у педіатричній практиці.

Висновки. Обстежені діти, у яких зафіксовано нижчі категоріальні рівні концентрації 25-гідроксикальциферолу, мали вищі значення максимальної температури тіла на тлі гострого запального процесу в респіраторній системі ($H=10,079$; $p=0,018$). Встановлено вельми тісну взаємозалежність між категоріями розподілу пацієнтів за концентрацією 25-гідроксикальциферолу та значенням інтегрального показника доліхостеномелії ($\phi_c=0,624$; $p=0,004$). Продемонстровано зворотну помірно виражену кореляцію між концентрацією 25-гідроксикальциферолу та індексом резистентності ($p=-0,347$; $p=0,043$). Парціальний кореляційний аналіз виявив взаємопов'язаність концентрації 25-гідроксикальциферолу з кількістю тромбоцитів ($r_{(xy-z)}=0,336$; $p=0,048$) та значенням тромбоцитокрити ($r_{(xy-z)}=0,342$; $p=0,043$) без врахування віку пацієнтів.

Ключові слова: вітамін D, клінічний аналіз крові, недиференційована дисплазія сполучної тканини, рекурентні респіраторні інфекції, діти дошкільного віку.

Актуальність. Натепер результати численних клінічних і експериментальних досліджень переконливо свідчать про широкий спектр біологічних ефектів вітаміну D (VD). Він у певному сенсі є унікальним біорегулятором, оскільки одночасно має властивості і вітаміну, і гормону [1–3]. Останнім часом особливу зацікавленість також викликають інтракринні ефекти ферментативних систем, асоційованих з метаболітами VD.

VD виявляє свою системну регулюючу активність тільки після трьох послідовних реакцій гідроксильовання, що відбуваються за присутності цитохром P-450-залежних оксидаз змішаної дії. Перше гідроксильовання відбувається у конфігураційному положенні C-25, внаслідок чого з початкової форми VD утворюється його метаболіт, який має найтіснішу спорідненість з VD-зв'язуючим білком і є основним індикатором рівня цього віта-

міну у крові – 25-гідроксикальциферол (25(OH)D) [4–6].

VD є насамперед облігатним фактором фізіологічного розвитку і функціонування кісткової тканини, який у необхідній кількості попереджує розвиток рахіту у дітей грудного віку [3, 5, 7–9]. Також за його участі відбувається ціла низка інших важливих метаболічних і регуляторних процесів у різних тканинах, органах і системах організму. Зокрема, цей біорегулятор є важливим фактором у біохімічних реакціях тканинного дихання, інгібуванні клітинного ділення, апоптозі, згортанні крові, продукуванні інсуліну тощо. VD бере участь у регуляції функцій серцево-судинної, нервової, м'язової, травної, репродуктивної і сечовидільної систем [1; 4; 10; 11].

Суттєвим аспектом фізіологічної значущості VD є його імуномодуючі властивості,

що, зокрема, підтверджено наявністю вітаміну D-залежних рецепторів на моноцитах, макрофагах, дендритних клітинах і лімфоцитах, через які здійснюється контроль окремих ланок природженого і набутого імунітету [1]. З'ясовано, що VD послаблює презентацію антигену дендритними клітинами, гальмує синтез прозапальних цитокінів, зрушує баланс між Th1- і Th2-клітинними відповідями у бік останньої, інгібує Th17-клітини, сприяє продукції регуляторних Т-клітин [4; 7; 10; 12]. VD підсилює вироблення «ендогенних антибіотиків», до яких належить каталіцидин і бета-дефензини [10; 13], що мають широкий спектр протимікробної, противірусної та протигрибкової дії. Слід врахувати і блокуючі ефекти VD щодо аутоімунних і atopічних процесів [1; 3; 10; 14].

Отже, наявність різноспрямованих імунорегуляторних ефектів VD, очевидно, є поясненням тісної асоціації між його дефіцитом та вищим рівнем частоти і тяжкості перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) у дітей, що продемонстровано результатами численних досліджень вітчизняних та іноземних авторів [15–18].

Крім того, слід зазначити, що опубліковані дотепер відомості свідчать про підвищені показники захворюваності на ГРІ у дітей віком 1–10 років з проявами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ). Водночас застосування у цих дітей з профілактичною метою препарату VD у подальшому суттєвим чином не вплинуло на частоту діагностування ГРІ [19].

При остаточному визначенні напрямків власного дослідження були також враховані наукові відомості щодо наявності певної взаємозалежності між окремими клінічними гематологічними показниками та наявністю у дітей рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ) [20–22].

Отже, проведений аналіз джерел літератури цілком обґрунтовує актуальність виконаного дослідження.

Ціль: вивчити взаємозалежності між сироватковою концентрацією 25(OH)D, основними параметрами клінічного аналізу крові, окремими зовнішніми проявами НДСТ та показниками захворюваності на ГРІ у дітей дошкільного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клінічне дослідження проведене у дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень м. Рубіжного та м. Северодонецька у 2019 та 2021 роках. Здійснене обстеження 74 дітей (34 хлопчиків та 40 дівчинок) віком 1–6 років, які були госпіталізовані з приводу

наявності у них ГРІ. Згідно з даними анамнезу, пацієнти мали від 1 до 13 випадків ГРІ протягом попереднього року, включно з наявним захворюванням. Структура клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася наступною: ринофарингіт – 7 (9,46 %), ларинготрахеїт – 6 (8,11 %), бронхіт – 30 (40,54 %), обструктивний бронхіт – 13 (17,57 %) та позалікарняна пневмонія – 18 (24,32 %).

Критерії включення дітей до групи спостереження були наступними: 1) вік – від 1 року, що вже виповнився, до 6 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – і хлопчики, і дівчинки; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення у дитини наукових досліджень, а також збір й обробку персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень у процесі здійснення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження вона виключалася із групи спостереження. Варто також підкреслити, що дизайном дослідження не було передбачено виділення серед обстежених дітей групи контролю, оскільки група спостереження за своїм складом мала достатнє диференціювання за частотою випадків ГРІ.

На підставі даних анамнезу у кожної дитини розраховувалися наступні показники: 1) модифікований інфекційний індекс (InI) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до її віку, вираженому у місяцях; 2) індекс резистентності (InP) – середня кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Враховувалося також значення максимальної температури тіла ($\max t^{\circ}$) під час захворювання. Після вимірювання у пацієнтів довжини і маси тіла, обводу грудної клітки, а також довжини кисті, стопи та розмаху рук були розраховані декілька антропометричних коефіцієнтів, а саме індекс Вервека (InV), довжина кисті/довжина тіла, довжина стопи/довжина тіла та розмах рук/довжина тіла. Відомо, що певні відхилення значень цих співвідношень є маркерами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак наявності НДСТ [23]. У подальшому зазначені вище коефіцієнти піддавалися мінімаксному Z-унормуванню [24]. Шляхом сумарної унормованих значень антропометричних індексів було отримано інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) для кожної обстеженої дитини.

Усі дослідження крові проведені у клініко-діагностичній лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк). Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові (n=35) здійснене на імунохемілюмінесцентному аналізаторі «Maglumi 1000» («Snibe-diagnostic», Китай) із застосуванням відповідних фірмових реагентів, а клінічний аналіз крові (n=74) виконаний на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» («High Technology», США). В обох випадках матеріалом для дослідження була венозна кров, що забиралася у дітей у день його проведення. Було враховано низку гематологічних показників, а саме кількість еритроцитів (RBC), концентрація гемоглобіну (HGB), гематокрит (HCT), середній об'єм RBC (MCV), ширина розподілу RBC за об'ємом – коефіцієнт варіації (RDW-CV), кількість лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRA), лімфоцитів (LYM), тромбоцитів (PLT) і тромбоцитокрит (PCT).

Дослідження проведено згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісією з біоетики Державного закладу «Луганський державний медичний університет».

Статистичний аналіз первинних цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 27 на платформі PS IMAGO PRO 7.0 (США) від компанії «Predictive Solutions». Перевірка на нормальність розподілення значень досліджених показників у варіаційних рядах проводилася шляхом визначення критеріїв Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Для опису варіаційного ряду були застосовані такі числові характеристики, як медіана (Me), Q_1 (25 %) і Q_3 (75 %) квартилі, відносний показник квартильної варіації (V_q), мінімальне ($X_{\min}$) та максимальне ($X_{\max}$) значення показника. Аналіз відмінності недискретних показників у двох незалежних вибірках здійснено шляхом розрахунку U-критерію Манна-Уїтні. Для з'ясування наявності відмінності між медіанами безперервних показників у незалежних вибірках, кількість яких була більшою за 2, розраховувався Н-критерій Краскела-Уолліса. Оцінку кореляції між двома ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення здійснено шляхом кростабуляції з розрахунком коефіцієнта ϕ_c -Крамера. Стан взаємозалежності між порядковими та інтервальними показниками також визначався у таблицях супряжності з попереднім перекодуванням недискретних

величин у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або у разі комбінування інтервального і дихотомічного показників з'ясовано шляхом визначення коефіцієнта рангової кореляції ρ -Спірмена. За допомогою відповідного програмного синтаксису розраховані також окремі парціальні коефіцієнти кореляції – $\rho_{(xy-z)}$. Для прогнозування значень інтегральних показників рекурентності ГРІ було застосовано метод множинної лінійної регресії. Якісна оцінка сили кореляційного зв'язку здійснена за шкалою Чеддока. Отримані результати вважалися статистично вірогідними за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 представлено значення основних параметрів дескриптивних статистик щодо досліджених у обстежених дітей клінічних і гематологічних показників. Розраховане значення квартильної варіації виявилось вельми високим насамперед для обох інтегральних показників захворюваності пацієнтів на ГРІ – $IncI$ та $IncP$, склавши відповідно 45,45 % та 44,59 %. Це є підтвердженням на користь того, що група спостереження мала значущу диференціацію за вивченими показниками рекурентності ГРІ. Значення V_q було також достатньо високим для таких гематологічних показників, як ШОЕ (42,50 %), LYM (35,96 %) та GRA (33,06 %). Найнижчу квартильну варіацію зафіксовано для $\max t$ (1,51 %). Щодо концентрації 25(OH)D у крові, то значення V_q (21,77 %) свідчить про її виражену варіативність серед обстежених дітей. Разом з тим для багатьох врахованих гематологічних показників значення цього статистичного параметру не перевищувало 10 %, що свідчить про їх низький ступінь мінливості у групі спостереження.

З метою здійснення порівняльної оцінки отриманих результатів всі пацієнти за окремими ознаками були попередньо розподілені на підгрупи. Так, із врахуванням кількості випадків ГРІ, зареєстрованих у дітей протягом попереднього року, до першої підгрупи увійшли ті з них, у яких ця кількість склала 1-4 рази на рік (n=38), а до другої – 5-13 разів на рік (n=36). За концентрацією 25(OH)D у крові було сформовано 4 підгрупи: 1) до 20 нг/мл включно (n=5); 2) більше 20 і до 30 нг/мл включно (n=12); 3) більше 30 і до 50 нг/мл включно (n=16) та 4) більше 50 нг/мл (n=2). Нарешті, згідно зі значеннями ІПД усіх дітей було розподілено на 3 підгрупи: 1) до 1 у.о. включно (n=4); 2) більше 1 і до 2 у.о. включно (n=22) та 3) більше 2 у.о. (n=48).

Таблиця 1

Описові статистики вивчених показників у обстежених дітей

Показники	Статистичні критерії				
	Me	$Q_1 - Q_3$	$V_q, \%$	$X_{\min}$	$X_{\max}$
Вік, міс	43,00	32,75 – 54,00	24,71	13	81
ІнІ, у.о.	0,11	0,06 – 0,16	45,45	0,01	0,90
ІнР, у.о.	0,37	0,25 – 0,58	44,59	0,08	1,08
max t, °C	38,00	37,45 – 38,60	1,51	36,5	40,2
ІПД, у.о.	2,26	1,87 – 2,42	12,17	0,80	2,96
WBC, $\times 10^9/\text{л}$	7,58	6,23 – 9,51	21,64	2,41	17,57
GRA, $\times 10^9/\text{л}$	3,01	2,43 – 4,42	33,06	0,23	15,24
LYM, $\times 10^9/\text{л}$	3,74	2,25 – 4,94	35,96	1,10	11,68
RBC, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,57	4,38 – 4,91	5,80	3,13	5,44
HGB, г/л	125	115,0 – 132,0	6,80	90,0	152,0
MCV, фл	82,3	79,9 – 84,3	2,67	68,0	90,8
RDW-CV, %	12,4	12,0 – 13,0	4,03	11,2	21,1
HCT, %	37,0	35,4 – 38,9	4,73	27,3	45,3
PLT, $\times 10^9/\text{л}$	302,0	254,0 – 361,0	17,72	35,0	901,0
PCT, %	0,267	0,203 – 0,328	23,41	0,032	0,705
ШОЕ, мм/год	10,0	5,5 – 14,0	42,50	1	45
25(ОН)D, нг/мл	30,39	23,84 – 37,07	21,77	11,38	60,21

Примітка: у.о. – умовна одиниця.

Встановлено, що у підгрупі з меншою частотою ГРІ в анамнезі порівняно з тією підгрупою, де вони реєструвалися частіше, виявлено суттєво вищу кількість WBC ($U=282,5$; $p<0,001$) та GRA ($U=302,0$; $p<0,001$). Крім того, зафіксовано залежність між значеннями max t° та підгрупами, диференційованими за концентрацією 25(ОН)D, згідно з якою найбільш значуще підвищення температури тіла на тлі ГРІ відзначене за наявності найнижчих концентрацій 25(ОН)D ($N=10,079$; $p=0,018$). Це узгоджується з відомостями літератури щодо тяжчого перебігу респіраторних інфекцій у разі наявності дефіциту VD у пацієнтів [13; 15; 25]. Підгрупи дітей, що були розподілені за значеннями ІПД, не відрізнялися за жодним із вивчених клінічних або гематологічних показників. Лише для RDW-CV така відмінність була досить близькою до прийнятого рівня статичної значущості ($N=4,830$; $p=0,089$).

Статистична обробка отриманих результатів за допомогою методу кростабуляції продемонструвала також наявність доволі тісної залежності між категоріями розподілу пацієнтів за концентрацією 25(ОН)D у крові та значеннями ІПД ($\phi_c=0,624$; $p=0,004$). Ця залежність мала місце насамперед завдяки тому, що кількість пацієнтів із сироватковою концентрацією 25(ОН)D «більше 20 і до 30 нг/мл включно» та значенням ІПД «більше 1 і до 2 у.о. включно» виявилась значно меншою за очікувану. Водночас кількість випадків з тією ж кон-

центрацією 25(ОН)D та значенням ІПД «більше 2 у.о.», навпаки, була помітно більшою за ту, що виявилась би у разі підтвердження нульової гіпотези. Зафіксований взаємозв'язок між категоріями концентрації 25(ОН)D та значень ІПД створює підґрунтя для подальшого вивчення статусу VD у дітей дошкільного віку на тлі різного ступеня експресії різноманітних проявів НДСТ. Слід додати, що не було зафіксовано значущого взаємозв'язку між виділеними категоріями концентрації 25(ОН)D, з одного боку, та іншими вивченими категоріальними ознаками, а саме статтю обстежених дітей, частотою ГРІ за попередній рік та встановленими діагнозами гострого інфекційного ураження дихальної системи, з іншого. Щодо обраних категорій частоти ГРІ, то в таблицях супряжності вони також не корелювали з жодною із інших порядкових ознак, взятих до уваги в цьому дослідженні.

У таблиці 2 представлено статистично значущі результати рангового кореляційного аналізу щодо окремих вивчених показників.

Найперше варто відзначити, що серед обстежених дітей зафіксовано наявність зворотної помірно вираженої залежності між ІнР та концентрацією 25(ОН)D у крові, згідно з якою нижчі концентрації 25(ОН)D корелюють з частішими випадками ГРІ. Крім того, обидва інтегральні показники рекурентності ГРІ у обстежених пацієнтів – ІнІ та ІнР – мали або помірну, або слабку негативну кореляцію з двома вивченими гематологічними

**Найбільш значущі коефіцієнти кореляції між вивченими показниками
у групі спостереження (р; р)**

Показники	25(OH)D, нг/мл	WBC, $\times 10^9/\text{л}$	GRA, $\times 10^9/\text{л}$	RDW-CV, %
ІнІ, у.о.	х	$\rho=-0,307$; $p=0,010$	$\rho=-0,324$; $p=0,007$	х
ІнР, у.о.	$\rho=-0,347$; $p=0,043$	$\rho=-0,356$; $p=0,003$	$\rho=-0,291$; $p=0,015$	$\rho=-0,312$; $p=0,011$
ІПД, у.о.	х	х	х	$\rho=0,375$; $p=0,002$

Примітка: х – не зафіксовано статистично вірогідної кореляції.

параметрами – WBC та GRA. Такий стан асоціації між зазначеними показниками перекликається з наведеними вище результатами щодо наявності вірогідної відмінності між двома підгрупами пацієнтів – з меншою та більшою частотою ГРІ в анамнезі – за кількістю WBC та GRA. Разом з тим зареєстровано зворотну помірно виражену залежність між ІнР та RDW-CV, відповідно до якої ІнР збільшується зі зменшенням коефіцієнта варіації RBC за їх об'ємом. Це свідчить на користь існування взаємозалежності між захворюваністю на ГРІ обстежених дітей та окремими еритроцитарними параметрами, що відзначено також іншими авторами [20; 21]. До того ж, встановлено позитивну помірно виражену асоціацію між ІПД та RDW-CV, з'ясування причин і значущості якої, очевидно, потребує додаткових досліджень.

Парний кореляційний аналіз між концентрацією 25(OH)D у крові, з одного боку, та окремими дослідженими показниками клінічного аналізу крові, з іншого боку, не виявив статистично значущого взаємозв'язку. Проте парціальний кореляційний аналіз продемонстрував наявність позитивної і помірно вираженої залежності між цим метаболітом VD та двома гематологічними параметрами – PLT ($\rho_{(xy-z)}=0,336$; $p=0,048$) і PCT ($\rho_{(xy-z)}=0,342$; $p=0,043$) – за умови виключення впливу такого фактору, як вік обстежених пацієнтів.

Нарешті, заслуговує на увагу наявність негативної і слабкої кореляції між ІПД та обома вивченими інтегральними показниками рекурентності ГРІ – ІнІ ($\rho=-0,240$; $p=0,040$) та ІнР ($\rho=-0,267$; $p=0,022$). Відповідно до неї, зменшення експресії антропометричних проявів НДСТ супроводжується частішими РРІ серед обстежених дітей. До того ж за допомогою множинного лінійного регресійного аналізу з використанням покрокової (stepwise) методики було проведено відбір тих вивчених предикторів, що мають значущий вплив на залежні ознаки – ІнІ та ІнР. У підсумку було встановлено статистично вірогідну залежність

тільки для ІнІ з константою В ($p=0,002$) та однією значущою незалежною ознакою – ІПД ($p=0,041$), що представлена нижченаведеною формулою:

$$\text{ІнІ}=0,331[0,136-0,526]*-0,095[(-0,187)-(-0,004)]*\times\text{ІПД}$$

Примітка: * – 95 % довірчий інтервал.

Від'ємне значення коефіцієнта перед ІПД узгоджується із зафіксованою зворотною кореляцією між ним та ІнІ. Варто зауважити, що відповідно до відомостей, вже наведених у джерелах літератури, клінічно значущі прояви НДСТ асоціюються із тяжчим перебігом різноманітних запальних захворювань респіраторної системи [26; 27]. З урахуванням цієї обставини отримані результати рангового кореляційного і множинного лінійного регресійного аналізу натеper можуть бути пояснені, принаймні, двома обставинами. По-перше, не можна виключити відсутність прямої взаємозалежності між ступенем експресії антропометричних проявів НДСТ та станом імунного захисту у обстежених дітей. По-друге, виявлена спрямованість взаємозв'язку, можливо, пов'язана з обраною кількістю дітей у групі спостереження і може змінитися за умови її збільшення. Один із наступних напрямків досліджень РРІ у педіатричній практиці планується присвятити саме підтвердженню або спростуванню означених припущень.

ВИСНОВКИ

Обстежені діти, у яких зафіксовано нижчі категоріальні рівні концентрації 25(OH)D у крові, мали вірогідно вищі значення $\text{max } t^\circ$ на тлі гострого запального процесу у респіраторній системі ($H=10,079$; $p=0,018$).

Встановлено наявність вельми тісної взаємозалежності між категоріями розподілу пацієнтів за концентрацією 25(OH)D у крові та значеннями ІПД ($\phi_c=0,624$; $p=0,004$).

Продemonстровано зворотну помірно виражену кореляцію між концентрацією 25(OH)D у крові та ІнР ($\rho=-0,347$; $p=0,043$), що свідчить про

асоціацію нижчої концентрації активного метаболіту VD та частіших випадків ГРІ протягом попереднього року серед дітей із групи спостереження.

Проведений парціальний кореляційний аналіз виявив пряму взаємопов'язаність концентрації 25(OH)D у крові з такими параметрами клінічного аналізу крові, як кількість PLT ($r_{(xy-z)}=0,336$; $p=0,048$) та значення PCT ($r_{(xy-z)}=0,342$; $p=0,043$), без врахування віку обстежених пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори рукопису засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо отриманих результатів.

Джерела фінансування. Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

REFERENCES

1. Mochulska OM, Boyarchuk OR, Kinash MI, Vorontsova TO, Volianska LA. [The effects of vitamins A, E, D, disorders of their metabolism and the assessment of level of vitamin security in children (literature review)]. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2021;2:58-66. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2021.114.58.
View at:
Publisher Site: <https://med-expert.com.ua/journals/jeffekty-vitaminov-e-d-narushenie-ih-obmena-ocenka-urovnja-vitaminnoj-obespechennosti-u-detej-obzor-literatury/>
Pressreader: <https://www.pressreader.com/ukraine/modern-pediatrics-ukraine/20210518/282827899039346>
URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/04/09.pdf>
2. Meza-Meza MR, Ruiz-Ballesteros AI, de la Cruz-Mosso U. Functional effects of vitamin D: From nutrient to immunomodulator. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;1-21. DOI: 10.1080/10408398.2020.1862753.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2020.1862753?journalCode=bfsn20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33354999/>
3. Lazareva NB, Rebrova EV, Panteleeva LR, Ryazanova AY, Bondarenko DA. [Vitamin D and acute respiratory infections: prevention or treatment?] *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(6):116-124. [in Russian]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-116-124.
View at:
Publisher Site: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/2986/2915>
4. Pigarova EA, Petrushkina AA. [Non-classical effects of vitamin D]. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(3):90-101. [in Russian]. DOI: 10.14341/osteo2017390-101.
View at:
Publisher Site: https://www.osteo-endojournals.ru/jour/article/view/9373?locale=ru_RU
5. Chekman IS, Gorchakova NA, Berezhniy VV, Davydiuk AV, Roman'ko MR. [Pharmacology of vitamin D]. *Modern Pediatrics*. 2017;2:28-36. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2017.82.28.
View at:
Publisher Site: <http://sp.med-expert.com.ua/article/view/SP.2017.82.28>
URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2017/08/05-1.pdf>
6. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Occhiuto M, Piazzolla V, Renella M, Biamonte F, Sonato C, Cilli M, Cipriani C. Vitamin D screening. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020;43:1047-1051. DOI: 10.1007/s40618-020-01220-w.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-020-01220-w>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32189163/>
7. Marushko YuV, Hyshchak TV. [Prevention of vitamin D deficiency in children. The state of the problem in the world and in Ukraine]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021;4:36-45. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2021.116.36.
View at:
Publisher Site: <https://med-expert.com.ua/journals/profilaktika-deficita-vitamina-d-u-detej-sostojanie-problemy-v-mire-ukraine/>
URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/07/08.pdf>
8. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Bikle DD. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism*. 2019;98:112-120. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.06.010.
View at:
Publisher Site: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(19\)30119-2/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(19)30119-2/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31226354/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814307/>
9. Haffner D, Leifheit-Nestler M, Grund A, Schnabel D. Rickets guidance: part I-diagnostic workup. *Pediatric Nephrology*. 2021. DOI: 10.1007/s00467-021-05328-w.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00467-021-05328-w>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34910242/>

10. Snopov SA. [Mechanisms of vitamin D action on the immune system]. *Medical Immunology (Russia)*. 2014;16(6):499-530. [in Russian]. DOI: 10.15789/1563-0625-2014-6-499-530.
View at:
Publisher Site: <https://www.mimmun.ru/index.php/mimmun/article/view/764>
11. Redondo IM, Romero RG, Calmarza P, Munoz AD, Martinez GR, Aizpun JIL. [Vitamin D deficiency in a healthy Aragonese pediatric population]. *Nutricion Hospitalaria*. 2018;35(4):782-788. [Article in Spanish]. DOI: 10.20960/nh.1592.
View at:
Publisher Site: <https://www.nutricionhospitalaria.org/index.php/articles/01592/show>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30070864/>
12. Tareke AA, Hadgu AA, Ayana AM, Zerfu TA. Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(12):100486. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100486.
View at:
Publisher Site: [https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551\(20\)30389-6/fulltext](https://www.worldallergyorganizationjournal.org/article/S1939-4551(20)30389-6/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33294117/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7691606/>
13. Kvashnina LV, Maidan IS. [The effect of vitamin D on the state of the immune system during the pandemic COVID-19 (latest data)]. *Clinical immunology. Allergology. Infectious Diseases*. 2020;7:22-30. [in Ukrainian].
View at:
URL: <https://kiai.com.ua/ru/archive/2020/7%28128%29/pages-22-30/vpliv-vitaminu-d-na-stan-imunnoi-sistemi-v-period-pandemiyi-covid-novitni-dani->
14. Lipińska-Opalka A, Tomaszewska A, Kubiak JZ, Kalicki B. Vitamin D and Immunological Patterns of Allergic Diseases in Children. *Nutrients*. 2021;13(1):177. DOI: 10.3390/nu13010177.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/177>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33435598/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7827421/>
15. Romanko MR. [Recurrent episodes of viral croup in children: potential causes and approaches to its prevention]. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2021;3:15-22. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2021.115.15.
View at:
Publisher Site: <https://med-expert.com.ua/journals/rekurrentnye-jepizody-ostrogo-obstruktivnogo-laringita-u-detej-vozmozhnye-prichiny-podhody-k-profilaktike/>
URL: <https://med-expert.com.ua/journals/wp-content/uploads/2021/06/04.pdf>
16. Feketea G, Bocsan CI, Stanciu LA, Buzoianu AD, Zdrenghia MT. The Role of Vitamin D Deficiency in Children With Recurrent Wheezing – Clinical Significance. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:344. DOI: 10.3389/fped.2020.00344.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00344/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32695735/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7338661/>
17. Akeredolu FD, Akuse RM, Mado SM, Yusuf R. Relationship Between Serum Vitamin D Levels and Acute Pneumonia in Children Aged 1-59 Months in Nigeria. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021;67(1):fmaa101. DOI: 10.1093/tropej/fmaa101.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/tropej/article/67/1/fmaa101/6178843?login=true>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739410/>
18. Prasad S, Rana RK, Sheth R, Mauskar AV. A Hospital Based Study to Establish the Correlation between Recurrent Wheeze and Vitamin D Deficiency Among Children of Age Group Less than 3 Years in Indian Scenario. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(2):SC18-SC21. DOI: 10.7860/jcdr/2016/17318.7287.
View at:
Publisher Site: https://jcd.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2016&volume=10&issue=2&page=SC18&issn=0973-709x&id=7287
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042548/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800614/>
19. Oshlyanska OM, Vovk VM. [Influence of vitamin D₃ on the frequency of acute respiratory diseases by children with undifferentiated connective tissue dysplasia]. *Perinatology and Pediatric. Ukraine*. 2018.2(74):83-88. [in Russian]. DOI: 10.15574/PP.2018.74.83.
View at:
Publisher Site: <https://med-expert.com.ua/journals/vliyanie-vitamina-d3-na-chastotu-ostryh-respiratornyh-zabolevanij-u-detej-s-nedifferencirovannoj-displaziej-soedinitelnoj-tkani/>

- URL: https://med-expert.com.ua/journals/publishing-activity/perinatologiya-i-pediatriciya/perinatologija-pediatriciya-pip_02_2018/#dfliip-df_19271/83/
20. Roma KM, Gupta V, Ahmad S, Ranhotra S, Issrani R, Prabhu N. Assessment of anemia as a risk factor for acute lower respiratory tract infections in children: a case-control study. *International Journal of Clinical Pediatrics*. 2015;4(2-3):149-153. DOI: 10.14740/ijcp220w.
View at:
Publisher Site: <https://theijcp.org/index.php/ijcp/article/view/220>
21. Akand N, Sarkar PK, Alam J, Mollah AH, Kamruzzaman, Sarabontahura, Selim ASM, Rahman M, Debnath S. Anemia: A Risk Factor for Acute Lower Respiratory Tract Infection in Children under 5 years of age. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2020;19(3):53-59. DOI: 10.9790/0853-1903115359.
View at:
URL: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol19-issue3/Series-11/I1903115359.pdf>
22. Voloshin OM, Savchenko II, Kondratov SO. [Integrated assessment of white blood cell count in acute respiratory infections in children aged 1-3 years old]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2020;3(157):278-283. [in Ukrainian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-3-157-278-283.
View at:
Publisher Site: [https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-3-\(157\),-2020/14230](https://vpbm.com.ua/ua/vyipusk-3-(157),-2020/14230)
23. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, Ivanova II, Kadurina TI, Trisvetova EL, Chemodanov VV, Chuhlovina ML. [Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines]. *Pediatr (Sankt-Peterburg)*. 2016;7(2):5-39. [in Russian]. DOI: 10.17816/PED725-39.
View at:
Publisher Site: <https://journals.eco-vector.com/pediatr/article/view/3619>
24. Babichev SA. [Optimizatsiya protsessy predobrabotki informatsii v sistemakh klasterizatsii vysokorazmernykh dannykh]. *Radio Electronics. Computer Science. Control*. 2014;2:135-42. [in Russian].
View at:
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-protsessy-predobrabotki-informatsii-v-sistemakh-klasterizatsii-vysokorazmernykh-dannykh/viewer>
25. Mirza AA, Alharbi AA, Marzouki H, Al-Khatib T, Zawawi F. The Association Between Vitamin D Deficiency and Recurrent Tonsillitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2020;163(5):883-891. DOI: 10.1177/0194599820935442.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599820935442>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32689892/>
26. Smirnova TL, Gerasimova LI. [Specific Clinical Features of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia Syndrome]. *Doctor.Ru*. 2018;8:40-44. [in Russian]. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-152-8-40-44.
View at:
Publisher Site: <https://journaldoctor.ru/catalog/kardiologiya/osobennosti-klinicheskikh-proyavleniy-sindroma-nedifferentsirovannoy-displazii-soedinitelnoy-tkani-8/>
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-klinicheskikh-proyavleniy-sindroma-nedifferentsirovannoy-displazii-soedinitelnoy-tkani>
27. Voloshin OM, Chumak OYu. [Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature)]. *Child's health*. 2017;12(6):720-727. [in Ukrainian]. DOI: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842.
View at:
Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/45138>
Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/nedifferentsirovannaya-displaziya-soedinitelnoy-tkani-i-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-i-podrostkov-obzor-literatury>

Article history:
Received: 07.02.2022
Revision requested: 15.02.2022
Revision received: 15.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF VITAMIN D STATUS IN PRESCHOOL CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

¹Voloshyn O. M., ²Marushko Yu. V.

¹Luhansk State Medical University, Rubizhne, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

ditlikar@ukr.net

Relevance. Vitamin D has a wide range of biological effects. The immunomodulatory properties of this vitamin and the higher incidence rate of respiratory infections against the background of its lack are of particular interest.

Objective to determine the relationship between 25-hydroxycalciferol serum concentration, the main parameters of clinical blood test, the particular features of undifferentiated connective tissue dysplasia and the burden indicators of acute respiratory infections among preschool children.

Materials and methods. Seventy-four children (34 boys and 40 girls) aged one to six years old, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection, were involved in the clinical study. Two markers of acute respiratory infections recurrence (infectious index, resistance index) and dolichostenomelia integral indicator were calculated in the patients. The main erythrocyte and platelet parameters of clinical blood test and 25-hydroxycalciferol serum concentration were quantified as well.

Results. The inverse interdependence was revealed between the resistance index and the variation coefficient of erythrocytes in terms of their volume ($\rho = -0,312$; $p = 0,011$). The regression dependence of infectious index on the dolichostenomelia integral indicator was found. The results obtained gave preconditions for further research on the problem of recurrent respiratory infections in pediatric practice.

Conclusions. The examined children, who had lower categorical levels of 25-hydroxycalciferol concentration, also had higher maximum body temperature against the background of acute inflammatory process in respiratory system ($H = 10,079$; $p = 0,018$). The highly close relationship was established between the distribution categories of the patients according to the concentration of 25-hydroxycalciferol and the value of dolichostenomelia integral indicator ($\varphi_c = 0,624$; $p = 0,004$). The inverse moderate correlation was found between the concentration of 25-hydroxycalciferol and the resistance index ($\rho = -0,347$; $p = 0,043$). Partial correlation analysis showed the interdependence of 25-hydroxycalciferol concentration with platelets number ($\rho_{(xy-z)} = 0,336$; $p = 0,048$) and platelet Crit value ($\rho_{(xy-z)} = 0,342$; $p = 0,043$) without taking into account the patients' age.

Key words: vitamin D, clinical blood test, undifferentiated connective tissue dysplasia, recurrent respiratory infections, preschool children.

ПЕРЕБІГ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ МЕНІНГОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ ЛЬВІВЩИНИ ПРОТЯГОМ 2011–2019 рр.

Покровська Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-4891-8609>

Литвин Г.О. <https://orcid.org/0000-0002-6902-1024>

Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

t.pokrovska@gmail.com

Актуальність. Менінгококова інфекція (МІ) є однією з найбільш значущих бактеріальних інфекцій у дітей, оскільки є небезпечною для життя і непередбачуваною за блискавичним перебігом у структурі інфекційної патології.

Ціль: проаналізувати клініко-лабораторні особливості генералізованих форм МІ у дітей Львівщини протягом 2011–2019 рр.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 254 медичних карт стаціонарних хворих, які лікувалися в обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 2011–2019 рр. з приводу генералізованих форм МІ; 14 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих дітей протягом 2011–2019 рр. від генералізованих форм МІ. Відібрано 203 медичні карти, в яких діагноз захворювання був підтверджений.

Результати. Менінгіт, як клінічна форма, діагностована у 48 дітей (23,6 %), менінгоенцефаліт у 6 (3 %), менінгококцемія – у 82 (40,4 %), комбінована форма – у 67 дітей (33 %).

У дітей від 1 міс. до 3 років вірогідно частіше виникала комбінована форма хвороби, ніж ізольована клінічна форма. Наведено аналіз клінічних симптомів та основних лабораторних показників при різних клінічних формах МІ.

Померло 12 дітей з діагнозом МІ генералізована форма: менінгококцемія, блискавична форма і одна 6-річна дитина з гнійним менінгоенцефалітом.

Висновки. Не дивлячись на поступове зниження рівня захворюваності і, відповідно, кількості госпіталізованих хворих з 2011 до 2019 рр., спостерігали тяжкий перебіг генералізованих форм МІ з розвитком інфекційно-токсичного шоку у 77,9 % хворих на менінгококцемію. Летальність при менінгококцемії склала 8,1%, більшість померлих – діти віком 3–5 років. В 14,3 % мали місце помилкові діагнози на рівні первинної ланки.

Ключові слова: менінгококова інфекція, діти, інфекційно-токсичний шок, летальність.

Актуальність. Менінгококова інфекція (МІ) є однією з найбільш значущих бактеріальних інфекцій у дітей та підлітків, оскільки є небезпечною для життя і непередбачуваною за блискавичним перебігом у структурі інфекційної патології [1]. МІ вимагає особливого підходу до ранньої діагностики і організації надання невідкладної медичної допомоги при генералізованій інфекції, інакше при пізно розпочатому лікуванні дає високий відсоток летальності.

Для педіатрів проблема МІ має особливо важливе значення, оскільки рівень захворюваності серед дітей завжди перевищував такий у дорослих у кілька разів. Більше 50 % від загального числа хворих є діти до 5 років. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», захворюваність на МІ за період 2016–2019 рр. становила у середньому $0,69 \pm 0,059$ на 100 тис. населення. У 2019 році було зареєстровано 299 випадків менінгококової інфекції, з них 50 – у дітей до 1 року. В Україні на сьогодні летальність при менінгококовій інфекції досягає 11–17%, основна кількість летальних випадків – від менінгококцемії.

Ціль: проаналізувати клініко-лабораторні особливості генералізованих форм МІ у дітей Львівщини протягом 2011–2019 рр.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 254 медичних карт стаціонарних хворих, які лікувалися в обласній інфекційній клінічній лікарні протягом 2011–2019 рр. з приводу генералізованих форм МІ; 14 протоколів патологоанатомічного дослідження померлих дітей протягом 2011–2019 рр. від генералізованих форм МІ.

Відібрано 203 медичні карти, в яких діагноз захворювання був підтверджений результатами бактеріоскопічного і / або бактеріологічного дослідження носоглоткового слизу, ліквору та / або крові; або поставлений на підставі типових клінічних проявів при наявності характерного геморагічного висипу при виключенні інших захворювань. Менінгіт вважали гнійним при наявності нейтрофільного плеоцитозу ≥ 250 в 1 мкл.

Дітей віком від 1 міс. до 1 року було 57 (28,0 %), від 1 до 3 р. – 68 (33,5 %), старші 3 р. до 6 р. – 38 (18,7 %), старші 6 р. до 9 р. – 12 (5,9%), старші 9 р. – 28 (13,8 %). Таким чином, 125 дітей (61,6 %), хворих на генералізовані форми МІ, становили діти віком від 1 міс. до 3 років.

Хворих на менінгококцемію було 82 (40,4 %), на гнійний менінгіт – 48 (23,6 %) і 6 хворих –

на менингоенцефаліт (3,0 %), комбінованих форм (менингіт + менингококцемія) – 67 (33,0 %) з 203 осіб.

Статистична обробка результатів проведена з використанням ліцензійного програмного забезпечення Microsoft Excel. Якісні ознаки представлені у вигляді абсолютних чисел (%). Міжгруповий аналіз проводили з використанням Т-критерію Стюдента та U-тесту Манна – Уїтні – Вілкоксона. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних даних $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостерігали поступове зниження рівня захворюваності і, відповідно, кількості госпіталізованих хворих на генералізовані форми МІ з 61 (у 2011 р.) до 9 осіб (у 2019 р.) (рис. 1).

У лікарів первинної ланки при встановленні діагнозу 29 дітям (14,3%) виникли труднощі (рис. 2).

Менингіт, як клінічна форма, діагностована у 48 дітей (23,65 %), при комбінованій формі – у 67 дітей (33 %) (рис. 3).

У дітей від 1 міс. до 1 р. та від 1 до 3 років вірогідно частіше виникала комбінована форма хвороби, ніж ізольована. Вірогідно частіше менингіт виникав у віковій групі 3–6 років та у дітей 12 років і старше.

У всіх хворих початок захворювання був гострим з підйому температури до 39–40 °С та остуду, дифузного болю голови, повторного блювання, відмови від їжі; порушення сну. У дітей першого року життя спостерігали випинання і пульсацію великого тім'ячка у 36 з 57 хворих (63,2 %); специфічний немотивований «мозковий крик» – у 28 (49,1 %) дітей; позитивний симптом Лесажа – у 32 (56,1 %) осіб; тремор верхніх кінцівок та підборіддя у 41 (71,9 %) хворого; закидання голівки у 51 (96,5 %); виражену гіперестезію у 100 % пацієнтів.

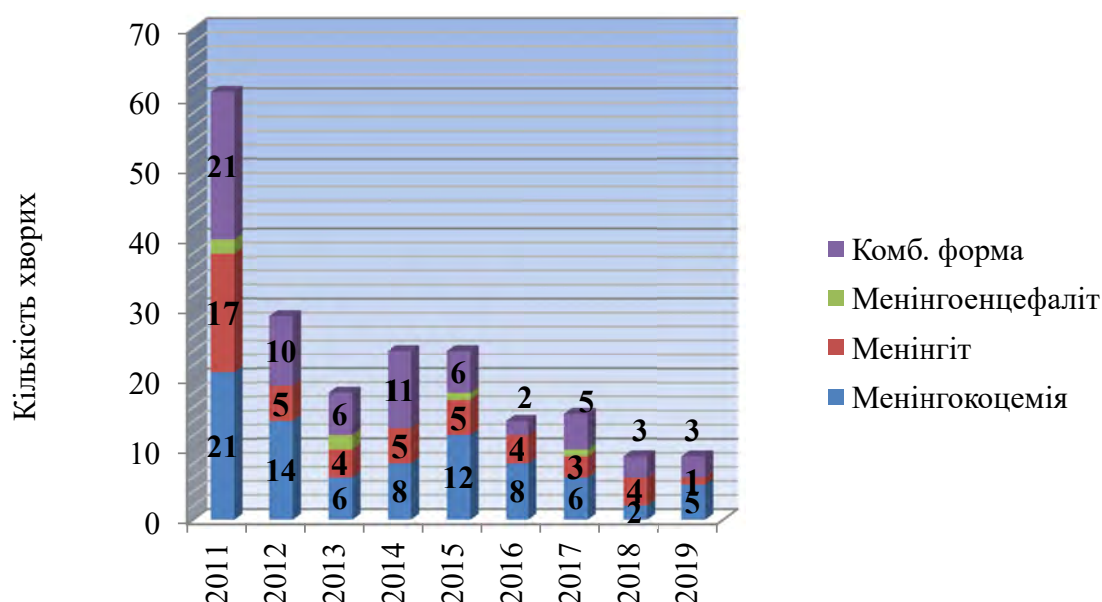


Рис. 1. Розподіл госпіталізованих на генералізовані форми МІ хворих по роках

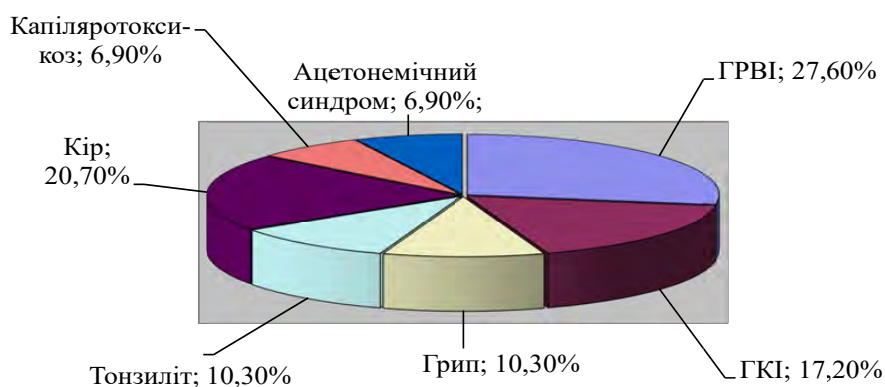


Рис. 2. Помилкові діагнози при поступленні хворих у стаціонар

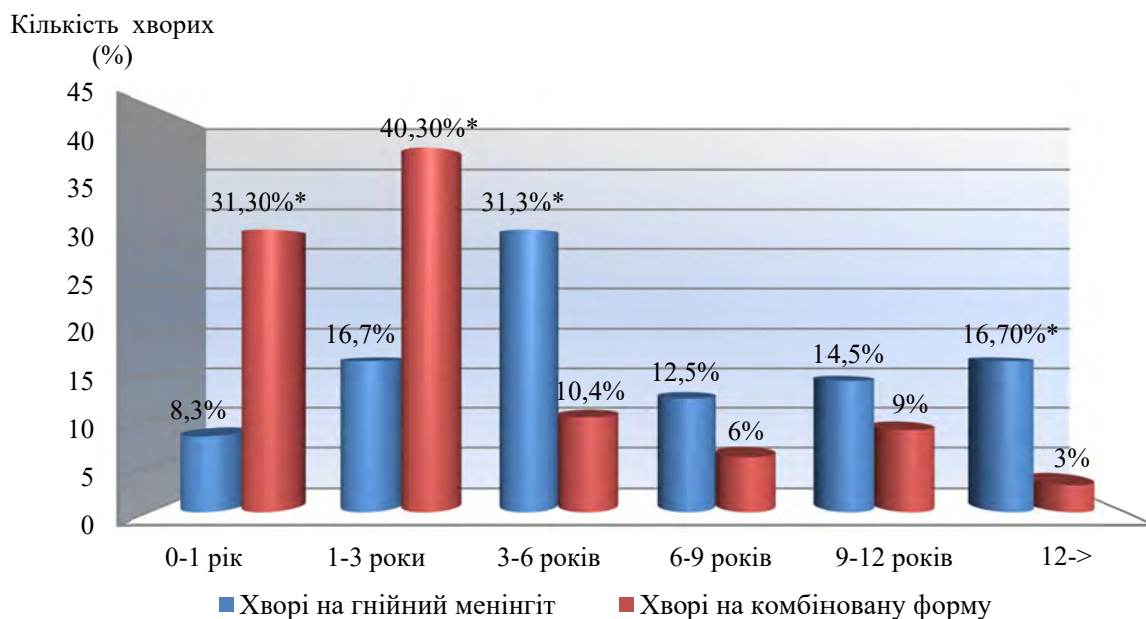


Рис. 3. Розподіл хворих з менінгококовим менінгітом за віковими групами

Спостерігали психомоторне збудження, дратівливість, неспокій у 95 (82,6 %) зі 115 хворих всіх вікових категорій. Свідомість змінювалася від легкого оглушення у 14 (12,2 %) осіб до коми різного ступеня у 2 (1,7 %), марення у 6 (5,2 %) пацієнтів. У 8 (7 %) пацієнтів були судоми при поступленні і перші доби перебування в стаціонарі. Серед менінгеальних симптомів найчастіше виявлялася ригідність потиличних м'язів у 93 (80,9 %) пацієнтів, симптоми Брудзинського у 92 (82,5 %), Керніга – у 87 (75,7 %) дітей. У 27 (23,5 %) дітей мала місце дисоціація симптомів. Сумнівні менінгеальні симптоми спостерігали у 17 (14,8 %) дітей, відсутні – у 5 (4,3 %).

Зміни в загальному аналізі крові представлені лейкоцитозом і збільшенням кількості паличкоядерних нейтрофілів. Найвищі показники спостерігали у дітей від 1 міс. до 1 року – відповідно $(21,3 \pm 6,08) \times 10^9/\text{л}$ та $(25 \pm 0,7) \%$, найнижчі були у дітей від 3 до 6 років – відповідно $(9,77 \pm 4,5) \times 10^9/\text{л}$ та $(14,33 \pm 5,50) \%$, хоча ці показники не мали вірогідної різниці.

У всіх дітей ліквор витікав під підвищеним тиском, був каламутним, сіро-білого кольору з ней-

трофільним плеоцитозом від 264 до 35000 клітин з підвищеним вмістом білка від 0,33 до 16,5 г/л та рівнем глюкози від 0,6 до 5,5 ммоль/л (табл. 1).

У 6 хворих на менінгоенцефаліт з перших днів хвороби з'являлися вогнищеві симптоми на тлі порушеної свідомості у вигляді ураження окремих черепно-мозкових нервів, парезів або паралічів. Мали місце загальні або локальні судоми, що значно ускладнювало перебіг основного захворювання. У 2 дітей судоми повторювалися по 3–4 рази в різні періоди хвороби.

На стаціонарному лікуванні знаходилося 149 хворих, з них 82 (55,0 %) на «чисту» менінгокоцемію і 67 хворих на комбіновану форму: менінгіт + менінгококкемія (45,0 %).

Захворювання починалося гостро, з високої гарячки, вираженої інтоксикації у 100 % хворих. Біль голови у 87 (58,4 %) дітей, повторне блювання у 97 (65,1 %). Блідість шкірних покривів у 132 (88,6 %) осіб; блідість з наростаючим акрої пероральним ціанозом у 67 (45 %) хворих; мармуровість, сірість шкірних покривів, ціаноз кінцівок у 22 (14,8 %) дітей. У 100 % дітей спостерігалася тахікардія, у 67 (45%) осіб – зниження

Таблиця 1

Показники аналізу ліквору у дітей з менінгококовим менінгітом

Параметри ліквору	Вік дітей (років)					
	0-1 (n=25)	1-3 (n=35)	3-6 (n=22)	6-9 (n=10)	9-12 (n=13)	12-> (n=10)
Нейтрофільний плеоцитоз (в 1 мкл)	480–11093	286–35000	1330–4270	450–5120	960–17493	264–12000
Білок (г/л)	0,33–13,2	0,33–16,5	0,66–2,32	0,33–2,13	0,66–3,75	0,49–4,95
Глюкоза (ммоль/л)	0,92–5,0	0,6–3,2	2,61–4,6	2,5–5,3	0,9–3,2	2,9–5,5

артеріального тиску. Позитивні менінгеальні симптоми визначалися у 69 (46,3 %) хворих.

Плямисто-папульозний висип на шкірі тулуба і кінцівок батьки помітили у 31 дитини (20,8 %), вона передувала появі геморагічного висипу. Типова геморагічна висипка, яка локалізувалася на дистальних відділах кінцівок, сідниці, тулубі з'явилася через 7–9 годин від початку хвороби у 28 хворих (18,8 %), 12 з яких померли; через 14–16 годин – у 54 дітей (36,2 %), через 16–24 години – у 47 пацієнтів (31,5 %). На другу добу висип з'явився у 4 (2,6 %) дітей. У 11 (91,6 %) із 12 померлих хворих було поширення елементів висипу на тулуб, обличчя, навіть на тлі проведеної терапії, і виявилось прогностично несприятливою ознакою.

У 25 (17,4 %) хворих відмічені крововиливи у склеру. На 4–6 день хвороби спостерігали появу герпетичної висипки на губах, крилах носа у 17 дітей (11,4 %).

Ускладнення у вигляді інфекційно-токсичного шоку встановлено у 116 (77,9 %) із 149 дітей (табл. 2). У пацієнтів з «чистою» менінгококцемією діагностовано шок I ступеню у 25,6 %, II ступеню – у 30,5 %, III ступеню – у 15,9 % хворих, в цілому – у 71,7 % пацієнтів. У хворих на комбіновану форму розвинувся інфекційно-токсичний шок (ІТШ) I ступеню у 41,8 %, II ступеню – у 35,8%, III ступеню – у 7,5 % хворих, разом – у 85,7% пацієнтів.

Відсутній шок був у 23 хворих на «чисту» менінгококцемію (28 %) з 82 дітей і у 10 хворих з комбінованою формою (4,9 %) з 67 пацієнтів.

Розвиток шоку передував появі висипань у 96 (64,4 %) дітей, виникав одночасно з появою висипу в 20 (13,4 %) випадках. Прогресування шоку після поступлення спостерігалось у 25 (16,8 %) дітей.

У першій фазі шоку відзначалася висока гарячка; ейфорія, рухове занепокоєння; фебрильні судоми; гіперестезія. У другій фазі шоку хворі були адинамічні, з'являвся акроціаноз, температура тіла знижувалася до норми. У третій фазі хворі були різко загальмовані, відзначався тотальний ціаноз, гіпотермія, артеріальний тиск нижче 50% норми, виражена тахікардія і задишка, клінічні ознаки підвищеної кровоточивості, олігурія, анурія, поліорганна недостатність.

В загальному аналізі крові лейкоцити – від $5,3 \times 10^9/\text{л}$ до $47,2 \times 10^9/\text{л}$; паличкоядерні – від 12 до 50 %; сегментоядерні – від 25 до 68 %; тромбоцити – від $80 \times 10^9/\text{л}$ до $534 \times 10^9/\text{л}$; ШОЕ – від 6 до 60 мм/год.

У 28 (18,8 %) тяжких хворих з масивними висипаннями у формулі крові мала місце поява юних і мієлоцитів (від 2–12 %), незалежно від віку.

Показники коагулограми характерні для гіпокоагуляції: протромбіновий час – $20,40 \pm 3,69$ с; протромбіновий індекс – $75 \pm 12,17$ %; фібриноген – $5,21 \pm 2,49$ г/л. При повторному дослідженні показників гемостазу через 6 годин констатовано подальше прогресування гіпокоагуляції у пацієнтів з летальним завершенням.

Ускладнився перебіг двобічною пневмонією у 3 дітей, артритом в однієї 14-річної дитини, у двох – масивними некрозами шкіри (стопи і передпліччя).

Таблиця 2

Розподіл хворих з менінгококцемією за відсутністю або наявністю інфекційно-токсичного шоку за віковими групами

Вік (роки), n = 82	Тільки менінгококцемія				Вік (роки), n = 67	Комбінована форма			
	Не було ІТШ (%)	ІТШ I ст (%)	ІТШ II ст (%)	ІТШ III ст (%)		Не було ІТШ (%)	ІТШ I ст (%)	ІТШ II ст (%)	ІТШ III ст (%)
0-1, n = 32	37,5*	21,8*	31,3	9,4 °	0-1, n = 21	4,8	57,1°	33,3°	4,8
1-3, n = 31	22,6	32,2	25,8	19,4	1-3, n = 27	18,5	25,9	48,1°	7,4
3-6, n = 14	14,3	14,2	42,9	28,6*	3-6, n = 7	28,6	14,3	57,1	0
6-9, n = 1	100*	0	0	0	6-9, n = 4	0	100*	0	0
9-12, n = 2	50	50	0	0	9-12, n = 6	33,3	33,4	0	33,3*
12 і >, n = 2	0	100	0	0	12 і >, n = 2	0	100	0	0

Примітки: ІТШ – інфекційно-токсичний шок; достовірність відмінності на рівні значущості $p < 0,05$: * – порівняно з групою з комбінованою формою; ° – порівняно з різним ступенем шоку у своїй групі.

Зі 115 хворих з менінгітом аналіз підтверджено бактеріоскопією ліквору в 32 (27,9 %) дітей, бактеріоскопією ліквору і крові – у 13 хворих (11,3 %), при менінгококцемії грамвід'ємні диплококи в «товстій» краплі крові виявлено у 31 (20,8 %) хворого.

Бактеріологічно при менінгіті в 9 (7,9 %) дітей виділено з ліквору *Neisseria meningitidis* (NM) серогрупи В і в 7 (6 %) хворих – NM серогрупи С.

При дослідженні крові на стерильність при менінгококцемії отримано 6 позитивних результатів (4 %): у 4 дітей виділено NM серогрупи В, у 2 дітей – NM серогрупи С.

Хворі з комбінованою формою мали типову клініку менінгококцемії, тому захворювання розцінено як МІ.

Померло 12 дітей віком від 5 міс. до 4 р 10 міс. з діагнозом МІ генералізована форма: менінгококцемія, блискавична форма, інфекційно-токсичний шок III ступеню, синдром Уотерхауза-Фрідріхсена. Дітей віком 1 міс – 1 рік було 3 (25 %), віком від 1 до 3 років було 4 (33,3 %); віком старше 3 до 5 років – 5 (41,7 %). Летальність при менінгококцемії склала 8,1 %. Тривалість життя дітей від моменту госпіталізації від 55 хв. до 48 годин. Четверо дітей померли до двох годин від моменту поступлення, тобто вони поступили до стаціонару в термінальному стані, коли була необхідна серцево-легенева реанімація. Причиною летального завершення було блискавичне прогресування ІТШ.

Серозний менінгіт виявлено в 11 (91,7 %) померлих від менінгококцемії дітей, серозний менінгоенцефаліт в 1 дитини. Набряк головного мозку в 12 дітей. Дислокація півкуль мозочка в великий потиличний отвір в 1 дитини.

Постмортально діагноз підтверджено у 2 дітей бактеріоскопію мазків-відбитків м'яких мозкових оболонок та товстої краплі крові – виділено грамвід'ємні диплококи.

Померла 1 дитина з гнійним менінгоенцефалітом у віці 6 років. Тривалість госпіталізації склала 15 діб. Причиною летального завершення став гострий набряк-набухання головного мозку, синдром дислокації мозку у великий потиличний отвір. Бактеріоскопія товстої краплі крові – внутрішньоклітинні грамвід'ємні диплококи.

Рання діагностика менінгококової інфекції у дітей має важливе значення внаслідок швидко прогресуючого перебігу, а також потенційно можливого летального завершення. Активне виявлення ранніх симптомів інфекції дозволяє підвищити ефективність її діагностики на етапі першої

медичної допомоги, що прискорить шпиталізацію пацієнтів до лікувальної установи.

Помилки лікарів на первинній ланці медичної допомоги пов'язані з відсутністю специфічних симптомів в перші години хвороби, недостатньо ретельно зібраним анамнезом хвороби (батьки чітко називають час початку хвороби у дитини; відмічають стійку лихоманку «білого» типу, яка не піддається зниженню антипіретичними засобами). Недостатньо ретельним оглядом хворого «з голови до п'ят» з метою виявлення висипань.

Клінічними особливостями менінгококового менінгіту є дисоціація менінгеальних симптомів у 23,5 % хворих, сумнівність – у 14,8 % або відсутність – у 4,3 % хворих, що, певною мірою, відтерміновує своєчасну діагностику й лікування, а це впливає на перебіг та наслідки хвороби.

Треба, щоб лікарі первинної ланки пам'ятали, що часу для постановки діагнозу менінгококцемії є вкрай мало. Відзначено, що у більшості дітей спостерігалася рання (в середньому 8 годин) поява симптомів порушення гемодинаміки – похолодання рук і ніг, зміна кольору шкірних покривів. У той же час класична симптоматика менінгококової інфекції (геморагічний висип, порушення свідомості) розвивалася в значно більш пізні терміни, в середньому через 13–22 год. При оцінці висипу необхідно звертати увагу на його появу, швидке поширення знизу догори, а також на розмір висипань. Лікарям треба мати настороженість стосовно висипу, який з'являється на тлі раптового виникнення гарячки.

Лікарям вторинної ланки та реаніматологам слід пам'ятати, що септичний шок при МІ має одночасно ознаки гіповолемічного (зменшення об'єму циркулюючої крові), розподільного (порушення судинного тону) і кардіогенного шоку (недостатність серцевого викиду). Діти можуть компенсувати втрату до 25–40 % свого об'єму крові без розвитку гіпотонії і можуть мати нормальний артеріальний тиск при виникненні шоку. Гіпотонія при ІТШ є пізньою ознакою у немовлят і дітей молодшого віку, і її поява є загрозливою ознакою для летального завершення. Тахікардія викликає підвищену потребу у кисні, сприяє ішемії міокарду і може бути єдиною ознакою майбутнього катастрофи [2; 3].

У пацієнтів з шоком може спостерігатися зниження рівня свідомості через гіпоперфузію головного мозку або через гіпоглікемію. Проте, рівень свідомості має покращитися при усуненні причин. Діти довше зберігають високу психічну активність, незважаючи на декомпенсований шок, який

може змусити лікарів недооцінювати ступінь серцево-судинного колапсу. В той же час, адинамія, сонливість, сопор буде спостерігатися у пацієнтів з підвищеним внутрішньо-черепним тиском (ВЧТ) на тлі порушення периферичного кровообігу через зміну функції стовбура головного мозку [4].

Слід пам'ятати, що для хворого краще гіпердіагностика, ніж несвоєчасно поставлений діагноз, оскільки можливе настільки швидке прогресування хвороби, яке випереджає ефективність наданого лікування.

Звертаємо увагу на низький відсоток бактеріологічного підтвердження діагнозу. Розуміємо, що за умови типового перебігу хвороби, особливо при наявності висипу, негативні результати бактеріологічного та бактеріоскопічного досліджень не виключають менінгококову етіологію захворювання. Збудники бактеріальних менінгітів можуть бути прогнозованими завдяки віку пацієнта, наявності провокуючих факторів, супутньої патології та імунологічного статусу. *N.meningitidis* є найбільш частим етіологічним агентом гострого бактеріального менінгіту у дітей [5]. Згідно даних літератури, чутливість культурального методу коливається від 50 до 90 % при бактеріальних менінгітах [6; 7].

Летальність при менінгокоцемії становила 8,1 %. Найбільша кількість летальних випадків припала на вік від 3 до 5 років, у 100 % дітей на розтині виявлені запальні зміни у мозкових оболонках.

ВИСНОВКИ

Не дивлячись на поступове зниження рівня захворюваності і, відповідно, кількості госпіталізованих хворих з 2011 до 2019 рр., спостерігали тяжкий перебіг генералізованих форм менінгококової інфекції з розвитком інфекційно-токсичного шоку у 77,9 % хворих на менінгококемію. Летальність при менінгококемії склала 8,1 %, більшість померлих – діти віком 3–5 років. У 14,3 % мали місце помилкові діагнози на рівні первинної ланки.

Подяка. Висловлюємо подяку керівництву КНП ЛОР «Обласна інфекційна клінічна лікарня» за надану можливість опрацювання архівних матеріалів.

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.

REFERENCE

- Huang HR, Chen HL, Chu SM. Clinical spectrum of meningococcal infection in infants younger than six months of age. *Chang Gung Med J.* 2006 Jan-Feb;29(1):107-13.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16642734/>
- Hart CA, Thomson APJ. Meningococcal disease and its management in children. *BMJ.* 2006 Sep 30; 333(7570): 685-690. DOI: 10.1136/bmj.38968.683958.AE
View at:
Publisher Site: <https://www.bmj.com/content/333/7570/685>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17008668/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1584345/>
- Brayer AF, Humiston SG. Invasive Meningococcal Disease in Childhood. *Pediatrics Review.* 2011; 32(4):152-160. DOI: 10.1542/pir.32-4-152.
View at:
Publisher Site: <https://publications.aap.org/pediatricsinreview/article-abstract/32/4/152/32836/Invasive-Meningococcal-Disease-in-Childhood?redirectedFrom=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460092/>
- Welch SB, Nadel S. Treatment of meningococcal infection. *Arch Dis Child.* 2003 Jul;88(7):608-14. DOI: 10.1136/adc.88.7.608.
View at:
Publisher Site: <https://adc.bmj.com/content/88/7/608>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12818909/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1763151/>
- Pipa LV, Svistilnik TV, Svistilnik RV, Bartko VS. [Morphological features of bacterial meningitis caused by gram-positive and gram-negative flora in children]. *Topical infectology.* 2013; 1 (1). [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <http://www.mif-ua.com/archive/article/37350>
- Lobzin Yu.V, Pilipenko VV, Gromyko Yu.N. [Meningitis and encephalitis] St. Petersburg: Folio, 2003. – 128p. [in Russian].
View at:
Publisher Site: https://kingmed.info/knigi/Infektsionnye_bolezni_Epidemiologia/book_760/Meningity_i_entsefality-Lobzin_YuV_Pilipenko_VV_Gromyko_YuN-2003-djvu

7. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, Steiner I; EFNS Task Force. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008 Jul;15(7):649-59. DOI:10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x

View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18582342/>

Article history:
Received: 10.03.2022
Revision requested: 15.03.2022
Revision received: 20.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

THE COURSE OF GENERALIZED FORMS OF MENINGOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN OF THE LVIV REGION DURING 2011–2019

Pokrovska T.V., Lytvyn H.O.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

t.pokrovska@gmail.com

Relevance. Meningococcal infection (MI) is one of the most significant bacterial infections in children, it is characterized by life-threatening and unpredictable fulminant course in the structure of infectious diseases.

Objective. To analyze the clinical and laboratory features of generalized forms of MI in children of Lviv region during 2011-2019.

Materials and methods. Retrospective analysis of 254 case reports of patients with generalized forms of MI, hospitalized in regional infectious diseases clinical hospital during 2011 -2019 years, was conducted, as well as 14 protocols for post-mortem examination of deceased from generalized forms of MI children during 2011-2019. 203 medical records with confirmed diagnosis of the disease were selected.

Results. Meningitis as a clinical form was diagnosed in 48 children (23.6%), meningoencephalitis in 6 (3%), meningococemia – in 82 (40.4%), combined form – in 67 children (33%).

In children aged 1 month to 1 year and aged 1 to 3 years the combined form of the disease occurred significantly more often than the isolated clinical form. Analysis of clinical symptoms and major laboratory parameters in various clinical forms of MI were exemplified.

12 children from 5 months up to 4 years 10 months diagnosed with MI generalized form: meningococemia fulminant form, and one 6-year-old child with purulent meningoencephalitis had died.

Conclusions. Despite of gradual decrease of morbidity level and respectively amount of hospitalized patients throughout 2011-2019, a difficult course of generalized forms of MI with development of toxische Schocksyndrom in 77,9% in patients with meningococemia were observed. Mortality in meningococemia was 8,1%, most of the deceased were children aged 3-5 years. Misdiagnosis at the primary level were observed in 14,3%.

Keywords: meningococcal infection, children, toxic shock syndrome, mortality.

ФАГОЦИТАРНА АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ РОТОВОЇ РІДИНИ У ДІТЕЙ З ГОСТРИМИ ФОРМАМИ ЛЕЙКЕМІЇ

Легенчук О. В. <https://orcid.org/0000-0001-6901-3932>
Немирович Ю. П. <https://orcid.org/0000-0002-6713-800X>

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

jnemyrovych@gmail.com

Актуальність. При гострих лейкоміях міняється фагоцитарна активність лейкоцитів. Але ступінь і деталі цих змін ще залишаються вивченими недостатньо.

Ціль: оцінити стан фагоцитарної активності фагоцитуючих клітин (нейтрофілів та макрофагів) за показниками фагоцитарного індексу, фагоцитарного числа та кисень-залежного фагоцитозу у дітей з гострими формами лейкомії.

Матеріали та методи. Обстежено 35 дітей, віком від 6 до 16 років, з різними формами лейкомії, які знаходились на різних етапах лікування основного захворювання. Діти були розподілені на 2 групи залежно від форми лейкомії: I група – 19 дітей з гострою лімфобластною лейкомією (ГЛЛ), із них 9 – на етапі першого гострого періоду, 4 – на етапі клінічної ремісії, 6 – на етапі рецидиву; II група – 16 дітей, з гострою мієлобластною лейкомією (ГМЛ), із них 7 – на етапі першого гострого періоду, 4 – в період клінічної ремісії, 5 – на етапі рецидиву. Контроль – 15 практично здорових дітей. У слині визначали фагоцитарну активність гранулоцитів: фагоцитарне число (ФЧ) – відсоток фагоцитуючих нейтрофілів; фагоцитарний індекс (ФІ) – кількість (в умовних одиницях) фагоцитованих мікроорганізмів одним нейтрофілом; кисень-залежний фагоцитоз за тестом НСТ (нітросиній тетразолій) – відсоток від максимальної активності нейтрофілів.

Результати. ФЧ в контрольній групі – $70,0 \pm 5,1\%$. У дітей з ГЛЛ на етапі лікування першого гострого періоду ФЧ – $85,7 \pm 5,8\%$, на етапі ремісії – $73,8 \pm 6,1\%$, в період рецидиву – $88,3 \pm 4,8\%$. У дітей з ГМЛ на етапі лікування першого гострого періоду ФЧ – $87,2 \pm 6,0\%$, на етапі ремісії – $72,6 \pm 5,9\%$, на етапі рецидиву – $89,1 \pm 5,1\%$.

ФІ в контрольній групі – $3,9 \pm 0,6$ у.о. У дітей з ГЛЛ на етапі лікування першого гострого періоду ФІ – $21,1 \pm 0,7$ у.о., на етапі рецидиву – $25,3 \pm 0,4$ у.о. У дітей з ГМЛ на етапі лікування першого гострого періоду ФІ – $16,1 \pm 0,5$ у.о., в період ремісії – $10,1 \pm 0,4$ у.о., в період рецидиву – $18,5 \pm 0,2$ у.о.

Показник кисень-залежної активності клітини, за НСТ-тестом, у практично здорових дітей $17,6 \pm 1,23\%$. У дітей з ГЛЛ на етапі лікування першого гострого періоду відсоток активності клітини – $40,4 \pm 1,86\%$, на етапі рецидиву – $46,4 \pm 2,0\%$, у період ремісії – $23,7 \pm 1,56\%$. У дітей з ГМЛ на етапі лікування першого гострого періоду – $41,6 \pm 1,34\%$, в період рецидиву – $48,5 \pm 1,05\%$, на етапі ремісії – $27,9 \pm 1,86\%$.

Висновок. Виявлена залежність фагоцитарної активності нейтрофілів в ротовій рідині від етапу лікування гострої форми лейкомії у дітей. Фагоцитарне число, фагоцитарний індекс і кисень-залежний фагоцитоз значно підвищені на етапі лікування першого гострого періоду і на етапі рецидиву. На етапі ремісії фагоцитарне число було у межах норми, а фагоцитарний індекс і кисень-залежний фагоцитоз до норми не поверталися.

Не виявлено різниці між фагоцитарною активністю нейтрофілів при різних формах гострої лейкомії – гострій лімфобластній лейкомії і гострій мієлобластній лейкомії.

Ключові слова: діти, лейкомії, фагоцитарна активність, фагоцитарний індекс, НСТ-тест.

Актуальність. В структурі дитячої онкологічної захворюваності гострі лейкомії займають провідне місце, на їх долю доводиться більш 40% всіх пухлин у дітей. Захворювання на гостру лейкомію складає 4-5 випадків на 100000 населення в рік. Гострі лейкомії діляться на ряд видів, серед яких найбільше значення мають гостра лімфобластна лейкомія (ГЛЛ) і гостра мієлобластна лейкомія (ГМЛ). Найбільш розповсюдженими серед злоякісних захворювань кровотворної тканини у дітей є ГЛЛ, що складає 80-90% випадків. ГМЛ діагностують у дітей приблизно у 15-20% [1, 2, 8].

Лейкоцити крові (включаючи поліморфноядерні нейтрофіли) хворих на гемобластози мають функціональні дефекти вже на початковому етапі захворювання та лікування. Цитостатики, глюко-

кортикоїдні гормони, променева терапія призводять до різкого посилення дисфункції фагоцитів (зниження хемотаксису фагоцитів, зменшення вмісту лізоцима в клітинах).

Захисні механізми порожнини рота включають неспецифічні та специфічні (імунні) фактори резистентності. Фагоцитоз є одним із неспецифічних факторів системи захисту організму від проникнення чужорідних патогенів. Розвиток різних патологічних захворювань здебільшого залежить від стану фагоцитарної системи, здатності клітин, що фагоцитують, поглинати та перетравлювати мікроорганізми [3, 4, 5, 9, 10].

Ціль: оцінити стан фагоцитарної активності фагоцитуючих клітин (нейтрофілів та макрофагів) за показниками фагоцитарного індексу,

фагоцитарного числа та кисень-залежного фагоцитозу у дітей з гострими формами лейкемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було обстежено 35 дітей з різними формами лейкемії у віці від 6 до 16 років, які знаходились на різних етапах лікування основного захворювання. Діти проходили лікування у відділенні дитячої гематології Київського обласного онкологічного диспансеру, Київській міській дитячій лікарні «ОХМАТДИТ» та у відділенні дитячої гематології Радіаційного центру м. Києва. Діти були розподілені на 2 групи залежно від форми лейкемії: I група – 19 дітей з ГЛЛ, із них 9 – на етапі першого гострого періоду, 4 – на етапі клінічної ремісії та 6 – на етапі рецидиву основного захворювання; II група – 16 дітей, у яких діагностовано ГМЛ, із них 7 дітей знаходилися на етапі першого гострого періоду, 4 – в періоді клінічної ремісії та 5 дітей – на етапі рецидиву. Контролем слугувала група 15 практично здорових дітей віком від 6 до 16 років, які звертались в стоматологічну поліклініку Національного медичного університету імені О.О. Богомольця з приводу санації порожнини рота.

Біологічним субстратом для проведення досліджень була змішана нестимульована слина. Слину збирали натщесерце о сьомій годині ранку, до проведення гігієни порожнини рота, шляхом сплювувannya її до пробірки після 5-хвилинного утримання її у роті.

В якості тест-мікроба використовували лабораторний штам стафілококу № 209, або *B. mesenteries*. Суміш тест-мікробу готували із добової агарової культури по стандарту та розводили до 400 мл мікробних тіл в 1 мл. У відалівську пробірку наливали 0,1 мл 2% розчину лимоннокислого натрію, 0,2 мл ротової рідини та 0,1 мл суміші тест-мікробу. Всі компоненти добре перемішували і пробірку вносили на 30 хв. в термостат (37°C). Після інкубації її центрифугували протягом трьох хвилин при 1000 об/хв., потім з верхнього шару осаду готували мазки, які фіксували за Май-Грюнвальдом та фарбували по Романовському-Гимзи.

Визначення фагоцитарної активності гранулоцитів ротової рідини (поглинальна активність фагоцитів) проводили у мікроскопічному тесті. Функціональну активність фагоцитів оцінювали, визначаючи:

- фагоцитарне число (ФЧ), % – кількість клітин, що фагоцитують, на 100 підрахованих;
- фагоцитарний індекс (ФІ), у.о. – середнє число мікробів, захоплених одним фагоцитом;

- тест НСТ (нітросиній тетразолій), % – відсоток від максимальної активності кисень-залежного фагоцитозу (характеризує ступінь активації антибактеріальних кисневозалежних систем усередині клітини-фагоциту; дозволяє оцінити готовність клітини для «перетравлення» чужорідного антигенного матеріалу).

Для виділення із ротової рідини моноклеарних елементів на градієнті щільності фіколл-верографіну ($d=1,077$) (НСТ-тест) розводили ротову рідину рідиною 199 у співвідношенні 1:1 або 1:2, добре перемішували. На одну частину розчину фіколл-верографіну насіювали дві частини ротової рідини. Пробірки розміщували у холодову центрифугу на 30 хв., при 400 g. (прискорення). Виділені лейкоцити розміщували у 2 мл середі 199, переносили у лунки парафілірованого скла та розміщували у термостат при $t = 37^{\circ}\text{C}$ на 30 хв, для прилипання клітин. Після того, як розчин підігріли, його розводили нітросинім тетразолієвим з додаванням 0,5 мл НСТ-тесту та вносили у термостат на 30 хв. Через 30хв. протрушували, 2 рази промивали у фосфатному буфері та фарбували 1 % розчином нейтрального червоного на ацетатному буфері на протязі 15 хв.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакету програм Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні фагоцитарної активності було встановлено, що у дітей з гострими формами лейкемії цей показник значно підвищений. У 9 дітей з ГЛЛ, які знаходились на етапі лікування першого гострого періоду, ФЧ становило $85,7 \pm 5,8$ % (для порівняння: в контрольній групі дітей – $70,0 \pm 5,1$ %). У дітей з ГЛЛ, які знаходились на етапі ремісії, цей показник був майже в межах норми – $73,8 \pm 6,1$ %. При визначенні цього показника у дітей в період рецидиву нами було виявлене значне підвищення ФЧ. Так, у 6 дітей з ГЛЛ фагоцитарна активність становила $88,3 \pm 4,8$ %, що перевищувало показники у дітей, які знаходилися на етапі лікування першого гострого періоду.

При визначенні фагоцитарного числа у дітей з ГМЛ виявлено, що у 7 дітей, які знаходилися на етапі лікування першого гострого періоду, воно становило $87,2 \pm 6,0$ % (в порівнянні з контрольною групою дітей $70,0 \pm 5,1$ %). У 4 дітей, які знаходилися на етапі ремісії, ФЧ було майже у межах норми і складало $72,6 \pm 5,9$ %. При визначенні ФЧ у 5 дітей на етапі рецидиву при ГМЛ ми виявили значне підвищення показника – $89,1 \pm 5,1$ % (табл. 1).

Таблиця 1

Показники фагоцитарної активності клітин ротової рідини у дітей з гострими формами лейкоемії

Групи/період хвороби		Фагоцитарна функція лейкоцитів	
		ФЧ, %	ФІ, у.о.
Хворі на ГЛЛ	Перший гострий період (n=9)	85,7±5,8	21,1±0,7
	Ремісія (n=4)	73,8±6,1	11,3±0,6
	Період рецидиву (n=6)	88,3±4,8	25,3±0,4
Хворі на ГМЛ	Перший гострий період (n=7)	87,2±6,0	16,1±0,5
	Ремісія (n=4)	72,6±5,9	10,1±0,4
	Період рецидиву (n=5)	89,1±5,1	18,5±0,2
Контроль група (n=15)		70,0±5,1	3,9±0,6

При вивченні фагоцитарного індексу нами було виявлено, що у дітей з гострими формами лейкоемії ФІ був підвищений у 100% випадків від 10,1±0,4 у.о. до 25,3±0,4 у.о. проти 3,9±0,6 у.о. у дітей контрольної групи. Однак у 9 дітей з ГЛЛ, які знаходились на етапі лікування першого гострого періоду, ФІ дорівнював 21,1±0,7 у.о. і перевищував показники контрольної групи майже у 5 разів, в той час, як у контрольній групі цей показник дорівнював 3,9±0,6 у.о. На етапі рецидиву цей показник був найбільш високим та дорівнював 25,3±0,4 у.о.

У групі дітей з ГМЛ при визначенні ФІ виявлено, що у 7 дітей, які знаходились на етапі лікування першого гострого періоду, фагоцитарний індекс становив 16,1±0,5 у.о. проти 3,9±0,6 у.о. в контрольній групі, що перевищує показники контрольної групи майже у 4 рази. В період ремісії ФІ дорівнював 10,1±0,4 у.о., а в період рецидиву – 18,5±0,2 у.о., що перевищувало показники контрольної групи у 4,7 рази (табл. 1).

Таким чином, виявлена залежність значень показників фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу в ротовій рідині від етапу лікування основного захворювання та форми лейкоемії. Так, на етапі лікування першого гострого періоду, а особливо на етапі рецидиву значно підвищені показники фагоцитарного числа та фагоцитарного індексу в обох обстежених групах дітей. Можливо, це пов'язано з більш важким станом дітей у цих періодах, при яких призначають агресивну хіміотерапію. У дітей, які знаходились на етапі ремісії, фагоцитарне число було у межах норми.

Кисень-залежний метаболізм фагоцитів визначали за допомогою НСТ-тесту, який є непрямим показником функціональної активності клітин, відображає ступінь функціонального подразнення фагоцитуючих клітин. НСТ-тест характеризує антибактеріальну активність фагоцитів, тобто здатність знищувати мікробні клітини.

Показник функціональної активності клітин, за НСТ-тестом, у дітей з гострими формами лейкоемії на різних етапах лікування істотно перевищував такий показник у практично здорових дітей 17,6±1,23 % (табл. 2).

Таблиця 2

Показники НСТ-тесту (кисень-залежної активності фагоцитозу) у дітей з гострими формами лейкоемії

Групи/період хвороби		НСТ-тест (% активності клітини)
Хворі на ГЛЛ	Перший гострий період (n=9)	40,4±1,86
	Ремісія (n=4)	23,7±1,56
	Період рецидиву (n=6)	46,4±2,08
Хворі на ГМЛ	Перший гострий період (n=7)	41,6±1,34
	Ремісія (n=4)	27,9±1,86
	Період рецидиву (n=5)	48,5±1,05
Контроль група (n=15)		17,6±1,23

Так, у дітей з ГЛЛ на етапі лікування першого гострого періоду, відсоток активності клітин був достовірно вищий 40,4±1,86 % порівняно з контрольною групою дітей – 17,6±1,23 %. Подібна закономірність спостерігалась і стосовно показників НСТ-тесту на етапі рецидиву. Так, у 6 дітей відсоток активності клітин становив 46,4±2,08 %, у період ремісії цей показник 23,7±1,56 % приближувався до значень контрольної групи 17,6±1,23 %.

При визначенні функціональної активності клітин у дітей з ГМЛ нами було виявлено, що на етапі лікування першого гострого періоду відсоток активності цих клітин становив 41,6±1,34 %, а в період рецидиву він дорівнював 48,5±1,05 %, що значно вище у порівнянні з контрольною групою дітей. У групі дітей, які знаходились на етапі ремісії, визначалось незначне зростання функціональної активності фагоцитів 27,9±1,86 %.

Перспектива подальших досліджень полягає у необхідності подальшого вивчення фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів ротової рідини у дітей з гострими формами лейкоемії.

ВИСНОВКИ

Виявлена залежність фагоцитарної активності нейтрофілів в ротовій рідині від етапу лікування гострої форми лейкемії у дітей. Фагоцитарне число, фагоцитарний індекс і кисень-залежний фагоцитоз значно підвищені на етапі лікування першого гострого періоду і на етапі рецидиву. На етапі ремісії фагоцитарне число було у межах норми, а фагоцитарний індекс і кисень-залежний фагоцитоз до норми не повертався.

Не виявлено різниці між фагоцитарною активністю нейтрофілів при різних формах гострої лейкемії – гострій лімфобластній лейкемії і гострій мієлобластній лейкемії.

REFERENCES

1. Vynnytska OA. Current state of the problem and features of prognostic criteria of acute leukemias in children / In: «Innovative priorities for the development of scientific knowledge». Kyiv, March 29-30, 2019. – Kherson: Helvetica Publishing House, 2019. P. 84–87.
View at:
Publisher Site: <http://molodyvcheny.in.ua/ua/conf/med/archive/868/>
URL: <http://molodyvcheny.in.ua/files/conf/other/34march2019/28.pdf>
2. Clinical guidelines. Pediatric hematology / ed. A.G. Rumyantsev, A.A. Maschan, E.V. Zhukovskaya. Moscow: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. ISBN 978-5-9704-3475-8. [in Russian].
View at:
Publisher Site: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>
URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>
3. Turbasova NV, Frolova OV, Soloviev VS. Estimation of the state of metabolic activity of neutrophils in children with acute lymphoblastic leukemia. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2017;62(1):25-28. [in Russian]. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-1-25-28
View at:
Publisher Site: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/55>
4. Belyaeva AS, Vanko LV, Matveeva NK. Neutrophil granulocytes as regulators of immunity. *Immunology*. 2016; 37(2): 129-133. [in Russian]. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-2-129-133
View at:
Publisher Site: <http://www.medlit.ru/journalsview/immunology/view/journal/2016/issue-2/238-neutrophil-granulocytes-as-a-regulators-of-immunity/>
- Cyberleninka: <https://cyberleninka.ru/article/n/neytrofilnye-granulotsity-kak-regulyatory-immuniteta>
URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neytrofilnye-granulotsity-kak-regulyatory-immuniteta/viewer>
5. Kovach I, Khotimskaya Y, Gasparyan O. Features of the microbial landscape of the oral cavity in children with acute forms of leukemia. *Modern Science – Moderní věda*. 2016; 4:156-163. [in Russian].
View at:
Publisher Site: <https://sried.in.ua/modernscience>
Google: <https://drive.google.com/file/d/1hCkzRAAbYzCpXah5QCxrc-94pUPmbfSI/view>
URL: <https://repo.dma.dp.ua/3144/1/%D0%A1%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%8C%D1%8F%20%D0%A7%D0%B5%D1%85%D0%B8%D1%8F-156-163.pdf>
6. Aleksandrova O A, Zhitkov M Yu, Vinnichenko Yu A. The biochemical indicators of the oral fluid of children with cancer in the background polychemotherapy. *Russian Stomatology*. 2017;10(4):8-11. [in Russian]. DOI: 10.17116/rosstomat20171048-11.
View at:
Publisher Site: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2017/4/1207264062017041008>
URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2017/4/downloads/r/1207264062017041008>
7. Koren NA, Tkachenko TB, Vladimirova LG, Abdullaeva SR, Semenova EV. Features of basic indicators of oral fluid in children after hematopoietic cell transplantation (pilot study). *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2019;26(4):29-33. [in Russian]. DOI: 10.24884/1607-4181-2019-26-4-29-33
View at:
Publisher Site: <https://www.sci-notes.ru/jour/article/view/643/0>
URL: https://www.sci-notes.ru/jour/article/view/643/pdf_174
8. Lehenchuk OV, Plyska ON. The condition of the hard tissues of the teeth in children with acute forms of leukemia. *Medical Science of Ukraine*. 2021; 17(1): 57-60. DOI: 10.32345/2664-4738.1.2021.07
View at:
Publisher Site: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/265>
URL: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/265/283>
9. Tikhomirov DS, Garanzha TA, Tupoleva TA, Troitskaya VV, Galstyan GM, Filatov FP. Factors affecting the incidence of viral pneumonia in patients with hematological malignancies. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2016; 61(1): 37-42.

[in Russian]. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1-37-42

View at:

Publisher Site: <https://www.htjournal.ru/jour/article/view/12/9>

10. Busjan R, Hasenkamp J, Schmalz G, Haak R, Trümper L, Ziebolz D. Oral Health Status in Adult Patients with Newly Diagnosed Acute Leukemia. *Clinical Oral Investigations*. 2018; 22(1): 411-418. DOI: 10.1007/s00784-017-2127-x

View at:

Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-017-2127-x>

PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28536781/#:~:text=Oral%20mucosal%20findings%20were%20present,were%20poorer%20in%20leukemia%20patients.>

Article history:

Received: 18.02.2022

Revision requested: 03.03.2022

Revision received: 20.03.2022

Accepted: 24.03.2022

Published: 30.03.2022

PHAGOCYTIC ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES OF ORAL FLUID IN CHILDREN WITH ACUTE FORMS OF LEUKEMIA

Legenchuk O.V., Nemyrovych Y.P.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

jnemyrovych@gmail.com

Relevance. In acute leukemia, the phagocytic activity of leukocytes changes. But the extend and details of these changes are still insufficiently studied.

Objective: to assess the state of phagocytic activity of phagocytic cells (neutrophils and macrophages) in terms of phagocytic index, phagocytic number and oxygen-dependent phagocytosis in children with acute forms of leukemia.

Materials and methods. We examined 35 children aged 6 to 16 years, who were at different stages of treatment of the underlying disease. The children were divided into two groups depending on the form of leukemia: Group I – nineteen children with acute lymphoblastic leukemia (ALL), nine of them at the stage of the first acute period, four at the stage of clinical remission, six at the stage of relapse; Group II - sixteen children with acute myeloid leukemia (AML), seven of them - at the stage of the first acute period, four - in the period of the clinical remission, five - at the stage of relapse. Control Group – fifteen practically healthy children. In oral fluid, the phagocytic activity of granulocytes was determined: phagocytic number (PN) – the percentage of phagocytic neutrophils; phagocytic index (PI) – the number (in conditional units) of phagocytosed microorganisms by one neutrophil; oxygen-dependent phagocytosis according to the NBT test (Nitroblue Tetrazolium) – the percentage of the maximum activity of neutrophils.

Results. PN in the control group - $70.0 \pm 5.1\%$. In children with acute lymphoblastic leukemia at the stage of the first acute period of PN - $85.7 \pm 5.8\%$, at the stage of remission - $73.8 \pm 6.1\%$, during the relapse period - $88.3\% \pm 4.8$. In children with acute myeloblastic leukemia at the stage of treatment of the first acute period, PN was $87.2 \pm 6.0\%$, at the stage of remission - $72.6 \pm 5.9\%$, at the stage of relapse - $89.1 \pm 5.1\%$.

PI in the control group - 3.9 ± 0.6 . In children with acute myeloid leukemia at the stage of treatment of the first acute period, PI was 21.1 ± 0.7 , at the stage of relapse - 25.3 ± 0.4 . In children with acute myeloblastic leukemia at the stage of treatment of the first acute period, PI was 16.1 ± 0.5 , during remission - 10.1 ± 0.4 , during the relapse period - 18.5 ± 0.2 .

The indicator of oxygen-dependent cell activity, according to the NBT test, in practically healthy children was $17.6 \pm 1.23\%$. In children with acute myeloblastic leukemia at the stage of treatment of the first acute period, the percentage of cell activity was $40.4 \pm 1.86\%$, at the stage of relapse - $46.4 \pm 2.0\%$, during remission - $23.7 \pm 1.56\%$. In children with acute myeloblastic leukemia at the stage of treatment of the first acute period, the percentage of cell activity was $41.6 \pm 1.34\%$, during the period of relapse - $48.5 \pm 1.05\%$, at the stage of remission - $27.9 \pm 1.86\%$.

Conclusion. The dependence of phagocytic activity of neutrophils in the oral fluid on the stage of treatment of acute leukemia in children was revealed. The phagocytic number, phagocytic index and oxygen-dependent phagocytosis are significantly increased at the stage of treatment of the first acute period and at the stage of relapse. At the stage of remission, the phagocytic number was within the normal range, but the phagocytic index and oxygen-dependent phagocytosis did not return to normal.

No difference was found between the phagocytic activity of neutrophils in various forms of acute leukemia – acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia.

Keywords: children, leukemia, phagocytic activity, phagocytic index, NBT (Nitroblue Tetrazolium) test.

ПРОБЛЕМНА ПОЛІФАРМАЦІЯ ПРИ АМБУЛАТОРНІЙ ТЕРАПІЇ ДІТЕЙ: ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

¹Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

²Сова В.А. <https://orcid.org/0000-0002-5864-6176>

²Кирильчук К.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-0406-375X>

¹Ситник І.М. <https://orcid.org/0000-0002-6538-8304>

¹Половинка В.О. <https://orcid.org/0000-0002-5893-5402>

¹Темірова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>

¹Турчак Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-8799-0817>

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

² Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Розвиток медичних і фармацевтичних технологій дозволив забезпечити якість життя дітей навіть із тяжкими хронічними захворюваннями, але часто лікування таких дітей пов'язане з поліфармацією.

Ціль: оцінити ризики лікарських взаємодій у дітей з поліфармацією.

Матеріали та методи. Розглянуто курси фармакотерапії 54 дітей з atopічними захворюваннями, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, паразитарною інвазією, запальними захворюваннями статевих органів тощо віком від народження до 17 років, які отримували одночасно від 5 до 11 препаратів (у середньому $6,4 \pm 1,5$ препаратів).

Результати. Проблемну поліфармацію виявлено у 31 дитини (у 75,0 % школярів і 38,5 % дітей дошкільного віку) з поліфармацією. Серед них у 22 пацієнтів (71,0 %) були ризики фармакокінетичної, у 17 дітей (54,8 %) – фармакодинамічної взаємодії. Серед причин фармакокінетичної взаємодії – застосування інгібіторів (омепразол тощо) та індукторів (фенобарбітал, звіробій тощо) метаболізму, фармакодинамічної взаємодії – одночасне застосування кількох глюкокортикоїдних препаратів, препаратів з подібною органотоксичністю тощо.

Висновки. Амбулаторне застосування 5 і більше препаратів поєднується у більш ніж половини дітей із ризиком їх взаємодії, розвитку побічних ефектів або зниження ефективності терапії.

Ключові слова: поліфармація, діти, взаємодія лікарських засобів

Актуальність. У всьому світі відмічається стійка тенденція до збільшення поширеності серед дітей хронічної соматичної патології [1]. Розвиток медичних та фармацевтичних технологій дозволив забезпечити якість життя дітей навіть із тяжкими хронічними захворюваннями [2], однак часто лікування таких дітей асоціюється із поліфармацією [3].

На відміну від терміну «поліпрагмазія» (грец. *poly* – багато + *pragma* – предмет, річ), що вказує на невинуватене та нерациональне одночасне призначення пацієнту багато лікарських препаратів або лікувальних процедур фізіотерапевтичних, хірургічних тощо), термін «поліфармація» не завжди несе негативне навантаження. Для визначення поліфармації користуються кількісними показниками (≥ 2 , або ≥ 5 , або ≥ 10 лікарських засобів, які пацієнт вживає одночасно) та якісним показником (відповідна чи проблемна поліфармація, залежно від наявності потенційних ризиків лікарських взаємодій) [4].

За результатами аналізу 284 досліджень, встановлено, що від 0,9 % до 98,4 % (медіана

39,7 %) дітей одночасно вживали 2 або більше лікарських засоби. Поширеність поліфармації в Азії була вищою, ніж у Північній Америці (медіани відповідно становили 45,4 % і 30,4 %), зменшувалась з часом (медіана 45,6 % до 2001 року, 38,1 % протягом 2001–2010 років і 34 % протягом 2011–2017 років), більшою була у дітей до 12 років, ніж при лікуванні підлітків (46,9 % проти 33,7 %), більшою в стаціонарних, ніж в амбулаторних умовах (50,3 % проти 38,8 %) [5].

З 242230 дітей, які отримували фармакотерапію амбулаторно, у 35 % відмічалась певного рівня поліфармація, найчастіше протиінфекційних препаратів. Пацієнти з більшою величиною поліфармації вживали менш поширені лікарські засоби (психотропні, протисудомні, серцево-судинні та опіоїди) і мали вищий рівень потенційних лікарських взаємодій. З 47972 пацієнтів, які одночасно вживали ≥ 3 лікарські засоби, 50 % вживала їх < 15 днів, 25 % протягом 15–38 днів, 15 % протягом 39–111 днів і 10 % протягом 112–327 днів.

Поліфармація високого ступеня була пов'язана зі збільшенням віку, чоловічою статтю та наявністю складного хронічного захворювання [6]. Однак більшість дослідників вказують, що поліфармацією слід вважати одночасне вживання ≥ 5 лікарських засобів, а інтенсивною поліфармацією – ≥ 10 лікарських засобів [7].

Якісно поліфармацію визначають як «відповідну», або обґрунтовану, коли призначення великої кількості лікарських засобів виправдано, та як «невідповідну», коли кількість призначених лікарських засобів неправильна і не збалансована [4].

Відповідна поліфармація є комбінацією лікарських засобів, що узгоджується із даними доказової медицини, забезпечує підтримку якості та тривалості життя, мінімізує шкоду від медикаментозної терапії при лікуванні пацієнтів із складними та / або множинними захворюваннями. При проблемній поліфармації кілька лікарських засобів можуть призначатись неналежним чином, або коли передбачувана перевага лікарських засобів не реалізується. Ризик заподіяння шкоди від лікування при цьому може перевищувати користь через взаємодію лікарських засобів [8].

Ціль: оцінити ризики взаємодії лікарських засобів у дітей з поліфармацією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено оцінку курсів фармакотерапії 54 дітей віком від народження до 17 років (в середньому $6,9 \pm 4,9$ років), які звернулись на консультацію в консультативно-діагностичну поліклініку НДСЛ «ОХМАТДИТ» і отримували одночасно від 5 до 11 препаратів (в середньому $6,4 \pm 1,5$ препаратів). При обстеженні у пацієнтів переважно виявлено прояви atopічних захворювань (атопічний дерматит, алергічний риніт, кон'юнктивіт, кропив'янка, бронхіальна астма), захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічний гастродуоденіт, функціональна диспепсія, закріп тощо), паразитарної інвазії (аскаридоз, лямбліоз, трихоцефаліоз тощо), запальних статевих захворювань (вульвовагініт тощо).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проблемна поліфармація (табл. 1) виявлена у 31 дитини (57,4 %), у решти дітей поліфармація була відповідна. У 22 пацієнтів (71,0 %) із проблемною поліфармацією виявлено ризики розвитку фармакокінетичної взаємодії, у 17 дітей (54,8 %) – фармакодинамічної взаємодії, у 8 дітей (25,8 %) – обох видів взаємодії лікарських засобів, у 9 дітей (29,0 %) – лише фармакодинамічної взаємодії, у 14 дітей (45,2 %) – лише фармакокінетичної взаємодії.

Таблиця 1

Потенційні взаємодії лікарських засобів у дітей із проблемною поліфармацією

Вік дітей	Кількість комплексів лікування із проблемними взаємодіями			Разом
	Фармакодинамічна	Фармакокінетична	Фармакодинамічна та фармакокінетична	
До 7 років	4	4	2	10
7-17 років	5	10	6	21
Всього	9	14	8	31

Відмічено суттєве переважання проблемної поліфармації (табл. 2) у дітей шкільного віку – вона виявлена у 21 дитини (75,0 %) віком 7-17 років, тоді як у більшості (61,5 %) дітей раннього та дошкільного віку поліфармація була відповідною.

Таблиця 2

Частота проблемної поліфармації у дітей різного віку (у %)

Вік	Вид поліфармації			
	Відповідна		Проблемна	
	Абс	%	Абс	%
До 7 років	16	61,5	10	38,5
7-17 років	7	25,0	21	75,0

Діти раннього та дошкільного віку з проблемною поліфармацією вживали значно більше в середньому лікарських засобів (табл. 3), ніж діти із прийнятною поліфармацією (відповідно $7,10 \pm 1,81$ проти $5,31 \pm 0,58$; $P < 0,001$). У дітей шкільного віку кількість лікарських засобів була в середньому однаковою у дітей із прийнятною та проблемною поліфармацією (відповідно $6,57 \pm 0,90$ та $6,85 \pm 1,58$; $P > 0,05$).

Таблиця 3

Середня ($X \pm SD$) кількість лікарських засобів, які вживали діти різного віку із відповідною та проблемною поліфармацією

Вік	Середня кількість препаратів, у дітей із поліфармацією		P
	Відповідна поліфармація	Проблемна поліфармація	
До 7 років	$5,31 \pm 0,58$	$7,10 \pm 1,81$	$< 0,001$
7-17 років	$6,57 \pm 0,90$	$6,85 \pm 1,58$	$> 0,05$

Серед небезпечних фармакодинамічних взаємодій – поєднане застосування антигістамінних лікарських засобів 2 покоління (левоцетиризин) та макролідних антибіотиків (азітроміцин), що може спричинити кардіотоксичність.

Також слід відмітити, що 9 дітей отримували 2 і більше глюкокортикоїдні препарати одночасно: наприклад мометазону фураат (інтраназально), будесонід (інгаляційно), преднізон ректально. Як відомо, навіть при місцевому застосуванні глюкокортикоїди можуть всмоктуватись. Так, преднізон (препарат Ректодедельт) має біодоступність 29 % [9]. Абсолютна системна біодоступність будесоніду при інгаляційному застосуванні становить 39 % введеної дози [10]. Внаслідок системного ефекту глюкокортикоїди не лише спричиняють побічні ефекти, однак і впливають як індуктори на ферменти метаболізму, пришвидшуючи виведення інших лікарських засобів із організму.

Серед лікарських засобів, які суттєво можуть пригнічувати метаболізм інших засобів – омепразол, його використання підвищує ризик побічних ефектів інших лікарських засобів (виявлено у 2 дітей).

Фенобарбітал, лікарський засіб, який входить до ряду комплексних препаратів (зокрема, барбовалу, індукуює метаболізм і прискорює виведення більшості лікарських засобів із організму.

В комплекс лікування 19 дітей були включені фітопрепарати: 4 (30,7 %) дітей віком 3–6 років, 11 (52,4 %) дітей віком 7–12 років, 4 (50 %) дітей віком 13–17 років. При цьому 30,9 % дітей приймали одночасно 2 і більше фітопрепарати. 9 дітей приймали комплексний препарат Холелесан (містить густий екстракт плодів моркви дикої і квітів нагідок, сухий екстракт квітів цмину піщаного, олії м'яти перцевої та олії куркуми довгої), при цьому 6 з них також приймали препарат Гастритол (містить рідкі екстракти трави перстачу гусячого, квіток ромашки лікарської, коренів солодки, коренів дягелю, трави кардобенедикту, трави полину гіркого, трави звіробою продірявленого). Необхідно відмітити, що екстракт куркуми, що міститься в комплексному препараті Холелесан, вживався у 7 дітей разом із альбендазолом, омепразолом, диклофенаком натрію. Оскільки куркума здійснює індукуючий вплив на ізоферменти цитохрому Р-450 [11], він знижує в крові концентрації вказаних лікарських засобів через пришвидшення їх метаболізму [12].

Звіробій спричиняє потужну індукцію ізоферментів цитохрому Р-450 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4), які метаболізують більшість лікарських

засобів, а також транспортера лікарських засобів глікопротеїна Р. Поєднання звіробою продірявленого разом із омепразолом, рабепразолом та альбендазолом асоціюється із зниженням їх концентрації в крові і відповідно – ефективності, а разом із цетиризином – із високим ризиком серйозних побічних ефектів [11; 13].

Хоча термін «поліфармація» не сприймається так негативно, як «поліпрагмазія», внаслідок проблемної поліфармації зростає ризик помилок у лікуванні та його ускладнень [2]. Протипоказання та потенційні лікарські взаємодії відмічались відповідно у 11,0 % та 10,1 % дітей молодше 7 років, які зазнавали поліфармації (вживання 2 і більше лікарських засобів одночасно) [14]. Згідно результатів нашого дослідження, більше, ніж у половини дітей, які отримували 5 і більше лікарських засобів, виявлено потенційні ризики взаємодії.

Доведено, що клінічно важливі взаємодії між фітопрепаратом та лікарським засобом частіше проявляються як фармакокінетичні взаємодії, внаслідок зміни концентрації лікарського засобу в крові та його фармакологічної дії [11].

Поліфармація також небезпечна тим, що більшість поширених лікарських засобів у дітей можуть викликати більш виражені побічні реакції, ніж у дорослих. Довгостроковий вплив більшості препаратів на метаболізм, неврологічну функцію та інші системи дітей в основному невідомі, оскільки декілька існуючих досліджень були короткостроковими дослідженнями одного лікарського засобу для одного конкретного захворювання, а не довгостроковими дослідженнями в умовах поліфармації та коморбідності [15].

За результатами аналізу 363 досліджень, у 38 повідомлялось про побічні реакції на лікарські засоби, як результат поліфармації. У 83 дослідженнях відмічено будь-яку користь, в тому числі у 48,2 % з них виявлено ефективну комбінацію, у 24,1 % – комбінацію для лікування складних захворювань і у 19,3 % – комбінацію для посилення лікування [16]. За результатами нашого дослідження, у 42,6 % комбінація 5 і більше лікарських засобів була виправдана. Тому лікарю педіатру або сімейному лікарю слід ретельно зважувати користь і шкоду при введенні ліків у схеми лікування [16].

ВИСНОВКИ

Вживання в амбулаторних умовах 5 і більше лікарських засобів поєднується більше ніж у половини дітей із ризиком їх взаємодії, розвитком побічних ефектів або зниження ефективності

лікування. Проблемна поліфармація зустрічалась у 75% дітей шкільного віку, однак вона визначалась не стільки кількістю препаратів, скільки більшою частотою вживання індукторів та інгібіторів метаболізму. У дітей дошкільного віку саме кількість лікарських засобів суттєво підвищує ризик взаємодії лікарських засобів. У 71,0% дітей проблемна поліфармація була обумовлена ризиком фармакокінетичної взаємодії, у 54,8% – фармакодинамічної взаємодії. Серед причин фармакокінетичної взаємодії – вживання інгібіторів (омепразолу тощо) та індукторів метаболізму (фенобарбіталу, звіробію, куркуми тощо); серед причин фармакодинамічної взаємодії – вживання одночасно декількох глюкокортикоїдних препаратів, препаратів із схожою органотоксичністю.

REFERENCES

1. National Survey of Children's Health. NSCH 2018 19: Number of Current or Lifelong Health Conditions, Nationwide, Age in 3 Groups. Accessed February 24, 2021.
View at:
Publisher Site: <https://www.childhealthdata.org/>
2. Huth K, Vandecruys P, Orkin J, Patel H. Medication safety for children with medical complexity. *Paediatrics & Child Health*. 2020; 25(7):473-474. DOI: 10.1093/pch/pxaa105.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/pch/article/25/7/473/5952405?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33178368/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7606167/>
3. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(1):230. DOI: 10.1186/s12877-017-0621-2.
View at:
Publisher Site: <https://bmgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0621-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29017448/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635569/>
4. Taghy N, Cambon L, Cohen J-M, Dussart C. Failure to Reach a Consensus in Polypharmacy Definition: An Obstacle to Measuring Risks and Impacts – Results of a Literature Review. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:57-73. DOI: 10.2147/TCRM.S214187.
View at:
Publisher Site: <https://www.dovepress.com/failure-to-reach-a-consensus-in-polypharmacy-definition-an-obstacle-to-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32103967/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7023902/>
5. Baker C, Feinstein JA, Ma X, Bolen S, Dawson NV, Golchin N, Horace A, Kleinman LC, Meropol SB, Knight EMP, Winterstein AG, Bakaki PM. Variation of the Prevalence of Pediatric Polypharmacy: A Scoping Review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019 March; 28(3): 275-287. DOI:10.1002/pds.4719.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.4719>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30724414/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6461742/>
6. Feinstein JA, Feudtner C, Valuck RJ, Kempe A. The depth, duration, and degree of outpatient pediatric polypharmacy in Colorado fee-for-service Medicaid patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(10):1049-57. DOI: 10.1002/pds.3843.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pds.3843>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248529/>
7. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2020; 11: 2042098620933741. DOI: 10.1177/2042098620933741.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098620933741>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587680/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7294476/>
8. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation. Making it safe and sound. The King's Fund. 2013. – 56 p.
View at:
Publisher Site: <https://www.kingsfund.org.uk/publications/polypharmacy-and-medicines-optimisation>
URL: https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/polypharmacy-and-medicines-optimisation-kingsfund-nov13.pdf
9. [Rektodelt 100]. Regulatory and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine [in Ukrainian].
View at:
Publisher Site: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=813>
10. National transfer of medicinal products «liki control» [19747]. [in Ukrainian].

- View at:
Publisher Site: <https://likicontrol.com.ua/>
11. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement – Drug Interactions. *Am Fam Physician*. 2017;96(2):101-107.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28762712/>
12. Curcumin. DrugBank Accession Number DB11672.
View at:
Publisher Site: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11672>
13. St. John's Wort. DrugBank Accession Number DB01323.
View at:
Publisher Site: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01323>
14. Jeon S-M, Park S, Rhie SJ, Kwon J-W. Prescribing patterns of polypharmacy in Korean pediatric patients. *PLoS One*. 2019; 14(10): e0222781. DOI: 10.1371/journal.pone.0222781.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222781>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574095/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6773215/>
15. Drake RE. Overmedicating vulnerable children in the U.S. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019; 28(4): 358-359. DOI: 10.1017/S2045796018000689
View at:
Publisher Site: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-psychiatric-sciences/article/overmedicating-vulnerable-children-in-the-us/427175066064714EDDD9F37D44DA0F45>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30474575/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6999034/>
16. Golchin N, Johnson H, Bakaki PM, Dawson N, Knight EMP, Meropol SB, Liu R, Feinstein JA, Bolen SD, Kleinman LC, Horace A. Outcome measures in pediatric polypharmacy research: a scoping review. *Drugs Ther Perspect*. 2019; 35(9): 447-458. DOI:10.1007/s40267-019-00650-8.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40267-019-00650-8>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32256042/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7123381/>

Article history:
Received: 14.03.2022
Revision requested: 18.03.2022
Revision received: 21.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

PROBLEMATIC POLYPHARMACY IN OUTPATIENT THERAPY OF CHILDREN: POTENTIAL RISKS OF DRUG INTERACTIONS

¹Khaitovych M.V., ²Sova V.A., ²Kyrylchuk K. Yu., ¹Sytnyk I.M., ¹Polovynka V.O., ¹Temirova O.A., ¹Turchak D.V.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. The development of medical and pharmaceutical technologies has allowed ensuring the quality of life of children even with severe chronic diseases, but often the treatment of such children is associated with polypharmacy.

Objective is to assess the risks of drug interactions in children with polypharmacy.

Materials and methods. The course of pharmacotherapy of 54 children with atopic diseases, diseases of the gastrointestinal tract, parasitic infestation, inflammatory diseases of the genital organs, etc. aged from birth to 17 years, who received simultaneously from 5 to 11 drugs (average 6.4 ± 1.5 drugs).

Results. Problematic polypharmacy was founded in 31 children (75.0% of schoolchildren and 38.5 % of preschool children) with polypharmacy. Among them, 22 patients (71.0 %) had pharmacokinetic risks, and 17 children (54.8 %) had pharmacodynamic interactions. Among the causes of pharmacokinetic interaction – the use of inhibitors (omeprazole, etc.) and inducers (phenobarbital, St. John's wort, etc.) metabolism, pharmacodynamic interaction – the simultaneous use of several glucocorticoids, drugs with similar organ toxicity, and more.

Conclusions. Outpatient use of 5 or more drugs is combined in more than half of children at risk of their interaction, development of side effects or reduced effectiveness of treatment.

Key words: polypharmacy, children, drug interaction.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ. Огляд

¹Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

²Місюра О.М. <https://orcid.org/0000-0003-0882-7873>

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) виникає у осіб, які перенесли травматичну подію (під час війни, стихійного лиха, домашнього насильства тощо) інколи навіть через багато років після травми, викликаючи зміни на психологічному та поведінковому рівні.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо поширеності, патофізіології та терапії пацієнтів з ПТСР.

Методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «posttraumatic stress», «prevalence», «pathophysiology», «psychotherapy», «psychopharmacology».

Результати. ПТСР відмічається у 5-10% популяції, вдвічі частіше у жінок, ніж у чоловіків, серед дітей ПТСР виявляється у 10%, у дівчаток у 4 рази частіше, ніж у хлопчиків. Під час війни найбільш часто асоціюються з ПТСР такі стресові події, як бомбардування, позбавлення дому, облога та участь у боях. Вища поширеність ПТСР при цьому була серед вдів та вдівців, розлучених, безробітних та пенсіонерів. На основі загальногеномних та епігеномних асоціацій, транскриптомічних і нейровізуалізаційних досліджень показано спадкові джерела ризику ПТСР. Зміни мигдалини, острівця, гіпокампу, передньої цингулярної кори та префронтальної кори демонструють, що порушення регуляції емоцій при ПТСР виникає внаслідок ускладнень у великій нейромережі. Представлено методи нефармакологічної терапії ПТСР та описано ефективність застосування лікарських засобів різних груп (антидепресантів; антипсихотиків; засобів, які впливають на симпатичну активність, ендоканабіоїдну систему тощо).

Висновки. Посттравматичний стресовий розлад – поширений стан, який часто не діагностується, призводячи до суттєвих психологічних та поведінкових порушень, збільшуючи ризик суїцидальності. В огляді літератури представлено сучасні уявлення про його патофізіологію та можливості терапії.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, епідеміологія, патофізіологія, терапія.

Актуальність. Навіть у повсякденному житті люди зазнають впливу стресу. Стресові переживання добре запам'ятовуються, що в певній мірі є проявом поведінкової адаптації. З іншого боку, у вразливих людей стрес є фактором ризику розвитку депресії та тривоги [1].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) відноситься до тривожних розладів, виникає у осіб, які перенесли травматичну подію (наприклад, у випадку війни, стихійного лиха та домашнього насильства) [3], може клінічно виявитись навіть через багато років після травми [3], викликаючи зміни на психологічному та поведінковому рівні [4].

Так, у сторонніх спостерігачів насильства симптоми гострого стресу були передвісниками симптомів ПТСР, які виникали у пацієнтів через 7–10 місяців після травматичної події [5].

Значна кількість пацієнтів із психічними розладами мають недіагностований ПТСР. Так, вплив травматичної події на перебіг захворювання виявлено у 46,7 %, а ПТСР був встановлений – лише

у 19,7 %. Ризик суїциду при наявності цієї супутньої патології становив 47,7 % [6].

Посттравматичні симптоми у ветеранів війни сприяють агресивній поведінці [7].

ПТСР часто асоціюється із серйозними соматичними захворюваннями, такими як серцево-судинні захворювання, імунна дисфункція, метаболічний синдром [8].

ПТСР уражає багатьох підлітків, залишається складним розладом і є причиною тяжких ускладнень фізичного та психічного здоров'я, порушень соціального та професійного функціонування у дорослому віці [9].

В результаті тривалої травматизації виникає комплексний ПТСР. Зазвичай це пов'язано з відносинами з людьми, від яких існує загроза життю та здоров'ю, зниження людської гідності, обмеження свободи. Частіше комплексний ПТСР є результатом тяжкого насильства в дитинстві – фізичного або сексуального [10].

За DSM-5, ПТСР характеризується чотирма групами симптомів: уникнення, негативні зміни

в пізнанні та настрої, вторгнення та гіперзбудження. Характерні такі симптоми: тривога розлуки, соромливість, невмотивоване почуття провини, низька толерантність до фрустрації, гіперзбудження, імпульсивність, сплески агресивності, ворожість, непокоя, дратівливість та зміни настрою [11].

Ціль: розглянути сучасні дані щодо поширеності, патофізіології та терапії пацієнтів з ПТСР.

МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «posttraumatic stress», «prevalence», «pathophysiology» «psychotherapy», «psychopharmacology».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Епідеміологія ПТСР

ПТСР відмічається у 5–10 % популяції, вдвічі частіше у жінок, ніж у чоловіків [3; 12]. Серед дітей ПТСР виявляється у 10 %, причому серед дівчаток у 4 рази частіше, ніж серед хлопчиків [11]. Найчастішим симптомом ПТСР було повторне нав'язливе згадування про травму [13]. Відомо, про хронічну нестачу сну при ПТСР [14]. Причому саме тяжкість порушень сну може визначати перебіг ПТСР. У молодих біженців з Північної Кореї загальні симптоми ПТСР суттєво корелювали з рівнем безсоння [15].

Значною мірою пов'язані з виникненням ПТСР наявність гострого стресового стану та відсутність психологічної підтримки сім'ї [6].

Під час війни найбільш часто асоціюються з ПТСР такі стресові події, як бомбардування, позбавлення дому, облога та участь у боях. Вища поширеність ПТСР при цьому була серед вдів та вдівців, розлучених, безробітних та пенсіонерів [2].

Серед біженців з Камбоджі, які зазнали множинних важких травм, поширеність ПТСР склала 12,1 % [13]. У Сербії після війни ПТСР на момент дослідження виявлено у 18,8 % популяції, при цьому – у 32,3 % протягом життя [2].

Серед пожежників майже третина постраждала від симптомів ПТСР [16]. У дітей найбільш частими травматичними подіями, які спричиняли ПТСР, були нещасні випадки, природні катастрофи, сексуальні чи фізичні травми, насильство [11].

Вплив професії, як причини ПТСР, підтверджує той факт, що серед медсестер у 28,4 % є прояви даного стану, тоді як у 15,4% виявляються тяжкі симптоми ПТСР [17]. Причиною ПТСР у мед-

сестри у відділенні реанімації є їх стресове робоче середовище, де відчувається вплив травмуючих подій, а також відсутність підтримки з боку керівника, колег та організації. Проявами є: повторне переживання, уникнення, негативні зміни в пізнанні та настрої та гіперзбудження. В результаті виникає вигорання, незадоволеність роботою та намір залишити роботу [18].

Як форма ПТСР, описано стресовий синдром медичної помилки, який виникає у сучасного лікаря у зв'язку із швидким зростанням медичної інформації та впровадження електронних медичних карток [19].

Вивчаються спадкові джерела ризику ПТСР на основі загальногеномних та епігеномних асоціацій, транскриптомічних і нейровізуалізаційних досліджень [20].

Різні гени були ідентифіковані як маркери ризику розвитку ПТСР, серед інших SLC64A, FKBP5 та ADCYAP1R1 [4]. Виявлено широке ремоделювання транскриптомного ландшафту префронтальної кори, у тому числі – набір транскриптів інтернейронів зі зниженою регуляцією [21].

Доведено, що поліморфізм катехол-О-метилтрансферази (КОМТ) Val158/108Met асоціюється з ПТСР. Алель Val, пов'язаний з більш високою активністю КОМТ, знижує доступність синаптичних дофамінових рецепторів і порушує функцію префронтальної кори [22].

Існують вагомі докази того, що генетичний поліморфізм промотора транспортера серотоніну 5-HTTLPR впливає на взаємозв'язок між стресом і ПТСР [23].

Генетичну схильність до ПТСР може визначати ген синапсів інтернейронів ELFN1 [21].

Як відомо, епігенетична регуляція опосередковує тривалий вплив середовища на регуляцію генів. Все більше доказів у пацієнтів з ПТСР щодо ролі епігенетичної регуляції окремих генів і шляхів у патогенезі ПТСР [24].

Епігенетичні модифікації, які регулюють експресію генів, залучених до осі «гіпоталамус – гіпофіз – наднирники» та ланцюга «мигдалина – гіпокамп – медіальна префронтальна кора головного мозку», відіграють роль у ідентифікації біомаркерів та ендотипів при ПТСР [4].

Нейротрофічний мозковий фактор (BDNF) відіграє вирішальну роль у модуляції стійкості та уразливості до стресу. У ветеранів бойових дій під час війни у В'єтнамі з ПТСР виявлено більш високе метилювання ДНК чотирьох сайтів CpG на промоторі BDNF порівняно з тими, хто не мав ПТСР [26].

Патофізіологія ПТСР

Дослідження патофізіології ПТСР спочатку були зосереджені на психофізіології та нейробіології стресових реакцій, а також на утворенні та зникненні спогадів про страх. В наш час все більше уваги приділяється виявленню факторів, які пояснюють індивідуальні відмінності в реакціях на травму та сприяння стійкості (генетичні та соціальні фактори, процеси розвитку мозку) до ПТСР, зокрема нейронні мережі, нейрохімія, а також клітинні, імунні, ендокринні та метаболічні функції [12].

Оскільки стрес регулює роботу мозку, то важливо знати те, що визначає поріг між адаптивними та дезадаптивними реакціями. Доведено вирішальну роль збуджувальних синапсів у синаптичній передачі, синаптичній пластичності та поведінковій адаптації [1].

Пацієнти з ПТСР, як правило, демонструють більшу активацію мозку, ніж здорові особи, в мигдалині та в островці, структурах, що викликають відповідно страх і сприйняття тілесних станів. Також у них спостерігалось зниження активації дорсальної та ростральної передньої поясної звивини та змінена активація вентромедіальної префронтальної кори, регіонів, які беруть участь у переживанні та регуляції емоцій [26].

Нейросхема, яка сприяє патофізіології ПТСР, передбачає структурні та функціональні зміни в кількох лімбічних областях мозку [27]. Вважається, що знижений гіпокампальний, але збільшений у мигдалині, синаптичний зв'язок є причинами порушення функції пам'яті страху. Починає превалювати «звична» пам'ять, залежна від смугастого мозку, а не «когнітивна» пам'ять, що визначається гіпокампом. Підвищений страх і збудження є корелятами гіперактивності мигдалини та дорсальної передньої поясної звивини, імовірно через втрату контролю «зверху – вниз» через гіпоактивність префронтальної кори, а також через порушення зникнення страху внаслідок дисфункції медіальної префронтальної кори і гіпокампу [28].

Мережа пасивної роботи мозку (мережа режиму за замовчуванням) (рис.1) просторово охоплює важливі області в задній поясній корі, медіальній префронтальній корі і медіальній скроневій частці, включаючи гіпокамп [28]. Відомо, що в осіб із ПТСР режим за замовчуванням є гіпоактивним і слабо взаємопов'язаним, що, можливо, визначає симптоми дисоціації, уникнення та нав'язливості. Центральна мережа виконавчої влади, яка закріплена насамперед у префронталь-

ній корі, бере участь у цілеспрямованій поведінці та регулюванні емоцій «зверху – вниз». Внаслідок змін у даній мережі при ПТСР порушується модуляція через схеми виявлення страху/загрози, а також дефіцит когнітивних і виконавчих функцій. Провідна мережа має важливі вузли в островці, дорсальній передній поясній корі і, можливо, мигдалині. Розрив зв'язку в даній мережі погіршує функцію арбітражу, що призводить до стану гіперпильності.

Зміни мигдалини, островця, гіпокампу, передньої цингулярної кори та префронтальної кори демонструють, що порушення регуляції емоцій при ПТСР виникає внаслідок ускладнень у великій нейромережі. Хоча ПТСР характеризується підвищеним виявленням негативних емоцій, це принципове порушення існує поряд із недоліком в оцінці, розв'язанні та управлінні негативними емоційними станами [28].

При ПТСР умовні та узагальнені страшні спогади мають спільну нейросхему, причому гіпокамп є осередком контекстного страху, а префронтальна кора як сигнального, так і контекстного страху [29].

Пацієнти, які страждають на ПТСР, часто мають соматичні розлади, які неможливо пояснити органічною патологією, як-от нечіткість зору, незрозуміле запаморочення, шум у вухах та соматоформні розлади. Можуть виявлятися різноманітні медичні стани, такі як серцеві, легеневі, неврологічні, м'язові, травні, імунні та гінекологічні розлади. Ця патологія асоціюється із лімбічною нестабільністю, а також змінами в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі [30] і симпатичної активації [31; 32]. Посттравматичний хронорозрив суттєво впливає на нейроендокринну, імунну та вегетативну систему і може відігравати причинну роль у розвитку стресових розладів і, зокрема, ПТСР [33]. Незалежно від того, чи передують соматична патологія розвитку ПТСР (і, отже, може бути фактором ризику), чи слідує за розвитком ПТСР (в результаті спільної патофізіології або адаптації до способу життя), коморбідний ПТСР і соматична хвороба створюють значні ризики для фізичного та психічного здоров'я [8].

За даними психологічних досліджень встановлено, що пацієнти з ПТСР мають вищі оцінки майже за всіма окремими симптомами Гамільтона, зокрема безсонням, соматичною тривожністю, за шкалою самокритики [34]. Риса стійкості не була пов'язана з перитравматичним дистресом, але значною мірою пов'язана з посттравматичним стресом [35].

Відомо, що мікроглія, імунні клітини мозку, відіграє вирішальну роль у запаленні мозку та синаптичній пластичності, вивільняючи медіатори запалення та нейротрофічні фактори, а також фагоцитуючи синаптичні елементи. Останні дослідження показали, що периферичне запалення, імунні зміни в мозку пов'язані з ПТСР у людей. Мікроглія бере участь у порушенні регуляції пам'яті страху та змінах нейронних мереж [36].

Тяжкий психосоціальний стрес при ПТСР може призвести до окисного пошкодження клітин та прискореного скорочення теломер [37].

Виявлено структурні відмінності між мозком чоловіків і жінок з ПТСР. Відмічають дисфункцію ГАМК-ергічної сигналізації та особливості імунних функцій [12]. У жінок з ПТСР більше уникання завдань, під час яких вони могли б зазнати дистресу від впливу неконтрольованого неприємного шуму [38].

Ендогенні канабіноїдні сигнальні системи відіграють ключову роль у регуляції реактивності на стрес і тривожності, і доклінічні дані свідчать, що недоліки цієї сигнальної системи можуть сприяти

розвитку психопатології, пов'язаної зі стресом [39].

Особи з нижчим початковим ступенем тяжкості ПТСР можуть бути більш чутливими до впливу подальших життєвих стресових факторів, тоді як ті, у кого початкова тяжкість ПТСР була високою, можуть хронічно страждати від виражених симптомів, незалежно від стресових факторів, що продовжують впливати. Це зокрема може бути проявом «ефекту стелі» [40]. Тяжкість симптоматики ПТСР особливо велика при непереносимості невизначеності, особливо інгібиторній [41] (табл. 1).

Лікування

Нефармакологічне лікування

Загальні принципи терапії включають негайне лікування симптомів і ознак ПТСР; лікування будь-яких супутніх станів, пов'язаних з травмою; нефармакологічні втручання, включаючи когнітивно-поведінкове лікування [7]. Найбільш ефективна КПТ сфокусована на травму. Альтернативним методом психотерапії є десенсибілізація та репроцесингова терапія рухами очей.

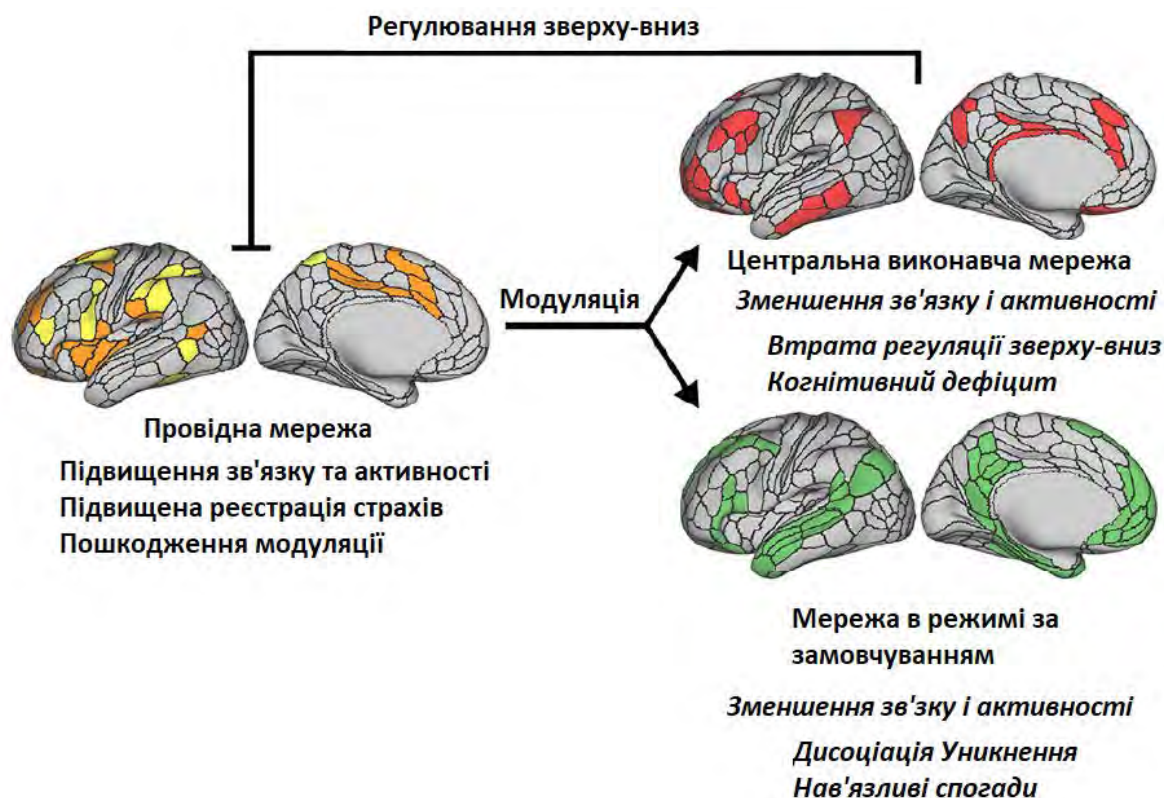


Рис. 1. Мережева модель посттравматичного стресового розладу (ПТСР). ПТСР асоціюється із гіперактивністю провідної мережі, що спричиняє підвищення фіксування страхів та порушення модуляції центральної виконавчої мережі та мережі пасивної роботи мозку (працює за замовчуванням). Ослаблення даних мереж призводить до порушення контролю та розвитку симптоматики ПТСР [28]

Таблиця 1

**Основні нейробіологічні особливості з виявленими відхиленнями
та функціональними наслідками у пацієнтів із ПТСР**

Особливості	Зміни	Ефект
А. Нейроендокринні		
Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь	Гіпокортицизм	Пригнічує КРГ/НА та посилює реакцію на стрес. Стимулює ненормальне кодування стресу та обробку страху
	Стійке підвищення рівня КРГ	Притупляє відповідь АКТГ на стимуляцію КРГ Сприяє атрофії гіпокампа
Гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна вісь	Ненормальне співвідношення Т3:Т4	Підвищує суб'єктивну тривогу
В. Нейрохімічні		
Катехоламіни	Підвищений рівень дофаміну	Заважає зумовлювати страх мезолімбічною системою
	Підвищений рівень/активність норадреналіну	Підвищує збудження, реакцію на страх, кодування спогадів про страх Збільшує пульс, артеріальний тиск і реакцію на спогади
Серотонін	Знижена концентрація 5НТ • Задньому шві • Середньому шві • Задньому/середньому шві	Порушує динаміку між мигдалиною та гіпокампом Знижує анксиолітичний ефект Підвищує пильність, хвилювання, імпульсивність і вторгнення в пам'ять
Амінокислоти	Зниження активності ГАМК	Знижує анксиолітичний ефект
	Підвищений вміст глутамату	Сприяє дереалізації та дисоціації
Пептиди	Знижені концентрації NPY у плазмі	Не залишають протистояння КРГ/НА та покращують реакцію на стрес
	Підвищений рівень β-ендорфіну в спинномозковій рідині	Сприяє заціпенінню, знеболюванню, викликаному стресом, і дисоціації
С. Нейроанатомічні		
Гіпокамп	Зменшення об'єму та активності	Змінює і згасає реакції на стрес
Мигдалина	Підвищена активність	Сприяє підвищеній пильності та погіршує дискримінацію загрози
Кора	Зменшення префронтального об'єму	Порушує регуляцію виконавчих функцій
	Зменшення об'єму передньої поясної частини	Порушує згасання реакцій страху
	Зниження медіальної префронтальної активації	Неясно

Примітки: КРГ – кортикотропін-рилізінг-гормон; 5НТ – серотонін; ГАМК – γ-аміномасляна кислота; NPY – нейропептид Y; АКТГ – адренокортикотропін; НА – норадреналін; СМР – спинномозкова рідина.

Інші види терапії: ігротерапія, перша психологічна допомога та мультисистемна терапія [11].

Значення психотерапії при ПТСР підтверджує те, що виявлено тісний зв'язок між сенсом життя та механізмом, за допомогою якого долаються психологічні труднощі та відбувається посттравматичний розвиток [42]. Ветерани війни часто переживають травматичні, дуже стресові події; таким чином, для них особливо важливо знайти позитивні способи осмислення цього досвіду [43]. Так, ветерани США при онлайн-опитуванні мали написати розповіді про одну «сильну стресову» і одну «ключову сцену» військової служби. Ветерани, які

розповідали про себе, ніби «виросли» із свого найбільш стресового досвіду служби та почали контролювати його, це сприяло кращому психічному здоров'ю та покращенню денного життя [43].

Абстрактне мислення у відповідь на стрес є потенційно модифікованим фактором ризику розвитку ПТСР [44].

Терапія, що пов'язана із тваринами, суттєво підвищує ефективність лікування ПТСР [45]. Вправи поєднані із контролем дихання (йога, тай-чи, медитація тощо) викликають суттєві терапевтичні ефекти на стресові реакції, включаючи зменшення тривоги, депресії та гніву, а також

підвищення толерантності до болю, самооцінки, рівня енергії, здатності розслаблятися та здатності справлятися зі стресовими ситуаціями, зменшують такі симптоми ПТСР, як нав'язливі спогади, уникнення та підвищене емоційне збудження [46].

Запропоновано ступінчасту модель лікування з п'ятьма сеансами техніки емоційного звільнення (EFT – Emotional Freedom Techniques) при лікуванні субклінічного ПТСР, десятьма сеансами – для лікування ПТСР, з переходом на інтенсивну психотерапію та/або психофармакологію пацієнтів, які не реагують на лікування, і тих, хто має травму розвитку. Групова терапія, соціальна підтримка, методи онлайн та телемедицини також сприяють успішному лікуванню [47].

Психофармакологія

Сучасні підходи до лікування включають поєднання фармакотерапії і психотерапії, причому психотерапія в цілому демонструє найбільшу ефективність [12].

Фармакотерапія ПТСР має бути комплексною, з максимально мультимодальним впливом на відомі ланки його патогенезу (табл. 2).

В першу чергу, лікування ПТСР включає застосування антидепресантів (найчастіше селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – СІЗЗС), протитривожних препаратів, засобів, що стабілізують настрій, і антипсихотиків [3]. У дітей через нейробіологічні відмінності у розвитку переважно застосовують СІЗЗС [11].

Застосування СІЗЗС (флувоксаміну, флуоксетину, пароксетину, сертраліну, циталопраму, есциталопраму) рекомендується протягом 6-8 тижнів до оцінки відповіді. Якщо відповідь на лікування виявиться незадовільною, рекомендується консультація психіатра або інший антидепресант. Однак, якщо воно буде задовільним, підтримуюче лікування рекомендується протягом 12 місяців.

Було проведено три подвійних сліпих клінічних дослідження для оцінки ефективності та безпечності застосування трициклічних антидепресантів. Подвійне сліпе дослідження з використанням іміпраміну та фенелзіну показало, що обидва лікарські засоби, особливо фенелзин, зменшують симптоматику ПТСР [48].

Подвійні інгібітори зворотного захоплення (норадреналіну та серотоніну) нефазодон та венлафаксин показані при неефективності СІЗЗС [48].

Використання антидепресантів було пов'язано з більшою довжиною теломер у суб'єктів, які побували у важких боях [14].

Ципрагептадин (антагоніст 5-HT₂) виявився ефективним у зменшенні інсомнії та впливі на

кошмарні сновидіння у пацієнтів із ПТСР. Щодо бупропіона отримано неоднозначні результати його застосування при ПТСР [48].

Однак загалом СІЗЗС та СІЗЗСН виявились не настільки ефективні, як вважалося раніше, крім того, вони асоціюються із довгостроковими побічними ефектами [49].

Як відомо, *Locus coeruleus* дуже багате норадреналіном. При лікуванні ПТСР вивчали дію фармакологічних засобів, що зменшують вивільнення норадреналіну (агоніста альфа₂-адренорецепторів клонідину), блокують постсинаптичні норадреналінові рецептори (блокаторів центральних альфа-1- і бета-рецепторів празозину та пропранололу відповідно) [32]. Клонідин зменшує імпульсну активність нейронів головного мозку та інгібує норадренергічну активність, діючи через пресинаптичні α -2-адренорецептори. Він використовується для лікування симптомів відміни опіатів. Оскільки є схожість між симптомами відміни опіатів і гіперактивністю у пацієнтів з ПТСР, його використовують для лікування ПТСР [48]. Застосування антиадренергічних засобів у лікуванні ПТСР особливо буде корисним у пацієнтів які помірно реагують на лікування антидепресантами [32].

Інгібітори КОМТ розглядаються як можливі засоби для лікування пацієнтів з ПТСР з гомозиготним станом Val/Val гена КОМТ. Оскільки префронтальна кора має високу чутливість до рівня катехоламінів, невеликі зміни рівнів норадреналіну та дофаміну можуть помітно вплинути на залежну від префронтальної кори функцію мозку. Тому важливо вибрати правильну дозу даного дофамінергічного препарату для досягнення оптимальних рівнів дофаміну [22].

За даними системного огляду, при лікуванні кошмарних сновидінь у пацієнтів із ПТСР частіше досліджувались празозин (107 випробувань), рисперидон (81 дослідження) та кветіапін (72 дослідження). П'ять препаратів мали 20 або більше випробувань з успішними результатами (часткове або повне припинення кошмарів) у >50 % випробувань: рисперидон (77 %, 1,0–6,0 мг), клонідин (63%, 0,1–2,0 мг), кветіапін (50%, 12,5–800,0 мг), міртазапін (50 %; 7,5–30,0 мг) та теразозин (64 %, 50,0–300,0 мг) [50].

Існують складнощі при лікуванні ПТСР у пацієнтів із черепно-мозковою травмою [51]. Застосування СІЗЗС у них може спричинити симптоми післястрессового синдрому [52]. В такому випадку необхідно розглянути можливість використання антипсихотиків.

Лікарські засоби, механізм дії та мета при лікуванні ПТСР [59]

Група	Лікарські засоби	Механізм дії	Терапевтична мета
Антидепресанти	Пароксетин Сертралін Флуоксетин	СИЗС	Загальні симптоми
	Венлафаксин	СИЗСН	Загальні симптоми, мало ефективні при гіперзбудливості
	Міртазапін	Антагоніст серотонінових 5-HT ₂ і 5-HT ₃ та α ₂ адренорецепторів	Загальні симптоми
	Дезипрамін	СИЗН	Загальні симптоми
	Фенелзин	Інгібітор MAO	Загальні симптоми
Антипсихотики другої генерації	Рисперидон Кветіапін	Антагоністи дофамінових D ₂ і серотонінових 5-HT ₂ рецепторів	При порушеннях сну, можливо при інших симптомах
Анксиолітики, або седативні-снودійні	Празозин	Антагоністи α ₁ -адренорецепторів	При порушеннях сну, можливо при інших симптомах
	Алпрозалам, клоназепам	Агоністи ГАМК _A -рецепторів	При порушеннях сну, можливо при інших симптомах

Примітки: СИЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, СИЗСН – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, ГАМК – гамма-аміномасляна кислота, MAO – моноамінооксидаза.

Оланзапін в дозі 5–10 мг кг краще, ніж флуфеназин, зменшував прояви симптомів психозу та ПТСР, і краще переносився у пацієнтів із психотичним ПТСР [53]. Кветіапін зменшував нав'язливі симптоми, спогади і симптоми повторного переживання травматичних подій, уникнення та збудження у пацієнтів із психотичним ПТСР [48]. Клозапін мав сприятливий вплив на ветеранів війни у В'єтнамі з ПТСР і супутньою параноєю, галюцинаціями та порушенням мислення [48].

Широко вивчається терапевтична ефективність каннабіноїдів при лікуванні тривожних розладів [54]. Встановлено, що каннабіс і синтетичні канабіноїди, діючи на ендоканнабіноїдну систему, можуть бути ефективними для зменшення тривожності, модуляції процесів, пов'язаних з пам'яттю, і поліпшення сну [55; 56].

Показано ефективність серотонінергічних агентів вортиоксетину і агомелатину, модуляторів глутамату рилузолу і кетаміну, нейропептидів [56].

До 1985 року $\pm$ 3,4-метилендіоксиметамфетамін (МДМА) використовувався як допоміжний для психотерапії засіб. Оскільки відбувалось зловживання рекреаційним препаратом «екстазі», що містить МДМА, препарат був заборонений для широкого вжитку, а дослідження на людях і клінічне використання були обмежені. В наш час доведено, що МДМА, який використовується як каталізатор у психотерапії, ефективний при лікуванні ПТСР.

МДМА активує ділянки мозку, які залучені при ПТСР (тобто мигдалину, передню поясну кору та гіпокамп) [57]. Запропонована модель медикаментозної психотерапії із використанням псилоцибіну і МДМА, як альтернатива існуючим фармакологічним і психологічним методам лікування в психіатрії [58].

На початкових етапах лікування рекомендують застосовувати празозин та тразодон. При неефективності – антидепресант, при проявах психозу – антипсихотик. У резистентних випадках можна використовувати послідовно два або три антидепресанти. Після цього або одночасно при частковому поліпшенні і залишковій симптоматиці – спробувати аугментацію; найкращі варіанти – антипсихотики, клонідин, топірамат і ламотриджин [49].

ВИСНОВКИ

Отже, посттравматичний стресовий розлад виникає у осіб, які перенесли травматичну подію, переважно через 7–10 місяців, але інколи навіть через багато років після травми, викликаючи зміни на психологічному та поведінковому рівні. Даний стан відмічається у 5–10 % популяції, значно частіше у жінок, ніж у чоловіків, він часто не діагностується, призводячи до суттєвих психологічних та поведінкових порушень, збільшуючи ризик суїцидальності. На основі загальногеномних та епігеномних асоціацій, транскриптомічних і нейровізуалізаційних досліджень показано спадкові

джерела ризику ПТСР. Зміни мигдалини, острівця, гіпокампу, передньої цингулярної кори та префронтальної кори демонструють, що порушення регуляції емоцій при ПТСР виникає внаслідок ускладнень у великій нейромережі. Представлено методи нефармакологічної терапії ПТСР та описано ефективність застосування лікарських засобів різних груп (антидепресантів; антипсихотиків; засобів, які впливають на симпатичну активність, ендоканабіноїдну систему тощо).

REFERENCES

1. Timmermans W, Xiong H, Hoogenraad CC, Krugers HJ. Stress and excitatory synapses: from health to disease. *Neuroscience*. 2013;248:626-36. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.043.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452213004715?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23727506/>
2. Tosevski DL, Pejuskovic B, Miladinovic T, Toskovic O, Priebe S. Posttraumatic stress disorder in a Serbian community: seven years after trauma exposure. *J Nerv Ment Dis*. 2013;201(12):1040-4. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000051.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/jonmd/Abstract/2013/12000/Posttraumatic_Stress_Disorder_in_a_Serbian.5.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24284638/>
3. Vieweg WVR, Julius DA, Fernandez A, Beatty-Brooks M, Hettema JM, Pandurangi AK. Posttraumatic stress disorder: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Am J Med*. 2006;119(5):383-90. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.027.
View at:
Publisher Site: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(05\)00871-5/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(05)00871-5/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651048/>
4. Guillén-Burgos HF, Gutiérrez-Ruiz K. Genetic advances in post-traumatic stress disorder. *Rev Colomb Psiquiat*. 2018;47:108-118. DOI: 10.1016/j.rcpeng.2018.03.001
View at:
Publisher Site: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-colombiana-psiquiatria-english-edition--479-articulo-genetic-advances-in-post-traumatic-stress-S2530312018300109>
Publisher Site: <https://daneshyari.com/en/article/8926916>
5. Classen C, Koopman C, Hales R, Spiegel D. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress symptoms. *Am J Psychiatry*. 1998 May;155(5):620-4. DOI: 10.1176/ajp.155.5.620.
View at:
Publisher Site: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.155.5.620>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9585712/>
6. Jabiry SEE, Barrimi M, Oneib B, Ghazouani FE. [Latent posttraumatic stress disorder in psychiatry at the Mohammed VI university hospital in Oujda]. *Encephale*. 2021; S0013-7006(21)00235-9. [in French]. DOI: 10.1016/j.encep.2021.09.008.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700621002359?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34887079/>
7. Carlson EB, Lauderdale S, Hawkins J, Sheikh JI. Posttraumatic stress and aggression among veterans in long-term care. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008 Mar;21(1):61-71. DOI: 10.1177/0891988707311557.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988707311557>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18287172/>
8. Mellon SH, Gautam A, Hammamieh R, Jett M, Wolkowitz OM. Metabolism, Metabolomics, and Inflammation in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2018;83(10):866-875. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.02.007.
View at:
Publisher Site: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322318301082>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628193/>
9. Cisler JM, Heringa RJ. Posttraumatic stress disorder and the developing adolescent brain. *Biol Psychiatry*. 2021 Jan 15; 89(2): 144-151. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.06.001
View at:
Publisher Site: [https://www.biologicalpsychiatry-journal.com/article/S0006-3223\(20\)31670-X/fulltext](https://www.biologicalpsychiatry-journal.com/article/S0006-3223(20)31670-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709416/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725977/>
10. Karatzias T, Shevlin M, Hyland P, Fyvie C, Grandison G, Ben-Ezra M. ICD-11 posttraumatic stress disorder, complex PTSD and adjustment disorder: the importance of stressors and traumatic life events. *Anxiety Stress Coping*. 2021;34(2):191-202. DOI: 10.1080/10615806.2020.1803006.

- View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10615806.2020.1803006?journalCode=gasc20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32744873/>
11. Fariba KA, Gupta V. Posttraumatic Stress Disorder In Children. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Dec 9. Affiliations expand PMID: 32644566. Bookshelf ID: NBK559140.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644566/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559140/>
 12. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, Hobfoll SE, Koenen KC, Neylan TC, Hyman SE. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15057. DOI: 10.1038/nrdp.2015.57.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/nrdp201557>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189040/>
 13. Cheung P. Posttraumatic stress disorder among Cambodian refugees in New Zealand. *Int J Soc Psychiatry*. 1994;40(1):17-26. DOI: 10.1177/002076409404000102.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/002076409404000102>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8005775/>
 14. Good CH, Brager AJ, Capaldi VF, Mysliwiec V. Sleep in the United States Military. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):176-191. DOI: 10.1038/s41386-019-0431-7.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41386-019-0431-7>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31185484/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6879759/>
 15. Park J, Elbert T, Kim SJ, Park J The Contribution of Posttraumatic Stress Disorder and Depression to Insomnia in North Korean Refugee Youth. *Front. Psychiatry*. 2019; 10:211. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00211.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2019.00211/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31024363/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463899/>
 16. Witt M, Stelcer B, Czarnecka-Iwańczuk M. Stress coping styles in firemen exposed to severe stress. *Psychiatr. Pol*. 2018; 52(3): 543-555. [in English, Polish]. DOI: 10.12740/PP/73837
View at:
Publisher Site: http://psychiatriapolska.pl/543_555_W
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30218568/>
 17. Rodney T, Heidari O, Miller HN, Thornton CP, Jenkins E, Kang HK. Posttraumatic stress disorder in nurses in the United States: Prevalence and effect on role. *J Nurs Manag*. 2022 Jan;30(1):226-233. DOI: 10.1111/jonm.13478.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jonm.13478>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34590765/>
 18. Levi P, Patrician PA, Vance DE, Montgomery AP, Moss J. Post-Traumatic Stress Disorder in Intensive Care Unit Nurses: A Concept Analysis. *Workplace Health Saf*. 2021;69(5):224-234. DOI: 10.1177/2165079920971999.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2165079920971999>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357068/>
 19. Paterick ZR, Patel N, Chandrasekaran K, Tajik J, Paterick TE. Medical Malpractice Stress Syndrome: A “Forme Fruste” of Posttraumatic Stress Disorder. *J Med Pract Manage*. 2017 Jan;32(4):283-287.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29969550/#:~:text=The%20risk%20of%20malpractice%20allegations,fruste%22%20of%20posttraumatic%20stress%20disorder.>
 20. Polimanti R, Wendt FR. Posttraumatic stress disorder: from gene discovery to disease biology. *Psychol Med*. 2021;51(13):2178-2188. DOI: 10.1017/S0033291721000210.
View at:
Publisher Site: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/posttraumatic-stress-disorder-from-gene-discovery-to-disease-biology/A9DD839467C288B94736673323C54E04>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33583458/>
 21. Girgenti MJ, Wang J, Ji D, Cruz DA, Traumatic Stress Brain Research Group; Stein MB, Gelernter J, Young KA, Huber BR, Williamson DE, Friedman MJ, Krystal JH, Zhao H, Duman RS. Transcriptomic organization of the human brain in post-traumatic stress disorder. *Nat Neurosci*. 2021;24(1): 24-33. DOI: 10.1038/s41593-020-00748-7.

- View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41593-020-00748-7>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349712/>
22. Torrisi SA, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Therapeutic Challenges of Post-traumatic Stress Disorder: Focus on the Dopaminergic System. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 404. DOI: 10.3389/fphar.2019.00404.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00404/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31057408/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478703/>
 23. Zhao M, Yang J, Wang W, Ma J, Zhang J, Zhao X, Qiu X, Yang X, Qiao Z, Song X, Wang L, Jiang S, Zhao E, Yang Y. Meta-analysis of the interaction between serotonin transporter promoter variant, stress, and posttraumatic stress disorder. *Scientific reports*. 2017; 7(1):16532. DOI:10.1038/s41598-017-15168-0.
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-15168-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184054/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705670/>
 24. Zannas AS, Provençal N, Binder EB. Epigenetics of Posttraumatic Stress Disorder: Current Evidence, Challenges, and Future Directions. *Biological Psychiatry*. 2015; 78(5):327-335. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.04.003
View at:
Publisher Site: [https://www.biologicalpsychiatry-journal.com/article/S0006-3223\(15\)00281-4/fulltext](https://www.biologicalpsychiatry-journal.com/article/S0006-3223(15)00281-4/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979620/>
 25. Kim TY, Kim SJ, Chung H G, Cho J H, Kim S H, Kang J I. Epigenetic alterations of the BDNF gene in combat-related post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2017 Feb;135(2):170-179. DOI: 10.1111/acps.12675
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.12675>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27886370/>
 26. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a metaanalysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*. 2007;164(10):1476-88. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504.
View at:
Publisher Site: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17898336/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3318959/>
 27. Ploski JE, Vaidya VA. The Neurocircuitry of Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression: Insights Into Overlapping and Distinct Circuit Dysfunction-A Tribute to Ron Duman. *Biol Psychiatry*. 2021;90(2):109-117. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.04.009.
View at:
Publisher Site: [https://www.biologicalpsychiatry-journal.com/article/S0006-3223\(21\)01249-X/fulltext](https://www.biologicalpsychiatry-journal.com/article/S0006-3223(21)01249-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34052037/>
 28. Fitzgerald JM, DiGangi JA, Phan KP. Functional Neuroanatomy of Emotion and Its Regulation in PTSD. *Harv Rev Psychiatry*. 2018; 26(3): 116-128. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000185.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/hrpjournal/Abstract/2018/05000/Functional_Neuroanatomy_of_Emotion_and_Its.3.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29734226/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944863/>
 29. Lopresto D, Schipper P, Homberg JR. Neural circuits and mechanisms involved in fear generalization: Implications for the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;60:31-42. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.10.009.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763415300300?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26519776/>
 30. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;89:361-379. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584618306882?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30342071/>

31. Oroian BA, Ciobica A, Stefanescu TD, Serban IL. New Metabolic, Digestive, and Oxidative Stress-Related Manifestations Associated with Posttraumatic Stress Disorder. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 2021: 5599265. DOI: 10.1155/2021/5599265.
View at:
Publisher Site: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2021/5599265/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966477/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8712172/>
32. Strawn JR, Geraciotti Jr TD. Noradrenergic dysfunction and the psychopharmacology of posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 2008; 25(3):260-71. DOI: 10.1002/da.20292.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.20292>
Psycnet: <https://psycnet.apa.org/record/2015-21191-006>
33. Agorastos A, Olf M. Traumatic stress and the circadian system: neurobiology, timing and treatment of posttraumatic chronodisruption. *European journal of psychotraumatology*. 2020;11(1):1833644. DOI: 10.1080/20008198.2020.1833644.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20008198.2020.1833644>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33408808/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7747941/>
34. Southwick SM, Yehuda R, Giller Jr EL. Characterization of depression in war-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1991;148(2):179-83. DOI: 10.1176/ajp.148.2.179.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1987814/>
35. Meister RE, Princip M, Schnyder U, Barth J, Znoj H, Schmid J-P, Wittmann L, von Känel R. Association of Trait Resilience With Peritraumatic and Posttraumatic Stress in Patients With Myocardial Infarction. *Psychosom Med*. 2016 Apr;78(3):327-34. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000278
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Abstract/2016/04000/Association_of_Trait_Resilience_With_Peritraumatic.10.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26599911/>
36. Enomoto S, Kato TA. Involvement of microglia in disturbed fear memory regulation: Possible microglial contribution to the pathophysiology of posttraumatic stress disorder. *Neurochem Int*. 2021 Jan;142:104921. DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104921.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0197018620303120?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33232758/>
37. Kim TY, Kim SJ, Choi JR, Lee ST, Kim J, Hwang IS, Chung HG, Choi JH, Kim HW, Kim SH, Kang JI. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma. *Sci Rep*. 2017 Jun 29;7(1):4375. DOI: 10.1038/s41598-017-04682-w
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04682-w>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28663541/#:~:text=Our%20exploratory%20results%20suggest%20that,protective%20effect%20on%20telomere%20dynamics.>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5491524/>
38. Hancock L, Bryant RA. Posttraumatic stress, stressor controllability, and avoidance. *Behav Res Ther*. 2020;128:103591. DOI: 10.1016/j.brat.2020.103591.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0005796720300425?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179233/>
39. Kondev V, Winters N, Patel S. Cannabis use and posttraumatic stress disorder comorbidity: Epidemiology, biology and the potential for novel treatment approaches. *Int Rev Neurobiol*. 2021;157:143-193. DOI: 10.1016/bs.irn.2020.09.007.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0074774220301458?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648669/>
40. Maniates M, Stoop TB, Miller MW, Halberstadt L, Wolf EJ. Stress-Generative Effects of PTSD: Transactional Associations between PTSD and Stressful Life Events in a Longitudinal Sample. *Trauma Stress*. 2018 April; 31(2): 191-201. DOI:10.1002/jts.22269.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jts.22269>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630742/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906167/>
41. Boelen PA. Intolerance of uncertainty predicts analogue posttraumatic stress following adverse life events. *Anxiety, Stress, Coping*. 2019; 32(5): 498-504. DOI: 10.1080/10615806.2019.1623881.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10615806.2019.1623881>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31179748/>
 42. Seol JH, Park Y, Choi J, Sohn YW. The Mediating Role of Meaning in Life in the Effects of Calling on Posttraumatic Stress Symptoms and Growth: A Longitudinal Study of Navy Soldiers Deployed to the Gulf of Aden. *Front. Psychol*. 2021; 11:599109. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.599109.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2020.599109/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574782/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7870474/>
 43. Tappenden PC, Shiner RL, Mo F. Narrating life in the military: Links between veterans' narrative processing of service experiences and their posttraumatic stress symptoms and well-being. *J Trauma Stress*. 2022;35(1):288-301. DOI: 10.1002/jts.22738.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jts.22738>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655109/>
 44. McKinnon A, Salkovskis P, Wild J. Abstract thinking as a risk factor for the development of posttraumatic stress disorder symptoms in student paramedics. *J Trauma Stress*. 2021. DOI: 10.1002/jts.22749.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jts.22749>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708439/>
 45. Altschuler EL Animal-Assisted Therapy for Post-traumatic Stress Disorder: Lessons from "Case Reports" in Media Stories. *Mil Med*. 2018;183(1-2):11-13. DOI:10.1093/milmed/usx073.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/milmed/advance-article/doi/10.1093/milmed/usx073/4781646>
Europe PMC: <https://europepmc.org/article/med/29401355>
 46. Kim SH, Schneider SM, Kravitz L, Mermier C, Burge MR. Mind-body Practices for Posttraumatic Stress Disorder. *J Investig Med*. 2013 June; 61(5): 827-834. DOI: 10.231/JIM.0b013e3182906862.
View at:
Publisher Site: <https://jim.bmj.com/content/61/5/827>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23609463/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3668544/>
 47. Church D, Stapleton P, Mollon P, Feinstein D, Boath E, Mackay D, Sims R. Guidelines for the Treatment of PTSD Using Clinical EFT (Emotional Freedom Techniques). *Healthcare*. 2018; 6(4): 146. DOI:10.3390/healthcare6040146.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2227-9032/6/4/146>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30545069/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316206/>
 48. Kozarić-Kovačić D. Psychopharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. *Croat Med J*. 2008;49(4):459-75. DOI:10.3325/cmj.2008.4.459.
View at:
Publisher Site: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2525822/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18716993/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2525822/>
 49. Bajor LA, Ticlea AN, Osser DN. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: an update on posttraumatic stress disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2011;19(5):240-58. DOI: 10.3109/10673229.2011.614483.
View at:
Publisher Site: https://journals.lww.com/hrpjournal/Abstract/2011/09200/The_Psychopharmacology_Algorithm_Project_at_the.3.aspx
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916826/>
 50. Detweiler MB, Pagadala B, Candelario J, Boyle JS, Detweiler JG, Lutgens BW. Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder Nightmares at a Veterans Affairs Medical Center. *J. Clin. Med*. 2016; 5(12): 117. DOI: 10.3390/jcm5120117.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/2077-0383/5/12/117>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27999253/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5184790/>
 51. Watson HR, Musammar Ghani M, Terry Correll T. Treatment Options for Individuals with PTSD and

- Concurrent TBI: A Literature Review and Case Presentation. *Curr Psychiatry Rep.* 2016;18(7):63. DOI: 10.1007/s11920-016-0699-9.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-016-0699-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222137/>
52. Baig MR, Beck RD, Wilson JW, Lemmer JL, Meraj A, Meyer EC, Mintz J, Peterson AL, Roache JD. Quetiapine augmentation of prolonged exposure therapy in veterans with PTSD and a history of mild traumatic brain injury: design and methodology of a pilot study. *Mil Med Res.* 2020;7(1):46. DOI: 10.1186/s40779-020-00278-0.
View at:
Publisher Site: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40779-020-00278-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032657/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545554/>
53. Pivac N, Kozaric-Kovacic D, Muck-Seler D. Olanzapine versus fluphenazine in an open trial in patients with psychotic combat-related post-traumatic stress disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;175(4):451-6. DOI: 10.1007/s00213-004-1849-z.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-004-1849-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15064916/>
54. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *Neurotoxicology*. 2019 Sep;74:282-298. DOI: 10.1016/j.neuro.2019.08.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X19300774?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31412258/>
55. Orsolini L, Chiappini S, Volpe U, De Berardis D, Latini R2, Papanti GD, Corkery JM. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina*. 2019; 55(9): 525. DOI:10.3390/medicina55090525.
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/9/525>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31450833/>
- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780141/>
56. Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, Iosifescu DV. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front. Psychiatry*. 2020; 11:595584. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.595584.
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2020.595584/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33424664/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7786299/>
57. Amoroso T. The Psychopharmacology of $\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *J Psychoactive Drugs*. 2015; 47(5):337-44. DOI: 10.1080/02791072.2015.1094156.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.2015.1094156?journalCode=ujpd20>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579955/>
58. Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton TD. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):481-8. DOI: 10.1016/S2215-0366(15)00576-3.
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(15\)00576-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(15)00576-3/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27067625/>
59. Abdallah CA, Averill LA, Akiki TJ, Raza M, Averill CL, Gomaa H, Adikey A, Krystal JH. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 January; 59: 171-189. DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701.
View at:
Publisher Site: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30216745/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326888/>

Article history:

Received: 04.03.2022

Revision requested: 15.03.2022

Revision received: 20.03.2022

Accepted: 24.03.2022

Published: 30.03.2022

**EPIDEMIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY
AND TREATMENT OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER. Review**

¹Khaitovych MV, ²Misiura OM

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. Posttraumatic stress disorder (PTSD) occurs in people who have suffered a traumatic event (during war, natural disaster, domestic violence, etc.) sometimes even many years after the injury, causing changes in psychological and behavioral levels.

Objective is to consider current data on the prevalence, pathophysiology and therapy of patients with PTSD.

Methods. Analysis of data presented by PubMed by keywords "posttraumatic stress", "prevalence", "pathophysiology", "psychotherapy", "psychopharmacology".

Results. PTSD is observed in 5–10 % of the population, twice as often in women than in men, among children PTSD is found in 10%, in girls 4 times more often than in boys. During the war, PTSD is most often associated with stressful events such as bombing, homelessness, sieges, and combat. The highest prevalence of PTSD was among widows and widowers, divorcees, the unemployed and retirees. Hereditary sources of PTSD risk are shown on the basis of general genomic and epigenomic associations, transcriptomic and neuroimaging studies. Changes in the amygdala, islet, hippocampus, anterior cingulate cortex, and prefrontal cortex demonstrate that emotional dysregulation in PTSD occurs due to complications in the large neural network. Methods of non-pharmacological therapy of PTSD are presented and the effectiveness of drugs of different groups (antidepressants; antipsychotics; drugs that affect sympathetic activity, endocannabinoid system, etc.) is described.

Conclusions. Posttraumatic stress disorder is a common disorder that is often undiagnosed, leading to significant psychological and behavioral disorders, increasing the risk of suicide. The review presents modern ideas about its pathophysiology and treatment options.

Keywords. Post-traumatic stress disorder, epidemiology, pathophysiology, therapy.

ПСИХОРЕАБІЛІТАЦІЯ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19. Огляд

¹Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

²Місюра О.М. <https://orcid.org/0000-0003-0882-7873>

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

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ», Київ, Україна

nik3061@gmail.com

Актуальність. Розлади психічного здоров'я є одним з найважливіших побічних ефектів пандемії COVID-19, а психореабілітація розглядається як ключова задача в боротьбі з пандемією.

Ціль: вивчити сучасні підходи до психореабілітації людей, які постраждали від пандемії COVID-19.

Методи. Аналіз даних, представлених PubMed у 2020–2021 рр., за ключовими словами «COVID psychological effects» та «rehabilitation».

Результати. Під час ізоляції внаслідок пандемії COVID-19 на 12,9 % збільшилась кількість осіб, що відмічали низький рівень психічного самопочуття, на 10% – кількість людей, які виявляли симптоми депресії. Після гострої фази захворювання COVID-19 формувалася «Синдром після COVID-19» – набір стійких фізичних, когнітивних та/або психологічних симптомів, які тривали більше 12 тижнів після хвороби і які не пояснювались альтернативним діагнозом. У медпрацівників, які стикались з фізичним боєм, психологічними стражданнями та смертю пацієнтів була висока ймовірність розвитку вторинного травматичного стресу. Поєднання вигорання, травми та розчарування викликало у медпрацівників через відчуття безнадійності «втому від співчуття». При цьому ризик розвитку тривожних переживань був більше, ніж в цілому у населення.

Пацієнти з COVID-19 можуть потребувати навіть більше психологічної підтримки, ніж звичайні пацієнти відділень інтенсивної терапії. Тому реабілітація, особливо тяжких пацієнтів, має здійснюватись мультидисциплінарною командою. Спочатку проводять коротке телефонне сортування. Після первинного скринінгу визначаються пацієнти, які потребують подальшої оцінки психічного здоров'я. На 2 етапі скринінгу за допомогою телефонного тестування визначаються пацієнти, які потребують психореабілітації. Протягом 4 тижнів проводять зустріч пацієнта он-лайн або оф-лайн з фахівцем з психічного здоров'я, при необхідності – когнітивне тестування, розпочинають терапію. Щодо медичних працівників передбачено використання стратегії психологічного кризового втручання.

Висновки. Пацієнтів з «тривалим COVID» відрізняє широкий спектр фізичних та психічних/психологічних симптомів. Серед найпоширеніших – втома, задишка, втрата пам'яті, тривога та розлади сну, погіршення якості життя.

Для реабілітації пацієнтів з легкими та помірними психічними розладами краще використовувати інтернет-втручання. Найбільш ефективні втручання: дозоване інформування з професійною психологічною підтримкою або без неї та, меншою мірою, у поєднанні з психофармакологічною підтримкою.

Ключові слова: COVID-19, психологічні ефекти, реабілітація

Актуальність. Під час пандемії COVID-19 боротьба йде з двома невидимими ворогами: з інфекцією SARS-2 і порушеннями психічного здоров'я через стрес, емоційне напруження та обмеження, пов'язані з необхідністю дотримання інструкцій, щоб уникнути поширення вірусу [1]. Розлади психічного здоров'я є одним з найважливіших побічних ефектів цієї пандемії. Так, серед загального населення у 20,8 % виявлено симптоми високої тривожності, а у 27,5% – симптоми тяжкої депресії [2]. Факторами ризику були жіноча стать, самотність, відсутність дітей, наявність супутніх захворювань та порушень психічного здоров'я в анамнезі [3]. Припускається зростання психічних розладів серед населення як віддалена реакція на пандемію COVID-19 [2]. Тому пандемія COVID-19 потребує національного плану профілактики, діагностики та лікування [4], психореабілітація розглядається як ключова задача в боротьбі з пандемією.

Ціль: вивчити сучасні підходи до психореабілітації людей, які постраждали від пандемії COVID-19.

МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених PubMed у 2020–2021 рр., за ключовими словами «COVID psychological effects» та «rehabilitation».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ізоляція і страх заразитись

Внаслідок виникнення спалаху COVID-19 поступово з'являлися різні психологічні проблеми та важливі наслідки для психічного здоров'я, включаючи стрес, тривогу, депресію, розчарування, невпевненість. Причому динаміка короточасних психологічних реакцій, таких як тривога, депресія та дистрес, відповідала динаміці епідеміології спалаху [2].

Важливо відмітити також психологічний вплив карантину, пов'язаного з інфекцією COVID-19 [5]. Обмеження у поведінці призвело до погіршення психічного здоров'я та самопочуття [6]. Під час ізоляції на 12,9 % збільшилась кількість осіб що відмічали низький рівень психічного самопочуття, на 10 % – кількість людей, які виявляли симптоми депресії [7]. За час 3-місячного карантину COVID-19 біль у попереку та прояви коронафобії були більшими у групі пацієнтів, які перебували вдома, порівняно з пацієнтами, які продовжували працювати. Якість сну не відрізнялась в обох групах пацієнтів [8].

За допомогою інтернет-анкетування виявлено значну поширеність великого тривожного розладу та погану якість сну серед китайців. Симптоми тривоги частіше виникали у людей молодше 35 років. Доведено, що ті, хто був стурбований проблемами, пов'язаними із спалахом COVID-19, протягом 3 годин і більше на добу, мали вищу ймовірність розвитку генералізованого тривожного розладу, ніж ті, хто приділяв цьому менше 2 години на добу [9]. Іншими дослідниками також було підтверджено, що психологічні реакції були інтенсивніші у молодих людей, ніж у людей похилого віку [2]. Наявність родичів чи знайомих, інфікованих COVID-19, також було фактором ризику підвищення тривожності, зокрема у студентів. Економічні ефекти та вплив на повсякденне життя, а також затримка академічної діяльності були позитивно пов'язані з симптомами тривоги, соціальна підтримка негативно корелювала з рівнем тривожності [10].

Через занепокоєння щодо зараження COVID-19 збільшувалась частота післяпологової депресії у жінок через 6-12 тижнів після пологів [11].

У всьому світі відчули психологічний вплив пандемії COVID-19 на дітей та підлітків. Це, зокрема, було пов'язано із закриттям шкіл, обмеженням на діяльність та взаємодію поза домом [12], скасуванням запланованих поїздок, страхом невизначеності щодо пандемії [13].

Серед значних психологічних проблем – сумніви у ряду людей щодо вакцинації [14].

Синдром після COVID-19

Для тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 виживання після гострої фази захворювання може означати лише подолання першого етапу довгого та складного шляху [15]. Зокрема у них виявлявся значний когнітивний та емоційний дефіцит [16].

«Синдром після COVID-19» або «тривалий COVID» – це набір стійких фізичних, когнітивних та/або психологічних симптомів, які тривають

більше 12 тижнів після хвороби і які не пояснюються альтернативним діагнозом [17].

За результатами систематичного огляду, описано характерні постковідні симптоми: слабкість, емоційні та когнітивні порушення [18]. Так, втома, пов'язана з COVID-19, була найпоширенішим симптомом, про який повідомляли 72 % пацієнтів, які лікувались в умовах відділення інтенсивної терапії та 60,3% – у звичайному стаціонарному відділенні. Наступними за поширеністю симптомами були задишка (відповідно у 65,6 % та 42,6 %) та психологічний дистрес (відповідно у 46,9 % у та 23,5 %).

Спостереження протягом 54 днів за виписаними із стаціонару пацієнтами показало, що у 14,6% відмічається депресія [19].

А взагалі описано близько 60 найбільш частих фізичних та психологічних ознак і симптомів, найчастіші: слабкість (41 %), загальне нездужання (33 %), втома (31 %), порушення концентрації (26 %) і задишка (25 %). Про зниження якості життя повідомили 37 % пацієнтів [20].

Ці симптоми відчували не лише пацієнти, виписані з лікарні, але й ті, хто знаходився на амбулаторному лікуванні і не потребували госпіталізації [17].

Вплив пандемії на медичний персонал

Пандемія COVID-19 призвела до серйозних змін у системі охорони здоров'я. Ніколи раніше медичні працівники не були свідками подібної пандемії. В результаті медичний персонал переживав численні і безперервні травматичні події, які в багатьох випадках негативно впливали на їх психологічне самопочуття.

Медсестри відіграють ключову роль у боротьбі з інфекцією COVID-19. Доведено, що вони зазнавали значного фізичного та емоційного тиску, що могло вплинути на їхнє психічне здоров'я [21]. Зокрема, медичні сестри стикались з надзвичайними проблемами – змінами протоколів лікування, особливостями сортування, нестачею ресурсів і дивовижною кількістю пацієнтів, які потребують догляду в умовах часових обмежень. Велика кількість смертей, тяжких хворих, які ізолювані і вмирають на самоті, а також постійний страх заразитися, а потім заразити колег, родину, друзів через відсутність захисного спорядження або чітких протоколів лікування впливало на емоційне та психологічне благополуччя. Для медсестер цей досвід міг бути надзвичайно травматичним [22] і сприяти виникненню «вигорання» [23]. У медпрацівників, які стикались з фізичним болем, психологічними стражданнями та смертю

пацієнтів, була висока ймовірність розвитку вторинного травматичного стресового розладу [24]. Поєднання вигорання, травми та розчарування формує «втому від співчуття», яка виникає у медичних працівників через відчуття безнадійності. При цьому ризик розвитку тривожних переживань більше, ніж в цілому у населення [25]. З погіршенням психічного здоров'я були пов'язані жіноча стать, низький рівень спілкування з друзями та висока тривожність.

Встановлено, що у медичного персоналу першої лінії були високі показники соматизації, депресії, тривоги та жаху [26]. Згідно з аналізом 14 досліджень, проведених серед медичних працівників, які доглядали за пацієнтами з COVID-19, серйозні рівні тривожності і симптоми депресії були виявлені у 14,5 % [27]. У 26,7 % була тяжка, у 61,7% – помірна інсомнія [26]. Порівняно з іншими професіями медичні працівники були пов'язані з більшим ризиком поганої якості сну [9].

Реабілітація

Оскільки після перенесеної інфекції COVID-19 є вірогідність довгострокових тривожних розладів, доцільно планувати заходи з реабілітації, в т.ч. – психологічної [28; 29]. Пацієнти з COVID-19 можуть потребувати навіть більше психологічної підтримки, ніж звичайні пацієнти відділень інтенсивної терапії [30].

Реабілітація тяжких пацієнтів має здійснюватися мультидисциплінарною та багато професійною командою, яка забезпечує нервово-м'язову, кардіологічну, респіраторну та психологічну підтримку, покращуючи якість життя пацієнтів [31]. Було запропоновано трирівневу модель допомоги (рівень 1: спеціалізована мультидисциплінарна команда; рівень 2: групи з терапевтичної допомоги в громаді та рівень 3: самопоміччя). Мультидисциплінарна команда об'єднує фахівців різних спеціальностей, щоб забезпечити цілеспрямовані індивідуальні втручання з оцінкою конкретних показників, наприклад Йоркширської шкали реабілітації C-19 (YRS) [17]. Цей інструмент був розроблений спеціально для дослідження на наявність симптомів з допомогою телефонного опитування у осіб, які одужують від COVID-19. Інструмент також дозволяє визначити тяжкість симптомів та їх вплив на функціонування. Оцінюються такі симптоми: задишка, стан голосу, ковтання, харчування, рухливість, втома, особистий догляд, звичні види діяльності, біль/дискомфорт, тривога, депресія, посттравматичний стресовий розлад, невтриманість, когнітивність, стан

здоров'я та родина/опікуни. Використовується 19 запитань, які охоплюють основні симптоми, кожне з варіантами відповіді «так/ні» або числовою шкалою від 0 до 10, яка оцінює вплив цього симптому на функціонування пацієнта. Пацієнта просять, якщо це можливо, надати відповідь щодо вираженості кожного симптому перед захворюванням (до COVID-19), але це не обов'язково і буде складним для пацієнтів з когнітивними порушеннями. Інструмент також фіксує медичні проблеми після виписки, використання медичних послуг, включаючи повторну госпіталізацію до лікарні швидкої допомоги, а також точку зору членів сім'ї щодо впливу хвороби. Його проводить лікар-спеціаліст, який має відповідну підготовку, щоб надавати поради пацієнту під час телефонної розмови. Процедура займає приблизно 15 хвилин [32].

Для забезпечення більш швидкого одужання реабілітаційні програми краще реалізувати в перші 30 діб одразу після гострої фази [33].

Усі втручання необхідно проводити під постійним моніторингом клінічного стану і відмінити у разі виникнення побічних ефектів. Крім того, дуже важливо підтримувати спілкування між лікарем, пацієнтами та родиною і надавати психологічну підтримку протягом усього курсу реабілітації.

При інтегративній мультидисциплінарній моделі ведення пацієнтів з COVID-19 передбачена психіатрична та психологічна допомога реконвалесцентам [34]. Служба психічного здоров'я для реабілітації від COVID-19 проводить коротке телефонне сортування, яке включає як оцінку психоемоційного стану, так і когнітивних функцій. Після первинного скринінгу ті, хто, як вважають, потребують подальшої оцінки психічного здоров'я та втручання, супроводжуються другим етапом скринінгу, який складається з телефонного дзвінка та поштових анкет від команди служби психічного здоров'я COVID (COVPSYCH). Якщо тест на другому етапі буде позитивним, протягом 4 тижнів буде організовано клінічну або віртуальну зустріч пацієнта з командою COVPSYCH, під час якої буде проведено повну клінічну оцінку, включаючи, якщо це необхідно, когнітивне тестування. В кожному окремому випадку при необхідності розпочинається терапія, в тому числі фармакотерапія [34].

Вважається, що інтернет-терапія може суттєво доповнити або замінити оф-лайн терапію [35]. Так, за результатами мета-аналізу було продемонстровано, що когнітивно-поведінкова терапія з використанням інтернет-втручань була

настільки ж ефективною, як і терапія віч-на-віч, для лікування депресії, соціального тривожного розладу та інших психологічних або соматичних розладів [36]. Також результати попередніх досліджень продемонстрували переваги інтернет-засобів перед терапією віч-на-віч (низький поріг доступності, гнучке використання, незалежність від часу та місця, використання у самостійному темпі, високий рівень автономії та конфіденційності, нижчі витрати) [37]. Інтернет-терапія, яка включала п'ять структурованих конфронтаційних письмових завдань для осіб, які переживали смерть родича першого ступеню або інші серйозні страждання, зменшує почуття емоційної самотності та підвищує позитивний настрій, але несуттєво впливає на симптоми горя чи рівень депресії. У пацієнтів з легкою та помірною депресією або симптомами тривоги, ефективність терапії була вищою [38].

Це вказує на актуальність застосування інтернет-терапії саме для лікування пацієнтів із COVID-19, оскільки часто інфіковані пацієнти перебувають на карантині.

Для реабілітації пацієнтів із COVID-19 застосовано інтегроване інтернет-втручання, що включало тренування розслабленого дихання, усвідомлення (сканування тіла), навичок «притулку» та вправу «обійми метелика». Інструкції були записані в аудіо, а потім розміщені в Інтернеті. Усім суб'єктам інтервенційної групи рекомендувалось прослуховування аудіозапису через свої мобільні телефони та дотримання інструкцій для проведення терапії у визначений час щодня протягом двох тижнів. Щоденне завдання тривало до 50 хвилин. Доведено, що вказане Інтернет-втручання суттєво знижує рівень депресії та тривоги, швидко покращує порушений настрій. Інтернет-терапія також може зменшити ризик зараження медичних працівників [35].

На основі принципів позитивної та клієнто-центрованої психології застосовують екотерапію, яка включає соціальне та терапевтичне садівництво, втручання за допомогою тварин, терапію із використання елементів дикої природи тощо. Вказані методи виявилися ефективними при соматичних розладах, таких як артеріальна гіпертензія, ожиріння, для післяопераційного відновлення, при депресії, посттравматичному стресовому розладі, синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю, розладах адаптації тощо. Екотерапію використовували для корекції соціальної ізоляції та психоемоційних порушень внаслідок COVID-19 [39].

Проводяться клінічні дослідження з виявлення ефективності фізичних та психологічних втручань у реконвалесцентів [40].

Встановлено, що усвідомлений стрес через COVID-19 позитивно пов'язаний зі стратегіями подолання [41].

Оскільки зростають антивакцинальні настрої, вже не достатньо знаходити переконливі аргументи, засновані на фактичних і наукових підставах. Увага вчених і практикуючих лікарів повинна зосередитися на передачі впевненості та заспокоєння як на інформаційному, так і на емоційному рівні тим, хто має сумніви та страхи [14].

Доведено, що фізична активність покращує психологічне здоров'я, тому її слід рекомендувати для підтримки психологічного здоров'я дітей та підлітків в умовах COVID-19 [12].

Дуже важливо під час пандемії підтримувати вразливі категорії фахівців охорони здоров'я за допомогою професійної підготовки, орієнтованої на надзвичайні ситуації, та психологічного втручання, спрямованого як на зміцнення психічного здоров'я, так і на запобігання посттравматичним стресовим розладам [42], зокрема використовуючи стратегію психологічного кризового втручання [43], щоб допомогти медичним працівникам впоратися з проблемами психічного здоров'я, пов'язаними з пандемією COVID-19 [44].

Медсестрам, які постраждали від психологічних травм, пов'язаних з COVID-19, потрібно надати інформацію в рамках терапії освітою, запропонувати копінг-стратегії і проводити терапію, направлену на уникнення або пом'якшення несприятливого впливу на їхнє самопочуття [22].

ВИСНОВКИ

Отже, пацієнтів з «тривалим COVID» відрізняє широкий спектр фізичних та психічних/психологічних симптомів. Серед найпоширеніших – втома, задишка, втрата пам'яті, тривога та розлади сну, погіршення якості життя.

Для реабілітації пацієнтів з легкими та помірними психічними розладами краще використовувати інтернет-втручання. Найбільш ефективні втручання: дозоване інформування з професійною психологічною підтримкою або без неї та, меншою мірою, у поєднанні з психофармакологічною підтримкою.

REFERENCES

1. Braus M, Morton B. Art therapy in the time of COVID-19. *Psychol Trauma*. 2020;12(S1):S267-S268. DOI: 10.1037/tra0000746.
View at:

- Publisher Site: <https://doi.apa.org/fulltext/2020-37310-001.html>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32478544/>
2. Riedel-Heller S, Richter D. COVID-19 Pandemic and Mental Health of the General Public: Is there a Tsunami of Mental Disorders? *Psychiatr Prax.* 2020;47(8):452-456. DOI: 10.1055/a-1290-3469
View at:
Publisher Site: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1290-3469>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33137827/>
3. Galindo-Vázquez O, Ramírez-Orozco M, Costas-Muñiz R, Mendoza-Contreras LA, Calderillo-Ruiz G, Meneses-García A. Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population. *Gac Med Mex.* 2020; 156(4): 298-305. DOI:10.24875/GMM.20000266.
View at:
Publisher Site: https://www.gacetamedicademexico.com/frame_eng.php?id=442
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32831341/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8327400/>
4. Yamamotoa V, Bolanosa JF, Fiallosa J, Stranda SE, Morrisa K, Shahrokhinia S. et al. COVID-19: Review of a 21st Century Pandemic from Etiology to Neuro-psychiatric Implications. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2020; 77(2): 459-504. DOI 10.3233/JAD-200831
View at:
Publisher Site: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200831>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32925078/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7592693/>
5. Serafini G, Parmigiani B, Amerio A, Aguglia A, Sher L, Amore M. The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population. *QJM: An International Journal of Medicine.* 2020; 113(8):531-537. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa201.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/qjmed/article/113/8/531/5860841?login=true>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569360/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337855/>
6. Faulkner J, O'Brien WJ, McGrane B, Wadsworth D, Batten J, Askew CD. et al. Physical activity, mental health and well-being of adults during initial COVID-19 containment strategies: A multi-country cross-sectional analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2021; 24(4):320-326. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.11.016
View at:
Publisher Site: [https://www.jsams.org/article/S1440-2440\(20\)30838-0/fulltext](https://www.jsams.org/article/S1440-2440(20)30838-0/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33341382/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7711171/>
7. Ammar A, Mueller P, Trabelsi K, Chtourou H, Boukhris O, Masmoudi L. et al. Psychological consequences of COVID-19 home confinement: The ECLB-COVID19 multicenter study. *PLoS One.* 15(11): e0240204. DOI: 10.1371/journal.pone.0240204
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0240204>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33152030/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643949/>
8. Celenay ST, Karaaslan Y, Mete O, Kaya DO. Coronaphobia, musculoskeletal pain, and sleep quality in stay-at home and continued-working persons during the 3-month Covid-19 pandemic lockdown in Turkey. *Chronobiol Int.* 2020;37(12):1778-1785. DOI: 10.1080/07420528.2020.1815759.
View at:
Publisher Site: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07420528.2020.1815759>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32878506/>
9. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research.* 2020; 288: 112954. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112954.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178120306077?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325383/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152913/>
10. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, Zheng J. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Research.* 2020; 287: 112934. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112934.
View at:

- Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178120305400?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32229390/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102633/>
11. Liang P, Wang Y, Shi S, Liu Y, Xiong R. Prevalence and factors associated with postpartum depression during the COVID-19 pandemic among women in Guangzhou, China: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2020; 20(1):557. DOI: 10.1186/s12888-020-02969-3
View at:
Publisher Site: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-020-02969-3>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33238927/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7686811/>
12. Okuyama J, Seto S, Fukuda Yu, Funakoshi S, Amae S, Onobe J, Izumi S, Ito K, Imamura F. Mental Health and Physical Activity among Children and Adolescents during the COVID-19 Pandemic. *Tohoku J Exp Med*. 2021; 253(3): 203-215. DOI: 10.1620/tjem.253.203.
View at:
Publisher Site: https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/253/3/253_203/_article
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33775993/>
13. Ghosh R, Dubey Mj, Chatterjee S, Dubey S. Impact of COVID-19 on children: special focus on the psychosocial aspect. *Minerva Pediatrica*. 2020 June; 72(3):226-235. DOI: 10.23736/S0026-4946.20.05887-9.
View at:
Publisher Site: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-pediatrics/article.php?cod=R15Y2020N03A0226>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32613821/>
14. Stolle LS, Nalamasu R, Pergolizzi JR, Varrassi G, Magnusson P, LeQuang J, Breve F. Fact vs Fallacy: The Anti-Vaccine Discussion Reloaded. *Adv Ther*. 2020; 37(11):4481-4490. DOI: 10.1007/s12325-020-01502-Y
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-020-01502-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965654/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7509825/>
15. Lamprecht B. [Gibt es ein Post-COVID-Syndrom?] *Pneumologie*. 2020; 17(6):398-405. [in German]. DOI: 10.1007/s10405-020-00347-0
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10405-020-00347-0>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33052198/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543035/>
16. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Forno AD, Scatolini A, Angelone S, Brugliera L, Tettamanti A, Beretta L, Iannaccone S. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021 Feb; 16(2): e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0246590>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33556127/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7870071/>
17. Parkin A, Davison J, Tarrant R, Ross D, Halpin S, Simms A, Salman R, Sivan M. A Multidisciplinary NHS COVID-19 Service to Manage Post-COVID-19 Syndrome in the Community. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021; 12:21501327211010994. DOI: 10.1177/21501327211010994.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/21501327211010994>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33880955/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8064663/>
18. Amdal CD, Pe M, Falk RS, Piccinin C, Bottomley A, Arraras JI, Darlington AS, Hofso K, Holzner B, Jørgensen NMH, Kulis D, Rimehaug SA, Singer S, Taylor K, Wheelwright S, Bjordal K. Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Quality of Life Research*. 2021; 30(12):3367-3381. DOI: 10.1007/s11136-021-02908-z
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11136-021-02908-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146226/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8214069/>
19. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, Heightman M, Hillman TE, Jacob J, Jarvis HC, Lipman MCI, Naidu SB, Nair

- A, Porter JC, Tomlinson GS, Hurst JR & ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021; 76(4):396-398. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-215818
View at:
Publisher Site: <https://thorax.bmj.com/content/76/4/396>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33172844/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7661378/>
20. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Oliario P, Sigfrid L, Stavropoulou C. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*. 2021; 6:e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
View at:
Publisher Site: <https://gh.bmj.com/content/6/9/e005427>
21. Dincer B, Inangil D. The effect of Emotional Freedom Techniques on nurses' stress, anxiety, and burnout levels during the COVID-19 pandemic: A randomized controlled trial. *Explore*. 2021; 17(2): 109-114. DOI: 10.1016/j.explore.2020.11.012.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550830720303839?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33293201/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834511/>
22. Hossain F, Clatty A. Self-care strategies in response to nurses' moral injury during COVID-19 pandemic. *Nursing Ethics*. 2021; 28(1): 23-32. DOI: 10.1177/0969733020961825.
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0969733020961825>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33124492/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604672/>
23. Moazzami B, Razavi-Horasan N, Moghadam AD, Farokhi E, Rezaei N. COVID-19 and telemedicine: immediate action required for maintaining healthcare providers well-being. *J Clin Virol*. 2020; 126. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104345.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653220300871?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32278298/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129277/>
24. Orrù G, Marzetti F, Conversano C, Vagheggini G, Miccoli M, Ciacchini R, Panait E, Gemignani A. Secondary Traumatic Stress and Burnout in Healthcare Workers during COVID-19 Outbreak. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18: 337. DOI: 10.3390/ijerph18010337.
View at:
Publisher Site: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33466346/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794988/>
25. Nawaz MW, Imtiaz S, Kausar E. Self-care of frontline health care workers: during COVID-19 pandemic. *Psychiatria Danubina*. 2020; 32(3-4): 557-562. DOI: 10.24869/psyd.2020.557
View at:
Publisher Site: https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol32_no3-4/dnb_vol32_no3-4_557.pdf
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370766/>
26. Kouloung Wu K, Wei X. Analysis of Psychological and Sleep Status and Exercise Rehabilitation of Front-Line Clinical Staff in the Fight Against COVID-19 in China. *Med Sci Monit Basic Res*. 2020; 26: e924085-1-e924085-7. DOI: 10.12659/MSMBR.924085
View at:
Publisher Site: <https://basic.medscimonit.com/abstract/index/idArt/924085>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389999/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241216/>
27. Bohlken J, Schömig F, Lemke MR, Pumberger M, Riedel-Heller SG. [COVID-19 pandemic: stress experience of healthcare workers]. *Psychiatr Prax*. 2020;47(4):190-197. [in German]. DOI: 10.1055/a-1159-5551.
View at:
Publisher Site: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1159-5551>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340048/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295275/>
28. Kolcu G, Kolcu MİB. Psychological Effects of COVID-19 in Medical Students. *Psychiatr Danub*. 2021;33(Suppl 13):387-391.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150513/>

29. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, Sapey E, Calvert MJ, TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2021; 114(9):428-442. DOI: 10.1177/01410768211032850
View at:
Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/01410768211032850>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34265229/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8450986/>
30. Sigfrid L, Cevik M, Jesudason E, Wei SL, Rello J, Amuasi J. et al. What is the recovery rate and risk of long-term consequences following a diagnosis of COVID-19? A harmonised, global longitudinal observational study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(3):e043887. DOI:10.1136/bmjopen-2020-043887
View at:
Publisher Site: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/3/e043887>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692181/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948153/>
31. Agostini F, Mangone M, Ruiu P, Paolucci T, Santilli V, Bernetti A. Rehabilitation settings during and after COVID-19: An overview of recommendation. *J Rehabil Med*. 2021; 53(1): jrm00141. DOI: 10.2340/16501977-2776
View at:
Publisher Site: <https://www.medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.2340/16501977-2776>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33284353/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8772378/>
32. Sivan M, Halpin S, Hollingworth L, Snook N, Hickma K, Clifton IJ et al. Development of an integrated rehabilitation pathway for individuals recovering from COVID-19 in the community. *J Rehabil Med*. 2020; 52(8): jrm00089. DOI: 10.2340/16501977-2727
View at:
Publisher Site: <https://www.medicaljournals.se/jrm/content/abstract/10.2340/16501977-2727>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830284/>
33. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, Ellis H, Goodall D, Gough M, Lewis S, Norman J, Papadopolou T, Roscoe D, Sherwood D, Turner P, Walker T, Mistlin A, Phillip R, Nicol AM, Bennett AN, Bahadur S. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949-959. DOI:10.1136/bjsports-2020-102596.
View at:
Publisher Site: <https://bjsm.bmj.com/content/54/16/949>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475821/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7418628/>
34. O'Brien H, Tracey MJ, Ottewill C, O'Brien ME, Morgan RM, Costello RW, Gunaratnam C, Ryan D, McElvaney NG, McConkey SJ, McNally C, Curley GF, MacHale S, Gillan D, Pender N, Barry H, de Barra E, Kiernan FM, Sulaiman I, Hurley K. An integrated multidisciplinary model of COVID-19 recovery care. *Irish Journal of Medical Science*. 2021;190(2):461-468. DOI: 10.1007/s11845-020-02354-9.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11845-020-02354-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32894436/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7475726/>
35. Wei N, Huang B, Lu S, Hu J, Zhou X, Hu C, Chen J-K, Huang J-W, Li S-G, Wang Z, Wang D-D, Xu Y, Hu S-H. Efficacy of internet-based integrated intervention on depression and anxiety symptoms in patients with COVID-19. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*. 2020; 21(5):400-404. DOI: 10.1631/jzus.B2010013.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1631/jzus.B2010013>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32425006/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7203540/>
36. Andersson A, Cuijpers P, Carlbring C, Riper H, Hedman E. Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014 Oct; 13(3): 288-295. DOI: 10.1002/wps.20151
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wps.20151>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25273302/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219070/>

37. Schröder J, J, Berger T, T, Westermann S, Klein JP, S, Klein JP, Moritz S. Internet interventions for depression: new developments. S. Internet interventions for depression: new developments. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Jun; 18(2): 203-212. DOI: 10.31887/DCNS.2016.18.2/jschroeder
View at:
Publisher Site: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489460/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489460/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4969707/>
38. Sherifali D, Ali MU, Ploeg J, Markle-Reid M, Valaitis R, Bartholomew A, Fitzpatrick-Lewis D, McAiney C. Impact of Internet-Based Interventions on Caregiver Mental Health: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2018 Jul; 20(7): e10668. DOI: 10.2196/10668.
View at:
Publisher Site: <https://www.jmir.org/2018/7/e10668/>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970358/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6053616/>
39. Chaudhury P, Banerjee D. "Recovering With Nature": A Review of Ecotherapy and Implications for the COVID-19 Pandemic. *Front. Public Health*. 2020; 8:604440. DOI: 10.3389/fpubh.2020.604440
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.604440/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33363096/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7758313/>
40. McGregor G, Sandhu H, Bruce J, Sheehan B, McWilliams D, Yeung J, Jones C, Lara B, Smith J, Ji C, Fairbrother E, Ennis S, Heine P, Alleyne S, Guck J, Padfield E, Potter R, Mason J, Lall R, Seers K, Underwood M. Rehabilitation Exercise and psychological support after Covid-19 infection (REGAIN): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021; 22(1):8. DOI: 10.1186/s13063-020-04978-9
View at:
Publisher Site: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04978-9>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33407804/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785779/>
41. Umucu E, Lee B. Examining the impact of COVID-19 on stress and coping strategies in individuals with disabilities and chronic conditions. *Rehabil Psychol*. 2020;65(3):193-198. DOI: 10.1037/rep0000328.
View at:
Publisher Site: <https://doi.apa.org/fulltext/2020-32861-001.html>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406739/>
42. Bassi M, Negri L, Fave AD, Accardi R. The relationship between post-traumatic stress and positive mental health symptoms among health workers during COVID-19 pandemic in Lombardy, Italy. *J Affect Disord*. 2021;280(Pt B):1-6. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.065.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032720329955?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220632/>
43. Wu W, Zhang Y, Wang P, Zhang L, Wang G, Lei G, Xiao Q, Cao X, Bian Y, Xie S, Huang F, Luo N, Zhang J, Luo M. Psychological stress of medical staffs during outbreak of COVID-19 and adjustment strategy. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1962-1970. DOI: 10.1002/jmv.25914.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25914>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314806/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264502/>
44. Tahara M, Mashizume Y, Takahashi K. Coping Mechanisms: Exploring Strategies Utilized by Japanese Healthcare Workers to Reduce Stress and Improve Mental Health during the COVID-19 Pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18: 131. DOI: 10.3390/ijerph18010131
View at:
Publisher Site: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/1/131>

Article history:
Received: 24.02.2022
Revision requested: 07.03.2022
Revision received: 18.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

PSYCHOREHABILITATION IN THE COVID-19 PANDEMIC. Review

¹*Khaytovich M.V., ²Misiura O.M.*

¹ *Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *National Children's Specialized Hospital OKHMATDYT, Kyiv, Ukraine*

nik3061@gmail.com

Relevance. Mental health disorders are one of the most important side effects of the COVID-19 pandemic, and psychorehabilitation is seen as a key challenge in the fight against the pandemic.

Objective is to study modern approaches to the psychorehabilitation of people affected by the COVID-19 pandemic.

Methods. Analysis of data presented in PubMed by keywords "COVID psychological effects" and "rehabilitation", 2020–2021.

Results. During isolation due to the COVID-19 pandemic, the number of people with mental health disorders increased by 12.9 %, and the number of people with depressive symptoms increased by 10%. After the acute phase of COVID-19, "COVID-19-Long Syndrome" developed - a set of persistent physical, cognitive and / or psychological symptoms that lasted more than 12 weeks after illness and could not be explained by an alternative diagnosis. Healthcare workers who experienced physical pain, psychological distress, and death were more likely to develop secondary traumatic stress. The combination of burnout, injury, and frustration caused in medical staff to feel "hopeless with compassion." At the same time, the risk of developing anxiety was higher than in the general population.

Patients with COVID-19 may need even more psychological support than regular intensive care patients. Therefore, rehabilitation, especially of critically ill patients, should be carried out by a multidisciplinary team. First, a short telephone sorting is performed. After the initial screening, patients are identified who need further assessment of mental health. At the 2nd stage of screening, patients who need psychorehabilitation are identified by telephone testing. The patient is met online or offline for 4 weeks with a mental health professional, if necessary - cognitive testing, and therapy is started. With regard to medical workers, the use of a strategy of psychological crisis intervention is envisaged.

Conclusions. Patients with "long-term COVID" have a wide range of physical and mental / psychological symptoms. The most common are fatigue, shortness of breath, memory loss, anxiety and sleep disorders, and poor quality of life.

It is better to use online interventions to rehabilitate patients with mild and moderate mental disorders. The most effective interventions: dosed information with or without professional psychological support and, to a lesser extent, in combination with psychopharmacological support.

Keywords. COVID-19, psychological effects, rehabilitation.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С. Огляд

Гридіна Т. Л. <https://orcid.org/0000-0001-9588-5611>

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

tatyanagridina1207@gmail.com

Актуальність. Метою Глобальної стратегії ВООЗ щодо збудників гепатиту, зокрема вірусу гепатиту С, є раннє виявлення інфікованих людей для лікування та попередження розвитку хронічної форми інфекції. Раннє виявлення та лікування цієї інфекції із застосуванням препаратів прямої противірусної дії значно знижує кількість розвитку цирозу печінки та подальших летальних випадків. Розробка ефективної вакцини проти гепатиту С, яка може захистити у першу чергу осіб з груп ризику, все ще триває.

Ціль: визначення основних підходів для лікування та профілактики гепатиту С, запропонованих ВООЗ, які можуть призвести до упередження формування хронічних форм та розвитку гепатокарциноми.

Методи. Аналіз даних електронних наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Cochrane Database за ключовими словами. Глибина пошуку 10 років (2011–2021).

Результати. Аналіз літературних джерел містить дані щодо особливостей лікування гепатиту С з урахуванням доцільності використання препаратів прямої противірусної дії. Обґрунтовується відбір препаратів, який базується на урахуваннях особливостей будови збудника та процесу його репродукції. Розглядається специфічність впливу таких препаратів на основні мішені етапів репродукції вірусу. Сьогодні ВООЗ рекомендує застосування тринадцяти противірусних препаратів прямої дії, два з яких є інгібіторами вірусної полімерази, інші одинадцять інгібують активність вірусних протеаз. З урахуванням генотипу вірусу, віку та стану здоров'я пацієнта, зокрема, печінки, для лікування гепатиту С використовують два препарати прямої дії з різним механізмом дії, що дозволяє отримати позитивний результат без використання інтерферону, який може ускладнювати процес лікування. Розглядаються перспективи створення ефективних препаратів для специфічної профілактики гепатиту С з урахуванням нових технологій створення вакцин, таких як рекомбінантні, нановакцини, модифіковані мРНК. Такі препарати дозволять проводити специфічну профілактику, особливо серед людей із груп ризику, зокрема, осіб з імунodefіцитними станами.

Висновки. Застосування запропонованої ВООЗ глобальної стратегії – раннє виявлення та лікування гострого гепатиту С для запобігання розвитку хронічних форм, – призведе до зниження захворюваності на гепатити у світі.

Ключові слова: вірус гепатиту С, діагностика, лікування, специфічна профілактика.

Актуальність. Велика кількість хворих на гострий та хронічний гепатит, викликана вірусом гепатиту С, спонукало ВООЗ у 2016 році розробити план глобальної стратегії стосовно цієї інфекції. Станом на 2019 рік, ВООЗ реєструвало 58 мільйонів хворих на хронічну форму гепатиту С, що може призводити до розвитку гепатоцелюлярної карциноми, а згодом і до смерті. За оцінками ВООЗ від гепатиту С (ГС) у 2019 році вмерло приблизно 290000 осіб [38]. Раннє виявлення та лікування цієї інфекції із застосуванням препаратів прямої противірусної дії значно знижує кількість розвитку цирозів печінки та подальших летальних випадків. За оцінками ВООЗ, у 2019 році виявлено 1,5 мільйони первинно інфікованих на ГС. Тому метою Глобальної стратегії ВООЗ до 2030 року є збільшення кількості тестувань з метою виявлення якомога більшої кількості інфікованих осіб на ГС (до 90%) для подальшого ефективного лікування цих випадків (принаймні у 80%) з метою попередження хронізації інфекції та розвитку гепатоцелюлярної карциноми [8]. Розробка ефективної вакцини проти ГС, яка може

захистити у першу чергу осіб з груп ризику, все ще триває.

Ціль: провести аналіз та узагальнення даних літературних джерел за 2011-2021 роки для визначення основних підходів, запропонованих ВООЗ, які можуть призвести до зниження захворюваності на гепатит С: упередження формування хронічних форм та розвитку гепатокарциноми, за допомогою раннього лікування гепатиту С етіотропними препаратами з різним механізмом дії, а також розробка вакцин для застосування серед осіб з імунodefіцитами та з груп ризику.

МЕТОДИ

Пошук та аналіз даних електронних наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Cochrane Database за ключовими словами. Глибина пошуку 10 років (2011-2021).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливості передачі та діагностики вірусу гепатиту С. Резервуаром та джерелом інфекції

є хвора людина. Переважний шлях передачі ГС є парентеральний, зокрема, це може бути трансфузія неперевереної крові, недостатній рівень стерилізації медичного обладнання у медичних закладах, повторне використання шприців ін'єкційними наркоманами [4; 38]. Вертикальна трансплацентарна передача вірусу від матері до дитини сягає значно меншої чисельності. Достатньо актуальним є і сексуальний шлях передачі, але слід підкреслити, що додатковими факторами ризику є секс у нетрадиційно орієнтованих осіб [2; 8; 10]. Оскільки шляхи передачі вірусів ГС та ВІЛ збігаються, особливо у групах ризику, досить часто спостерігають випадки коінфекції [20; 33].

Загальний рівень інфікованості на ГС умовно здорового населення можна визначити за допомогою лабораторного дослідження на наявність серологічних маркерів означеного вірусу та частоту їх виявлення серед донорів, вагітних. Цей показник в Україні за останні сім років вище, ніж у більшості країн ЄС / ЄЗ та інших розвинених країн світу [1].

Окремо слід проводити виявлення рівня захворюваності серед населення з підвищеними факторами ризику, до яких відносять споживачів ін'єкційних та неін'єкційних наркотиків [25], осіб, що знаходяться у закладах закритого типу (у тому числі тюрмах), чоловіків, які мають секс з чоловіками, ВІЛ-інфікованих, дітей, що народжені від інфікованих вірусом ГС матерів, осіб, які мають пірсинг та тату. Показовим буде виявлення гострого гепатиту С, що свідчитиме про поширення інфекції, розповсюдження хронічного гепатиту С та випадки смерті від наслідків ГС, у тому числі цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [8].

Епіднагляд за гострим ГС здійснюється аналогічно до інших інфекційних захворювань з урахуванням деяких особливостей та факторів ризику інфікування [8].

Діагностику інфікування ГС рекомендовано проводити в два етапи. На першому виконують серодіагностику з метою виявлення антитіл (бажано імуноглобулінів М та G) [1; 8]. При позитивному результаті та з метою підтвердження хронічної інфекції досліджують кров пацієнта в ПЛР для виявлення нуклеїнової кислоти збудника, оскільки у 30 % інфікованих може спостерігатись спонтанне виліковування за рахунок сильної імунної відповіді [8; 38]. В разі виявлення хронічної інфекції, викликаної вірусом ГС, пацієнта додатково обстежують за допомогою неінвазивних методів або біопсії з метою визначення ступеня ураженості печінки на фіброз та цироз. ПЛР

діагностику також доцільно використовувати для визначення ефективності лікування через 12 або 24 тижні після закінчення курсу протівірусної терапії [1; 8; 11; 33; 38].

Класифікація, особливості структури та репродукції вірусу гепатиту С. Вірус гепатиту С відноситься до родини *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus* [24; 30]. Відповідно до структури поверхневого глікопротеїду E2, вірус ГС сьогодні розділяють на сім підтверджених генотипів GT1, GT2, GT3, GT4, GT5, GT6, GT7 та 67 підтверджених підтипів [8]. Генотип GT1 переважно циркулює в Європі, Азії, Північній та Латинській Америці [8; 11; 24; 28; 30].

Вірус ГС – типовий оболонковий вірус з суперкапсидом, який покриває ікосаедричний капсид, що містить позитивну одноланцюгову молекулу РНК всередині. Як у більшості вірусів, що містять позитивну РНК, вірусний геном транслюється у білок-попередник, який в подальшому проходить післятрансляційний процес нарізання на 3 структурні (C, E1, E2) та 7 неструктурних (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) білків *Hepacivirus* [24; 30]. Післятрансляційне нарізання здійснюється за допомогою неструктурних протеїнів NS2 та NS3, які є вірусними сериновими протеазами, що разом з хазайськими протеазами відповідають за процесінг і відіграють значну роль у процесі репродукції вірусу в цілому [32; 24; 30]. Тому саме інгібітори цих протеаз є препаратами прямої протівірусної дії, які зараз використовують для лікування гепатиту С [13].

Неструктурні білки NS4A, NS5A приймають активну участь у процесі фосфорилування, сприяючи реплікації вірусу ГС, його розповсюдженню та активації синтезу інтерферону. Інші неструктурні білки у комплексі з 5' і 3' структурами, що не транслюються, приймають активну участь у процесі репродукції вірусу [24].

Коровський білок С та два поверхневих трансмембранних глікопротеїни E1 та E2 є структурними та відповідають за процес первинної взаємодії вірусу з клітинами хазяїна, сприяючи процесу злиття, на етапі першої фази репродукції – проникнення. Поверхневі білки виступають також в якості антигенів під час нейтралізації вірусу специфічними антитілами при формуванні імунної відповіді [14; 24]. Білок E2 містить дві гіперваріабельні зони, які відповідають за формування неоднорідної популяції вірусу, що дозволяє йому уникати нейтралізації антитілами [24].

В регулюванні процесу збирання та дозрівання вірусу в клітині значну роль відіграє коровський

білок NS5A-core, який транспортується до мембрани ендоплазматичного ретикулуму, а потім прискорює процеси вивільнення вірусу з клітини секреторним шляхом [14; 32].

Іншим важливим етапом вірусної репродукції є реплікація вірусної нуклеїнової кислоти. Це досить складний процес, що регулюється вірусними та клітинними білками. У синтезі дочірньої РНК приймає участь РНК-залежна-РНК полімераза, яка відповідає за синтез комплементарного РНК ланцюга на матриці РНК. Саме цей специфічний вірусний фермент, в ролі якого виступає неструктурний білок NS5B, також можна розглядати як потенційну мішень для дії противірусних препаратів [24].

Слід підкреслити, що саме в процесі транскрипції за допомогою РНК-залежної-РНК полімерази часто трапляються помилки, які в подальшому транслуються з появою мутацій, зокрема, варіабельних зон білку Е2. Це призводить до появи різноманітних генотипів, штамів і ускладнює процес створення ефективних вакцин.

Особливості перебігу інфекції та лікування. Вірус ГС може викликати гостру та хронічну форму інфекції. Особливістю інфікування є довгий інкубаційний період (до 6 місяців). Симптоми гострого ГС проявляються гарячкою, зменшенням апетиту, підвищеною втомою, нудотою, блювотою, болем в черевній порожнині, потемнінням калу, світлою сечею, пожовтінням шкірних покривів та склер. Але у 80 % пацієнтів перебіг первинної інфекції може бути безсимптомним, без будь-яких клінічних проявів. У 55–85 % таких пацієнтів може розвинути хронічна інфекція з високим ризиком подальшого цирозу печінки. Лише у 15–45 % пацієнтів може спостерігатись спонтанне одужання [5; 8; 11; 15].

Лікування потребують у першу чергу пацієнти, у яких ГС трансформується у хронічну форму [3; 18; 19; 22; 38], оскільки вважається, що механізм ураження та руйнування гепатоцитів більш пов'язаний з активацією противірусної імунної відповіді. Т-хелпери, продукуючи цитокіни, можуть активувати зірчасті клітини печінки, які у свою чергу викликають фіброз печінки [21]. В подальшому, коли зменшується рівень ушкодження печінки, такі активовані зірчасті клітини можуть бути еліміновані шляхом апоптозу або за допомогою НК-клітин [19; 24]. Тобто, фіброгенез опосередковано пов'язаний з репродукцією вірусу ГС, але спостерігається не у всіх пацієнтів з хронічною формою цієї інфекції.

Розробка противірусних препаратів прямої дії та схем їх застосування значною мірою поліпшив показник одужання пацієнтів з ГС. Зараз ВООЗ рекомендовані до застосування тринадцять противірусних препаратів прямої дії, два з яких є інгібіторами вірусної полімерази – це софосбувір (нуклеатидний аналог) та дазабувір (ненуклеотидний аналог). Інші препарати гальмують активність вірусної протеази NS3/4A (глекапревір, вохсілапревір, гразопревір, паритоапревір, симепревір) та коровського білку NS5A (даклатасвір, велпатасвір, ледіпасвір, пібрентасвір, елбасвір) [6; 8; 11; 15; 19; 24; 26; 27; 29]. При цьому курс лікування складає 12–24 тижня, а противірусні препарати прямої дії з різним механізмом використовують парно (наприклад, софосбувір / велпатасвір, або софосбувір / даклатасвір, даклатасвір / асуніпервір, елбасвір / гразопревір), враховуючи генотип вірусу, вік пацієнта, наявність або відсутність цирозу печінки, спосіб життя та інші показники [6; 8; 9; 11; 15; 24; 31].

Рекомендовані схеми лікування наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Препарати прямої противірусної дії
для лікування осіб, інфікованих вірусом
гепатиту С без цирозу печінки [15]**

Глекапревір / Пібрентасвір	Софосбувір / Даклатасвір	Софосбувір / Велпатасвір
8 тижнів*	12 тижнів	12 тижнів

Примітка: * особи з інфекцією вірусом гепатиту С 3-го генотипу, які раніше отримували інтерферон та/або рибавирин, повинні лікуватися від 16 тижнів.

В разі лікування хворих на ГС з компенсованим цирозом печінки рекомендовано застосовувати аналогічні комбінації препаратів, але з подовженим терміном лікування (до 24 тижнів).

Крім того, комбінування двох противірусних препаратів прямої дії дозволяє досягти позитивного результату без застосування інтерферону, що робить лікування безпечнішим, незалежно від функції печінки, а для більшості пацієнтів і скорочує курс лікування до 8–12 тижнів [31].

У рекомендаціях ВООЗ наводяться роз'яснення недоцільності застосування інтерферону, особливо у дітей до 12 років. Оскільки його застосування призводить до подовження терміну лікування, розвитку ускладнень, як у вигляді грипоподібних симптомів, так і гематологічних – анемія, лейкопенія, нейтропенія. Крім того, можуть спостерігатись такі незворотні побічні ефекти, як ушкодження щитоподібної залози, розвиток цукрового

діабету та інші [15]. Виникають також додаткові ускладнення з організацією холодового ланцюжка під час доставки та збереження біологічної активності інтерферону [15]. Використання рибавіріну для терапії ГС також потребує додаткового гематологічного контролю, а також протипоказаний до використання вагітним, оскільки має тератогенні властивості [15].

Оскільки циркулює багато стійких до препаратів варіантів вірусу ГС, лікування проводять з оцінюванням якісного та кількісного визначення наявності вірусної РНК через 12 або 24 тижні лікування [6; 8; 15; 24]. Лікування хронічних форм ГС за аналогічними протоколами за допомогою протівірусних препаратів прямої дії дає досить високий показник одужання – 95% [12; 15; 24].

Перспективи розробки та застосування ефективних вакцин. Незважаючи на добрі результати застосування протівірусної терапії прямої дії, залишаються певні проблеми, що стосуються специфічної профілактики інфекції. По-перше, деколи виявлення гепатиту С здійснюється на пізній стадії, коли вже відбулися незворотні ураження печінки. По-друге, таке лікування не може попередити повторне інфікування або знизити ризик розвитку цирозу печінки [7; 23]. Залишається також проблемою поява нових штамів вірусу ГС, стійких до препаратів прямої дії, що напряму пов'язано з особливостями репродукції більшості РНК-геномних вірусів. Крім того, є велика кількість пацієнтів з ГС, які мають ще й імунodefіцитний стан, викликаний різними чинниками, в тому числі й ВІЛ [16].

Коінфекція ВІЛ та ГС може активувати прогресування захворювання та частіше призводить до розвитку гепатоцелюлярної карциноми [7; 15; 19]. Тобто існують групи людей підвищеного ризику (ВІЛ-інфіковані, споживачі ін'єкційних наркотиків, чоловіки, що мають секс з чоловіками та ін.), яким доцільно проводити специфічну профілактику вакциною, з метою формування нейтралізуючих антитіл та попередження розвитку інфекції, викликаній гепатитом С, оскільки вони мають високу вірогідність розвитку саме ускладнених форм захворювання, що ймовірно призведе до карциноми печінки та подальшої смерті.

За останнє десятиліття з'явилися нові підходи до створення вакцин, орієнтованих на структуру епітопу [17]. Для вірусу гепатиту С – це поверхневі глікопротеїни Е1 та Е2. До того ж був розроблений підхід до самозборки поверхневого білку за допомогою наночасток, які в подальшому використовувались в якості каркасів законсервованих Е1 та

Е2 епітопів [16; 29]. Обидва глікопротеїни відповідають за проникнення вірусу до клітин-мішеней, але Е2 є головною мішенню для зв'язування з нейтралізуючими антитілами, що містить як варіабельні, так і консервативні фрагменти. Тому антигенні структури, які входять до вакцини, повинні містити саме консервативні фрагменти, що буде підвищувати їх імуногенність [16].

З метою уникання від гуморальних факторів захисту імунітету, зокрема, процесу нейтралізації, деякі віруси, наприклад, вірус ГС, ВІЛ, вірус грипу, використовують певні механізми, що спрямовані на високу мутагенність, гліканове скрапування епітопів та конформаційну мінливість поверхневих вірусних білків. Вченим вдалось запобігти таким механізмам шляхом визначення певних консервативних молекулярних фрагментів поверхневих глікопротеїнів вірусу ГС, які можуть бути використані в якості антигенів при створенні ефективних вакцин [37].

Ведуться пошуки в кандидати й серед мРНК-сконструйованих вакцин. Так, деякі автори [35] розробили модифіковану мРНК, яка кодує коровський антиген, відносно якого буде формуватися імунна відповідь.

Крім того, з метою підвищення імуногенності вакцин часто використовують ад'юванти, зокрема, наночастинки. Експериментальна нановакцина, яка містила антигени, що мали саме структуру Е2, на моделі *in vivo* викликала синтез нейтралізуючих антитіл у значних титрах. В подальшому дослідження повинні бути сконцентровані на підвищенні імунної відповіді, її довготривалості, а також на дослідженні цих препаратів на моделях інших тварин, наприклад, приматах [23].

На сьогодні дві вакцини від гепатиту С пройшли доклінічні та клінічні випробування на людях. Перша рекомбінантна вакцина містить саме глікопротеїни Е1 та Е2 й спрямована на індукцію нейтралізуючих антитіл та активацію Т-хелперів [36]. Друга створена на основі аденовірусу шимпанзе в якості вектора, та містить РНК, що кодує неструктурні білки вірусу, зокрема, протеази NS3-NS5. Під час використання цієї вакцини на здорових добровольцях виявлено підвищення кількості вірус-специфічних поліфункціональних Т-клітин (CD4 та CD8). Отримані результати дозволили перейти до другої фази клінічних випробувань в групі ризику – у споживачів ін'єкційних наркотиків [36].

ВИСНОВКИ

Аналіз літературних джерел з наукометричних баз PubMed, Google Scholar, Cochrane Database

за 2011–2021 роки свідчить про високу вірогідність розробки вакцин проти гепатиту С з використанням новітніх технологій, що особливо актуально у групах ризику та осіб з імунodefіцитами. Рання діагностика та лікування гострої форми цієї інфекції із застосуванням специфічних протівірусних хіміопрепаратів з різним механізмом їх дії дозволить знизити ризик формування хронічних форм інфекції та гепатоцелюлярної карциноми, що дозволить реалізувати глобальну стратегію ВООЗ щодо зниження захворюваності на гепатити в світі.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- [Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and assessment of burden (according to the results of data analysis from various sources)] / Ed. Sergeeva TA, Ivanchuk IO. 2018. 111 p. [in Ukrainian]
View at:
PubMed Central: <https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/VGC-2018.pdf>
- Adu PA, Rossi C, Binka M, Wong S, Wilton J, Wong J, Butt ZA, Bartlett S, Jeong D, Pearce M, Darvishian M, Yu A, Alvarez M, Velásquez García HA, Krajden M, Janjua NZ. HCV reinfection rates after cure or spontaneous clearance among HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *Liver Int.* 2021 Mar; 41(3): 482-493. DOI: 10.1111/liv.14762
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14762>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305525/>
- Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode Ch. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C following direct-acting antiviral therapy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019; 393(10179): 1453-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32111-1
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32111-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32111-1/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30765123/>
- CDC. Viral hepatitis surveillance – United States, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019.
View at:
Publisher Site: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017surveillance/index.htm>
- Center for Disease Control and Prevention Recommendations for hepatitis C screening among adults-2019; Request for comment.
View at:
Publisher Site: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/10/28/2019-23521/recommen...>
- Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, Naganuma A, Watanabe T, Eguchi Y, Yoshiji H, Seike M, Takei Y, Kato K, Alves K, Burroughs M, Redman R, Pugatch DL, Pilot-Matias TJ, Krishnan P, Oberoi RK, Xie W, Kumada H. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2018; 53(4): 557-565. DOI: 10.1007/s00535-017-1391-5.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-017-1391-5>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948366/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5866824/>
- Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, Foschi FG, Lenzi M, Mazzella G, Verucchi G, Andreone P, Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2016 Oct; 65(4): 727-733. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.015.
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30303-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30303-8/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349488/>
- Cooke GS, Andrieux-Meyer I, Applegate TL, et al.: Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology & Hepatology Commission. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4(2): 135-84. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30270-X
View at:
Publisher Site: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(18\)30270-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(18)30270-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30647010/>
- Dalgard O, Weiland O, Noraberg G, Karlsen L, Heggelund L, Färkkilä M, et al. Sofosbuvir based treatment of chronic hepatitis C genotype 3 infections – A Scandinavian real-life study. 2017. *PLoS ONE* 12(7): e0179764. DOI: 10.1371/journal.pone.0179764
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0179764>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28704381/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509146/>

10. Denise P C Chan, Hsin-Yun Sun, Horas T H Wong, Shui-Shan Lee, Chien-Ching Hung. Sexually acquired hepatitis C virus infection: a review. *Int J Infect Dis.* 2016 Aug; 49: 47-58. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.05.030
View at:
Publisher Site: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)31073-6/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)31073-6/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27270138/>
11. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69(2): 461-511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650333/>
12. Frisk P, Aggefors K, Cars T. *et al.* Introduction of the second-generation direct-acting antivirals (DAAs) in chronic hepatitis C: a register-based study in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(7): 971-978. DOI: 10.1007/s00228-018-2456-y
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-018-2456-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29632961/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999144/>
13. Geddaawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct Acting Anti-hepatitis C Virus Drugs: Clinical Pharmacology and Future Direction. *J Transl Int Med.* 2017; 5(1): 8-17. DOI: 10.1515/jtim-2017-0007
View at:
Publisher Site: <https://www.sciendo.com/article/10.1515/jtim-2017-0007>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28680834/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5490957/>
14. Grassi G, Di Caprio G, Fimia GM, Ippolito G, Tripodi M, Alonzi T. Hepatitis C virus relies on lipoproteins for its life cycle. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(6): 1953-1965. DOI: 10.3748/wjg.v22.i6.1953
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i6/1953.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26877603/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4726671/>
15. Guidelies for the care and treatment of persons with chronic Hepatitis C virus infection. July 2018. World Health Organization 2018.
View at:
Publisher Site: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1>
16. He L, Tzarum N, Lin X, Shapero B, Sou C, Mann CJ, Stano A, Zhang L, Nagy K, Giang E, Law M, Wilson IA, Zhu J. Proof of concept for rational design of hepatitis C virus E2 core nanoparticle vaccines. *Sci Adv.* 2020 Apr 15; 6(16): eaaz6225. DOI: 10.1126/sciadv.aaz6225
View at:
Publisher Site: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.aaz6225>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32494617/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159917/>
17. He L, Zhu J. Computational tools for epitope vaccine design and evaluation. *Curr Opin Virol.* 2015; 11:103-112. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.03.013
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625715000449?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837467/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456225/>
18. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017; S0168-8278(17)32273-0. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.08.030
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32273-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32273-0/fulltext)
Scopus: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827817322730>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887168/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5837901/>
19. Jones CR, Flower BF, Barber E, Simmons B, Cooke GS. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis [version 1; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res.* 2019; 4:132. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.15411.1
View at:
Publisher Site: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/4-132/v1>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31754636/>

- PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6854875/>
20. Kempf MC, Ott C, Wise JM, Footman AP, Araya BY, Hardy CM, Walker C, Latham C, Stockett R, Daniels G, Alexander M, Lanzi RG. Universal screening for HIV and hepatitis C infection: a community-based pilot project. *Am J Prev Med.* 2018;55(5 Suppl 1):S112- S121. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.05.015
View at:
Publisher Site: [https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797\(18\)31901-9/fulltext](https://www.ajpmonline.org/article/S0749-3797(18)31901-9/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670196/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548448/>
 21. Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut.* 2015; 64:830-841. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842
View at:
Publisher Site: <https://gut.bmj.com/content/64/5/830>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681399/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477794/>
 22. Marshall AD, Pawlotsky J-M, Lazarus JV, Aghemo A, Dore GJ, Grebely J. The removal of DAA restrictions in Europe – One step closer to eliminating HCV as a major public health threat. *J Hepatol.* 2018; 69(5):1188-1196. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.016
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)32169-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32169-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959953/>
 23. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K, Gane E, Hellard M, Shaw D, Sasadeusz J, Applegate TL, Dore GJ, Matthews GV. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. *J Viral Hepat.* 2017 May; 24(5): 359-370. DOI: 10.1111/jvh.12666
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jvh.12666>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027424/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5400730/>
 24. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol.* 2018; 10(2): 186-212. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.186
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v10/i2/186.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527256/>
 - PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838439/>
 25. Njuguna HN, Stinson D, Montgomery P, Turner N, D'Angeli M, Carr J, Podczervinski S, Wasserman C, Ramachandran S, Lucas T, Bixler D, Perkins K, Benowitz I, Moorman A. Hepatitis C virus potentially transmitted by opioid drug diversion from a nurse – Washington, August 2017 – March 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(16): 374-376.
View at:
Publisher Site: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6816a3.htm>
 26. Ovrehus ALH, Krarup H, Birkemose I, Holm DK, Mössner B, Ernst A, Christensen PB. Four weeks of ledipasvir/sofosbuvir and ribavirin with or without pegylated interferon for chronic hepatitis C in non-cirrhotic people who inject drugs. A randomized trial. *J Hepatol.* 2018; 68(4): 840-842. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.031.
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32475-3/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32475-3/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223370/>
 27. Parlati L, Sirmai L, Dupuy CA, Glotz D, Pol S. Evidence of HCV recovery after therapy of hepatitis C virus infection by direct acting antivirals. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2019; 43(2):e18-e19. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.09.002
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210740118301839?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30293896/>
 28. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34): 7824-7840. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7824
View at:
Publisher Site: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i34/7824.htm>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27678366/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5016383/>
 29. Pierce BG, Boucher EN, Piepenbrink KH, Ejemel M, Rapp CA, Thomas WD Jr, Sundberg EJ, Weng Z, Wang Y. Structure-Based Design of Hepatitis C Virus Vaccines That Elicit Neutralizing Antibody Responses to a Conserved Epitope. *J Virol.* 2017 Sep; 91(20):e01032-17. DOI: 10.1128/JVI.01032-17.
View at:

- Publisher Site: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.01032-17>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794021/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625506/>
30. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. *Genes Immun.* 2019; 20(5): 436-446. DOI: 10.1038/s41435-019-0066-z
View at:
Publisher Site: <https://www.nature.com/articles/s41435-019-0066-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019253/>
31. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, Alfouzan WA, Alsuliman SA, Aldrazi FA, Haque S. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *Journal of Infection and Public Health.* 2020; 13(5): 773-783. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.11.015
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034119303569?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31870632/>
32. Sandmann L, Schulte B, Manns M, P, Maasoumy B: Treatment of Chronic Hepatitis C: Efficacy, Side Effects and Complications. *Visc Med.* 2019;35(3):161-170. DOI: 10.1159/000500963
View at:
Publisher Site: <https://www.karger.com/Article/FullText/500963>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31367613/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616049/>
33. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020 Apr 10;69(2):1-17. DOI: 10.15585/mmwr.rr6902a1.
View at:
Publisher Site: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6902a1.htm?s_cid=rr6902a1_w
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32271723/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7147910/>
34. Scott N, Ólafsson S, Gottfreðsson M, Tyrfinngsson T, Rúnarsdóttir V, Hansdóttir I, Hernandez UB, Sigmundsdóttir G, Hellard M. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland: A goal attainable by 2020. *J Hepatol.* 2018; 68(5): 932-939. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.12.013.
View at:
Publisher Site: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)32528-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)32528-X/fulltext)
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29274408/>
35. Sharifnia Z, Bandehpour M, Kazemi B, Zarghami N. Design and Development of Modified mRNA Encoding Core Antigen of Hepatitis C Virus: a Possible Application in Vaccine Production. *Iran Biomed J.* 2019; 23(1): 57-67. DOI: 10.29252/23.1.57.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30056690/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305823/>
36. Shoukry NH. Hepatitis C Vaccines, Antibodies, and T Cells. *Front. Immunol.* 2018; 9:1480. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01480
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01480/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002657/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6031729/>
37. Tzarum N, Wilson IA, Law M. The Neutralizing Face of Hepatitis C Virus E2 Envelope Glycoprotein. *Front. Immunol.* 2018. 9:1315. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01315
View at:
Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01315/full>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29951061/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008530/>
38. World Health Organization. [Hepatitis C fact sheet]. [in Russian]
View at:
Publisher Site: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Article history:
Received: 10.02.2022
Revision requested: 26.02.2022
Revision received: 11.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

**PECULIARITIES OF TREATMENT AND PREVENTION
OF INFECTION CAUSED BY HEPATITIS C VIRUS. Review**

Hrydina T.L.

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

tatyana.gridina1207@mail.com

Relevance. The goal of the WHO Global Strategy on Hepatitis Agents, in particular hepatitis C virus, is to identify infected people early for treatment and prevention of chronic infection. Early detection and treatment of this infection with direct antiviral drugs significantly reduces the incidence of liver cirrhosis and subsequent deaths. Development of an effective hepatitis C vaccine that can primarily protect at-risk individuals is ongoing.

Objective: to determine the main approaches for the treatment and prevention of hepatitis C, proposed by WHO, which can lead to the prevention of the formation of chronic forms of the disease and the development of hepatocarcinoma.

Methods. Analysis of publications from scientometric databases PubMed, Google Scholar, Cochrane Database by keywords. Search depth is 10 years (2011–2021).

Results. Analysis of literature sources about the peculiarities of the treatment of C viral hepatitis showed the feasibility of using drugs with direct antiviral action. Selection of such drugs in order the structural features of the pathogen and specificity of inhibition of the stages of viral reproduction process is discussed and justified. The specificity of the action of these drugs and the main targets of their application are considered. Today, WHO recommends the using of thirteen antiviral drugs with direct action. Two preparations are inhibitors of viral polymerase and the other eleven drugs inhibit of the viral proteases activity. Two direct-acting drugs with a different mechanism of activity are used in the therapeutic schemes. The genotype of the virus, the age and state of health of the patients, especially liver state, have to be considered during the treatment process. This treatment allows to get a positive result without using of interferon, which can cause some complication. Prospects with using new technologies for the creation of effective drugs for the specific prevention of hepatitis C, such as recombinant vaccines, nanovaccines, mRNA containing modified vaccines are considered. Such vaccines will allow to provide specific prophylaxis, especially among people from risk groups, including those with immunodeficiency states.

Conclusions. The application of the global strategy proposed by WHO such as early detection and treatment of acute hepatitis C for prevention of the development of chronic forms will lead to a decrease in the incidence of hepatitis in the world.

Key words: hepatitis C virus, diagnosis, treatment, specific prevention.

ВІЛ-АСОЦІЙОВАНІ АРТРИТИ. Огляд літератури та клінічні випадки

Яременко О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2095-5819>

Коляденко Д.І. <https://orcid.org/0000-0002-9562-9367>

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

daria.koliadenko@gmail.com

Актуальність. Для ВІЛ-інфекції характерним є широкий спектр клінічних проявів, у тому числі симптоми з боку опорно-рухового апарату, які можуть виникати на будь-якій стадії захворювання.

Ціль: проаналізувати власні клінічні спостереження хворих з ревматологічними проявами ВІЛ-інфекції в контексті літературних даних про спектр суглобово-м'язових проявів при ВІЛ-інфекції, підходи до діагностики та лікування.

Методи. Опис власних клінічних спостережень та огляд наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «HIV infection», «arthritis», «musculoskeletal manifestations» за період 2000–2021 рр.

Результати. Поширеність симптомів з боку опорно-рухового апарату у ВІЛ-інфікованих осіб коливається від 10 до 45 %. Спектр суглобових проявів при ВІЛ-інфекції можна умовно розділити на 3 основні групи: 1) пов'язані з ВІЛ-інфекцією (артралгії, гостра ВІЛ-асоційована артралгія, ВІЛ-асоційований артрит, септичний артрит); 2) запальні артрити (ревматоїдний артрит, реактивний артрит, псоріатичний артрит, недиференційований спондилоартрит); 3) пов'язані з антиретровірусною терапією (асептичний некроз, остеопороз, остеомалія, запальний синдром відновлення імунітету, подагра). Для лікування суглобових проявів можна застосовувати анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати (препарат вибору – індометацин), глюкокортикоїди внутрішньосуглобово та перорально, хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (препарат вибору – гідроксихлорохін). Умови для початку терапії хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами: стабільний контрольований перебіг ВІЛ-інфекції із проведенням антиретровірусної терапії, кількість CD4+ клітин >200/мл, нульове вірусне навантаження. Наведені клінічні випадки підтверджують, що показаннями до тестування на ВІЛ у ревматологічних хворих є реактивний артрит неясної етіології, атиповий вовчак, персистентна лейкопенія, безпричинне схуднення, відсутність адекватної відповіді на традиційну терапію ревматологічних захворювань.

Висновки. Суглобовий синдром у ВІЛ-інфікованих осіб може бути як самостійним проявом ВІЛ-інфекції, так і наслідком антиретровірусної терапії. Лікування суглобових проявів у ВІЛ-інфікованих осіб насамперед передбачає лікування ВІЛ-інфекції, а також залежить від її клінічної стадії, проведення антиретровірусної терапії, вираженості суглобового синдрому та ураження інших органів. Наші клінічні спостереження демонструють можливість виникнення суглобових проявів на різних стадіях ВІЛ-інфекції: до встановлення діагнозу, під час тривалої стабільної антиретровірусної терапії, а також після зміни схеми антиретровірусної терапії.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, артрит, суглобово-м'язові прояви.

Актуальність. Перші випадки синдрому набутого імунodefіциту були задокументовані у США у 1981 р. У 1983 р. було ідентифіковано вірус імунodefіциту людини (ВІЛ) [1]. У 1985 р. вперше описано випадок псоріатичного артрити (ПсА) у пацієнта з ВІЛ-інфекцією, через 2 роки – синдром Рейтера [2], а ревматичні прояви ВІЛ-інфекції загалом було описано у 1989 р. [3]. З 1996 р. взяла свій початок ера високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), що кардинально змінила прогноз захворювання та призвело до значного покращення якості життя і виживаності [1]. Тому на сьогодні тактика ведення пацієнтів передбачає не тільки контроль вірусного навантаження, а і пізніх ускладнень ВІЛ-інфекції та ВААРТ, у тому числі з боку опорно-рухового апарату.

Ціль: проаналізувати власні клінічні спостереження хворих з ревматологічними проявами ВІЛ-інфекції в контексті літературних даних про спектр

суглобово-м'язових проявів при ВІЛ-інфекції, підходи до діагностики та лікування.

МЕТОДИ

Описано власні клінічні спостереження та виконано огляд наукових публікацій в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «HIV infection», «arthritis», «musculoskeletal manifestations» за період 2000–2021 рр.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічні випадки

Клінічний випадок 1. Хворий Д., 1959 р. н., звернувся зі скаргами на біль у суглобах протягом останніх чотирьох місяців. Першим почав турбувати правий променезап'ястковий суглоб, потім долучились правий колінний, правий гомілковостопний, правий плечовий і правий ІІІ п'ястково-

фаланговий суглоби. Хворий також скаржить на прогресивну втрату м'язової маси і схуднення на 15 кг за останні 3 місяці. Пацієнт отримував нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) з незначним позитивним ефектом, а також глюкокортикоїди (ГК) у різних дозах (метилпреднізолон 8-48 мг, пульс-терапія) – без ефекту. Об'єктивно: ознаки асиметричного поліартриту (біль при пальпації, місцеве підвищення температури) з переважним ураженням великих суглобів. Лабораторно: підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 24 мм/год (після пульс-терапії – 33 мм/год) та С-реактивного білка (СРБ), позитивний HLA-B27, негативні ревматоїдний фактор (РФ), антитіла (АТ) до циклічного цитрулінованого пептиду (ЦЦП), модифікованого цитрулінованого віментину, антинуклеарні (АНА) та антинейтрофільні цитоплазматичні АТ, а також АТ та ПЛР на *Chlamydia trachomatis*. На МРТ правого променезап'ясткового суглоба – без патологічних змін. Ці клініко-лабораторні дані за формальними ознаками відповідали діагнозу: спондилоартрит (СпА), периферична форма, поліартрит, II ст. акт., ФНС II. HLA-B27 (+). Але особливості суглобового синдрому вступали в конфлікт з цим діагнозом, а саме: а) асиметричність процесу; б) найвираженіші артралгії тривали лише кілька годин без певної закономірності; в) слабка відповідь на НПЗП; г) практично повна відсутність клінічної та лабораторної відповіді на ГК, у тому числі пульс-терапію; д) виражене переважання больового синдрому над об'єктивними ознаками запалення (у тому числі за даними МРТ); е) виражена лейкопенія ($1,1-1,3 \times 10^9/\text{л}$), що зберігалась на фоні прийому середніх і надвисоких доз ГК; є) виражене схуднення та аміотрофія, що не можна пояснити активністю артриту. Під час цілеспрямованого розпитування було з'ясовано, що у пацієнта в 2012 р. було виявлено ВІЛ-інфекцію, з травня 2019 р. він почав отримувати антиретровірусну терапію (АРТ): долутеґравір, тенофовір, емтрицитабін. У вересні 2019 р. через можливість остеомалії було проведено зміну схеми АРТ (долутеґравір, абакавір, ламівудин), після чого і з'явився суглобовий синдром.

Клінічний випадок 2. Хвора В., 31 рік, хворіє з квітня 2019 р., коли вперше виник реактивний артрит із синовітами лівого колінного і правого гомілковостопного суглобів, кон'юнктивітом і уретритом. Лабораторно відзначалось підвищення ШОЕ до 52 мм/год, АТ та ПЛР на *Chlamydia trachomatis* – негативні. Після початку лікування, у тому числі сульфасалазином, спостерігалось

покращення стану хворої. На початку серпня 2019 р. сульфасалазин було відмінено через появу безсоння і незабаром після цього виникло загострення артриту тієї ж локалізації і кон'юнктивіту, ШОЕ – 34 мм/год, СРБ >6 мг/л. Було встановлено діагноз: реактивний артрит (РеА), олігоартрит, затяжний перебіг, II ст. акт., з уретритом і кон'юнктивітом, ФНС II. Було виконано ін'єкцію ГК у лівий колінний суглоб, а також призначено терапію макролідами протягом чотирьох тижнів, пероральними ГК (преднізолон 15 мг/добу 1 місяць з поступовим зниженням дози), лефлуномідом 20 мг/добу тривало і НПЗП протягом 10 днів. Після 6 тижнів лікування клінічна активність артриту знизилась, кон'юнктивіт регресував, відзначалась нормалізація ШОЕ та СРБ. Але через 2 тижні знову виникло загострення суглобового синдрому, тому додатково до лікування було додано в/м ін'єкцію 1 мл флостерону. Крім того, на фоні прийому лефлуноміду 20 мг/добу відзначалось підвищення сироваткового рівня білірубину до 68 мкмоль/л (за рахунок обох фракцій) при нормальних показниках АЛТ і АСТ, а також порушення сну, оніміння пальців правої стопи. Проведено корекцію лікування: рекомендовано чергувати дозу лефлуноміду 20 мг/10 мг через день, продовжити прийом преднізолону 10 мг/добу, повторити в/м введення 1 мл флостерону через 2 тижні. Через 3 тижні (кінець листопада 2019 р.) на фоні лікування виникло загострення артриту на правій стопі з дактилітом IV пальця і вогнищевим дерматитом. Це могло бути пов'язано зі зниженням дози лефлуноміду, що, однак, не відобразилось на гіпербілірубінемії (у листопаді загальний білірубін – 67 мкмоль/л, у грудні після відновлення дози лефлуноміду 20 мг/добу – 49 мкмоль/л). З середини грудня 2019 р. – рецидив кон'юнктивіту, погіршення зору, зберігаються залишкові явища дактиліту IV пальця правої стопи, ШОЕ – 11 мм/год, СРБ – 0 мг/л. Рекомендовано продовжити прийом лефлуноміду у дозі 20 мг/добу, підвищити дозу преднізолону до 15 мг/добу, а також додати до лікування гідроксихлорохін у дозі 200 мг/добу. Отже, у цієї пацієнтки звертало на себе увагу: а) слабка відповідь на ГК та хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (ХМАРП); б) персистенція загострень РеА не була пов'язана з традиційною інфекцією та не супроводжувалась відповідними лабораторними запальними змінами. Під час цілеспрямованого розпитування пацієнтка зізналась, що з 2014 р. отримує АРТ з приводу ВІЛ-інфекції.

Клінічний випадок 3. Хвора І., 46 років, хворіє з 2012 р., коли після перенесеного гострого респіраторного захворювання почала наростати слабкість, зникло відчуття нюху, з'явився біль в ребрах, сухість в очах і ротовій порожнині, лімфаденопатія, еритематозний висип на щоках і крилах носа, випадіння волосся, що супроводжувалось підвищенням ШОЕ і тимолової проби, лейкопенією. У 2015 р. проведено біопсію лівого пахвового лімфовузла (гістологічно – реактивна лімфаденопатія) і виключено гематологічні захворювання. У 2018 р. проведено лабораторні дослідження: підвищення ШОЕ (55 мм/год), тимолової проби (18 од.), загального білка (94 г/л), γ -глобулінів (48,4%), лейкопенія ($3,0 \times 10^9$ /л), СРБ <6 мг/л, негативний РФ, позитивні АНА (1:160) та АТ до Ro-SSA (116 Од/мл при нормі до 15 Од/мл), негативні АТ до dsDNA, Sm, RNP. Діагноз: системний червоний вовчак (СЧВ), з ураженням опорно-рухового апарату (осалгії), придатків шкіри (алопеція), системи фагоцитуючих мононуклеарів (лімфаденопатія), периферичної нервової системи (аносмія), шкіри («метелик» в анамнезі), загальнотрофічним синдромом (слабкість), гематологічним синдромом (лейкопенія), АНА+, АТ-Ro-SSA+. Призначено лікування пероральними ГК (метилпреднізолон 24 мг/добу) і гідроксихлорохіном 400 мг/добу. Рекомендовано проведення проби Ширмера і УЗД слинних залоз з метою виключення синдрому Шегрена. Хвора ці призначення не виконала, прийом гідроксихлорохіну не почала. До вересня 2018 р. приймала метилпреднізолон у дозі 32 мг/добу, на фоні чого зникла лімфаденопатія, нормалізувалась температура тіла, покращився апетит, але не відновилось відчуття нюху, з'явився тремор і збудженість. ШОЕ коливалось у діапазоні 32-61 мм/год, лейкоцити – $4,0-6,13 \times 10^9$ /л, загальний білок – 72 г/л, тимолова проба – 12,4 од., АНА – 1:1000. Дозу метилпреднізолону поступово вдалось знизити до 12 мг/добу (січень 2019), на фоні чого знову з'явився біль у ребрах, зберігався тремор. В аналізі крові зберігалась лейкопенія ($3,5-3,7 \times 10^9$ /л), ШОЕ – 24 мм/год, тимолова проба – 6,5 од., СРБ – норма. Дозу метилпреднізолону було повторно підвищено до 16 мг/добу, повторно рекомендовано почати прийом гідроксихлорохіну. Через 2 місяці на фоні прийому 10 мг метилпреднізолону і 400 мг гідроксихлорохіну ШОЕ – 20–30 мм/год, тимолова проба – 5,2 од., лейкоцити – $4,0-4,2 \times 10^9$ /л, загальний білок – 77 г/л, γ -глобуліни – 31,4%. Тест Ширмера позитивний: 5 мм (праве око), 7 мм (ліве око). На УЗД слинних

залоз – двосторонній підщелепний сіалоаденіт і регіонарна лімфаденопатія, що підтвердило діагноз синдрому Шегрена. До травня 2019 р. дозу метилпреднізолону вдалось знизити до 8 мг/добу. У хворої зберігався епізодичний біль у ребрах, підвищена втомлюваність, відчуття сухості в очах, що не супроводжувалось об'єктивними ознаками активності СЧВ. У квітні 2019 р. ШОЕ становило 27 мм/год, тимолова проба – 7 од., СРБ <6 мг/л, зберігалась лейкопенія ($3,4-3,8 \times 10^9$ /л). В період з травня по вересень 2019 р. загострень захворювання не було, ШОЕ становило 20-28 мм/год, СРБ – норма, тимолова проба 5,5–13,0–7,0 од., загальний білок 75–77 г/л, проте лейкопенія посилювалась ($2,6-3,3-2,2 \times 10^9$ /л). У жовтні 2019 р. хвора перенесла вірусну інфекцію, після якої протягом місяця зберігався щоденний субфебрилітет (до $37,4^\circ\text{C}$), в аналізах крові і сечі – без значущої динаміки, ШОЕ – 34 мм/год, тимолова проба – 2,8 од. У лютому 2020 р. з огляду на персистентну лейкопенію та відсутність адекватної відповіді на терапію ГК і гідроксихлорохіном за наполяганням лікаря хвору було обстежено на ВІЛ-інфекцію. Виявлено антитіла до ВІЛ, низький рівень вірусного навантаження (26162 копії РНК ВІЛ/мл). Встановлено діагноз ВІЛ-інфекції, III клінічна стадія. Рекомендовано почати АРТ, терапію ізоніазидом, бісептолом та флуконазолом, продовжити прийом гідроксихлорохіну та метилпреднізолону.

Огляд літературних даних

Загалом у світі зареєстровано близько 37 млн випадків ВІЛ-інфекції, у Європі – 2,1 млн. За результатами анонімного тестування виявлено, що 17 % осіб не знають про позитивний ВІЛ-статус [4].

Британською асоціацією з питань ВІЛ (BHIVA) було розроблено рекомендації щодо показань до тестування на ВІЛ (табл. 1).

Як видно з таблиці, ревматологічні симптоми/синдроми посідають помітне місце серед показань до тестування на ВІЛ. Поширеність симптомів з боку опорно-рухового апарату у ВІЛ-інфікованих осіб коливається від 10 до 45%. Найчастішим фізичним симптомом є біль (30-83%) [5]. Спектр суглобових проявів при ВІЛ-інфекції можна умовно розділити на 3 основні групи:

- 1) пов'язані з ВІЛ-інфекцією (артралгії, гостра ВІЛ-асоційована артралгія, ВІЛ-асоційований артрит, септичний артрит);
- 2) запальні артрити (ревматоїдний артрит (РА), РеА, ПсА, недиференційований СпА) [3];
- 3) пов'язані з ВААРТ (асептичний некроз, остеопороз, остеомаліяція, запальний синдром відновлення імунітету, подагра) [1].

Таблиця 1

Показання до тестування на ВІЛ – рекомендації BHIVA [4]

Прояви	Індикатори ВІЛ/СНІД	Інші показання до тестування на ВІЛ
Респіраторні	Туберкульоз	Бактеріальна пневмонія
	Пневмоцистна пневмонія	Аспергілез
Неврологічні	Токсоплазмоз мозку	Асептичний менінгіт/енцефаліт
	Криптококовий менінгіт	Абсцес мозку
	Прогресивна мультифокальна лейко-енцефалопатія	Поперечний мієліт
Дерматологічні	Саркома Капоші	Тяжкий себорейний дерматит/псоріаз
		Рецидивний оперізувальний герпес
Шлунково-кишкові	Персистивний криптоспоридіоз	Кандидоз/волосиста лейкоплакія ротової порожнини
		Хронічна діарея нез'ясованої етіології
		Безпричинна втрата ваги
		Гепатит В, С
Онкологічні	Неходжкінська лімфома	Рак легень, органів голови/шиї, прямої кишки, яєчок
		Хвороба Кастлемана
Гематологічні	Тромбоцитопенія/нейтропенія/лімфопенія нез'ясованої етіології	
Отоларингологічні	Хронічний паротит	
Інші	Безпричинна лімфаденопатія	
	Мононуклеозоподібний синдром (первинна ВІЛ-інфекція)	
	Лихоманка незрозумілого походження	
	Інфекції, що передаються статевим шляхом	
Ревматологічні	РеА після незахищеного статевого контакту або РеА незрозумілої етіології	
	Симптоми сухого кератокон'юнктивіту за відсутності АТ до Ro або La	
	Атиповий вовчак	
	Васкуліти	
	Незрозумілий спектр антитіл	

Артралгія є типовим проявом гострої ВІЛ-інфекції (наявність РНК ВІЛ-1 за відсутності антитіл), коли після інкубаційного періоду у 40–90 % хворих виникають грипоподібні симптоми, у тому числі біль у суглобах. Артралгії зазвичай мають інтермітуючий характер, по типу оліго/поліартралгій, з переважним ураженням колінних (51 %), плечових (29 %) і ліктьових (26 %) суглобів. Тривають найчастіше кілька годин і проходять самостійно, хоча в окремих випадках вимагають призначення опіоїдів.

Гостра ВІЛ-асоційована артралгія проявляється гострим вираженим болем у кістках і суглобах нижніх кінцівок асиметричного характеру. Найчастіше уражаються великі суглоби, хоча можливе залучення і дрібних (частіше п'ястково-фалангових) суглобів. Прояви тривають від кількох годин до доби. Хоча гостра ВІЛ-асоційована артралгія перебігає без об'єктивних ознак синовіту, біль може бути виснажливим, спричиняти втрату працездатності і призводити до звернення за невідкладною допомогою або госпіталізації.

ВІЛ-асоційований артрит може виникнути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції, характеризується

асиметричним оліго/поліартритом з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок. У хворих переважно відсутні прояви з боку шкіри, слизових оболонок, сухожиль. Артрит зазвичай триває не більше 6 тижнів і минає самостійно, але іноді може викликати значне руйнування суглобів. Можливий також варіант симетричного артрити, що часто нагадує РА, у тому числі рентгенологічно. Лабораторно: РФ, АНА, HLA-B27 є негативними. При пункції суглоба отримують стерильну запальну синовіальну рідину.

Септичний артрит не є типовим для ВІЛ-інфекції, його поширеність становить 1–3 %, основним фактором ризику є ін'єкційна наркоманія. Септичний артрит, спричинений *St. aureus* та стрептококами, зустрічається у ВІЛ-позитивних осіб не частіше, ніж у ВІЛ-негативних, за винятком країн, що розвиваються, де ВААРТ недоступна. Також не виявлено кореляції між кількістю CD4+ клітин і частотою інфекцій, спричинених традиційними патогенними мікроорганізмами [2]. Але існує залежність етіологічного чинника септичного артрити при ВІЛ-інфекції від кількості CD4+ клітин. Так, при кількості CD4+ >250/мл

збудником септичного артрити є піогенні мікроорганізми (найчастіше *St. aureus*), а при кількості CD4+ <100/мл – умовно-патогенні мікроорганізми. Найчастіше уражаються колінні, кульшові та грудино-ключичні суглоби, можливим є залучення сакроіліальних сполучень [6].

Тайванськими дослідниками було вивчено поширеність запальних артритів серед ВІЛ-інфікованих порівняно з загальною популяцією. За період з 1993 по 2013 рік серед 3623 ВІЛ-інфікованих було виявлено 26 випадків запальних артритів (0,7 %), серед них 18 хворих на анкілозний спондиліт (АС) (0,49 %), 6 хворих на РА (0,16 %), 1 хворий з ПсА (0,03 %) і 1 хворий з синдромом Шегрена (0,03%). Така поширеність запальних артритів майже відповідає такій у загальній популяції, за винятком РА (рис. 1) [7].

Особливості перебігу запальних артритів у хворих з ВІЛ-інфекцією наведено у таблиці 2 [8].

Щорічний рівень захворюваності на асептичний некроз у ВІЛ-позитивних пацієнтів становить 0,03-0,37 на 100 пацієнто-років, тоді як у загальній популяції – 0,003-0,006. Отже, ризик виникнення аваскулярних некрозів у ВІЛ-позитивних осіб в 100 разів вищий, ніж у загальній популяції. Типова локалізація – епіфізи плечової кістки, голівка і виростки стегнової кістки [1]. Сприяючими факторами є наявність антифосфоліпідних АТ, набутий дефіцит білка S, ВААРТ per se та її метаболічні ускладнення (гіпертригліцеридемія), васкуліт, терапія ГК, вживання алкоголю [2].

За результатами мета-аналізу 20 досліджень за участі 884 ВІЛ-інфікованих осіб, яким проведено рентгенівську денситометрію (DEXA), виявлено, що остеопенія (Т-критерій <-1 SD) мала місце

у 67 % хворих (ВШ 6,4 (95 % ДІ 3,7–11,3) порівняно з ВІЛ-негативними особами), а остеопороз (Т-критерій ≤ -2.5 SD) – у 15% хворих (ВШ 3,7 (95 % ДІ 2,3–5,9) порівняно з ВІЛ-негативними особами) [1]. При цьому ризик втрати кісткової тканини у хворих, які отримують ВААРТ, майже втричі більший, ніж у хворих, які її ніколи не отримували (ВШ 2,7; 95 % ДІ 1,9–4,1). Ризик переломів підвищується протягом перших 2 років після початку ВААРТ (ВШ 1,37; 95 % ДІ 1,10–1,65) та в першу чергу стосується осіб з традиційними факторами ризику (похилий вік, куріння, європейська раса) [1].

Основні причини втрати кісткової тканини у ВІЛ-інфікованих: токсичні ефекти АРТ, метаболічний вплив на кісткову тканину прозапальних цитокінів, прямий токсичний вплив ВІЛ на остеобласти, класичні фактори ризику остеопорозу. У патофізіології остеопорозу при ВІЛ-інфекції значну роль має вплив ВААРТ. Зниження МЩКТ на 2–6 % виникає у перші 48 тижнів після початку АРТ (насамперед у хребті протягом перших 24 тижнів), згодом рівень МЩКТ залишається більш-менш стабільним. Інгібітори протеази і тенофовір найбільше асоціюються з втратою кісткової тканини. Також описано непрямий токсичний вплив ВІЛ, а низький рівень CD4+ клітин на початку ВААРТ вважається незалежним фактором ризику втрати кісткової тканини. Однією з причин є також порушення метаболізму кальцію і фосфору. Сироватковий рівень 25(ОН)Д у ВІЛ-інфікованих є нижчим, ніж у загальній популяції. Ефавіренз активує катаболізм 1,25(ОН)Д, ритонавір інактивує 1 α -гидроксилазу, таким чином знижуючи рівні 1,25(ОН)Д [1].

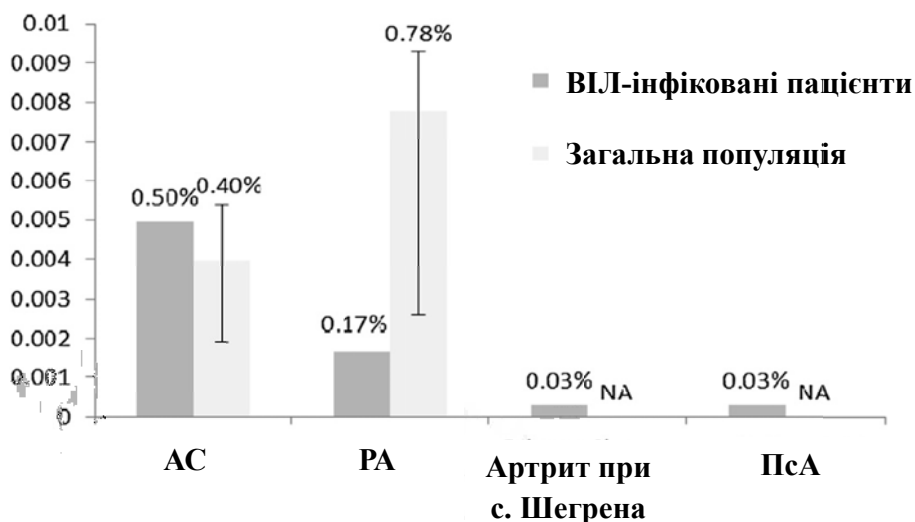


Рис. 1. Поширеність запальних артритів серед ВІЛ-інфікованих порівняно з загальною популяцією (Тайвань) [7]

Таблиця 2

Особливості запальних артритів у ВІЛ-позитивних осіб [8]

Нозологія	ВІЛ-негативні	ВІЛ-позитивні
РА	Симетричний поліартрит дрібних суглобів	Активність РА може зменшуватись після інфікування ВІЛ, а після початку ВААРТ може загострюватись або виникати de novo
	Позитивний РФ і/або АТ-ЦЦП	ВІЛ-інфекція може асоціюватись з хибнопозитивними РФ і АТ-ЦЦП
	Позасуглобові прояви (інтерстиційне захворювання легень, ревматоїдні вузлики)	ВІЛ-асоційований артрит клінічно може нагадувати РА ШОЕ може залишатись постійно підвищеним попри достатній контроль РА
РеА	Серонегативний периферичний олигоартрит переважно нижніх кінцівок, часто супроводжується ентезитами	Шкірні прояви є більш вираженими, часто наявний поширений псоріазоподібний висип
		Менш поширеними є ураження хребта і увеїти
		HLA-B27 більш поширений серед білошкірого населення, частіше негативний у темношкірих осіб
ПсА	Запальний біль у суглобах/спині	Асиметричний олиго/поліартрит з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок
	Набряк дистальних міжфалангових суглобів, дактиліти, симетричний поліартрит, спондиліт, ентезити, мутилюючий артрит	На пізніх стадіях ВІЛ може дебютувати у вигляді гострого вираженого поліартриту Рідше ураження дистальних міжфалангових суглобів і хребта
	Псоріаз в анамнезі або у родичів	Більш тяжкі і поширені ураження шкіри з краплеподібними, інверсними та еритродермічними підтипами, особливо у хворих, що не отримують ВААРТ
Недиференційований СпА	Клінічні прояви АС, РеА або ПсА без повної відповідності певній нозології	Типовим є ахілліт, дактиліт, біль у нижній частині спини, плантарний фасціт, ураження гомілковостопного та плечового суглобів
		На пізніх стадіях ВІЛ можливі виражені ураження шкіри та слизових оболонок
		Можливий ізольований ентезит

У ВІЛ-позитивних пацієнтів з дифузним болем у суглобах і параартикулярних тканинах у поєднанні з болем і/або слабкістю в м'язах слід запідозрити остеомаліцію, що лабораторно проявляється гіпофосфатемією та підвищенням лужної фосфатази. Основними причинами є дефіцит 25(ОН)Д, втрата фосфатів нирками, синдром Фанконі [1]. Втрата фосфатів нирками відбувається насамперед у пацієнтів, що отримують нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (тенофовір, диданозин). Тенофовір пригнічує реплікацію мітохондріальної ДНК у проксимальних каналцях нирок та індукує синдром Фанконі з порушенням каналцевої реабсорбції фосфатів [1].

У ВІЛ-інфікованих осіб спостерігається висока частота гіперурикемії (до 42 %), основними причинами якої є неконтрольована реплікація ВІЛ і проведення ВААРТ. Зокрема, внаслідок мітохондріальної токсичності ставудину та диданозину відбувається пошкодження мітохондрій з утворен-

ням лактату і подальшою реабсорбцією уратів у проксимальних каналцях нирок і розвитком гіперурикемії. Тому визначення рівня уратів є одним з показників комплаєнсу при терапії ставудином/диданозином [9].

Лікування суглобових проявів у ВІЛ-інфікованих осіб насамперед передбачає лікування ВІЛ-інфекції, а також залежить від стадії ВІЛ-інфекції, проведення АРТ, вираженості суглобового синдрому та ураження інших органів [2; 3]. Легкі суглобові симптоми часто проходять самостійно або добре відповідають на терапію НПЗП чи анальгетиками. Цікаво, що індометацин у дозі 50 мг двічі пригнічує реплікацію ВІЛ in vitro. При помірних симптомах можна застосовувати ГК перорально чи внутрішньосуглобово. При цьому необхідно пам'ятати, що ритонавір та кобіцистат пригнічують метаболізм ГК шляхом інгібування цитохрому P450. Це веде до підвищення активності ГК майже вдвічі, тому дозу

пероральних ГК слід відповідно коригувати. У хворих з ВІЛ-інфекцією та тяжким артритом можна використовувати ХМАРП за певних умов: проведення ВААРТ, кількість CD4+ >200/мл, невизначене вірусне навантаження. Огляд опублікованих даних про застосування ХМАРП та біологічних агентів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з запальними

захворюваннями та шкірним псоріазом наведено у таблиці 3 [4]. Особливої уваги заслуговує гідроксихлорохін (ГХХ), оскільки доведено, що він здатен пригнічувати реплікацію ВІЛ-1 (>75%) у Т-клітинах та моноцитах за рахунок пригнічення продукції gp 120. У дозі 800 мг/добу ГХХ відповідає зидовудину у контролі реплікації ВІЛ.

Таблиця 3

Огляд застосування ХМАРП у хворих з ВІЛ-інфекцією [4]

Препарат	Примітки	Ефективність/безпека	Взаємодія з ВААРТ
ГХХ	Пригнічує реплікацію ВІЛ, збільшує кількість CD4+ клітин	Безпечний, широко застосовується у ВІЛ-інфікованих із шкірними захворюваннями. Застосування ГХХ асоціювалось з ремісією у хворих на РеА	Не виявлено
Сульфасалазин	Можливий імуномодуючий вплив на інфекційність ВІЛ	Хороша відповідь у хворих зі СпА (у 82% через 1 місяць) за відсутності токсичного впливу на кістковий мозок, нирки або печінку	Можлива взаємодія з зидовудином
Метотрексат (МТ)	Застосовується у складі хіміотерапії у пацієнтів з лімфомаю	До впровадження ВААРТ багато свідчень про погані результати, навіть летальні випадки. Зараз застосування МТ рекомендується для лікування рефрактерного тяжкого псоріазу. Не рекомендується застосовувати МТ при супутньому гепатиті С	Взаємодія з дозами МТ, що застосовуються у ревматології, не вивчалася
Лефлуномід	Доведено вірусостатичні властивості, у т.ч. до ВІЛ	У 16 пацієнтів із кількістю CD4+ >350/мл не викликав прогресування ВІЛ-інфекції протягом 1 міс	Дані відсутні
Азатіоприн	-	Безпечний, не викликав опортуністичних інфекцій протягом 1 року	Частково інактивується за допомогою ксантиноксидази, яка також метаболізує диданозин та зидовудин, тому можливе підвищення їх токсичності
Мікофенолату мофетил	Володіє певною противірусною активністю до ВІЛ-1	Є дані про застосування лише у пацієнтів з СЧВ	Збільшує кліренс невірапіну. Рекомендовано моніторинг функції нирок при одночасному застосуванні тенофовіру
Інгібітори фактору некрозу пухлин α (ФНПа)	ФНПа бере участь у реплікації ВІЛ. Синтез ФНПа підвищений навіть у пацієнтів на ВААРТ з повним пригніченням вірусу	Успішно застосовуються при псоріазі, ПсА, АС, РА, хворобі Крона, РеА. Не було впливу на кількість CD4+ клітин або вірусне навантаження	У пацієнтів з CD4+ >200/мл та вірусним навантаженням <60000/мл не було прогресування ВІЛ або умовнопатогенних інфекцій протягом 4 років. В пацієнта з CD4 <50 спостерігалися часті вторинні інфекції
Ритуксимаб	-	Монотерапія ритуксимабом при хворобі Кастлемана не підвищує ризик інфекцій, але можлива реактивація саркоми Капоші. Вірусне навантаження та кількість CD4 не змінювались	Теоретичний ризик гематотоксичності при застосуванні зидовудином

В амбулаторії з ВІЛ-інфекції у Техасі досліджували вплив впровадженої у 1996 р. ВААРТ на спектр і поширеність ревматичних проявів у ВІЛ-інфікованих. За період з 1994 по 2002 рік (8632 пацієнти) частота нових звернень з приводу ВІЛ-асоційованого артрити та СпА залишалася незмінною (рис. 2). Проте у групі СпА не спостерігалось нових випадків ПсА, а також зменшилась вираженість проявів з боку шкіри та слизових оболонок у хворих з РеА порівняно з періодом до ВААРТ. Клінічні прояви ВІЛ-асоційованого артрити не змінились [2].

У рамках ретроспективного дослідження за участі 2996 ВІЛ-інфікованих, що отримували АРТ, ревматичну патологію було виявлено у 113 (3,8 %) хворих (середній вік – 48,6 років, 83% чоловіків) [10]. Найчастішими проявами були асептичний некроз (1,3 %) та псоріаз (1 %). ВІЛ-інфіковані з ревматичними проявами, порівняно з пацієнтами без них, були старшого віку (середній вік 48,9 проти 42,7 років; $p < 0,01$) і мали більшу тривалість ВІЛ-інфекції (15,5 проти 10,3 років; $p < 0,01$). Кількість CD4+ клітин і вірусне навантаження не асоціювались з підвищеним ризиком ревматичних проявів (табл. 4). У хворих, які отримували інгібітори інтегрази, частіше спостерігались ревматологічні прояви (63,3 %), ніж у пацієнтів, які ніколи не отримували ці препарати (21,6 %; $p < 0,01$). ВІЛ-інфіковані з певними коморбідностями (гепатит С, хронічна хвороба нирок) мали вищий

ризик розвитку ревматичних захворювань ($p < 0,05$) (табл. 5) [10].

Наші клінічні випадки з описом ревматологічних проявів ВІЛ-інфекції загалом підтверджують літературні дані. Зокрема, у кожного пацієнта були наявні певні показання до тестування на ВІЛ: реактивний артрит неясної етіології, атипичний вовчак, персистентна лейкопенія, безпричинне схуднення, відсутність адекватної відповіді на традиційну терапію ревматологічних захворювань тощо. Також наші клінічні спостереження підтверджують можливість виникнення суглобових проявів на різних стадіях ВІЛ-інфекції: до встановлення діагнозу, під час тривалої стабільної АРТ, а також після зміни схеми АРТ. Однією з перешкод до формування клінічної підозри на ВІЛ-інфекцію у наших пацієнтів була наявність типових імунологічних та імуногенетичних маркерів (позитивність за АНА, АТ-Ro, HLA-B27), що, згідно з даними літератури, є нечастим явищем. Відмінним від літературних даних у нашого пацієнта зі СпА є суглобовий синдром у вигляді асиметричного поліартрити без типових супутніх проявів (ахіліїт, дактиліїт, біль у нижній частині спини, плантарний фасціїт). Шкірні прояви при РеА на фоні ВІЛ-інфекції зазвичай є вираженими, часто наявний поширений псоріазоподібний висип, тоді як у нашої пацієнтки вони були у вигляді вогнищового дерматиту.

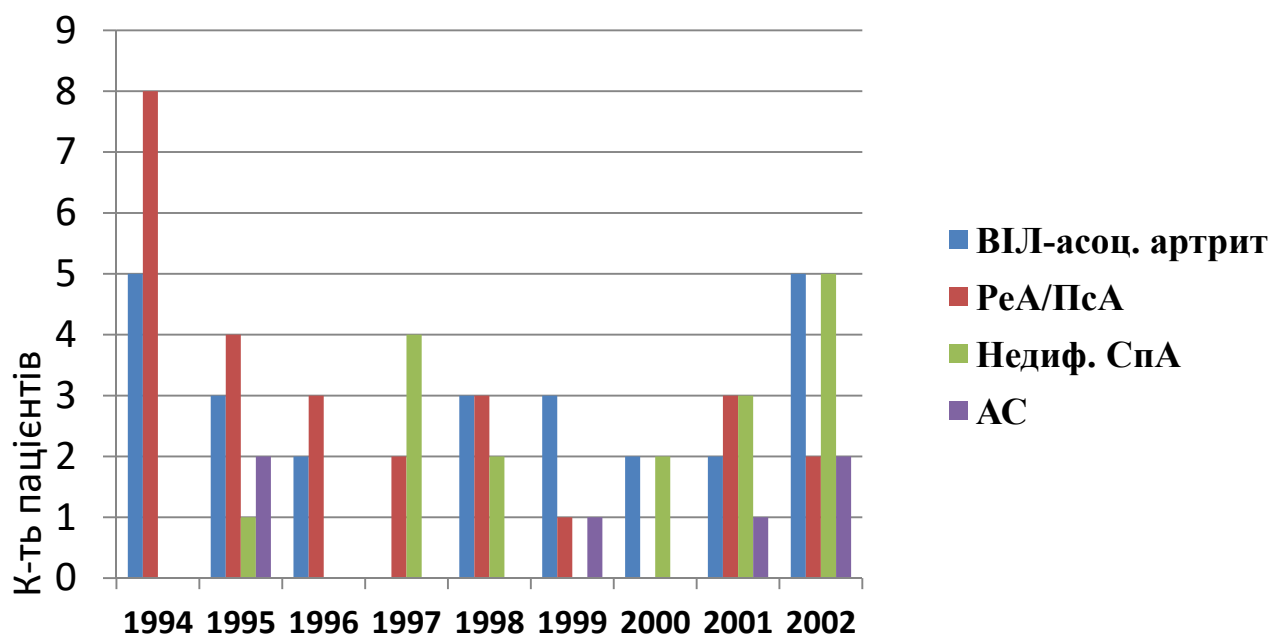


Рис. 2. Нові ревматологічні консультації в амбулаторії з ВІЛ-інфекції у Х'юстоні (Техас) до та після впровадження ВААРТ (1996) [2]

Таблиця 4

Особливості ВІЛ-інфікованих осіб з ревматичною патологією [10]

Характеристики	Групи пацієнтів	Значення	P
Вік	Без ревматичної патології	42,7±11,4	< 0,001
	З ревматичною патологією	48,9±10,7	
Індекс маси тіла	Без ревматичної патології	26,0±5,4	0,642
	З ревматичною патологією	25,9±5,9	
Тривалість ВІЛ-інфекції	Без ревматичної патології	10,3±7,5	< 0,001
	З ревматичною патологією	15,5±8,1	
Поточна кількість CD4	Без ревматичної патології	594±334	0,036
	З ревматичною патологією	522±347	
Поточне вірусне навантаження	Без ревматичної патології	21391±181193	0,638
	З ревматичною патологією	9050±37537	

Таблиця 5

Вплив АРТ та коморбідностей на частоту ревматичної патології при ВІЛ-інфекції [10]

Критерій	З ревматичною патологією (%)	Без ревматичної патології (%)	ВІШ (95% ДІ)	p
АРТ:				
НІЗТ	104 (37,28)	175 (62,72)	1,0 (0,6-1,7)	0,259
ННІЗТ	33 (37,08)	56 (62,92)	1,1 (0,6-1,8)	0,896
Інгібітори інтегрази (долуте-гравір)	69 (63,3)	40 (36,7)	6,3 (3,8-10,4)	< 0,001
Інгібітори протеази	31 (26,5)	86 (73,5)	0,5 (0,3-0,8)	0,007
Кобіцистат	20 (34,48)	38 (65,52)	0,9 (0,5-1,7)	0,880
Коморбідні стани:				
Гепатит В	2 (66,67)	1 (33,33)	3,6 (0,3-40)	0,296
Гепатит С	10 (90,91)	1 (9,09)	19,3 (2,4-153)	< 0,001
ХХН	7 (87,5)	1 (12,50)	13,1 (1,6-108)	0,004

Примітки: НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, ХХН – хронічна хвороба нирок.

ВИСНОВОК

Отже, «ревматологічними» показаннями до тестування на ВІЛ є тяжкий псоріаз, сухий кератокон'юнктивіт за відсутності АТ-Ro або АТ-La, незрозумілий спектр антитіл, безпричинні схуднення/лихоманка/лімфаденопатія/цитопенії, атипичний вовчак, РеА незрозумілої етіології, асептичний некроз кісток, відсутність адекватної відповіді на традиційну терапію ревматологічних захворювань. Прояви з боку опорно-рухової системи мають місце у 10–45 % ВІЛ-інфікованих. Перебіг запальних артритів має певні особливості у ВІЛ-позитивних осіб. При ВІЛ-інфекції значно підвищується ризик асептичного некрозу, остеопору, остеомаліції. Лікування суглобових проявів насамперед передбачає контроль ВІЛ-інфекції, можна застосовувати анальгетики, НПЗП (препарат вибору – індометацин), глюкокортикоїди внутрішньосуглобово та *per os*, ХМАРП (препарат вибору – гідроксихлорохін). Умови для початку терапії ХМАРП: стабільний контрольований перебіг ВІЛ-інфекції із проведенням ВААРТ,

кількість CD4+ >200/мл, нульове вірусне навантаження. Ризик появи ревматологічних проявів у ВІЛ-інфікованих, що отримують ВААРТ, підвищується зі збільшенням віку хворих, тривалості ВІЛ-інфекції, а також при терапії інгібіторами інтегрази і супутньому гепатиті С.

Конфлікт інтересів. Автори статті заявляють, що не мають конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

REFERENCES

1. Mehse N, Cêtre N, Cazanave C. Osteoarticular manifestations associated with HIV infection. *Joint Bone Spine*. 2017;84(1):29-33. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.04.004
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1297319X16300550?via%3Dihub>

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238195/>
2. Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003;17(2):265-287. DOI: 10.1016/S1521-6942(03)00003-2.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694203000032?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787525/>
 3. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(2):244-258. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.019.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694215000261?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26362742/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759923/>
 4. Walker-Bone K, Doherty E, Sanyal K, Churchill D. Assessment and management of musculoskeletal disorders among patients living with HIV. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):1648-1661. DOI: 10.1093/rheumatology/kew418.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/10/1648/2738928>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28013196/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483171/>
 5. Van de Ven NS, Ngalamika O, Martin K, Davies KA, Vera JH. Impact of musculoskeletal symptoms on physical functioning and quality of life among treated people with HIV in high and low resource settings: A case study of the UK and Zambia. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216787. DOI: 10.1371/journal.pone.0216787.
View at:
Publisher Site: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216787>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083692/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513081/>
 6. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):579-93. DOI: 10.1053/berh.2000.0094.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169420000094?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10985987/>
 7. Yang JJ, Tsai MS, Sun HY, Hsieh SM, Chen MY, Sheng WH, Chang Sh-Ch. Autoimmune diseases-related arthritis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015;48(2):130-6. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.08.002.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118213001473?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24064287/>
 8. Adizie T, Moots RJ, Hodgkinson B, French N, Adebajo AO. Inflammatory arthritis in HIV positive patients: A practical guide. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:100. DOI: 10.1186/s12879-016-1389-2.
View at:
Publisher Site: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1389-2>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932524/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4774153/>
 9. Walker UA, Tyndall A, Daikeler T. Rheumatic conditions in human immunodeficiency virus infection. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):952-9. DOI:10.1093/rheumatology/ken132.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/47/7/952/1789584>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413346/>
 10. Parperis K, Abdulqader Y, Myers R, Bhattarai B, Al-Ani M. Rheumatic diseases in HIV-infected patients in the post-antiretroviral therapy era: a tertiary care center experience. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):71-76. DOI: 10.1007/s10067-018-4089-z.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4089-z>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29619587/>

Article history:
Received: 31.01.2022
Revision requested: 16.02.2022
Revision received: 17.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

HIV-ASSOCIATED ARTHRITIS. Review and clinical cases

Iaremenko O.B., Koliadenko D.I.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

daria.koliadenko@gmail.com

Relevance. HIV infection is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations, including musculoskeletal symptoms, which can occur at any stage of the disease.

Objective: to analyze own clinical cases with rheumatologic manifestations of HIV infection in context of literature data on the spectrum of musculoskeletal manifestations of HIV infection, approaches to diagnosis and treatment.

Methods. Presentation of own clinical cases and review of scientific publications in the international electronic scientometric database PubMed using keywords «HIV infection», «arthritis», «musculoskeletal manifestations» over the period 2000–2021 years.

Results. The prevalence of musculoskeletal symptoms in HIV-infected individuals ranges from 10 to 45 %. Articular manifestations of HIV infection can be divided into 3 main groups: 1) related to HIV (arthralgias, painful articular syndrome, HIV-associated arthritis, septic arthritis); 2) inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, reactive arthritis, psoriatic arthritis, undifferentiated spondyloarthritis); 3) associated with antiretroviral therapy (aseptic necrosis, osteoporosis, osteomalacia, immune reconstitution inflammatory syndrome, gout). For treatment of articular manifestations analgesics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (drug of choice - indomethacin), intraarticular or oral glucocorticoids, disease-modifying antirheumatic drugs (drug of choice - hydroxychloroquine) may be used. Conditions for initiation of therapy with disease-modifying antirheumatic drugs: a controlled steady course of HIV with antiretroviral therapy performed, the number of CD4+ cells >200/ml, undetectable viral load. Our clinical cases confirm that indications for HIV testing in rheumatologic patients are reactive arthritis of unknown etiology, atypical lupus, persistent leukopenia, unreasonable weight loss, lack of an adequate response to traditional therapy of rheumatological diseases.

Conclusions. Articular syndrome in HIV-infected individuals may be a separate manifestation of HIV infection and result of antiretroviral therapy. Treatment of articular manifestations in HIV-infected individuals primarily involves the treatment of HIV infection, and it depends on its clinical stage, use of antiretroviral therapy, the severity of articular syndrome and involvement of other organs. Our clinical observations demonstrate the possibility of articular manifestations at various stages of HIV infection: before diagnosis, during prolonged stable antiretroviral therapy, as well as after a change in antiretroviral therapy.

Keywords: HIV infection, arthritis, musculoskeletal symptoms.

КЛІНІКО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПІДТРИМКИ ОВАРІАЛЬНО-МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛУ. Огляд

Турчак Д.В. <https://orcid.org/0000-0001-8799-0817>

Хайтович М.В. <https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>

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

nik3061@ gmail.com

Актуальність. Відомо, що на безпліддя страждає 12,5 % жінок. Корекція порушень менструального циклу є важливим напрямом підтримки репродуктивного здоров'я жінки.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо фізіології, етіопатогенезу та фармакотерапії жінок із порушеннями оваріально-менструального циклу.

Методи. Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «оваріально-менструальний цикл», «фармакологічна підтримка».

Результати. Представлено сучасні дані про фізіологію, гуморальну регуляцію оваріально-менструального циклу. Підкреслена роль позитивного і негативного зворотного зв'язку між рівнем естрадіолу і прогестерону та активністю гонадотропних гормонів передньої долі гіпофізу, інсуліновими регуляторними шляхами. Описано основні зміни центральної нервової системи та поведінкові особливості залежно від фази менструального циклу. Охарактеризовано напрями фармакологічної підтримки та стимулювання овуляції. Наведено механізм дії та показання для застосування пероральних гіпоглікемічних та гонадотропних лікарських засобів, переваги і місце кожного у підтримці та стимулюванні оваріально-менструального циклу. Метформін ефективний у жінок, резистентних до кломіфену і може поєднуватися з кломіфеном, зокрема при лікуванні синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Ситагліптин покращує овуляцію при СПКЯ, виявляє більшу ефективність в комбінації з метформіном. Гонадотропіни стимулюють яєчники, сприяючи виробництву і дозріванню яйцеклітин, прогестерон готує внутрішній шар матки до закріплення зародка і допомагає виносити плід. Переважно вони використовуються у жінок з СПКЯ, у яких неефективні інші лікарські засоби. Зазначено деякі результати фармакогенетичних досліджень, ефективність, зокрема, застосування фолікуло-стимулюючого гормону залежно від генетичних поліморфізмів його рецептора.

Висновки. В сучасних умовах застосування фармакологічних засобів є важливим напрямом підтримки і стимулювання оваріально-менструального циклу для покращення жіночої репродуктивної функції.

Ключові слова: оваріально-менструальний цикл, фармакологічна підтримка.

Актуальність. Жіноче безпліддя в наш час є надзвичайно актуальною проблемою, оскільки воно відмічається у 12,5 % всіх жінок [1]. Протягом усього життя жінка має в середньому 450 менструацій, і оваріально-менструальний цикл є основою підготовки організму жінки до вагітності [2]. Корекція порушень менструального циклу є важливим напрямом підтримки репродуктивного здоров'я жінки.

Ціль: розглянути сучасні дані щодо фізіології, етіопатогенезу та фармакотерапії жінок із порушеннями оваріально-менструального циклу.

МЕТОДИ

Аналіз даних, представлених в PubMed, за ключовими словами «оваріально-менструальний цикл», «фармакологічна підтримка».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фізіологія оваріально-менструального циклу

Репродуктивна система жінки регулярно циклічно змінюється, періодично набуваючи

готовності до вагітності та запліднення. З початку статевого дозрівання гонадотропін-рилізінг-гормон (GnRH) в гіпоталамусі пульсуюче виділяється і транспортується в передню долю гіпофіза, де він активує свій рецептор, стимулюючи секрецію фолікуло-стимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормонів (ЛГ). ЛГ, активуючи фермент десмолазу холестерину, стимулює тека-клітини яєчників виробляти прогестерон і андростендіон. Андростендіон дифундує до сусідніх гранульозних клітин. ФСГ стимулює гранульозні клітини перетворювати андростендіон в тестостерон, а потім шляхом активації ферменту ароматази – у естрадіол [2].

Перша фолікулярна (проліферативна) фаза менструального циклу відбувається з першого по 14 день менструального циклу (при середній його тривалості 28 днів), зміна тривалості фолікулярної фази визначає зміну тривалості менструального циклу [2]. Основним гормоном цієї фази є естрадіол. Збільшення вивільнення естрадіолу на початку циклу відбувається за рахунок активі-

зації рецепторів ФСГ у фолікулі. Метою цієї фази є нарощування шару ендометрію матки, створення сприятливих умов для можливого надходження сперми [2].

Ендометрій – це динамічна тканина, яка циклічно реагує на циркулюючі рівні стероїдних гормонів яєчників [3]. В проліферативній фазі циклу під впливом естрадіолу активуються гени, що беруть участь у синтезі ДНК і регуляції клітинного циклу, а також гени, що кодують іонні канали, клітинну адгезію та ангіогенні фактори [3]. Збільшується ріст ендометрію, збільшується кількість стромы і залоз, глибина артерій, які живлять ендометрій, спіральних артерій. Виникають канали у шийці матки, що дозволяють проникати спермі [2]. Під час цієї фази примордіальний фолікул починає дозрівати в фолікул Граафа. Навколишні фолікули починають дегенерувати, коли фолікул Граафа стає зрілим фолікулом. Це налаштовує фолікул для овуляції.

Овуляція завжди настає за 14 днів до менструації. Наприкінці проліферативної фази рівень естрадіолу високий через дозрівання фолікула та збільшення вироблення гормону. Протягом цього часу естрадіол забезпечує позитивний зворотний зв'язок щодо вироблення ФСГ та ЛГ. Овуляція відбувається при досягненні критичного рівня естрадіолу (≥ 200 пкг/мл). Високі рівні ФСГ і ЛГ називають сплеском (піком) ЛГ. В результаті дозрілий фолікул розривається, і вивільняється ооцит. Наприкінці овуляції рівень естрадіолу знижується [2].

Наступною фазою менструального циклу є лютеїнова (секреторна) фаза. Домінуючим гормоном є прогестерон, стимульований ЛГ, щоб підготувати жовте тіло та ендометрій до можливої імплантації заплідненої яйцеклітини.

Після сплеску ЛГ в ранній секреторній, середньо-секреторній (вікно імплантації) і пізній секреторній фазах спостерігаються різні профілі експресії генів. Рання секреторна фаза характеризується активацією багатьох генів і сімейств генів, які беруть участь у клітинному метаболізмі, метаболізмі стероїдних гормонів, а також деяких секретованих глікопротеїнів. Середня секреторна фаза характеризується кількома біологічними процесами, включаючи активацію генів, що кодують секретовані глікопротеїни, гени імунної відповіді з акцентом на вроджений імунітет та гени, що беруть участь у механізмах детоксикації. На пізній секреторній фазі, коли тканина готується до десквамації, спостерігається помітна регуляція запальної реакції разом із ферментами, що розкла-

дають матрикс, і генами, які серед інших беруть участь у гемостазі [3].

Коли лютеїнова фаза закінчується, прогестерон викликає негативний зворотний зв'язок щодо передньої долі гіпофіза, щоб знизити рівні ФСГ і ЛГ, а згодом і рівні естрадіолу та прогестерону. Ближче до кінця секреторної фази естрадіол та прогестерон виробляються жовтим тілом (утворюється в яєчнику в місці розриву зрілого фолікула). Якщо настає вагітність, запліднена яйцеклітина імплантується в ендометрій, а жовте тіло буде зберігатися і підтримувати гормональний рівень. Якщо запліднення не відбувається, жовте тіло регресує, а рівні естрадіолу та прогестерону в сироватці крові швидко знижуються [2].

Шар ендометрію, який змінювався протягом менструального циклу, не може підтримуватися. Настає менструація, менструальна кров переважно артеріальна, лише на 25% венозна. Звичайна тривалість менструального циклу становить 3-5 днів (від 1 дня до 8 днів), обсяг крововтрати може варіюватися від незначних кров'янистих виділень до 80 мл (в середньому 30 мл). На кількість крововиділення можуть впливати різні фактори, в тому числі лікарські засоби, товщина ендометрію, захворювання крові, порушення згортання крові тощо [2].

У деяких випадках під час менструального циклу не відбувається овуляція (ановуляторні цикли), вони частіше відмічаються в перші 12–18 міс після настання першої менструації і перед настанням менопаузи. При цьому жовте тіло зазвичай не виявляється, а вплив прогестерону на ендометрій відсутній, але естроген спричиняє ріст ендометрія, і проліферативний ендометрій стає достатньо товстим, щоб зруйнуватися і почати відшаровуватися. Час, необхідний для виникнення кровотечі, коливається, але зазвичай вона відбувається менше ніж за 28 днів після попередньої менструації. Крововиділення також непостійні, їх об'єм від мізерного до відносно рясного [2].

Гуморальна регуляція менструального циклу

Оскільки рівні естрадіолу або прогестерону підвищуються залежно від фаз менструального циклу, виникає негативний зворотний зв'язок до передньої частки гіпофіза, щоб знизити продукцію рівнів ФСГ і ЛГ, а потім і рівні естрадіолу та прогестерону (рис. 1) [4]. Винятком є період овуляції. При овуляції, як тільки досягається критична кількість естрадіолу, за рахунок позитивного зворотного зв'язку з передньою долею гіпофіза забезпечується пік (сплеск) продукції ФСГ і ЛГ. Крім

того, в системі зворотного зв'язку гранульозними клітинами виробляються інгібін і активін, які відповідно пригнічують і стимулюють вивільнення ФСГ з передньої долі гіпофіза. Цей механізм зворотного зв'язку контролюється шляхом збільшення, щоб підвищити вироблення гормонів, або зменшення, щоб знизити вироблення гормонів, кількості рецепторів GnRH у передній долі гіпофіза [2].

Концентрації циркулюючих гормонів щитоподібної залози у здорових жінок пов'язані з незначними відмінностями в гормональній регуляції менструального циклу [5].

Глюкоза на додаток до своєї добре встановленої ролі забезпечення енергією може також мати інсулін-опосередковані сигнальні функції в кліти-

нах яєчників, за участю АМФ-залежної протеїнкінази та/або гексозаміну. Інсулінові регуляторні шляхи активні в яєчнику, вони взаємодіють один з одним, а також із сигнальними шляхами ФСГ і ЛГ, що дозволяє інсуліну здійснювати прямий модулюючий вплив на функцію яєчників [6].

Вплив оваріально-менструального циклу на діяльність ЦНС та поведінку

Жіночі репродуктивні гормони прогестерон і естроген регулюють збудливість ЦНС [7], реактивність і структуру кортико-лімбічних мозкових регіонів [8]. Оскільки багато жінок відчувають перименструальні зміни у фізичних, психологічних і фізіологічних симптомах, ці зміни можуть вплинути на особливості соціальної поведінки [9].

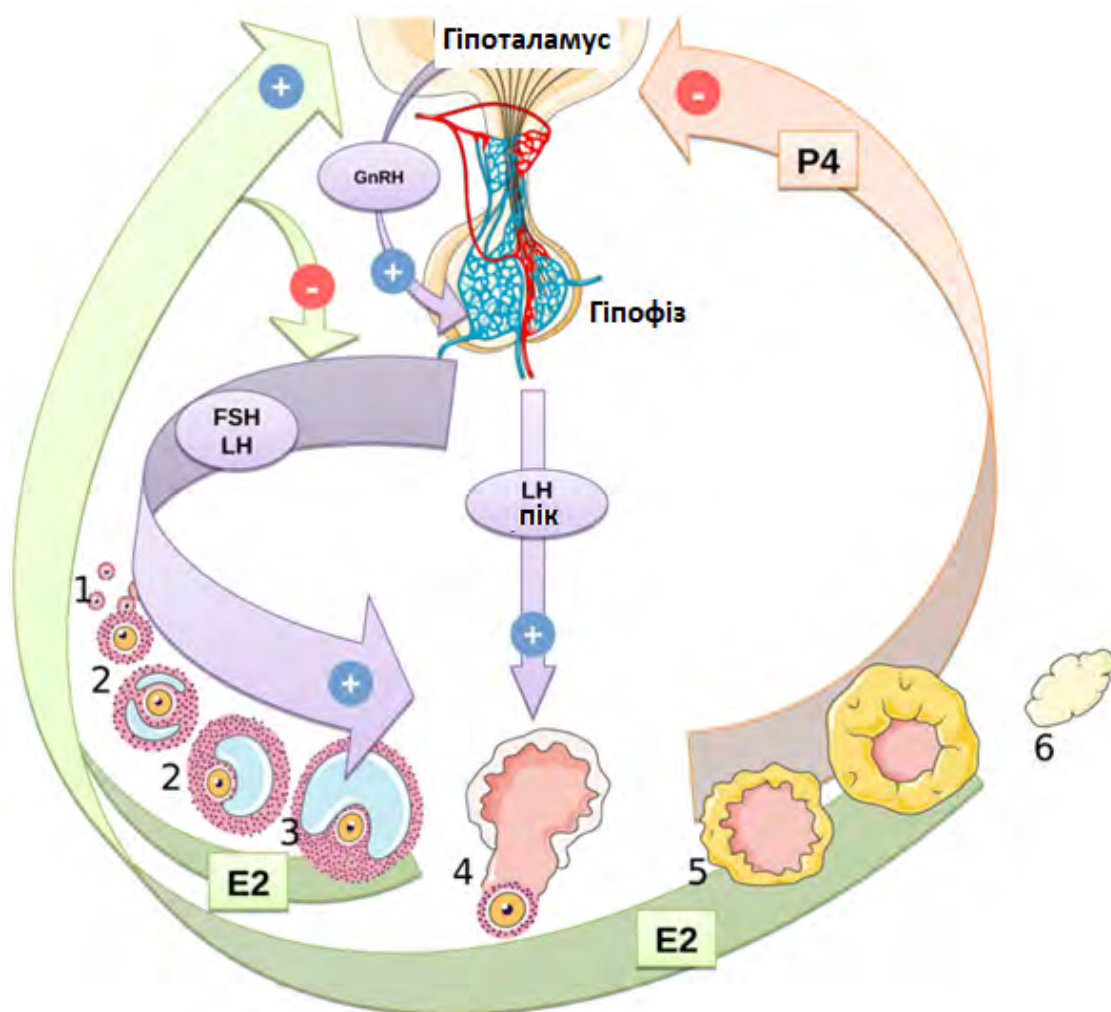


Рис. 1. Схема регуляторних шляхів менструального циклу. Під час фолікулярної фази (1: статеві клітини; 2: ростучий фолікул; 3: зрілий фолікул; 4: овуляція; 5: формування жовтого тіла; 6: деградація жовтого тіла), зворотний зв'язок під дією естрадіолу (E2) забезпечує зменшення секреції фолікулостимулюючого гормону (FSH), що веде до селекції одного фолікула для овуляції. Секреція гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH) посилюється естрадіолом і пригнічується прогестероном (P4), індукуючи пік лютеїнізуючого гормону (LH) і відповідно овуляцію. Естрадіол переважно продукується фолікулами і жовтим тілом, а прогестерон – жовтим тілом [4]

Естрадіол і прогестерон можуть антагоністично модулювати дофамінергічну передачу як агоніст і антагоніст дофаміну, відповідно. Встановлено послідовне зниження рівня навчання уникненню у фолікулярній фазі порівняно з лютеїновою фазою. Підвищений рівень прогестерону в лютеїновій фазі підтримує здатність вчитися на негативних результатах своїх дій, тоді як підвищення рівня естрадіолу у фолікулярній фазі заважало цій здатності [10].

Оваріальні гормони впливають на сон [11], зокрема доведено, що передменструальний сон гірший, ніж у середині циклу [12].

Гормони прогестерон та естрадіол модулюють нейронну пластичність гіпокампу, мигдалини та префронтальної кори, тому коливання гормонального рівня протягом менструального циклу впливають на активність у цих областях, а також на продуктивність поведінкової пам'яті щодо емоційно збуджуючих подій [13].

Фаза менструального циклу, мабуть, є специфічним для жінок фактором, що впливає на деякі форми поведінки, що викликає залежність, так мотивація вживання алкоголю та нікотину також може відрізнятися залежно від фази менструального циклу [14]. Більше споживання етанолу спостерігається в передменструальному періоді порівняно з серединою циклу [15].

Хоча є дані, що виконавчий ефект після тренування не залежить від гормональних змін у менструальному циклі [16], двофазні реакції естрогену та прогестерону протягом менструального циклу суттєво впливають на фізіологічні реакції, які сприяють підвищенню фізичної активності та адаптації у жінок [17]. Анкетування спортсменок – гравців регбі показало переважання таких фізіологічних і психологічних симптомів, пов'язаних з менструальним циклом: дисменорея, зниження рівня енергії, занепокоєння, відволікання, коливання емоцій і зниження мотивації; вплив менструації на різні аспекти повсякденного життя та продуктивності [18]. Через значну варіацію ендогенних стероїдів у сечі менструальний цикл є одним із найбільших значимих факторів, що заважають визначенню стероїдного профілю спортсменки і відповідно діагностиці допінгу у жінок [19].

За результатами експериментальних досліджень встановлено, що подовження фаз домінування естрогену погіршувало когнітивні функції, доведено роль естрадіолу в стимуляції збудливості нейронної мережі та сприйнятливості до судом, підвищення рівня бета-амілоїду. Навпаки, стадії з домінуванням прогестерону та гонадекто-

мія послаблювали ці когнітивні дефіцити [20].

У жінок у пременопаузі високий рівень естрадіолу послаблює зміни активації мозку та негативну реакцію на психосоціальний стрес. Жінки з високим рівнем естрадіолу демонстрували значно меншу дезактивацію в лімбічних областях під час психосоціального стресу порівняно з жінками з низьким рівнем естрадіолу [21].

Відмічено естрадіол-залежну депресивну реакцію у здорових жінок, які проходять короточасну маніпуляцію статевими гормонами за допомогою GnRHa, що пов'язано зі змінами транспортера серотоніну (ключового регулятора синаптичного серотоніну), роз'єднанням гіпокампу та надмірною активністю мозку [22].

Встановлено високий рівень збудження та симптоми, що відображають підвищену міжособистісну реактивність, такі як дратівливість, гнів, реактивна агресія та чутливість до відторгнення, в лютеїновій фазі, досягаючи піку в перименструальній фазі, з найнижчим рівнем у фазі овуляції [23; 24].

Заклопотаність вагою значно змінювалася протягом менструального циклу, з найвищими рівнями в передменструальній та менструальній фазах. В якій мірі це пояснюється змінами в емоційному харчуванні [25].

Клінічні прояви порушень овуляторно-менструального циклу

Дисменорея – найбільш поширене гінекологічне порушення серед підлітків і молодих жінок. Це циклічне повторення больового синдрому, зумовлене комплексом нейровегетативних та обмінних порушень, які супроводжують відторгнення ендометрія [26].

Серед причин олігоменореї: недостатній синтез гормонів, що регулюють оваріально-менструальний цикл; вроджені вади розвитку статевої системи (інфантилізм матки, полікістоз чи недорозвинення яєчників тощо); перенесені гінекологічні або інфекційні захворювання (полікістоз яєчників, ендометрит, ендометріоз, аднексит тощо); новоутворення статевих органів та гіпоталамо-гіпофізарної області; перенесені гінекологічні операції; ендокринні захворювання; безконтрольний прийом гормональних препаратів; розлади харчової поведінки і різкі зміни маси тіла; гіповітаміноз.

Варто відмітити, що жіноча репродуктивна система і ендоканабіноїдна система тісно пов'язані між собою. Гормональні коливання протягом менструального циклу призводять до змін у експресії канабіноїдних рецепторів, ендоканабіноїдів та

пов'язаних з ними синтетичних та метаболічних ферментів у мозку, яєчниках, яйцєводах, матці та в кровообігу. Канабіноїди можуть здійснювати інгібуючий ефект на вивільнення гіпоталамусом GnRH і зміну регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної вісі, що може призвести до порушення репродуктивної системи [27].

Клініко-фармакологічні аспекти лікування порушень оваріально-менструального циклу

Чоловіки і жінки можуть критично відрізнятися реакцією на медикаментозне лікування [28].

Лікарські засоби для підвищення фертильності найбільш ефективні для жінок, які страждають одним з наступних станів: проблеми з овуляцією; синдром полікістозних яєчників (СПКЯ); порушення харчової поведінки та проблеми з масою тіла (недостатня або надмірна) через дотримання суворих спортивних режимів.

При лікуванні дисменореї рекомендують переривати каскад запалення (надмірне утворення ейкозаноїдів простагландинів і лейкотрієнів): призначають нестероїдні протизапальні лікарські засоби. Терапія другої лінії – комбіновані оральні контрацептиви, які пригнічують овуляцію, в результаті знижується рівень прогестерону, зменшується концентрація ейкозаноїдів в базальному шарі ендотелію, що веде до зниження скоротли-

вої активності матки та внутрішньоматкового тиску. У підлітків для лікування дисменореї використовують лише засоби першої лінії. Приблизно у 90 % жінок, котрі застосовують комбіновані оральні контрацептиви, спостерігаються регулярні менструальні цикли, а кількість втраченої крові зменшується в середньому на 50 %. Для лікування порушень менструального циклу дані засоби призначають з 5-го по 25-й день циклу протягом 4–6 міс [26].

Щодо застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів, щоденне використання малих доз ацетилсаліцилової кислоти не призвело до будь-яких змін у менструальному циклі, фолікулярній фазі, тривалості лютеїнової фази або рівнях гормонів протягом менструального циклу порівняно з плацебо [29].

Відомо про дію інсуліносенсibiliзуючих препаратів метформіну та тіазолідиніону розиглітазону на фолікулярні клітини [6].

Метформін давно використовується для лікування СПКЯ. Механізм його дії може бути обумовлений наявністю перехресних зв'язків між сигнальними шляхами інсуліну та ЛГ (рис. 2). Позитивний вплив метформіну на репродуктивні параметри, такі як зниження гіперандрогенії та індукування овуляції зокрема пояснюється його

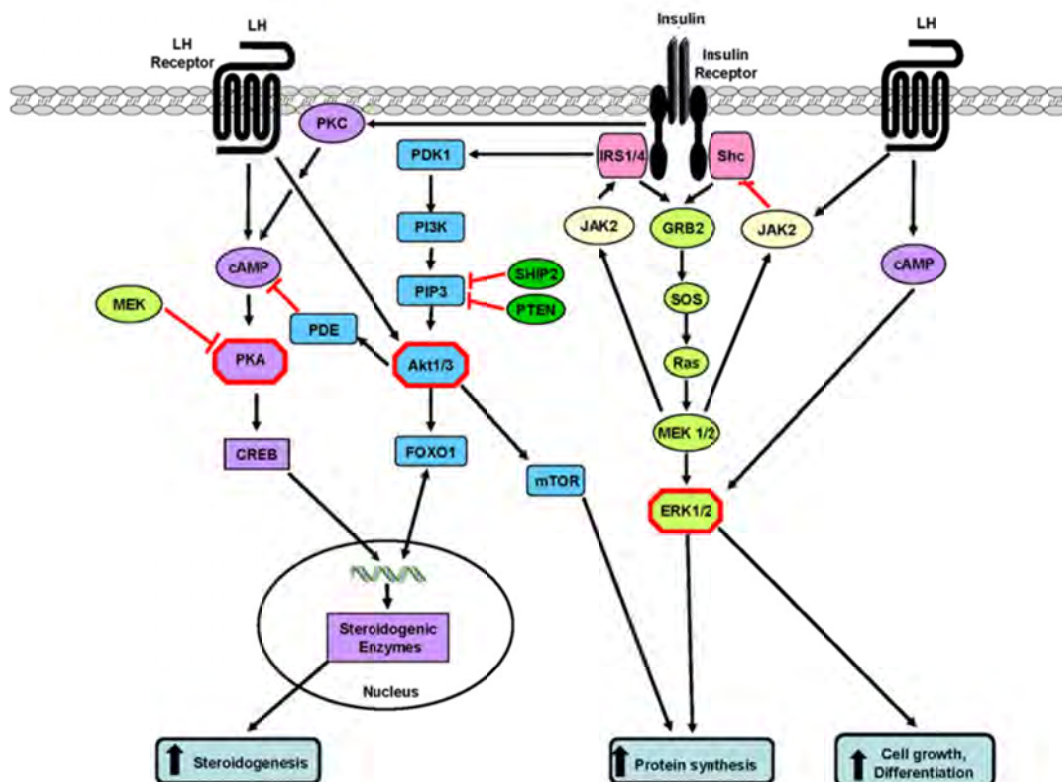


Рис. 2. Деякі можливі місця перехресних зв'язків (критичні вузли) між сигнальними шляхами інсуліну та лютеїнізуючого гормону в тека-клітинах [5]

інсуліносенсibiliзуючою дією. Однак останнього часу з'являється все більше даних щодо прямого впливу метформіну на стероїдогенез яєчників. У гранульозних клітинах людини метформін взаємодіє з інсуліновим рецептором (IR), активує IRS-1 і IRS-2, що призводить до посиленої інсуліностимульованої транслокації GLUT4 до плазматичної мембрани через активацію Akt PI3K. Метформін безпосередньо збільшує експресію мРНК IR та IGF-IR, і зменшує експресію ароматази через шлях MAPK ERK1/2. Під час дозрівання яйцеклітини вона отримує більшу частину енергії від кумулюсних клітин, які метаболізують глюкозу з утворенням пірувату і лактату, а метформін стимулює вироблення лактату гранульозними клітинами. Ліпіди є іншим джерелом енергії для дозрівання яйцеклітин, метформін посилює β -окислення жирних кислот [6].

Метформін ефективний у жінок, резистентних до кломіфену (блокує дію естрогену, що за механізмом зворотного зв'язку збільшує рівні ЛГ і ФСГ) і може поєднуватися з кломіфеном. Знижуючи рівень інсуліну, метформін знижує рівень тестостерону, що дозволяє забезпечити нормальну овуляцію.

Порушення рецепторів, що активуються проліфератором пероксисом PPAR γ в яєчниках призводить до жіночої субфертильності. Тіазолідиндіони є класом пероральних інсуліносенсibiliзуючих агентів, які діють як ліганди PPAR γ , активуючи PPAR γ , вони регулюють синтез стероїдних гормонів у гранульозних клітинах [6].

Передача сигналів інсуліну через Akt1 може стимулювати фосфодіестеразу (PDE) для інгібування деградації циклічного аденозин-монофосфата (сAMP) і, таким чином, посилити вироблення андрогену, стимульованого лютеїнізуючим гормоном (ЛГ); аналогічно інсулін, що діє через Akt1 і FOXO1, може посилити стимульований ЛГ стероїдогенез. Діючи через mTOR та/або ERK, ЛГ може посилити проліферацію клітин і синтез білка, а також інгібувати апоптоз. ЛГ, що діє безпосередньо або через цАМФ, може посилити інсулінову стимуляцію ERK, в той же час, ЛГ може стимулювати JAK2, який інгібує Shc активацію ERK. Баланс цих протилежних дій може модулювати стимульовану інсуліном проліферацію клітин і синтез білка. Стимулюючі зв'язки показані чорним, а інгібіторні – червоним.

Ситагліптин покращує овуляцію при СПКЯ. Комбінація ситагліптину та метформіну виявилась більш ефективною, ніж монотерапія даного синдрому [30].

Міо-інозитол та D-хіро-інозитол відіграють важливу роль у процесах передачі інсуліну та гормонального синтезу в яєчниках, а також у дозріванні ооцитів, заплідненні, імплантації та розвитку після імплантації. За результатами багатьох досліджень, підтверджуються позитивний вплив інозитолів на метаболічні, гормональні та репродуктивні порушення при СПКЯ – як окремо, так і в поєднанні з іншими препаратами для підсилення їхнього терапевтичного ефекту й біодоступності. Їх характеризує також сприятливий профіль безпеки, порівняно з іншими методами індукції овуляції. Концентрація естрадіолу зростала лише у групі міо-інозитулу протягом першого тижня лікування, що сприяло дозріванню фолікулів. Після лікування піковий рівень прогестерону був вищим у пацієнтів, які отримували міо-інозитол [31].

Як фармакологічні агенти для підтримки та стимулювання оваріально-менструального циклу використовуються репродуктивні гормони [32]. Гонадотропіни (ФСГ, ЛГ, хоріонічний гонадотропін людини) стимулюють яєчники, сприяючи виробництву і дозріванню яйцеклітин, прогестерон готує внутрішній шар матки до закріплення зародка і допомагає виносити плід. Переважно вони використовуються у жінок з СПКЯ, у яких неефективні інші лікарські засоби. Фармакотерапія – важлива складова також допоміжних репродуктивних технологій. При цьому стимуляція яєчників відіграє вирішальну роль. Доступність гонадотропінів та аналогів GnRH дозволила розробити декілька схем стимуляції. Найчастіше використовують хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) та рекомбінантний ФСГ в комбінації з агоністами або антагоністами GnRH. Стимуляція циклів рекомбінантним ФСГ, мабуть, має більш високий ризик передчасного підвищення прогестерону у пізній фолікулярній фазі. Антагоніст і агоніст GnRH мають подібний рівень живонародженості. Однак антагоністи GnRH суттєво знижують ризик розвитку СПКЯ. Більше того, із введенням антагоністів GnRH стало можливим запуск овуляції болюсом агоніста GnRH як альтернативи ХГЛ [33]. Для стимулювання зростання фолікулів частіше призначають кломіфен, рекомбінантний ФСГ. ЛГ має синергічний вплив з ФСГ щодо стимулювання нормального росту фолікулів і овуляції (рис. 3) [34].

Прогестерон лютеїнової фази може усунути р53-дефектні клітини фалопієвих труб через вплив на прогестеронові рецептори, індукуючи некроптоз в епітелії через шлях TNF-альфа/RIPK1/RIPK3/

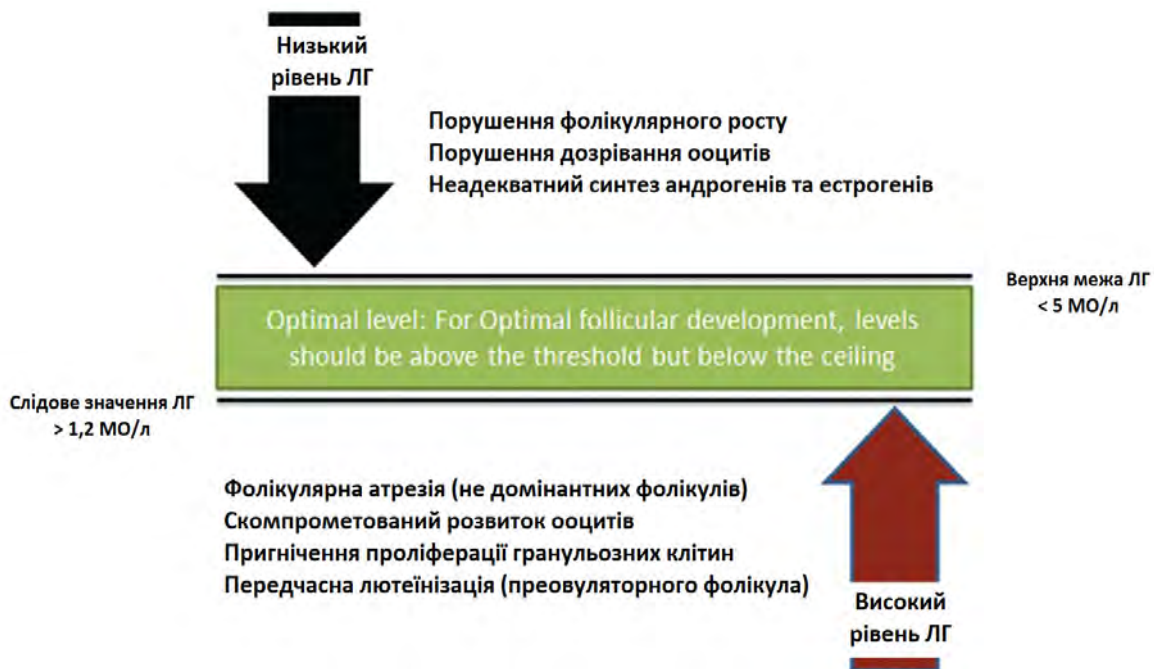


Рис. 3. Терапевтичне вікно лютеїнізуючого гормону [34]

MLKL Ці результати розкривають механізм добре відомої здатності прогестерону запобігати раку яєчників [35].

Бромокриптин використовується для корекції гормонального дисбалансу, при якому яєчники не здатні щомісяця випускати зрілі яйцеклітини. Особливо ефективний для жінок, з високим рівнем пролактину, що асоціюється із зниженням рівня естрогену (табл. 1).

Доведено, що антральні фолікули в лютеїновій фазі забезпечують стимуляцію яєчників. Подвійна стимуляція яєчників в одному менструальному циклі дає більше можливостей для отримання яйцеклітин у пацієнтів з низькою реакцією. Вдається отримати більше ооцитів за короткий період часу [36].

Більшість досліджень зосереджені на розвитку ранніх антральних фолікулів до преовуляторної стадії та використанні екзогенного ФСГ для лікування безпліддя. Доведено, що преантральні фолікули зазнають регуляції з боку ФСГ та локальних внутрішньоєєчникових факторів. Натрійуретичний фактор С-типу, отриманий з гранульозних клітин, не лише пригнічує остаточне дозрівання ооцитів для розпаду зародкових пухирців перед овуляцією, але також сприяє зростанню преантрального та антрального фолікулів. Крім того, кілька факторів, що походять з ооцитів і гранульозних клітин, стимулюють ріст преантрального фолікула, діючи через рецепторні тирозинкінази, рецепторні серинкінази та інші сигнальні

шляхи. З'ясування внутрішньоєєчникових механізмів, що лежать в основі раннього фолікулогенезу, може дозволити розробити нові терапевтичні стратегії для пацієнтів із діагностованою первинною недостатністю яєчників, СПКЯ і поганою відповіддю яєчників на стимуляцію ФСГ, а також для безплідних жінок старшого репродуктивного віку [37].

Особливо великого значення останнього часу набуває вивчення фармакогенетичних аспектів підтримки овуляторно-менструального циклу. Так, встановлено, що поліморфізм рецепторів андрогенів пов'язаний з ризиком низької оваріальної відповіді і раннім старінням яєчників [38].

Відомо, що у жінок при стимуляції яєчників сильно варіює реакція яєчників на ФСГ. Серед побічних ефектів фармакологічної стимуляції овуляції – багатоплідна вагітність, синдром гіперстимуляції яєчників (при використанні кломіфену); позаматкова вагітність. Перспективним є попереднє виявлення пацієнтів, у яких буде надто слабка або надто сильна відповідь на стандартне лікування, тому велике значення має запровадження фармакогенетичних підходів до стимулювання яєчників і насамперед для корегування доз перед лікуванням. Проводиться пошук генних асоціацій, що визначають індивідуальну мінливість відповіді на стимулювання яєчників [39]. Зокрема описано клінічні прояви поліморфізму гену рецептора до ФСГ (табл. 2).

Таблиця 1

**Клініко-фармакологічні особливості лікарських засобів, які використовуються
для підтримки оваріально-менструального циклу**

Лікарський засіб	Фармакологічна група	Механізм дії	Шлях введення	Метаболізм	Виведення
Кломіфен	Стимулятори овуляції	Антагоніст рецепторів естрогенів у гіпоталамусі та яєчниках. У малих дозах посилює секрецію пролактину, ФСГ, ЛГ і стимулює овуляцію. У великих дозах гальмує секрецію гонадотропінів.	Оральнo	В печінці	З жовчю, фекаліями, enteroгепатична рециркуляція, T _{1/2} – 5–7 діб
Метформін	Пероральні гіпоглікемічні засоби	Знижує рівень тестостерону, що дозволяє забезпечити нормальну овуляцію	Оральнo	Не метаболізується	З сечею в незміненому вигляді, T _{1/2} – 6,5 год.
Розиглітазон	Пероральні гіпоглікемічні засоби	Регулює синтез стероїдних гормонів у гранульозних клітинах	Оральнo	В печінці CYP2B8 та CYP 2C9	З сечею 63 %. З калом 23 %, T _{1/2} – 3–4 год.
Хоріонічний гонадотропін людський	Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції	Активність відповідає дії ЛГ стимулює виробництво естрадіолу і прогестерону	Внутрішньом'язово або підшкірно	Не відомо	З сечею 80–90%, T _{1/2} на I етапі 8–12 год, на II етапі – 23–37 год.
Бромокриптин	Інгібітори пролактину	Агоніст дофамінових рецепторів, відновлює нормальну секрецію ЛГ	Оральнo	CYP3A4	94% з калом, 6% - із сечею. T _{1/2} – 15 год
Фолітропін-бета	Гонадотропіни та інші стимулятори овуляції	Рекомбінантний ФСГ	Внутрішньом'язово або підшкірно	Не відомо	Печінкою та нирками, T _{1/2} – 40 год
Дидрогестерон	Гормони статевих залоз і препарати, які застосовують при патології статевої системи	Заміщує деякі функції прогестерону	Оральнo	CYP3A4	63% із сечею

Таблиця 2

Клінічні прояви та патогенетичні ефекти найбільш поширених варіантів субоднини FSH-R і FSH-B [40]

Генетичний поліморфізм	Варіант	Патогенетичний ефект	Клінічний прояв
<i>FSH-R RS1394205</i>	A	Знижена транскрипційна активність. Знижений рівень білка	Вищі дози гонадотропіну під час контрольованої стимуляції яєчників. Зменшена кількість отриманих ооцитів
<i>FSH-R RS6165</i>	G	Порушення чутливості до ліганду	Зменшена кількість отриманих ооцитів. Вищі дози гонадотропіну під час контрольованої стимуляції яєчників. Менша кількість ембріонів
<i>FSH-B RS6169</i>	C	Не відомо	Розвиток СПКЯ Під час контрольованої стимуляції яєчників ефекту не виявлено
<i>FSH-B RS10835638</i>	T	Знижена транскрипційна активність	Зниження базального рівня ФСГ Подовження менструального циклу Затримка менопаузи

ВИСНОВКИ

Отже, в наш час застосування фармакологічних засобів є важливим напрямом підтримки і стимулювання оваріально-менструального циклу для покращення жіночої репродуктивної функції.

Розуміння основних ланок регуляції оваріально-менструального циклу, механізмів позитивного і негативного зворотного зв'язку між рівнем естрадіолу і прогестерону та активністю гонадотропних гормонів передньої долі гіпофізу, інсуліновими регуляторними шляхами дозволяє рекомендувати із урахуванням основної причини патології для підтримки та стимуляції овуляції засоби гіпоглікемічної дії (метформін, ситагліптин, розиглітазон), гонадотропіни, комбіновані оральні контрацептиви, агоніст дофамінових рецепторів бромокриптин. Крім того овуляторна стимуляція є важливою складовою допоміжних репродуктивних технологій. Серед перспективних напрямів – застосування персоналізованих підходів на основі фармакогенетики, зокрема із урахуванням генетичних поліморфізмів рецепторів ФСГ.

REFERENS

- Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, Glasier A, Sonnenberg P, Field N, Mercer CH, Johnson AM, Wellings K. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod.* 2016; 31(9): 2108-2118. DOI: 10.1093/humrep/dew123.
View at:
Publisher Site: <https://academic.oup.com/humrep/article/31/9/2108/2913864?login=false>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365525/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4991655/>
- Thiyagarajan D, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. *StatPearls* [Internet]. 2021.
View at:
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020>
- Giudice LC. Review Open Access Application of functional genomics to primate endometrium: insights into biological processes. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2006; 4(Suppl 1):S4. DOI: 10.1186/1477-7827-4-S1-S4.
View at:
Publisher Site: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-4-S1-S4>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118168/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1775064/>
- Bois FY, Golbamaki-Bakhtyari N, Kovarich S, Tebbi C, Gabb HA, Lemazurier E. High-Throughput Analysis of Ovarian Cycle Disruption by Mixtures of Aromatase Inhibitors. *Environmental Health Perspectives.* 2017;125(7): 077012. DOI: 10.1289/EHP742.
View at:
Publisher Site: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP742>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28886606/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744692/>
- Jacobson MH., Howardsa PP, Darrova LA, Meadowsd JW, Kesnerd JS, Spencere JB, Terrell ML, Marcus M. Thyroid hormones and menstrual cycle function in a longitudinal cohort of premenopausal women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018 May; 32(3): 225-234. DOI: 10.1111/ppe.12462.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ppe.12462>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29517803/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5980701/>
- Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *Biochem. J.* 2016; 473(11): 1483-1501. DOI: 10.1042/BCJ20160124
View at:
Publisher Site: <https://portlandpress.com/biochemj/article-abstract/473/11/1483/49189/Insulin-signalling-and-glucose-transport-in-the?redirectedFrom=fulltext>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27234585/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4888492/>
- Joshi S, Jaideep K. Neurosteroid regulation of GABA_A receptors: a role in catamenial epilepsy. *Brain Res.* 2019; 1703: 31-40. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.031.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000689931830101X?via%3Dihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481795/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107446/>
- Dubol M, Epperson CN, Sacher J, Pletzer B, Derntl B, Lanzenberger R, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60: 100878. DOI: 10.1016/j.yfrne.2020.100878.

- View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302220300698?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098847/>
9. Kiesner J. Evolution, the Menstrual Cycle, and Theoretical Overreach. *Perspect Psychol Sci.* 2020; 15(4): 1113-1130. DOI:10.1177/1745691620906440.
 View at:
 Publisher Site: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745691620906440>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539582/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334061/>
 10. Diekhof EK, Korf S, Ott F, Schädlich C, Holtfrerich SKC. Avoidance Learning Across the Menstrual Cycle: A Conceptual Replication. *Front. Endocrinol.* (Lausanne). 2020; 11:231. DOI: 10.3389/fendo.2020.00231.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.00231/full>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32390943/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7193994/>
 11. Brown AMC, Gervais NJ. Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan. *Endocrinology.* 2020; 161(9): bqaa128. DOI: 10.1210/endo/bqaa128: 10.1210/endo/bqaa128.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/endo/article/161/9/bqaa128/5879359>
 12. Romans SE, Kreindler D, Einstein G, Laredo S, Petrovic MJ, Stanley J. Sleep quality and the menstrual cycle. *Sleep Med.* 2015; 16(4):489-95. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.12.001.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945714004900?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747332/>
 13. Bayer J, Schultz H, Gamer M, Sommer T. Menstrual-cycle dependent fluctuations in ovarian hormones affect emotional memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2014;110:55-63. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.01.017.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074742714000252?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492058/>
 14. Joyce K, Good KP, Tibbo P, Brown J, Stewart SH. Addictive behaviors across the menstrual cycle: a systematic review. *Arch Womens Ment Health.* 2021;24(4):529-542. DOI: 10.1007/s00737-020-01094-0.
 View at:
 Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-020-01094-0>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33404701/>
 15. Thomas SG, Czoty PW. Effect of menstrual cycle on ethanol drinking in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend.* 2019; 194: 205-209. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.11.001.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871618307026?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453105/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312462/>
 16. Dirk KL, Belfry GR, Heath M. Exercise and Executive Function during Follicular and Luteal Menstrual Cycle Phases. *Med Sci Sports Exerc.* 2020;52(4):919-927. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002192.
 View at:
 Publisher Site: https://journals.lww.com/acsm-msse/Fulltext/2020/04000/Exercise_and_Executive_Function_during_Follicular.18.aspx
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31652244/>
 17. Sims ST, Heather AK. Myths and Methodologies: Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases. *Experimental Physiology.* 2018;103(10):1309-1317. DOI: 10.1113/EP086797.
 View at:
 Publisher Site: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/EP086797>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30051938/>
 18. Findlay RJ, Macrae EHR, Whyte Y, Easton C, Forrest LJ (née Whyte). How the menstrual cycle and menstruation affect sporting performance: experiences and perceptions of elite female rugby players. *Br J Sports Med.* 2020;54(18):1108-1113. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101486.
 View at:
 Publisher Site: <https://bjsm.bmj.com/content/54/18/1108>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349965/>
 19. Schulze J, Suominen T, Bergström H, Ericsson M, Bergman LB, Ekström L. Urinary steroid profile

- in relation to the menstrual cycle. *Drug Test Anal.* 2021;13:550-557. DOI: 10.1002/dta.2960.
View at:
Publisher Site: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dta.2960?af=R>
20. Broestl L, Worden K, Moreno AJ, Davis EJ, Wang D, Garay B, Singh T, Verret L, Palop JJ, Dubal DB. Ovarian Cycle Stages Modulate Alzheimer Related Cognitive and Brain Network Alterations in Female Mice. *Disorders of the Nervous System.* 2018; 5(6):ENEURO.0132-17.2018. DOI: 10.1523/ENEURO.0132-17.2018.
View at:
Publisher Site: <https://www.eneuro.org/content/5/6/ENEURO.0132-17.2018>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627643/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325547/>
21. Albert K, Pruessner J, Newhouse P. Estradiol Levels Modulate Brain Activity and Negative Responses to Psychosocial Stress across the Menstrual Cycle. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 59: 14-24. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.04.022.
View at:
Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306453015001730?via=ihDihub>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123902/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492530/>
22. Frokjaer VG. Pharmacological sex hormone manipulation as a risk model for depression. *J Neurosci Res.* 2020;98(7):1283-1292. DOI: 10.1002/jnr.24632.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jnr.24632>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32399989/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383584/>
23. Peters JR, Eisenlohr-Moul TA. Ovarian Hormones as a Source of Fluctuating Biological Vulnerability in Borderline Personality Disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2019; 21(11): 109. DOI:10.1007/s11920-019-1096-y.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-019-1096-y>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31624929/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7047501/>
24. Peters JR, Owens SA, Schmalenberger KM, Eisenlohr-Moul TA. Differential Effects of the Menstrual Cycle on Reactive and Proactive Aggression in Borderline Personality Disorder. *Aggress Behav.* 2020; 46(2): 151-161. DOI:10.1002/ab.21877.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ab.21877>
25. Hildebrandt BA, Racine SE, Keel PK, Burt A, Neale M, Boker S, Sisk CL, Klump KL. The Effects of Ovarian Hormones and Emotional Eating on Changes in Weight Preoccupation Across the Menstrual Cycle. *Int J Eat Disord.* 2015; 48(5): 477-486. DOI:10.1002/eat.22326.
View at:
Publisher Site: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eat.22326>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965609/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4277499/>
26. Vovk IB. [Features of the use of combined oral contraceptives with contraceptive and treatment-prophylactic purposes]. *Medical aspects of a healthy woman.* 2018; 5(118):24-31. [in Ukrainian]
View at:
Publisher Site: <https://mazg.com.ua/ua/archive/2018/5%28118%29/pages-24-31/osoblivosti-zastosuvannya-kombinovanih-oralnih-kontraktiviv-z-kontraktivnoyu-ta-likuvalno-profilaktichnoyu-metoyu->
27. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med.* 2016; 89(2): 175-191.
View at:
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354844>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918871/>
28. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet.* 2009; 48(3): 143-157. DOI:10.2165/00003088-200948030-00001.
View at:
Publisher Site: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200948030-00001>
PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19385708/>
PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644551/>
29. Evans MB, Nobles CJ, Kim K, Hill MJ, DeCherney AH, Silver RM, Mumford SL, Sjaarda LA, Perkins NJ, Schisterman EF. Low-dose aspirin in reproductive health: effects on menstrual cycle characteristics. *Fertil Steril.* 2020; 114(6): 1263-1270. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.022.

- View at:
 Publisher Site: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30594-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30594-X/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896390/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7722096/>
30. Daneshjou D, Mehranjani MS, Modarres SZ, Shariatzadeh MA. Sitagliptin/Metformin: A New Medical Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(12):890-892. DOI: 10.1016/j.tem.2020.09.002.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(20\)30175-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276020301752%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(20)30175-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1043276020301752%3Fshowall%3Dtrue)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33059962/>
31. Zaychenko GV. [The role of inositol in the management of polycystic ovary syndrome depending on a woman's reproductive plans]. 2021. [Internet]. [in Ukrainian]
 View at:
 Publisher Site: <https://health-ua.com/article/66398-rol-nozitolv-umenedzhment-sindromu-polksto-znih-yachnikov-zalezho-vd-reprodu>
32. Hampson E. A brief guide to the menstrual cycle and oral contraceptive use for researchers in behavioral endocrinology. *Horm Behav.* 2020;119:104655. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2019.104655.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0018506X19304623?via%3Dihub>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31843564/>
33. Fatemi HM, Blockeel C, Devroey P. Ovarian stimulation: today and tomorrow. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(3):392-7. DOI: 10.2174/138920112799362007.
 View at:
 Publisher Site: <http://www.eurekaselect.com/article/21463>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21657998/>
34. Raju GAR, Chavan R, Deenadayal M, Gunasheela D, Gutgutia R, Haripriya G, Govindarajan M, Patel NH, Patki AS. Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone synergy: A review of role in controlled ovarian hyper-stimulation. *J Hum Reprod Sci.* 2013;6(4):227-34. DOI: 10.4103/0974-1208.126285.
 View at:
 Publisher Site: <https://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2013;volume=6;issue=4;spage=227;epage=234;aulast=Rama>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24672160/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963304/>
35. Wu N-Y, Huang H-S, Chao TH, Chou HM, Fang C, Qin C-Z, Lin C-Y, Chu T-Y, Zhou HH. Progesterone Prevents High-Grade Serous Ovarian Cancer by Inducing Necroptosis of p53-Defective Fallopian Tube Epithelial Cells. *Cell Reports.* 2017; 18(11):2557-2565. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.049.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(17\)30247-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124717302474%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(17)30247-4?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2211124717302474%3Fshowall%3Dtrue)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28297660/>
 PubMed Central:
36. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):684-91. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.08.009.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(14\)00485-4/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(14)00485-4/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25444501/>
37. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BCJ. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.* 2015 Feb;36(1):1-24. DOI: 10.1210/er.2014-1020.
 View at:
 Publisher Site: <https://academic.oup.com/edrv/article/36/1/1/2354672?login=false>
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25202833/>
 PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4309737/>
38. Lledo B, Ll acer J, Ortiz JA, Martinez B, Morales R, Bernabeu R. A pharmacogenetic approach to improve low ovarian response: The role of CAG repeats length in the androgen receptor gene. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 227:41-45. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.001.
 View at:
 Publisher Site: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(18\)30277-X/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(18)30277-X/fulltext)
 PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886316/>

39. Lledo B, Ortiz JA, Llacer J, Bernabeu R. Pharmacogenetics of ovarian response. *Pharmacogenomics*. 2014;15(6):885-93. DOI: 10.2217/pgs.14.49. View at: Publisher Site: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.14.49> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24897293/> (Lausanne). 2019;10:398. DOI: 10.3389/fendo.2019.00398. View at: Publisher Site: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2019.00398/full> PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293516/> PubMed Central: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6606727/>
40. Conforti A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Bagnulo F, Peluso S, Carbone L, Rella FD, Placido GD, Ubaldi FM, Huhtaniemi I, Alviggi C. Pharmacogenetics of FSH Action in the Female. *Front Endocrinol*

Article history:
Received: 01.03.2022
Revision requested: 12.03.2022
Revision received: 22.03.2022
Accepted: 24.03.2022
Published: 30.03.2022

CLINICO-PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF OVARIAN-MENSTRUAL CYCLE SUPPORT. Review

Turchak D.V., Khaitovych M.V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

nik3061@gmail.com

Relevance. It is known that 12.5% of women suffer from infertility. Correction of menstrual disorders is an important way to maintain a woman's reproductive health.

Objective is to consider current data on the physiology, etiopathogenesis and pharmacotherapy of women with ovarian-menstrual disorders.

Methods. Analysis of the data presented in PubMed, by keywords "ovarian-menstrual cycle", "pharmacological support".

Results. Modern data on physiology, humoral regulation of the ovarian-menstrual cycle are presented. The role of positive and negative feedback between estradiol and progesterone levels and the activity of anterior pituitary gonadotropic hormones and insulin regulatory pathways is emphasized. The main changes of the central nervous system and behavioral features depending on the phase of the menstrual cycle are described. The directions of pharmacological support and stimulation of ovulation are described. The mechanisms of action and indications for the use of oral hypoglycemic and gonadotropic drugs, the benefits and place of each in the maintenance and stimulation of the ovarian-menstrual cycle are presented. Metformin is effective in clomiphene-resistant women and may be combined with clomiphene, particularly in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). Sitagliptin improves ovulation in PCOS, is more effective in combination with metformin. Gonadotropins stimulate the ovaries, promoting the production and maturation of eggs, progesterone prepares the inner layer of the uterus to fix the embryo and helps to bear fruit. They are mainly used in women with PCOS in whom other drugs are ineffective. Some results of pharmacogenetic researches, efficiency, in particular, use of follicle-stimulating hormone depending on genetic polymorphisms of its receptor are noted.

Conclusions. In modern conditions, the use of pharmacological agents is an important area of support and stimulation of the ovarian-menstrual cycle to improve female reproductive function.

Keywords. Ovarian-menstrual cycle, pharmacological support.

**До 75-річчя академіка НАН та НАМН України,
завідувача кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О.Богомольця**

ВІТАЛІЯ ІВАНОВИЧА ЦИМБАЛЮКА



2022 рік є ювілейним для Цимбалюка Віталія Івановича – відомого вченого, нейрохірурга, педагога, організатора охорони здоров'я, громадського діяча, доктора медичних наук, професора, академіка НАН та НАМН України, Президента Національної академії медичних наук України, завідувача кафедри нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата двох Державних премій України у галузі науки і техніки, члена Президії Національної академії наук України, керівника відділу відновної та функціональної нейрохірургії ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України».

Віталій Іванович Цимбалюк народився 26 січня 1947 року у с. Симонів Гошанського

району Рівненської області. Після закінчення у 1970 році з відзнакою Тернопільського медичного інституту Віталій Іванович працював за розподілом лікарем-невропатологом районної лікарні № 2 у селі Великі Межирічі Корецького району Рівненської області. І той перший досвід практичного лікаря визначив його подальший клінічний та науковий пошук. Із 1971 року доля В.І. Цимбалюка, як клініциста, науковця, організатора системи охорони здоров'я, фундатора нових напрямків нейронаук, засновника наукової школи, пов'язана із ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», у якому він пройшов шлях від клінічного ординатора до керівника відділу й заступника директора з наукової роботи. Усі ці якості повною мірою реалізувалися також і у педагогічній діяльності В.І. Цимбалюка на кафедрі нейрохірургії НМУ імені О.О. Богомольця, де він працював професором (1986–1993), а в подальшому (з 1993 року) – завідувачем.

У 1986 році кафедру нейрохірургії Київського медичного інституту за сумісництвом очолив директор Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії, Заслужений діяч науки і техніки України, Герой соціалістичної праці, лауреат Державної премії України, академік АМН СРСР, НАН України, Російської АМН та АМН України, професор Андрій Петрович Ромоданов (1920–1993). На посаду професора кафедри нейрохірургії А.П. Ромоданов запросив В.І. Цимбалюка. Із міркувань оптимізації, зусиллями академіка А.П. Ромоданова та ректора Київського медичного інституту академіка Є.Г. Гончарука кафедру нейрохірургії було переведено на базу Київського науково-дослідного інституту нейрохірургії, що дозволило поєднати якісну педагогічну, лікувальну та наукову роботу у межах одного підрозділу, і саме професор В.І. Цимбалюк допоміг реалізувати усі задуми і мрії Учителя. За ініціативи академіка А.П. Ромоданова був створений навчально-науково-виробничий комплекс «Нейрохірургія», куди увійшли Київський науково-дослідний інститут нейрохірургії, кафедра нейрохірургії Київського медичного інституту, кафедра нейрохірургії Інституту удосконалення лікарів, нейрохірургічне відділення лікарні швидкої медичної допомоги. З 1988 року основною базою наукових досліджень кафедри є новостворене на той час відділення відновної нейрохірургії, яке очолив професор В.І. Цимбалюк. У перші роки роботи на кафедрі В.І. Цимбалюк розробив власну демонстраційну *слайдотеку* і *фільмотеку* з ілюстраціями нейрохірургічної патології, оновив лекційні курси для студентів вищих медичних навчальних закладів і здобувачів післядипломної освіти, що суттєво покращило викладання дисципліни. В.І. Цимбалюк є співавтором 22 підручників та навчальних посібників, у тому числі російською та англійською мовами.

З 1993 року професор В.І. Цимбалюк очолює кафедру нейрохірургії, активно поєднуючи педагогічну діяльність із клінічною, а також із науковою та організаційною роботою. В.І. Цимбалюк є членом

Вченої ради Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та медичного факультету № 1. Протягом трьох десятиліть роботи завідувачем кафедри нейрохірургії НМУ Віталію Івановичу вдалося сформувати колектив однодумців, які є представниками його школи і втілюють у клінічну та педагогічну діяльність його наукові ідеї та долають сучасні виклики періоду реформування вітчизняної медичної освіти. За очолюваний В.І. Цимбалюком період на кафедрі нейрохірургії пройшли навчання понад 32 тис. студентів, 30 клінічних ординаторів, 30 аспірантів і 4 магістри. До переліку випускників кафедри, окрім вітчизняних, входять представники понад двадцяти різних країн ближнього та дальнього зарубіжжя.

Академік В.І. Цимбалюк має велике коло наукових інтересів. Він є фундатором нових напрямів в галузі нейронаук – відновної нейрохірургії та нейротрансплантології, теоретичне обґрунтування та впровадження у клінічну практику яких дозволили розширити горизонти сучасних поглядів на можливість відновлення нервової системи. Ще у 1988 році, за ініціативи В.І. Цимбалюка та за підтримки академіка А.П. Ромоданова, була створена клініка відновної нейрохірургії, як самостійний підрозділ Інституту нейрохірургії та основна клінічна база кафедри нейрохірургії, і яка не мала на той час аналогів у світі. Відновна нейрохірургія розглядається як комплекс хірургічних заходів, спрямованих на подолання наслідків ураження нервової системи у контексті відновлення її функцій. Головним завданням такого напрямку є вивчення фундаментальних механізмів функціональної регенерації нервової системи з метою розробки пато- та саногенетично обґрунтованих методів лікування. У сукупності із існуючими консервативними та хірургічними методами це може покращити якість життя хворих із неврологічною та нейрохірургічною патологією. Одним із основних напрямків діяльності клініки відновної нейрохірургії стало вивчення регенераторних можливостей периферичної нервової системи. Перші дисертаційні роботи, виконані під керівництвом Віталія Івановича, були присвячені проблемам відновного лікування травми периферичних нервів, методам контролю та стимулювання їх регенерації. Становлення клініки відновної нейрохірургії було початком творення наукової школи академіка В.І. Цимбалюка.

Отриманий клінічний досвід та результати наукових досліджень колективу клініки неодноразово висвітлювалися на всеукраїнських та міжнародних конференціях. У 1996 році «За розроблення і впровадження нових методів діагностики та хірургічного лікування ушкоджень периферичної нервової системи, організацію спеціалізованої хірургічної допомоги в Україні» член-кореспондент АМН України В.І. Цимбалюк разом із колективом авторів був удостоєний Державної премії України у галузі науки і техніки.

У подальшому під керівництвом професора В.І. Цимбалюка була виконана низка дисертаційних робіт, присвячених патології периферичної нервової системи, зокрема розробці методів відновного лікування при травмі плечового сплетення. Результати даного дослідження лягли в основу монографії «Хірургічне лікування ушкоджень плечового сплетення» (В.І. Цимбалюк, Г.В. Гайко, М.М. Сулій, С.С. Страфун, 2000), яка була відзначена у 2003 році премією АМН України. Дисертантами В.І. Цимбалюка вивчалися також питання множинних, компресійних, вогнепальних та ятрогенних ушкоджень периферичних нервів, пухлин периферичних нервів, вплив малих доз радіації на периферичні нерви, аналізувалися можливості електростимуляції у відновленні функцій периферичних нервів та ін.

До сфери наукових інтересів В.І. Цимбалюка також входять проблеми лікування хронічного болю після травми периферичного нерва. У клінічну практику відділення були впроваджені інтрадуральні резекції задніх корінців спинного мозку та DREZ-томії при лікуванні больових синдромів на тлі травми плечового сплетення, удосконалені методики кріодеструкції чутливої частини трійчастого нерва при невралгіях трійчастого нерва, які, як відомо, є методом вибору у пацієнтів похилого та старечого віку, а також у хворих із тяжкою супутньою патологією.

Під керівництвом та за безпосередньої участі академіка В.І. Цимбалюка був розроблений електростимулятор «НейСі-3М» – ефективний та безпечний вітчизняний серійний виріб медичного призначення, використаний на даний час у більш ніж 1500 пацієнтів. Застосування даного електростимулятора сприяло покращенню відновлення рухової активності, іннервації органів малого тазу, зменшенню спастичності і больового синдрому у хворих, передусім із наслідками хребетно-спинномозкової травми. Загалом, за період існування клініки відновної нейрохірургії під керівництвом та за безпосередньої участі В.І. Цимбалюка було виконано близько 17 тис. оперативних втручань на периферичній нервовій системі, а за результатами наукових досліджень та аналізу клінічних даних підготовлено 35 дисертаційних робіт.

Академік В.І. Цимбалюк є фундатором нейротрансплантології, як окремого напрямку науково-практичних досліджень. Перші дослідження, які стосувалися використання біоінженерних технологій, були проведені під керівництвом Віталія Івановича наприкінці 80-х років XX ст. і базувалися на існуючих на той час знаннях про вплив трансплантації стовбурових клітин, ембріональної нервової тканини (ТЕНТ) на ушкоджений гіпоксією мозок. Першу у світі внутрішньомозкову ТЕНТ при ДЦП було виконано В.І. Цимбалюком у 1989 році в Інституті нейрохірургії. Того ж року було здійснено 10 аналогічних втручань, а також проведено ТЕНТ при апалічному синдромі, епілепсії, ішемічному інсульті, паркінсонізмі та ін. Упродовж понад 30-річного періоду вивчення ефективності тканинної та клітинної трансплантації під керівництвом Віталія Івановича було виконано більш як 20 дисертаційних робіт, а результати досліджень дали можливість зробити висновок про позитивний вплив апробованих біоінженерних засобів на перебіг різних видів патології нервової системи, зокрема за рахунок присутності у трансплантаті нейрогенних прогеніторів і продукції ними численних нейротропних, метаболічних та ангіогенних факторів, які певним чином обмежують резидентний запальний процес, стимулюють пластичність нейронних мереж мозку і ангіогенез. За дослідження у сфері клітинної та тканинної трансплантації В.І. Цимбалюк разом із групою українських вчених під керівництвом академіка В.І. Грищенка був удостоєний Державної премії України у галузі науки і техніки (2002).

Глибокі теоретичні знання та клінічний досвід у використанні біоінженерних методик дали можливість В.І.Цимбалюку успішно виконувати обов'язки директора Координаційного центру трансплантації органів, тканин та клітин МОЗ України (2002–2004 рр). У останні роки під керівництвом академіка В.І.Цимбалюка здійснюється вивчення властивостей та ефективності трансплантації стовбурових клітин різного фенотипу та походження, що може бути актуальним в лікуванні різноманітної нейрохірургічної патології, зокрема, травми спинного мозку у клініці та в умовах експерименту. Дані літератури та власні експериментальні дослідження, присвячені відновленню функції спинного мозку, висвітлені у фундаментальній монографії «Спинной мозг. Элегия надежды» (В.І. Цимбалюк, В.В. Медведєв, 2010), яка була відзначена премією імені О.О. Богомольця Національної академії наук України (2013). Під керівництвом та за безпосередньої участі Віталія Івановича у клініці відновної нейрохірургії ДУ «ІНХ НАМНУ» було вперше в світі успішно виконано серію реконструктивних втручань у пацієнтів зі спінальною травмою, під час яких дефект спинного мозку заміщували синтетичним гідрогелевим матриксом.

Слід відзначити також внесок В.І. Цимбалюка у розвиток вітчизняної функціональної та стереотаксичної нейрохірургії. Ще на початку своєї практичної діяльності Віталій Іванович зацікавився патологією підкіркових структур головного мозку, зокрема, екстрапірамідними гіперкінезами, результати лікування яких були незадовільними на той час, тому за кілька років ним було розроблено та впроваджено у клінічну практику комплекс стеретаксичних деструкцій підкіркових структур, який дозволяв суттєво зменшити вираженість змішаних форм екстрапірамідних гіперкінезів, покращити стан рухової сфери хворих. Дослідження цієї актуальної проблеми лягли в основу дисертаційної роботи В.І. Цимбалюка «Лікування змішаних форм екстрапірамідних гіперкінезів стереотаксичними операціями» (1976). У подальшому увага В.І. Цимбалюка та колег зосередилась на вивченні спастичності та інших варіантах порушень м'язового тону, які нерідко виявляли при поєднаних ураженнях екстрапірамідної та пірамідної систем, наприклад, при дитячому церебральному паралічу. Віталій Іванович запропонував комплекс оперативних втручань, який поєднував як стереотаксичні операції, зокрема, таламо-дентатотомію, сагітальну кріоталамотомію та інші, так і радикотомії, невротомії, міотомії тощо. Слід також відзначити, що В.І. Цимбалюк оптимізував та впровадив у клінічну практику стереотаксичну дентатотомію – кріодеструкцію вентролатеральної частини зубчатого ядра мозочку, а також модифікував методику її проведення. В.І. Цимбалюк стояв у витоків застосування в Україні глибинної стимуляції мозку при лікуванні низки захворювань головного мозку. Багаторічні дослідження та клінічний досвід проведення стереотаксичних операцій на глибинних структурах головного мозку узагальнилися у докторській дисертації В.І. Цимбалюка «Нейрохірургічне лікування спастичності у хворих з екстрапірамідною патологією» (1985). Віталій Іванович був також одним із перших, хто почав застосовувати малі дози ботулінічного нейротоксину типу А у лікуванні класичних гіперкінезів і дистоній – блефароспазму, геміспазму обличчя, спастичної кривоший, оромандибулярних гіперкінезів, дитячого церебрального паралічу і спастичності.

На нинішньому етапі академік В.І. Цимбалюк активно досліджує можливості нейроінженерних втручань при патології нервової системи, лікування вогнепальних бойових поранень і їх наслідків, больові синдроми та ін. Наукова школа академіка В.І. Цимбалюка складає 15 докторів та 64 кандидатів наук

й докторів філософії, на етапі завершення 3 докторські дисертації та 4 дисертації на здобуття ступеню доктора філософії.

Окремою гранню непересічної особистості академіка В.І. Цимбалюка є його внесок у збереженні пам'яті про фундаторів вітчизняної медицини, зокрема, нейрохірургії. Передусім слід зазначити великі зусилля Віталія Івановича у збереженні пам'яті про Учителя для багатьох поколінь нейрохірургів академіка А.П. Ромоданова. Саме за ініціативи В.І. Цимбалюка отримано рішення щодо присвоєння Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова (1993) та здійснено перейменування вулиці Пугачова у Шевченківському районі Києва на вулицю Академіка Ромоданова (2018). Дослідженню історії української нейрохірургії присвячено більше десяти монографій В.І. Цимбалюка, які розкривають життєписи та внесок у розвиток вітчизняної нейрохірургії академіка А.П. Ромоданова, академіків О.І. Арутюнова і Ю.П. Зозулі, члена-кореспондента НАМН України М.Є. Поліщука, професорів Л.П. Чепкого і Б.С. Хомінського. За редакцією В.І. Цимбалюка видано два бібліографічні довідники «Нейрохірургія України» (1993, 2008) та монографії, присвячені історії Інституту нейрохірургії (2006, 2010). Окремо слід виділити надзвичайно цікаву працю академіка В.І. Цимбалюка «Історія української нейрохірургії в портретах», де представлено біографічні портрети дванадцяти найвизначніших постатей української науки в галузі нейронаук – В.О. Беца, П.С. Бабицького, Л.О. Корейши, П.С. Тарасенка, О.І. Арутюнова, А.П. Ромоданова, М.К. Бротмана, Т.М. Сергієнка, Б.С. Хомінського, О.Л. Духіна, Л.Є. Пелеха і О.О. Лапоногова. Віталій Іванович має великий досвід створення документальних фільмів: він є сценаристом, режисером та продюсером 5 документальних стрічок, присвячених історії Інституту і його першим директорам – О.І. Арутюнову та А.П. Ромоданову, а також історії кафедри нейрохірургії НМУ.

Упродовж багатьох років академік Цимбалюк В.І. успішно виконував і виконує обов'язки голови секції «Медицина» та члена Президії комітету з Державних премій України, члена Наукової Ради Кабінету Міністрів України, члена Атестаційної колегії Міністерства освіти і науки України, академіка АН Вищої освіти України. Віталій Іванович є почесним громадянином міста Києва, почесним академіком Полтавської стоматологічної академії, почесним професором Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. За безпосередньої участі В.І. Цимбалюка організовано перший З'їзд нейрохірургів України і створено Українську асоціацію нейрохірургів, почесним Президентом якої він є нині. Академік В.І. Цимбалюк є членом Європейської асоціації нейронаук, Української асоціації трансплантологів, головним редактором «Журналу Національної академії медичних наук України» і журналу «Клітинна та органна трансплантологія», членом редколегії низки фахових періодичних видань. Із 1993 по 2016 рр. академік В.І.Цимбалюк був заступником головного редактора «Українського нейрохірургічного журналу», провідного фахового періодичного видання в Україні в галузі нейронаук.

У науковому доробку академіка В.І. Цимбалюка понад 1260 наукових праць, у тому числі 87 книг (монографій, підручників і посібників), 140 авторських свідоцтв та патентів на корисну модель. Близько 120 наукових праць В.І. Цимбалюка опубліковано за кордоном, у тому числі у журналах *Brain* і *Acta Neurochirurgica*. Віталій Іванович неодноразово був доповідачем та лектором на Всеукраїнських та міжнародних конференціях у країнах ближнього та дальнього зарубіжжя, зокрема, у Польщі, Угорщині, Росії, Чехії, Білорусії, Молдові, Італії, Австралії, Кувейті, Ізраїлі, США, Великобританії, Японії, Туреччині, Марокко, Мексиці, Іспанії і Данії та ін.

Важливим є також внесок В.І. Цимбалюка у організацію системи підготовки і атестації наукових кадрів в Україні. Впродовж 1993–2013 рр. Віталій Іванович був заступником голови, а протягом 2013–2018 рр. – головою спеціалізованої Вченої ради із захистів докторських і кандидатських дисертацій при ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ», Головою експертної ради Вищої атестаційної комісії України з клінічної медицини (хірургічні хвороби) (1996–2000). Упродовж 20 років (1993–2013) В.І. Цимбалюк обіймав посаду заступника директора із наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії НАМНУ», Голови Наукової ради при Президії Національної академії медичних наук України з клінічної медицини (2013–2016), Віце-президента Української асоціації нейрохірургів (1993–2013) та Української протиепілептичної Ліги (1993–2013).

У 2013 році В.І. Цимбалюка було обрано Віце-президентом, а у 2016 році – Президентом НАМН України. У 2021 році В.І. Цимбалюка було переобрано Президентом НАМН України на другий термін. І нині під керівництвом Предидента НАМН України академіка В.І. Цимбалюка НАМН успішно

долає виклики сьогодення, пов'язані із пандемією Covid-19, військовими діями на Сході України, реформуванням системи надання спеціалізованої допомоги населенню та ін.

В.І. Цимбалюк очолює оперативний штаб із надання медичної допомоги пораненим на Сході України; за його участю сформовано мобільні бригади, забезпечено безперервні консультації у військових шпиталях і госпіталізацію частини бійців у клініки Інститутів, підпорядкованих НАМН. Після створення військово-цивільного штабу із надання допомоги пораненим при Міністерстві оборони України В.І. Цимбалюка залучено до його складу. Він консультує у військових шпиталях, бере участь у багатопрофільних консилиумах, координує надання медичної допомоги закладами НАМН і Міністерства оборони України. За період військових дій на Сході України установами НАМН проконсультовано понад 25 тис поранених, із яких більше 3 тис – із найскладнішими видами бойових травм, проведено велику кількість унікальних хірургічних втручань. За організацію і надання допомоги пораненим В.І. Цимбалюка нагороджено відзнаками Міністерства оборони України, Міністерства внутрішніх справ України і Служби безпеки України - «Волонтер України. БСП «Донбас» (2015), «За сприяння Збройним Силам України» (2016), «За мужність та милосердя» (2016), «За заслуги перед Збройними Силами України» (2018), «Знак Пошани» Державної служби України з надзвичайних ситуацій (2018) та іншими.

Досвід організації та надання медичної допомоги в умовах військових дій розкритий у 10 монографіях, посібниках, методичних рекомендаціях, виданих за редакцією В.І. Цимбалюка.

Слід згадати також, що дякуючи непересічним організаторським здібностям Віталія Івановича, стала можливою реалізація Всеукраїнської благодійної акції «Гамма-ніж – Україні», в результаті якої на базі ДУ «Інститут нейрохірургії» відкрито радіохірургічний центр, де на сьогоднішній день отримали допомогу понад 4 тис. пацієнтів, а В.І. Цимбалюк та О.Ю. Швець були відзначені премією «Гордість країни» (2010).

Наукові здобутки, активна громадянська позиція, організаторські здібності Віталія Івановича були відзначені чисельними державними нагородами, преміями, відзнаками: орденом Князя Ярослава Мудрого V ступеня, орденом «За заслуги» (I-III ст.), Почесною грамотою Президії Верховної Ради України, Державними преміями України в галузі науки і техніки (1997, 2002), премією Кабінету міністрів України, преміями імені О.О. Богомольця і М.М. Амосова НАН України, премією АМН України, премією імені А.П. Ромоданова НАМН України, відзнаками Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства внутрішніх справ України, Служби безпеки України, Київської міської державної адміністрації, низки громадських, релігійних і наукових організацій, у тому числі закордонних – премією А. Везалія (Американська асоціація нейрохірургів), орденом на честь М.І. Пирогова (Європейська академія природничих наук), медаллю на честь В.М. Бехтерева.

Якщо коротко охарактеризувати віхи життя академіка В.І. Цимбалюка, то це понад 50-річний шлях відданого служіння нейрохірургії, науці, шлях формування наукової школи та кафедри нейрохірургії Національного медичного університету! Віталій Іванович – людина високої культури, різнобічних інтересів, енциклопедичних знань. Йому притаманні доброта, чуйність, уважність до колег та пацієнтів, відкритість у спілкуванні, бажання прийти на допомогу!

Щиро вітаємо вельмишановного Віталія Івановича із Ювілеєм і бажаємо йому міцного здоров'я, наснаги, творчого довголіття на благо української науки та усіх гараздів!

Кафедра нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця

НОТАТКИ

