



ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД  
ЗАПОРІЗЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ  
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
МОЗ УКРАЇНИ

СУЧАСНІ

МЕДИЧНІ  
ТЕХНОЛОГІЇ

український науково-практичний журнал

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Influence of rosuvastatin on vascular endothelium functional state and systemic inflammation in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus**

**Level selection of non-traumatic lower extremity amputations in patients with critical ischemia**

**Психоособистісна характеристика жінок з різним ступенем клімактеричних порушень**

**Візуалізація анатомічного розміщення правих і лівих камер серця у віртуальній реальності**

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

**Місце аналгоседації у менеджменті гострої артеріальної гіпертензії при внутрішньомозковому крововиливі**



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

*95 РОКІВ ПЛІДНОЇ ПРАЦІ*



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

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



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

**Головний редактор:** Никоненко О. С. (Запоріжжя)

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Заступник головного редактора:** Шаповал С. Д.

Алипова О. Є. (Запоріжжя)	Лазоришинець В. В. (Київ)
Бараннік Н. Г. (Запоріжжя)	Левада О. А. (Запоріжжя)
Березницький Я. С. (Дніпро)	Лоскутов О. Є. (Дніпро)
Білянський Л. С. (Київ)	Луценко Наталія Степанівна (Запоріжжя)
Бойко В. В. (Харків)	Луценко Ніна Степанівна (Запоріжжя)
Бучакчийська Н. М. (Запоріжжя)	Малекас А. (Каунас, Литва)
Воронцова Л. Л. (Запоріжжя)	Масія Ж. (Барселона, Іспанія)
Гриценко С. М. (Запоріжжя)	Милиця М. М. (Запоріжжя)
Гук І. І. (Відень, Австрія)	Овчаренко Л. С. (Запоріжжя)
Доценко М. Я. (Запоріжжя)	Оспанов Орал Базарбаєвич (Казахстан)
Живиця Д. Г. (Запоріжжя)	Румянцев К. Є. (Ужгород)
Иштван Такач (Мішкольц, Угорщина)	Савон І. Л. (Запоріжжя)
Коваленко В. М. (Київ)	Усенко О. Ю. (Київ)
Ковальов О. О. (Запоріжжя)	Фуркало С. М. (Київ)
Кополовець І. І. (Кошіце, Словацька Республіка)	Фуштей І. М. (Запоріжжя)
Лаврик А. С. (Київ)	Ярешко В. Г. (Запоріжжя)

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

**Відповідальний секретар:** Труфанов І. І.

## ЗМІСТ

**4 Оригінальні дослідження**

- 4 Вплив розувастатину на функціональний стан ендотелія судин і системне запалення у хворих ішемічної хвороби серця та цукрового діабету  
*Фуштей І. М., Подсевахіна С. Л., Паламарчук О. І., Ткаченко О. В., Кулініч І. А.*
- 9 Вибір рівня нетравматичної ампутації нижньої кінцівки у пацієнтів з критичною ішемією  
*Васильюк С. М., Осадець В. С., Прудніков О. В., Макаручук О. М., Крисица Б. В., Іванина В. В.*
- 13 Діагностика, лікування та ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією в Україні: опитування лікарів  
*Доценко М. Я., Малиновська О. Я., Герасименко Л. В., Шехунова І. О., Боев С. С., Молодан О. В.*
- 21 Психосоцистична характеристика жінок з різним ступенем клімактеричних порушень  
*Луценко Н. С., Мазур О. Д., Шаповал О. С., Зварич Л. І., Єфіменко Н. Ф.*
- 27 Особливості стану імунної системи у пацієнток з функціональними кістами яєчників  
*Шаповал О. С., Воронцова Л. Л.*
- 32 Ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку  
*Рязанова О. Д., Резніченко Г. І.*
- 38 Ефективність гормонального лікування хворих з поєднаною патологією ендометрія та доброякісними новоутвореннями молочних залоз  
*Шаповал Ю. С.*
- 44 Хірургічна тактика при притоковому варикотромбофлебіті  
*Русин В. І., Попович Я. М.*
- 51 Комплексне лікування ускладнених форм бешихи  
*Сипливий В. О., Доценко В. В., Євтушенко Д. В., Євтушенко О. В., Колотілов О. В.*
- 56 Візуалізація анатомічного розміщення правих і лівих камер серця у віртуальній реальності  
*Петров В. Ф.*

**61 Огляд літератури**

- 61 Місце аналгоседації у менеджменті гострої артеріальної гіпертензії при внутрішньомозковому крововиливі (Огляд літератури)  
*Гриценко С. М., Давигора Л. О., Воротинцев С. І.*

## Contents

### 4 Original research

- 4 Influence of rosuvastatin on vascular endothelium functional state and systemic inflammation in patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus  
*Fushtey I. M., Podsevahina S. L., Palamarchuk O. I., Tkachenko O. V., Kulinich I. A.*
- 9 Level selection of non-traumatic lower extremity amputations in patients with critical ischemia  
*Vasyliuk S. M., Osadets V. S., Prudnikov O. V., Makarchuk O. M., Krysa B. V., Ivanyna V. V.*
- 13 Diagnosis, treatment and management of hypertension in Ukraine: survey of doctors  
*Dotsenko N. Y., Malynovska O. Y., Herasymenko L. V., Shekhunova I. O., Boiev S. S., Molodan O. V.*
- 21 Psychopersonal characteristics of women with varying degrees of menopausal disorders  
*Lutsenko N. S., Mazur O. D., Shapoval O. S., Zvarich L. I., Efimenko N. F.*
- 27 The state of the immune system in patients with functional ovarian cysts  
*Shapoval O. S., Vorontsova L. L.*
- 32 The effectiveness of complex therapy in the treatment of nonspecific vaginitis in women of reproductive age  
*Ryazanova O. D., Reznichenko G. I.*
- 38 Effectiveness of hormonal treatment in patients with combined endometrial pathology and benign formations of mammary glands  
*Shapoval Yu. S.*
- 44 Surgical tactics for the inflow varicothromophlebitis  
*Rusin V. I., Popovich Ya. M.*
- 51 Complex treatment of complicated forms of erysipelas  
*Syplyviy V. O., Dotsenko V. V., Ievtushenko D. V., Ievtushenko O. V., Kolotilov O. V.*
- 56 Virtual reality visualization of the right and left heart chambers anatomical position  
*Petrov V. F.*

### 61 Reviews of literature

- 61 The place of analgosedation in the management of acute arterial hypertension in patient with intracerebral hemorrhage (Reviews of literature)  
*Gritsenko S. N., Davyhora L. O., Vorotintsev S. I.*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.1](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.1)

**I. M. Fushtey, S. L. Podsevahina, O. I. Palamarchuk, O. V. Tkachenko, I. A. Kulnich**  
 State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
 Zaporizhzhia, Ukraine

**I. М. Фуштей, С. Л. Подсевахіна, О. І. Паламарчук, О. В. Ткаченко, І. А. Кулініч**  
 Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
 Запоріжжя, Україна

## INFLUENCE OF ROSUVASTATIN ON VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE AND SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND DIABETES MELLITUS

Вплив розувастатину на функціональний стан ендотелія судин  
 і системне запалення у хворих ішемічної хвороби серця  
 та цукрового діабету

### Abstract

**Purpose of the study.** The goal of the present study was to evaluate the effect of low dosed statins (rosuvastatin 10 mg/day) on the state of lipid and carbohydrate metabolism, insulin levels, vascular endothelial function, and markers of systemic inflammation in patients with ischemic heart disease in combination with diabetes mellitus.

**Materials and research methods.** We examined 83 patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus aged 44 to 78 years (mean age was  $(56,8 \pm 3,4)$  years). For all patients, the fasting glucose level was determined, the HOMA index, the levels of total cholesterol, low density lipoproteins, very low density lipoproteins, high density lipoproteins and triglycerides in the blood, the concentration of C-reactive protein, and the content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum were calculated. To study the function of the endothelium, dopplerography of the brachial artery was used according to the D.S. Celermajer. All patients received IHD therapy according to generally accepted standards. The drugs were used against the background of stable oral hypoglycemic therapy. As cholesterol-lowering therapy, rosuvastatin was prescribed at a dose of 10 mg/day for 3 months.

**Results.** During the study, it was noted that in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes mellitus on the

### Реферат

**Мета дослідження.** Оцінити вплив низьких доз статинів (розувастатину в дозі 10 мг/добу) на стан ліпідного та вуглеводного обмінів, рівень інсуліну, функцію ендотелію судин та маркери системного запалення у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 83 пацієнти з ІХС та ЦД 2-го типу віком від 44 до 78 років (середній вік склав  $(56,8 \pm 3,4)$  років). Всім хворим визначали рівень глюкози натще, розраховували індекс НОМА, рівні загального ХС, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів дуже низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності та тригліцеридів у крові, концентрацію С-реактивного білка (СРБ), вміст у сироватці крові прозапальних цитокінів. Для вивчення функції ендотелію використовували доплерографію плечової артерії за методом Д. С. Селермайер. Всім хворим проводилася терапія ІХС відповідно до загальноприйнятих стандартів. Препарати застосовували на фоні стабільної пероральної цукрознижувальної терапії. У якості холестерин знижувальної терапії призначався розувастатин у дозі 10 мг на добу протягом 3-х місяців.

**Результати.** У ході дослідження зазначено, що у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу на тлі гіпер- та дисліпидемії, підвищеного

*background of hyper- and dyslipidemia, elevated levels of insulin and glucose, dysfunction of the vascular endothelium was revealed. Vascular endothelial dysfunction had a close correlation with markers of systemic inflammation, which was exacerbated by the presence of insulin resistance. While taking rosuvastatin at a dose of 10 mg/day, in addition to a sufficient lipid-correcting effect, there was a decrease in the level of IR, activity of systemic inflammation and improvement in the function of the vascular endothelium, which ensures the correction of additional risk factors in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes.*

**Conclusions.** *In patients with ischemic heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus on the background of hyper- and dyslipidemia, elevated levels of insulin and glucose, dysfunction of the vascular endothelium was revealed. Dysfunction of the vascular endothelium is closely correlated with markers of systemic inflammation, which is exacerbated by the presence of insulin resistance. Against the background of taking rosuvastatin at a dose of 10 mg/day, in addition to a sufficient lipid-correcting effect, a decrease in the level of IR, activity of systemic inflammation and an improvement in the function of the vascular endothelium were noted, which ensures the correction of additional risk factors in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes.*

**Keywords:** *ischemic heart disease, diabetes mellitus, endothelial dysfunction, inflammation.*

Over recent years in all countries there has been a constant increase in the incidence and prevalence of diabetes mellitus (DM) [1]. The majority of such patients (90–95%) suffer from type 2 diabetes, which is based on a genetic predisposition and a sedentary lifestyle. Cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease (IHD), are the main cause of death in these patients [4]. The reasons for atherosclerosis accelerated development, which is considered as the morphological basis of ischemic heart disease and cerebral diseases in patients with DM, have not yet been fully determined. Recent literature data indicates that not one, but several pathological factors are able to accelerate the development of ischemic heart disease. These include: atherogenic dyslipidemia, compensatory hyperinsulinemia, insulin resistance (IR), arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, abdominal obesity, increased platelet aggregation, increased activity of tissue plasminogen activator inhibitor, activation of lipid peroxidation [6, 7].

At present time there is a great attention paid to the role of vascular endothelial dysfunction and immune inflammation in atherogenesis development. Thus, it is believed that endothelial

*рівня інсуліну та глюкози виявлено порушення функції ендотелію судин. Дисфункція ендотелію судин мала тісну кореляційну залежність із маркерами системного запалення, що посилювалося наявністю інсулінорезистентності. На фоні прийому розувастатину в дозі 10 мг/добу крім достатнього ліпідокорегуючого ефекту було відзначено зниження рівня ІР, активності системного запалення та покращення функції ендотелію судин, що забезпечує корекцію додаткових факторів ризику у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу.*

**Висновки.** *Використання розувастатину в дозі 10 мг на добу протягом 3-х місяців у пацієнтів з ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу знижувало рівень інсулінорезистентності, активність системного запалення та покращувало функцію ендотелію судин.*

**Ключові слова:** *ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, дисфункція ендотелію, запалення.*

dysfunction is an independent risk factor in the development of coronary artery atherosclerosis and it is often detected long before the manifestation of clinical symptoms of the disease, contributing to the progression of coronary artery disease and the development of its complications [2].

An increased blood levels of C-reactive protein (CRP) and of specific markers of inflammation – cytokines now considered as endothelial damage biological markers. Endothelium-dependent vascular dilatation disturbances (vasomotor endothelial dysfunction) considered as endothelial dysfunction functional marker [11, 14].

Hence, the treatment of patients with ischemic heart disease should be targeting not only at reducing the number and severity of symptoms of the disease, but also a correction of risk factors. Recent years, a large amount of data from multicenter studies has been accumulated, convincingly proving the effectiveness of intensive cholesterol-lowering therapy, in particular statins, in reducing of cardiovascular morbidity and mortality rates [13]. Currently, more and more attention is paid to the statins pleiotropic effect: the effect on endothelial function, inflammation

mechanisms, fibrinolytic properties of blood. However, literature data concerning the effects of statins on insulin levels are rather contradictory [8, 9]. The question of which dosage of statins is a priority, minimum or maximum, in patients with comorbidity also remains actual [10].

#### PURPOSE OF THE STUDY

The goal of the present study was to evaluate the effect of low dosed statins (rosuvastatin 10 mg/day) on the state of lipid and carbohydrate metabolism, insulin levels, vascular endothelial function, and markers of systemic inflammation in patients with ischemic heart disease in combination with diabetes mellitus.

#### MATERIALS AND RESEARCH METHODS

We examined 83 patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus aged 44 to 78 years (mean age  $56,8 \pm 3,4$  years); of these, 58 (67,5%) men and 35 (32,5%) women. The diagnosis of ischemic heart disease: stable effort angina functional class (FC) II-III was verified on the basis of anamnesis and instrumental investigation methods (veloergometry, ECG Holter monitoring, stress test). Diagnosis of diabetes mellitus type 2 (DM-2) was based on anamnestic data and repeated detection of fasting glycemia levels of 7,0 mmol/l and above and glycosylated hemoglobin levels of more than 7%. According to the New York Heart Association classification, heart failure FC I was diagnosed in 18 (25,6%) patients, FC II – in 46 (48,3%), FC III – in 19 (27,1%) patients.

Fasting glucose levels were determined in all patients using standard glucose oxidant ELISA method. The HOMA index (characterizes insulin resistance (IR) was calculated according to the formula:  $\text{fasting insulin level} \cdot \text{fasting blood glucose (mol/l/22,5)}$ . IR was set at the HOMA index  $> 3$  units. The levels of total cholesterol, low density lipoproteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), high density lipoproteins (HDL) and triglycerides (TG) in the blood were determined by enzyme immunoassay on a biochemical analyzer from Cobas Mire (Poland). The concentration of C-reactive protein (CRP) was determined by a highly sensitive enzyme immunoassay (F. Hoffman-LaRoche, Austria). TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 levels in blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using VectorBest Ukraine test systems in accordance with the attached instructions.

In order to investigate endothelium function, of the brachial artery (BA) dopplerography in the middle third was used according to the D.S. Celermajer method before and after

occlusion with a tonometer cuff and sublingual administration of nitroglycerin 500  $\mu\text{g}$  with an assessment of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) parameters, according to the results of a test with reactive hyperemia, and endothelium-independent vasodilation (EIVD), according to the results of the test with nitroglycerin (NTG), vasodilation. The presence of endothelial dysfunction was verified when the EDVD of brachial artery decreased by less than 10% of the initial level.

All patients received IHD therapy according to generally accepted standards with the inclusion of aspirin (95,4%),  $\beta$ -blockers (93,5%), if necessary, calcium antagonists (45,2%), and long-acting nitrates (69,2%). The drugs were used against the background of stable oral hypoglycemic therapy. As a cholesterol-lowering therapy, rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca UK Limited) was prescribed at a dose of 10 mg/day for 3 months against the background of a cholesterol-lowering diet. The comparison group without statin prescription was not selected for ethical reasons, as this would entail a predicted decrease of therapy effectiveness.

Statistical processing of the obtained data was carried out using the PSPP application package (version 1.0.1, GNUProject, 1988–2017). During the analysis, methods of parametric and nonparametric variational statistics were used. Distribution type of the variants was determined by the Kolmogorov-Smirnov test, the equality of general variances was controlled using the Fisher F-test. The results obtained are presented as mean values (M)  $\pm$  standard deviation (s). To assess the relationship between quantitative parameters, the Spearman rank correlation test (r) was used.

#### RESULTS AND ITS DISCUSSION

The dynamics of the studied parameters under the influence of the therapy in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes is presented in the table.

All patients initially showed an increase levels of fasting glycemia, which is probably due to increased production of glucose by the liver due to IR (HOMA index of more than 3 units was revealed in 76,3% of patients). A significant increase in LDL, VLDL and TG was revealed, which is consistent with the literature data that LDL is a significant biochemical marker of a high risk of ischemic heart disease [9]. And an increase in the level of triglycerides is the most characteristic sign of impaired lipoprotein metabolism in DM-2, and according to the literature data, they are among the most aggressive remnant particles on the atherogenesis side of [5].



**The dynamics of the studied parameters under the influence of therapy in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes**

Parameter	Parameter value (M ± m)	
Total cholesterol, mmol/L	6,12 ± 0,25	4,55 ± 0,16*
LDL, mmol/L	4,13 ± 0,71	2,98 ± 0,24*
VLDL, mmol/L	1,69 ± 0,21	1,0 ± 0,12*
HDL, mmol/L	1,01 ± 0,03	1,06 ± 0,02
TG, mmol/L	2,97 ± 0,36	1,82 ± 0,18*
Fasting glucose level, mmol/L	9,78 ± 0,81	7,12 ± 0,38*
Fasting insulin level, mmol/L	20,36 ± 2,48	12,74 ± 2,15*
Index HOMA, conventional units.	8,9 ± 1,6	5,1 ± 1,1*
CRP, mg/L	5,86 ± 1,24	3,15 ± 1,36*
TNF-α, pg/L	27,6 ± 2,12	13,25 ± 1,18*
IL-6, pg/L	6,99 ± 0,38	4,11 ± 0,61*
IL-10, pg/L	1,92 ± 0,17	3,56 ± 0,22*
EDVD, %	6,98 ± 1,12	9,27 ± 1,57*
EIVD, %	21,15 ± 3,76	27,38 ± 3,45*

Note: \* – difference in significance parameters compared to those before treatment ( $p = 0,015$ )

Hyperinsulinemia, along with hyperlipidemia, is a risk factor for the development of IHD [3]. According to the scientific data, fasting insulin levels are among the parameters that affect the prognosis of myocardial infarction over the next 5 years [6]. In our study, positive correlations were found between the level of insulin and glucose ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,002$ ), the level of TG and insulin ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,015$ ), the level of total cholesterol and insulin ( $r = 0,68$ ,  $p = 0,015$ ).

Thus, chronic hyperinsulinemia leads to a decrease in insulin receptors, resulting in IR, hyper- and dyslipidemia, which contribute to the accelerated development of the atherosclerotic process.

Initially, all patients showed an increased levels of systemic inflammation markers: CRP, TNF-α and IL-6, as well as a decrease in the content of the anti-inflammatory cytokine IL-10. It is known that TNF-α and IL-6 interact with insulin receptors and inhibits the pathway of insulin signal transmission to the cell, as well as disrupt the function of the transport protein GLUT-4, which ensures the insulin-independent incorporation of glucose into muscle and adipose tissue [12]. It is assumed that atherosclerosis and IR have similar pathophysiological mechanisms, mainly due to the action of TNF-α and IL-6. We have established a direct correlation between CRP and HOMA ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,015$ ), TNF-α and HOMA ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,015$ ), IL-6 and HOMA ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,03$ ) and inverse correlation between IL-10 and HOMA ( $r = -0,29$ ,  $p = 0,03$ ). So, IR leads to the activation of systemic inflammation in patients with coronary artery disease in combination with diabetes, which also contributes to the accelerated

development of atherosclerosis in this category of patients.

In the examined patients, dysfunction of the endothelium was recorded according to the results of the test with reactive hyperemia – a decrease in EDVD and EIVD. A negative correlation was established between the level of total cholesterol and EDVD ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,015$ ), LDL and EDVD ( $r = -0,62$ ,  $p = 0,015$ ). A significant direct correlation was established between EDVD and inflammation markers: CRP ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,015$ ), TNF-α ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,015$ ) and IL-6 ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,015$ ). Thus, in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes, activation of systemic inflammation is closely related to endothelial dysfunction.

After 3 months of treatment period, there was a significant decrease in the level of total cholesterol by 15,2%, LDL – by 9,4%, VLDL – by 7,8% and TG – by 24,1%. In parallel, there was a decrease in the level of glycemia in 77,5% of patients and insulinemia in 81,2% of patients, as well as a decrease in the HOMA index by 36,6%. Under the influence of therapy, parameters there were significant decreasing of parameter reflecting the systemic inflammation activity: CRP – by 44,2%, TNF-α – by 29,6%, IL-6 – by 22,7%, and the content of IL-10 increased by 29,8%. At the end of the follow-up, against the background of favorable changes in blood lipid fractions, EDVD significantly increased by 72,2% ( $p = 0,015$ ) and EIVD by 34,5%.

Thus, improvement of endothelial function provides antithrombotic activity of the vessel wall, normalization of vascular tone control, reduction

of lipid infiltration, which reduces the activity of systemic inflammation.

### CONCLUSIONS

1. Effects of low dosed statins (rosuvastatin 10 mg/day) on the state of lipid and carbohydrate metabolism, insulin levels, vascular endothelial function, and markers of systemic inflammation in patients with ischemic heart disease in combination with diabetes mellitus was investigated and evaluated.

2. In patients with ischemic heart disease in combination with type 2 diabetes mellitus on the background of hyper- and dyslipidemia, elevated

levels of insulin and glucose, dysfunction of the vascular endothelium was revealed.

3. Dysfunction of the vascular endothelium is closely correlated with markers of systemic inflammation, which is exacerbated by the presence of insulin resistance.

4. Against the background of taking rosuvastatin at a dose of 10 mg/day, in addition to a sufficient lipid-correcting effect, a decrease in the level of IR, activity of systemic inflammation and an improvement in the function of the vascular endothelium were noted, which ensures the correction of additional risk factors in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes.

### REFERENCES

1. YT Abesadze, MZ Aluhyshvyly, NL Lokhovynyna. Rozuvastatyn u zetymyb u bolnykh yshemycheskoi bolezni serdtsa posle koronarnoho shuntirovaniya. *Arteryalnaia hipertenzia*. 2014; 6 (20): 591–9.

2. Puzyk SG. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of arterial hypertension and progression of atherosclerosis. *Family medicine*. 2018;76 (2): 69–74.

3. Anirudh Kumar. Baseline fasting plasma insulin levels predict risk for major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and high-risk vascular disease: Insights from the ACCELERATE trial./Anirudh Kumar, Divyang R. Patel, Kathy E. Wolski [et al.]/*Diabetes & Vascular Disease Research*. – 2019. – Vol. 16 (2). – P. 171–177 doi.org/10.1177/1479164119827604.

4. Artime E. Epidemiology and Economic Burden of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Spain: A Systematic Review./E. Artime, I. Romera, S. Diaz-Cerezo [et al.]/*Diabetes Ther*. – 2021. – Vol. 2. – P. 1631–1659. doi.org/10.1007/s13300-021-01060-8.

5. Blazing M.A. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population./M.A. Blazing, R.P. Giugliano, C.P. Cannon [et al.]/*Am. Heart J*. – 2014. – Vol. 168 (2). – P. 205–212. doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004.

6. Janus A. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders./A. Janus, E. Szahidewicz-Krupska, G. Mazur [et al.]/*Mediators Inflamm*. – 2016. – Vol.7. – P. 3634948. doi.org/10.1155/2016/3634948.

7. Matsuzawa Y. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment./Y. Matsuzawa, A. Lerman//*Coron.*

*Artery Dis*. – 2014. – Vol.25(8). – P. 713–24. doi: 10.1097/MCA.000000000000178.

8. Oesterle A. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System./A. Oesterle, U. Laufs, J. Liao//*Circ. Res*. – 2017. – Vol. 120 (1). – P. 229–243. doi.org/10.1161/circresaha.116.308537.

9. Ormazabal V. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease./V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.]/*Cardiovasc. Diabetol*. – 2018. – Vol. 17. – P. 122 doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4.

10. Roth G.A. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study./G.A. Roth, G.A. Mensah, C.O. Johnson [et al.]/*J. Am. Coll. Cardiol*. – 2020. – Vol. 76. – P. 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.

11. Satoh M. Cellular and molecular mechanisms of statins: an update on pleiotropic effects./M. Satoh, Y. Takahashi, T. Tabuchi [et al.]/*Clin. Sci*. – 2015. – Vol. 129 (2). – P. 93–105. doi.org/10.1042/cs20150027.

12. Shulman G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease./Shulman GI.//*N. Engl. J. Med*. – 2014. – Vol. 371 (12). – P.1131–41. doi: 10.1056/NEJMra1011035.

13. Stone N.J. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines./N.J. Stone, J. Robinson, A.H. Lichtenstein [et al.]/*Circulation*. – 2014 – Vol. 129 (25 Suppl. 2). – P. S1–S45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

14. Urschel K. TNF- $\alpha$  in the cardiovascular system: from physiology to therapy/K. Urschel, I.Cicha//*Int. J. of Interferon, Cytokine and Mediator Research*. – 2015. – Vol. 7. – P. 9–25.

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.2](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.2)

*S. M. Vasyliuk, V. S. Osadets, O. V. Prudnikov, O. M. Makarchuk, B. V. Krysa, V. V. Ivanyna*  
Ivano-Frankivsk National Medical University  
Ivano-Frankivsk, Ukraine

*С. М. Василюк, В. С. Осадець, О. В. Прудніков, О. М. Макарчук, Б. В. Крися, В. В. Іваніна*  
Івано-Франківський національний медичний університет  
Івано-Франківськ, Україна

## LEVEL SELECTION OF NON-TRAUMATIC LOWER EXTREMITY AMPUTATIONS IN PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA

### Вибір рівня нетравматичної ампутації нижньої кінцівки у пацієнтів з критичною ішемією

#### Abstract

**Purpose of the study.** To evaluate the informativeness of ultrasound scanning of the lower limb arteries and angiography in patients with critical ischemia for choosing the optimal level of extremity amputation.

**Materials and methods.** Treatment of 289 patients with obliterative diseases of the arteries of the lower extremities of various genesis with the indications for amputation of the damaged lower extremity was analyzed.

**Results.** Ultrasound scanning of arteries could not always characterize the severity of collateral circulation, but indicated only the level of occlusion. However, the severity of chronic ischemia of the lower limb is determined not only by the level of occlusion, but also by the severity of collateral blood flow at the same level of damage. That is why, in our opinion, the results of an ultrasound examination of the lower limb arteries cannot be decisive when choosing the level of amputation. Angiography made it possible to characterize not only the level of occlusion or stenosis, but also the state of collateral circulation, which had a decisive influence on the choice of the method of limb amputation.

**Conclusion.** Ultrasound examination of the lower extremity vessels allows to establish the level of occlusion, but is uninformative for the assessment of collateral anastomoses, which is an important factor in choosing the level of non-traumatic amputation of the lower extremity. In patients with critical ischemia, transtibial amputations should be avoided, as they show worse results. The operation of choice should be a transfemoral amputation or non-traumatic through-knee amputation.

#### Реферат

**Мета роботи.** Оцінити інформативність ультразвукового сканування артерій нижніх кінцівок та ангіографії у пацієнтів з критичною ішемією для вибору оптимального рівня ампутації кінцівки.

**Матеріали та методи.** Ми провели аналіз лікування 289 пацієнтів з облітерувальними захворюваннями артерій нижніх кінцівок різного генезу, які потребували ампутації ураженої нижньої кінцівки.

**Результати.** Ультразвукове сканування артерій не завжди могло схарактеризувати вираженість колатерального кровообігу, а вказувало тільки на рівень оклюзії. Однак, тяжкість хронічної ішемії нижньої кінцівки визначається не тільки рівнем оклюзії, а й вираженістю колатерального кровотоку при однаковому рівні ураження. Саме тому, на нашу думку, результати ультразвукового обстеження артерій нижньої кінцівки не можуть бути визначальними при виборі рівня ампутації. Ангіографія дозволяла схарактеризувати не тільки рівень оклюзії чи стенозу, а й стан колатерального кровообігу, що визначально впливало на вибір методу ампутації кінцівки.

**Висновки.** Ультразвукове обстеження судин нижніх кінцівок дозволяє встановити рівень оклюзії, однак є неінформативним для оцінки колатеральних анастомозів, що є важливим чинником вибору рівня нетравматичної ампутації нижньої кінцівки. У пацієнтів з критичною ішемією слід уникати проведення транстібальних ампутацій, які демонструють гірші результати. Операцією вибору повинна бути

**Keywords:** *ultrasound examination, angiography, transfemoral amputation, below-knee amputation, through-knee amputation.*

*трансфеморальна ампутація або нетравматична наскрізна ампутація коліна.*

**Ключові слова:** *ультразвук, ангіографія, трансфеморальна ампутація, транстібіальна ампутація, наскрізна ампутація коліна.*

## INTRODUCTION

One of the most difficult issues in lower extremity surgery is the selection of the level of amputation in patients with critical ischemia due to diabetes or obliterative atherosclerosis. It should be mentioned that in case of injuries of the lower limb the level of primary amputation is determined individually, with an assessment of tissue damage, the probability of the patient's survival and the possibility of his subsequent prosthetics. However, when determining the level of non-traumatic amputation, it is necessary to take into account many more indicators (the clinical picture of ischemia, the results of various special research methods, regional vascular reserve, trunk and collateral blood circulation in the limbs, microcirculation and tissue trophic). The final level of amputation in these patients is often established only intraoperatively, after a visual assessment of the degree of blood supply to the crossed muscles [1, 2].

It should be noted that a significant proportion of patients with critical ischemia treated in surgical hospitals are people with widespread gangrene or intermuscular phlegmons of the distal parts of the lower limbs, which often makes it impossible to perform operations ideal for healing the postoperative wound and subsequent prosthetics.

Hence, the importance of developing methods allows for objectifying the choice of the optimal level of amputation with the aim of maximally reducing this level without increasing the risk of early purulent-necrotic postoperative complications is understood [3, 4]. These complications are the result of excessively «economical» amputation, when the line of excision of the limb falls on tissues with impaired tissue metabolism and insufficient oxygenation, therefore, it is important to develop diagnostic methods which would help determine the «ideal» level of amputation [5, 6].

## PURPOSE OF THE STUDY

To assess the informativeness of ultrasound scanning of the lower limb arteries and angiography in patients with critical ischemia for choosing the optimal level of limb amputation.

## MATERIALS AND METHODS

We analyzed the treatment of 289 patients with obliterative diseases of the arteries of the lower extremities of various genesis with the

indications for amputation of the damaged lower extremity (Table 1). The criteria for the inclusion of patients in the study were: informed consent of the patients, age 18 years and over, clinical and instrumental signs of tissue necrosis of the lower extremity, consultation of a vascular surgeon stating the impossibility of performing open or endovascular revascularization, the expected level of limb amputation above the foot. Exclusion criteria were: malignant neoplasms, breastfeeding or pregnancy, acute complications of diabetes, severe chronic renal dysfunction, neurasthenia, inappropriate behavior. Patients underwent the following necessary examinations: general blood test, biochemical analysis, coagulogram, electrocardiogram with the consultation of a therapist, ultrasound and X-ray examination of the arterial bed of the lower extremities, consultation of a vascular surgeon.

## RESULTS

The preoperative choice of the level of amputation was based on the data of the ultrasound research method. This made it possible to determine the level of segmental occlusion, severity of stenosis of main vessels and regional blood flow disorders. In most patients, multifocal and polysegmental lesions of the arteries of the lower extremities with a probable ( $< 0,001$ ) predominance of the tibial segment were noted (Table 2). Single plaque ( $< 25\%$ ) probably ( $p = 0,003$ ) occurred more often in aa. profunda femoral (B5) and superficial femoral (B6). Multiple stenosis ( $\leq 50\%$ ) was not probably diagnosed more often, multiple stenosis ( $> 50\%$ ) more often ( $p = 0,026$ ) and occlusion was diagnosed more often from level a. popliteal (B7) and below. All examined patients probably ( $p < 0,001$ ) had blood flow disorders in aa. popliteal, anterior tibial, peroneal and posterior tibial (B7–10).

It is known that chronic arterial ischemia of various segments of the arterial system of the lower extremities always leads to the formation of compensatory collateral intrasystemic anastomoses (between the branches of one large artery) and intersystemic anastomoses (between the branches of several large arteries). Ultrasound scanning of arteries could not always characterize the severity of collateral circulation, but indicated only the level of occlusion. However, the severity of chronic ischemia of the lower limb is determined not only by the level of occlusion, but also by the severity of collateral blood flow at the same level

of damage. That is why, in our opinion, the results of an ultrasound examination of the arteries of the lower limb cannot be decisive when choosing the level of amputation.

In order to determine preoperatively the likely level of amputation, a computed tomography study of the arterial bed of the lower limb was additionally performed. This examination, unlike ultrasound angioscanning, made it possible to characterize not only the level of occlusion or stenosis, but also the state of collateral circulation, which fundamentally influenced the choice of the method of limb amputation.

**Discussion.** Based on the clinical examination and analysis of ultrasound and angiographic examination results, the following tactical approaches were proposed.

With occlusion or hemodynamically significant stenosis of the abdominal aorta and aa. common iliac, external iliac, internal iliac (B1, B2, B3, B4), collateral blood flow in patients was provided through intersystemic anastomoses between the branches of these arteries and the arteries that departed from a. internal iliac. Transfemoral (above-knee) amputation was performed in patients with such blood flow changes.

With occlusion of a. profunda femoral (B5), below the level of its bifurcation, branches of a. profunda femoral were anastomosed with the branches of aa. popliteal, anterior tibial, peroneal and posterior tibial, which made it possible to fully compensate for blood flow at the level of the thigh, and choose through-knee amputation, achieving good wound healing, even if a. popliteal pulsation is absent.

With occlusion of a. popliteal (B7), intersystemic anastomoses were formed between the vessels of the knee joint and a. anterior tibial. The posterior tibial muscle group in these patients retained a blood supply from the collateral network between

the knee joint arteries and the branches of a. profunda femoral. In these patients, the operation of choice should be through-knee amputation.

With occlusion of all arteries of the distal part of the tibial segment (B8, B9, B10), blood flow in the arteries of the foot was also not noted. Given the peculiarities of the collateral blood flow in the lower leg, the operation of choice in these patients remained a through-knee amputation.

Our experience of performing amputations in conditions of impaired blood flow in the lower limb allows us to assert the impracticality of performing below-knee amputation in patients with critical ischemia. Anastomoses in the middle and lower third of the lower leg in case of damage to the tibial vessels (B8, B9, B10) in the upper third were much weaker than anastomoses in the middle and lower third of the thigh in case of damage to the femoral artery (B5, B6). Analysis of angiograms showed that with occlusive lesions of the tibial segment, ischemia of the distal parts of the leg and foot is severe, and collateral blood flow does not allow adequate perfusion. Regardless of the method of below-knee amputation (Ertl technique, Burgess-Romano, Roehampton, guillotine, etc.), the ischemic skin flap in these patients does not allow wound healing by primary tension. There is a high risk of suture failure in below-knee amputation in case of impaired blood flow in the arteries below the knee, which causes the appearance of chronic wounds of the amputation stump, prolongs the terms of inpatient and outpatient treatment, requires re-amputations and makes prosthetics of the patient impossible for a long time. In these conditions, through-knee amputation is a more optimal operation than below-knee amputation. However, Spittler, Albino or Mazet methods are quite traumatic and we are inclined to VPA procedure, which does not involve removing the knee cap and the articular surface of the femur.

Table 1

Characteristics of patients included in the study (n = 289)

Demographic and clinical markers	Indicator (n = 289)
Men/Women	54/235
BMI > 30	36 (12,5%)
Diabetes	173 (59,9%)
HIER	181 (62,6%)
CHD	209 (72,3%)
AH	231 (79,9%)
CE	147 (50,8%)
ASA-I	35 (12,1%)
ASA-II	144 (49,8%)
ASA-III	101 (34,9%)
ASA-IV	9 (3,1%)

*Note:* BMI – body mass index; HIER – history of ineffective revascularization; CHD – coronary heart disease; AH – arterial hypertension; CE – circulatory encephalopathy; ASA – classification for assessing the physical status of a patient by the American Society of Anesthesiologists (ASA), 2020

**Characteristic of damage to the lower extremity arteries according to ultrasound examination (n = 289) and computer angiography (n=175) (according to the Bollinger classification)**

	B1-4	B5-6	B7-10	$\chi^2$ (p)
SP (US)	12 (19,1%)	17 (14,5%)	10 (5,6%)	11,25 (0,003)
SP (CT)	22 (12,5%)	21 (12,0%)	18 (10,3%)	0,48 (0,785)
$\chi^2$ (p)	10,17 (0,001)	4,64 (0,031)	7,79 (0,005)	
MS $\leq$ 50% (US)	18 (28,6%)	25 (21,4%)	46 (25,6%)	1,28 (0,528)
MS $\leq$ 50% (CT)	13 (7,4%)	11 (6,3%)	18 (10,3%)	2,02 (0,364)
$\chi^2$ (p)	0,10 (0,756)	0,55 (0,456)	2,45 (0,117)	
MS > 50% (US)	11 (17,5%)	43 (36,7%)	56 (31,1%)	7,23 (0,026)
MS > 50% (CT)	25 (14,3%)	57 (32,6%)	68 (38,8%)	27,94 (< 0,001)
$\chi^2$ (p)	15,29 (< 0,001)	19,15 (< 0,001)	20,14 (< 0,001)	
O (US)	21 (33,3%)	32 (27,3%)	68 (37,7%)	3,46 (0,177)
O (CT)	40 (22,9%)	43 (24,6%)	71 (40,6%)	16,12 (< 0,001)
$\chi^2$ (p)	21,86 (< 0,001)	13,68 (< 0,001)	14,29 (< 0,001)	

*Note: SP – single plaque (< 25%); MS – multiple stenosis; O – occlusions; US – ultrasound; CT – computer tomography;  $\chi^2$  – Pearson's chi-squared test; p – p-level (significant level); B1-10 – Bollinger level*

### CONCLUSION

1. Ultrasound examination of the lower extremity vessels allows to establish the level of occlusion; however, it is uninformative for the assessment of collateral anastomoses, which is an important factor in choosing the level of non-

traumatic amputation of the lower extremity.

2. In patients with critical ischemia caused by impaired blood flow in the arteries below the knee, below-knee amputation should be avoided due to poorly defined collateral blood flow system. The operation of choice should be transfemoral (above-knee) amputation or through-knee amputation.

### REFERENCES

- Shirley MB, Stuart MB, Claxton MR et al. Contemporary Outcomes of Transfemoral Amputation After Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2022 Jul; 37 (7): 1359–1363. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.114.
- Finco MG, Kim S, Ngo W, Menegaz RA. A review of musculoskeletal adaptations in individuals following major lower-limb amputation. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2022 Jun 1; 22 (2): 269–283. PMID: 35642706.
- Omana H, Madou E, Montero-Odasso M et al. The effect of dual-task testing on the balance and gait of people with lower limb amputations: A systematic review. *PM R*. 2021 Aug 31. doi: 10.1002/pmrj.12702.
- Dettori P, Mangoni AA, Zinellu A et al. Blood Cell Count Biomarkers, Risk, and Outcomes of Ischemia-Related Lower Limb Amputations: A Systematic Review. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022 Dec; 21 (4): 354–363. doi: 10.1177/1534734620961785.
- Kwasniewski M, Mitchel D. Post Amputation Skin and Wound Care. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2022 Nov; 33 (4): 857–870. doi: 10.1016/j.pmr.2022.06.010.
- Tarricone A, Gee A, De La Mata K et al. Health Disparities in Nontraumatic Lower Extremity Amputations. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Vasc Surg*. 2022 Sep 20; S0890–5096 (22) 00567–2. doi: 10.1016/j.avsg.2022.09.033.
- Bollinger A, Breddin K, Hess H. et al. Semiquantitative assessment of lower limb atherosclerosis from routine angiographic images. *Atherosclerosis*. 1981; 38 (3–4): 339–346. doi: org/10.1016/0021-9150(81)90050-2.

*Стаття надійшла до редакції 07.10.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.3](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.3)

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

*N. Y. Dotsenko, O. Y. Malynovska, L. V. Herasymenko, I. O. Shekhunova, S. S. Boiev, O. V. Molodan*  
State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine

## ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ В УКРАЇНІ: ОПИТУВАННЯ ЛІКАРІВ

### Diagnosis, treatment and management of hypertension in Ukraine: survey of doctors

#### Реферат

**Мета роботи.** Оцінити виконання сучасних стандартів ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією практикуючими лікарями України.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 76 анонімних анкет, представлені кардіологами (65,8%) а також терапевтами і сімейними лікарями (34,2%).

**Результати.** Більшість лікарів при діагностиці і корекції терапії гіпертензії орієнтуються на дані амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Лікарі рідко призначають добове моніторування артеріального тиску для діагностики гіпертензії «білого халату». Більшість лікарів призначають ЕКГ при наявності скарг з боку серця, а не для діагностики ураження органів-мішеней, а ехокардіографію і дослідження сонної артерії часто при кожному контакті. При підозрі на резистентну гіпертензію тільки 20% кардіологів призначають рекомендовані мінералокортикоїди. Статини пацієнтам з гіпертензією більшість докторів призначають «1 пацієнту з 10».

**Висновки.** У цілому підходи до лікування гіпертензії опитаними відповідає сучасним рекомендаціям. Встановлено недостатнє розуміння лікарями показів і частоти проведення інструментальних досліджень, слабку насторогу відносно гіпертензії «білого халату» та резистентної гіпертензії, недостатнє призначення статинів. Укладачам рекомендацій бажано звертати більше уваги практичним аспектам ведення пацієнтів.

#### Abstract

**Purpose of the study.** The goal of the study was to evaluate the implementation of modern healthcare standards in patients with hypertension by practitioners in Ukraine.

**Materials and methods.** We analyzed 76 anonymous questionnaires, represented by cardiologists (65,8%) as well as internists and family doctors (34,2%).

**Results.** Most physicians in the diagnostics and correction of hypertension therapy focus on the data of ambulatory blood pressure monitoring. Doctors rarely prescribe ambulatory blood pressure monitoring for the diagnostics of white coat hypertension. Most doctors prescribe ECG in the presence of heart complaints, but not for investigation of target organs damage, and echocardiography and carotid ultrasound often with each contact. If resistant hypertension is suspected, only 20% of cardiologists prescribe recommended mineralocorticoids. Statins for patients with hypertension, most doctors prescribe «1 patient out of 10».

**Conclusions.** In general, the approaches to the treatment of hypertension by the interviewees correspond to modern recommendations. Insufficient understanding by doctors of the indications and frequency of conducting instrumental studies, weak vigilance regarding «white coat» and resistant hypertension, insufficient prescription of statins were established. It is desirable for the compilers of the recommendations to pay more attention to the practical aspects of patient management.

**Ключові слова:** Артеріальна гіпертензія, організація лікування, інструментальна діагностика.

**Keywords:** arterial hypertension, organization of treatment, instrumental diagnostics.

В наш час у більшості медичних видань з певною періодичністю друкуються повідомлення про стан тієї чи іншої галузі медичної допомоги у різних регіонах. Так, провідний часопис Європи з кардіології – European Heart Journal – останнім часом надрукував статті: «Знайомство з відділенням кардіології лікарні Західного Китаю Сичуанського університету», «Клінічні характеристики, лабораторні профілі та методи лікування сімейної гіперхолестеринемії в Єгипті», «Антигіпертензивні стратегії та контроль гіпертонії в країнах Африки на південь від Сахари» та інші [1, 2, 3]. Подібні роботи представлені й в Україні [4]. Такі дослідження є важливими. Вони допомагають зрозуміти наскільки якісно надається медична допомога з того чи іншого приводу, дозволяють порівняти рівень медичних втручань у конкретному медичному закладі з кращою відповідною патологією у інших лікарнях, регіонах, державах і визначитися, у якому напрямку слід рухатися лікарю чи лікувальному закладу у своєму розвитку.

#### МЕТА РОБОТИ

Метою нашої роботи було оцінювання частоти виконання сучасних стандартів діагностики, лікування та ведення пацієнтів із артеріальною гіпертензією двома групами лікарів методом анкетного опитування.

У 2021 році нами було проаналізовано 76 анкет практикуючих лікарів. Порівнювали дані, представлені кардіологами (1 група, 50 лікарів, 65,8%), а також терапевтами і сімейними лікарями (2 група, 26 лікарів, 34,2%). Середній вік спеціалістів склав  $46,58 \pm 1,85$  та  $41,12 \pm 2,80$  років, стаж роботи –  $19,88 \pm 1,81$  та  $15,31 \pm 2,76$  років відповідно.

При складанні запитань, що входили у опитувальник, ми віддавали перевагу тенденціям, які змінилися нещодавно. Питання ми намагалися складати так, щоб відповідь на них була не однозначною або формулювалася на розсуд лікарів (Табл. 1).

**Питання № 1:** Які цифри АТ Ви враховуєте, коли визначаєте ступінь АГ?

Еталонна відповідь (ЕВ): згідно із останніми рекомендаціями експерти асоціації кардіологів України (ЕАКУ) вважають, що «Золотим стандартом скринінгу, діагностики та оцінки ефективності терапії АГ є традиційне вимірювання АТ в умовах медичного закладу (офісне вимірювання АТ) [5].

Експерти Європейського товариства кардіологів (ЕСТК) рекомендують засновувати діагнос-

тики АГ на наступних параметрах: – Повторні виміри «офісного» АТ; або – Позаофісні вимірювання АТ з використанням ДМАТ та/або АМАТ в тих випадках, коли це зручно та економічно виправдано» [6].

Слід підкреслити, що діагностика АГ базується саме на повторних вимірюваннях офісного АТ – під час  $\geq 1$  візиту до лікаря, за винятком випадків тяжкої АГ (наприклад, 3-го ступеню та особливо у пацієнтів із високим ризиком) або вимірюванні АТ методом амбулаторного і домашнього моніторингу [7].

Наші коментарі (НК): за нашими даними більшість опитаних лікарів при діагностиці АГ намагаються орієнтуватися на дані АМАТ, з чим ми повністю згодні. Виходячи з реалій клінічної практики України пацієнти неохоче зголошуються на повторний візит до лікаря для вимірювання АТ коли в нього «нічого не болить».

**Питання № 2:** Чи часто Ви назначаете ДМАТ з метою діагностики «АГ білого халату»?

ЕВ: ЕСТК «АГ білого халату» зустрічається у 30–40% пацієнтів (і у  $> 50\%$  літніх) з високим офісним АТ, хоча її частота варіює за даними різних досліджень [6]. Її поширеність невелика в осіб із ураженням органів, зумовленими АГ, при повторних вимірах офісного АТ, а також у ситуаціях, коли лікар не залучений до процесу визначення АТ. Значний ефект «білого халата» може спостерігатися у пацієнтів з будь-яким ступенем АГ (включаючи резистентну АГ), проте поширеність АГ «білого халата» максимальна у групі пацієнтів з АГ 1-го ступеня».

НК: якщо виходити з наведених даних про поширеність АГ «білого халата», то призначення ДМАТ (а також АМАТ) 1–2 рази у місяць у рутинній лікарській практиці є абсолютно недостатнім, особливо в умовах амбулаторної практики. Цей факт, на нашу думку, потребує більшої уваги як провайдерів, спікерів, укладачів настанов, так й МОЗ України для зменшення тягаря на систему охорони здоров'я через призначення необґрунтованих досліджень і лікування.

**Питання № 3:** Ступінь ризику за шкалою SCORE пацієнтам з АГ Ви визначаєте...

ЕВ: раніше практикувалася особлива шкала оцінки ризику АГ, яка мало впливала на тактику ведення пацієнтів [8]. У останніх рекомендаціях чітко визначається, що ступінь серцево-судинного (СС) ризику при АГ повинна визначатися за шкалою SCORE [7]. І саме результатами за цією шкалою регламентується проведення більшості медикаментозних втручань!

НК: Більшість лікарів, що пройшли опитування, відповіли правильно – ступінь СС ризику



за шкалою SCORE визначають усім, при цьому число таких серед Кар. більше. Визначення ризику тільки «інколи чи при ознаках високого ризику» слід вважати не виконання сучасних рекомендацій, й число таких лікарів є досить значне.

**Питання № 4:** ЕКГ пацієнтам з АГ Ви призначаєте...;

**Питання № 5:** ЕхоКС пацієнтам з АГ Ви призначаєте...

**Питання № 6:** УЗД сонної артерії пацієнтам з АГ Ви призначаєте... – стосуються діагностики ураження органів-мішеней (ДУОМ), і їх ми розглянемо разом. Так, ЕСТК рекомендують проведення ЕКГ у 12 відведеннях у всіх хворих на АГ (рівень доказовості (РД) ІВ); ЕхоКГ: – при виявленні змін на ЕКГ або при наявності симптомів та ознак дисфункції лівого шлуночка (ГЛШ) (РД ІВ); – може виконуватись, якщо виявлення ГЛШ вплине на вибір тактики лікування (РД ІІВ); проведення УЗД сонних артерій – просто рекомендується (РД І В) [6].

ЕАКУ: при оцінці ураження органів-мішеней – ЕхоКС для усіх є бажаною на етапі первинної ланки й обов'язковою на етапі вторинної допомоги; УЗД сонних і периферичних артерій може проводитися як додаткові дослідження [5]. ЕКГ є обов'язковою для всіх пацієнтів; проведення ЕхоКГ та УЗД сонної артерії для закладів первинної медичної допомоги є бажаним, вторинної амбулаторної та стаціонарної – обов'язковими.

Необхідно підкреслити, що ці рекомендації надаються відносно обстеження пацієнтів з АГ, коли захворювання діагностовано уперше. В подальшому «рекомендується проводити оцінку факторів ризику (у пацієнтів) безсимптомного ураження органів не рідше ніж кожні 2 роки» [6].

Хочемо нагадати, що згідно традицій Європейської медичної практики, інструментальні дослідження повинні призначатися тоді, коли вони будуть впливати на тактику ведення пацієнта. Відносно теми, що обговорюється, є ще одне показання: високотехнологічні методи дослідження (враховуючи вартість/надану інформативність) можуть застосовуватися, якщо вони вплинуть на більш точне визначення СС ризику [8].

НК: таким чином, більшість опитаних лікарів призначають ЕКГ при появі скарг з боку серця, а не для ДУОМ. При цьому ЕхоКС, УЗД сонної артерії призначають у більшості випадків при кожному контакті. Звертаємо увагу, що лікарі призначають УЗД сонної артерії тільки несуттєво рідше, ніж ЕхоКС, а також має місце різноманіття отриманих даних відносно частоти призначення цих досліджень у динаміці спостереження пацієнтів, причому не рідко – раз на 5 років.

Хочемо нагадати, що ЕСТК у рекомендаціях з профілактики ССЗ вказують, що «систематичне дослідження товщини інтима-медіа для покращення оцінки ризику не рекомендується через відсутність методологічної стандартизації та

відсутність додаткових переваг визначення товщини комплексу інтима-медіа у прогнозуванні майбутніх СС подій, навіть у групі проміжного ризику» [8]. Крім того, чутливість виявлення ГЛШ (за ЕхоКС) помірна при підтвердженій прогностичній цінності, а чутливість виявлення потовщення комплексу інтима-медіа сонної артерії чи бляшок у ній визнається дуже низькою при дуже повільному змінненні цих параметрів й відсутності прогностичної цінності [9].

Таким чином, отримані дані можна трактувати так: лікарі мають слабе розуміння відносно мети, показів до проведення вказаних досліджень у пацієнтів з АГ. Ми вважаємо, що лікарям необхідно надати орієнтири по повторному проведенню цих досліджень при спостереженні пацієнтів. Прикладом може бути наказ МОЗ України № 2857 від 23. 12. 2021 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», в якому вказується, що ЕхоКГ повинно проводитися таким пацієнтам: « – під час щорічного моніторингу; – безсимптомним стабільним хворим – кожні 2–5 років». Також, при складанні настанов крім клінічної повинна враховуватися і економічна складова, враховуючи доступність цих досліджень у медзакладах України.

**Питання № 7:** Через який час зазвичай Ви досягаєте цільового АТ при медикаментозній терапії АГ?

ЕВ: ЕСТК вказують, що «Після початку антигіпертензивної терапії важливо спостерігати за пацієнтами хоча б протягом перших двох місяців з метою оцінки впливу лікування на АТ та виявлення можливих побічних ефектів доти, доки не буде досягнуто контролю АТ [6]. Терапія фіксованими комбінаціями повинна призвести до зниження АТ протягом 1–2 тижнів, і зниження може продовжуватися ще в наступні 2 місяці. Після досягнення цільового рівня АТ інтервали між відвідуваннями лікаря можуть становити кілька місяців, при цьому доведено, що немає різниці між 3 і 6 місяцями щодо збереження контролю АТ».

До подібних висновків приходять й вітчизняні дослідники: в більшості випадків цільовий АТ досягається через 2 тижня лікування, у частини – через 4 тижні [10].

НК: За нашими даними більшість лікарів орієнтується на строки 2 тижні. (Двоє лікарів відповіли, що не контролюють цільовий АТ – це тому, що вони працюють у стаціонарах). Але така установка може призводити до послаблення досягнення цільового АТ, що є недопустимим! В нас немає пропозицій щодо покращення ситуації з цього питання – тут потрібні настанови МОЗ України.

**Питання № 8:** Як Ви вважаєте, при корекції терапії краще орієнтуватися на показники АТ за даними...?

ЕВ на це питання перетинається з питанням № 1. Однак відомі дослідження, які свідчать, що в первинній діагностиці АГ та виборі антигіпертензивної терапії моніторингування АТ є провідним діагностичним методом. Найбільш інформативним є метод АМАТ з частотою вимірювань кожні 2–3 години, протягом дня (міра інформативності за Кульбаком  $I(x) = 1,8$ , порівняно з  $I(x) = 2,0$  при ДМАТ) [11]. При цьому автор зазначає, що найкраща прихильність до АМАТ зберігається при вимірюваннях АТ один раз на день – у 96,7% пацієнтів, або два рази на день у 90,0%, ( $p < 0,05$ ), найгірша – при частих самовимірюваннях АТ – 76,6%, ( $p > 0,001$ ). Виявлено тісний зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,98$ ;  $p < 0,001$ ) між прихильністю до АМАТ та кратністю вимірювань АТ.

НК: результати опитування демонструють, що більшість лікарів у цьому питанні орієнтується на дані АМАТ, з чим ми повністю згодні. Хочемо відмітити тенденцію більш широкого застосування ДМАТ Кар., ніж Тер, що можна пояснити більшою доступністю для Кар. апаратного ДМАТ й більшою довірою до інструментальних методів дослідження.

**Питання № 9:** При корекції терапії чи враховуєте Ви частоту гіпертензивних кризів?

Це питання дискусійне, у сучасних рекомендаціях однозначної відповіді на нього ми не знайшли. Це питання слід вважати важливим, і ось чому. У останній час основними причинами розвитку гіпертензивних кризів вважаються: стрес, підвищене споживання солі, недотримання режиму лікування [12]. Вітчизняні автори вважають, що безпосередніми причинами виникнення гіпертензивного кризу є: дисфункція (гіперреактивність) діенцефальної області мозку та висока варіабельність АТ [13]. Таким чином, тактика ведення пацієнтів із такою патологією буде різнитися в залежності від провокуючих факторів, і це слід обов'язково враховувати. Крім того, за частотою розвитку «субклінічних» кризів, з не вираженою клінікою, що не потребує (або потребує) невідкладної допомоги, на наш погляд можна оцінити комплаєнс пацієнта, «готовність» до стресу, підвищену варіабельність АТ, що потребує застосування засад хронотерапії АГ [14,15].

НК: отримані дані свідчать, що абсолютна більшість лікарів звертають увагу на наявність та частоту розвитку гіпертензивних кризів у своїх пацієнтів. Слід визнати, що так робити їх заставляє досвід клінічної практики.

**Питання № 10:** Якщо не вдається досягти цільового АТ на комбінації ІАПФ/сартан + сечогінне + амлодипін Ви зазвичай додаєте...?

ЕВ: ЄТК: За відсутності адекватного контролю АТ на фоні потрійної комбінації слід посилити терапію за рахунок додавання спіронолактону або, при його непереносимості, інших діуретиків,

наприклад, амilorиду та вищих доз інших діуретиків, БАБ або альфа-блокатора (РД ІВ) [6]. Інші ЄТК вказують, що якщо АТ не контролюється комбінацією трьох препаратів, лікування слід посилити додаванням спіронолактону або, якщо не переноситься, інші діуретики, такі як амilorид або вищі дози інших діуретиків, альфа-блокатора або БАБ, або клонідину [7].

НК: Відповіді лікарів на це питання нас здивували: більш ніж третина з них у таких випадках пропонують клофелін, ще третина – БАБ. Застосування ебрантилу ми розцінюємо як терапію «відчаю». Так, частина лікарів знають, що при резистентній АГ четвертим препаратом повинен бути мінералокортикоїд/інші діуретики, але, нажаль, таких небагато, навіть серед Кар.

**Питання № 11:** Як часто Ви призначаєте статини пацієнтам з есенціальною АГ?

ЕВ: Слід зазначити, що ЄТК в останні роки змінили свою думку по цьому питанню. Так у рекомендаціях 2018 року воно розглядалося так: «Пацієнтам дуже високого ризику рекомендується терапія статинами з метою зниження рівня ХС ЛПНШ  $< 1,8$  ммоль/л або зменшення його на  $\geq 50\%$  від вихідного рівня (РД І В) [6]. (Пацієнтам високого ризику – менш суворі межі (РД І В). Пацієнтам з низьким/помірним ризиком доцільно призначити терапію статинами з метою зниження рівня ХС ЛПНГ  $< 3,0$  ммоль/л (РД ІІа С)». У 2021 році ця рекомендація ЄТК звучить коротше: Хворим з високим і дуже високим СС ризиком рекомендовані статини (ІВ) [7].

ЕАКУ: За відсутності протипоказань після уточнення діагнозу та ступеня ризику пацієнтам високого та дуже високого ризику призначається медикаментозна корекція дисліпідемії – статини в стандартних дозах [5].

НК: Слід вважати, що призначення статинів пацієнтам з АГ вирішено вже давно, й немов би вже повинно бути чітко засвоєно лікарями. Але результати опитування свідчать, що це не зовсім так. Нам здається, що призначення статинів у рутинній клінічній практиці «У 1 з 10 пацієнтів» є недостатнім. Тим більше, що є свідчення, що призначення статинів сприяє кращому контролю АТ. Звертаємо увагу, що Кар. дещо частіше призначають статини при АГ.

**Питання № 12:** Як часто Ви призначаєте ацетилсаліцилову кислоту пацієнтам з есенціальною АГ?

ЕВ: ЄТК: Для вторинної профілактики СС захворювань рекомендують аспірин 75–100 мг на добу (РД І А) [6, 7]. Антитромбоцитарна терапія не рекомендована особам із низьким/помірним ризиком СС захворювань через підвищений ризик великої кровотечі. (РД ІІІ А). (Наш коментар: у даному контексті при вторинній профілактиці маються на увазі тільки атеросклероз асоційовані захворювання, а саме всі форми ішемічної хвороби серця (підтвердженої), церебральні

інсульт, транзиторні ішемічні атаки, захворювання периферичних артерій, також включено тяжкі форми діабету й хронічні хвороби нирок).

**НК:** Ми із задоволенням констатуємо, що в теперішній час це питання знайшло чітке відображення у рекомендаціях. Оцінюючи результати опитування лікарів можна сказати, що у цілому вони виконують ці рекомендації.

**Питання № 13:** Якщо у пацієнта з АГ в анамнезі є інсульт, то яким антигіпертензивним препаратом Ви віддаєте перевагу?

**ЕВ:** експерти США у таких випадках віддають перевагу тiazидним діуретикам, ІАПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II – вони є корисними для зниження АТ та ризику повторного інсульту (РД ІА) [16]. ЕСТК вказують, що рекомендована антигіпертензивна терапія, спрямована на попередження інсульту, включає блокатор ренін-альдостеронової системи (РАС) у поєднанні з антагоністами кальцію або тiazидо-подібним діуретиком (РД ІА) [6].

**НК:** Раніше були повідомлення, що антагоністи кальцію мають деякі переваги у таких пацієнтів. Однак в останній час така думка не отримала достатніх підтверджень, й на перші місця виходять блокатор РАС і сечогінні засоби. Жодну відповідь лікарів не можна вважати помилковою, але звертає увагу слідуюче: засоби, котрі впливають на РАС застосовують однакова часто і Кар. (54% лікарів), і Тер. (53,8), як й антагоністи кальцію.

## ОБГОВОРЕННЯ

Питання діагностики, у нашому випадку вимірювання АТ, є важливим, оскільки від цього залежить визначення: чи є у пацієнта патологія, який її ступінь. Пов'язані питання: констатація патології має суттєвий психологічний вплив на пацієнта, фінансові проблеми – й для системи охорони здоров'я, і для пацієнта. За нашими спостереженнями, у реальній клінічній практиці України, дуже часто порушуються правила вимірювання АТ. Так, за вітчизняними традиціями лікар, у межах дуже обмеженого часу, зазвичай проводить вимірювання АТ тільки один раз замість двох, трьох. Мабуть подібна ситуація є й в інших країнах, що спонукало ЕСТК в останніх рекомендаціях чітко прописати, що всі три метода вимірювання АТ є рівноцінні – і офісне, і АМАТ, і ДМАТ. Ми можемо висловити побажання, щоб у слідуючих вітчизняних рекомендаціях це питання було чіткіше прописано.

В останні роки ЕСТК проводять активну роботу по ознайомленню лікарів з основами діагностики та ведення пацієнтів з АГ «білого халата».

Як показало наше опитування в Україні з цим є проблема. На нашу думку, необхідно підвищити настороженість практикуючих лікарів відносно даної патології, й це закріпити у регламентуючих документах.

Шкала оцінки СС ризику при АГ, яка рекомендувалася 10–20 років тому, мала не суттєве клінічне значення [8]. Зараз ситуація змінилася: к рівню СС ризику прив'язані початок й інтенсивність медикаментозного лікування, проведення гіполіпідемічної терапії. Останнє вимагає визначення СС ризику за шкалою SCORE усім пацієнтам з АГ, перегляд (повторне дослідження) у динаміці спостереження. Й, як показало опитування, з цим питання у наших докторів не все гаразд.

Наше опитування показало, що вітчизняні лікарі мають не дуже чітке розуміння мети, показів до проведення інструментальних досліджень у пацієнтів з АГ. На нашу думку, це може бути пов'язано з «розмитістю» сучасних рекомендацій, недостатньою акцентуацією на чисто практичних аспектах проблеми. З іншого боку, за нашими спостереженнями, має місце зловживання вітчизняними лікарями проведенням інструментальних досліджень у пацієнтів з АГ. Це може бути зумовлене недостатнім розповсюдженням у широкому загальному лікарів Європейської практики: призначаючи будь-яке дослідження лікар повинен чітко уявляти, які результати він може отримати й як це вплине на ведення пацієнта.

Ще раз хочемо звернути увагу, що питання взаємозв'язку гіпертензивних кризів і перебігу АГ ще недостатньо вивчено і, як наслідок, недостатньо висвітлено у сучасних рекомендаціях. Опитування лікарів продемонструвало, що для практики це питання актуальне й потребує подальшої конкретизації.

Поняття резистентної гіпертензії з'явилося відносно недавно і результати опитування, на нашу думку, свідчать про еволюцію його подальшого впровадження у рутинну практику. Не можемо не відмітити відмінності організації медичної допомоги в Україні і країнах Західної Європи. Так, у останніх при виникненні проблем у сімейного лікаря при веденні пацієнтів з АГ він має змогу направити останнього у «центр лікування АГ». У лікарів України такої змоги немає.

Ще з часів «Радянського Союзу» вітчизняна медицина насамперед визначалася як «профілактична». У кардіології, після модифікації образу життя у профілактичних засадах на першому місці стоїть проведення гіполіпідемічної терапії. В Україні, як можна трактувати результати опитування, цьому питанню приділяється недостатня увага.

## Питання анкетування та результати проведеного опитування лікарів

№	Питання	Запропоновані варіанти відповідей	Відповіді лікарів	
			Кардіологи	Терапевти
1	Які цифри АТ Ви врахуєте, коли визначаєте ступінь АГ?	Офісним	15 (30%)	5 (19,2%)
		Амбулаторним	28 (56%)	18 (69,2%)
		Обом	7 (14%)	3 (11,5%)
2	Чи часто Ви назначаєте ДМАТ з метою діагностики «АГ білого халату»?	1–2 рази у місяць	28 (56%)	9 (34,6%)
		Рідше	22 (44%)	17 (65,4%)
3	Ступінь ризику за шкалою SCORE пацієнтам з АГ Ви визначаєте:	Всім	30 (60%)	12 (46,2%)
		Інколи	9 (18%)	8 (30,8%)
		При ознаках високого ризику	11 (22%)	6 (23,1%)
4	ЕКГ пацієнтам з АГ Ви призначаєте	При появі скарг	46 (92%)	24 (92,3%)
		Раз на 2 роки	2 (4%)	1 (3,8%)
		Раз на 5 років	2 (4%)	1 (3,8%)
5	ЕхоКС пацієнтам з АГ Ви призначаєте:	При кожному контакті	38 (76%)	21 (80,8%)
		Раз на 2 роки	10 (20%)	2 (7,7%)
		Раз на 5 років	2 (4%)	3 (11,5%)
6	УЗД сонної артерії пацієнтам з АГ Ви призначаєте	При першому контакті	28 (56%)	16 (61,5%)
		Раз на 2 роки	18 (36%)	7 (26,9%)
		Раз на 5 років	4 (8%)	3 (11,5%)
7	Через який час зазвичай Ви досягаєте цільового АТ при медикаментозній терапії АГ?	2 тижні	33 (66%)	15 (57,7%)
		2 місяці	16 (32%)	5 (19,2%)
		6 місяців	0	5 (19,2%)
		Не контролюю	1 (2%)	1 (3,8%)
8	Як Ви вважаєте, при корекції терапії краще орієнтуватися на показники АТ за даними	Офісному	13 (26,0%)	4 (15,4%)
		АМАД	19 (38,0%)	14 (53,8%)
		ДМАТ	14 (28,0%)	8 (30,8%)
		І те, і інше	4 (8,0%)	0
9	При корекції терапії чи врахуєте Ви частоту гіпертензивних кризів?	Так	48 (96%)	26 (100%)
		Ні	2 (4%)	0
10	Якщо не вдається досягти цільового АТ на комбінації ІАПФ/сартан + сечогінне + амлодипін Ви зазвичай додаєте	БАБ	17 (34%)	11 (42,3%)
		Клофелін	20 (40%)	10 (38,5%)
		Спіронолактон	10 (20%)	3 (11,5%)
		Урапідил (Ебрантіл)	3 (6%)	2 (7,7%)
11	Як часто Ви призначаєте статини пацієнтам з есенціальною АГ?	У 1 з 10	29 (58%)	19 (73,1%)
		Частіше	21 (42%)	7 (26,9%)
12	Як часто Ви призначаєте ацетилсаліцилову кислоту пацієнтам з есенціальною АГ?	У 1 з 10	18 (36,0%)	10 (38,5%)
		Рідше	32 (64,0%)	16 (61,5%)
13	Якщо у пацієнта з АГ в анамнезі є інсульт, то яким антигіпертензивним препаратом Ви віддасте перевагу?	Сартанам	16 (32,0%)	1 (3,8%)
		ІАПФ	11 (22,0%)	13 (50,0%)
		Антагоністам кальцію	21 (42,0%)	11 (42,3%)
		Інші (які?)	2 (4,0%)	1 (3,8%)

**Примітки:** – тут і надалі: АГ – артеріальна гіпертензія; АМАТ – амбулаторне монітування АТ; АТ – артеріальний тиск; БАБ –  $\beta$ -блокатори; ДМАТ – добове (апаратне) монітування АТ; ЕхоКС – ехокардіоскопія; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; УЗД – ультразвукове дослідження

## ВИСНОВКИ

1. У цілому підходи до лікування АГ опитаними лікарями відповідає сучасним рекомендаціям, як терапевтами, так й кардіологами.

2. В Україні рівень підготовки лікарів кардіологів і терапевтів (сімейних лікарів) з питань ведення пацієнтів з АГ суттєво не відрізняється.

3. Можна стверджувати, що результати опитування продемонстрували недостатнє розуміння

лікарями показів і частоти проведення інструментальних досліджень у пацієнтів з АГ, слабку насторогу відносно «АГ білого халата», резистентної гіпертензії, призначення статинів, ацетилсаліцилової кислоти.

4. Укладачам рекомендацій бажано звертати більше уваги практичним аспектам ведення пацієнтів, а саме конкретизувати покази до проведення інструментальних досліджень, частоту їх проведення.

## REFERENCES

- Zhao ZG, He JJ, Feng Y, Chen M. Introduction to the Department of Cardiology in West China Hospital of Sichuan University. *Eur Heart J*. 2021; 42 (22): 2148–2151. doi:10.1093/eurheartj/ehab032.
- Reda A, Bendary A, Elserafy AS, et al. Clinical Characteristics, Laboratory Profiles, And Treatment Modalities for Familial Hypercholesterolemia in Egypt, *Eur Heart J Supp.*, Volume 23, Issue Supplement\_D, October 2021, suab069.001, doi:10.1093/eurheartj/suab069.001.
- Cavagna P, Stéphane Ikama M, Euloge Kramoh K, et al. Antihypertensive strategies and hypertension control in Sub-Saharan Africa. *Eur J Prev Cardiol*. 2021; 28 (11): e21–e25. doi:10.1177/2047487320937492.
- Torbias O, Kushnir S, Rekovets O, Sirenko Y. The structure of the drug therapy prescription to cardiac patients during the primary care: the lessons of the OZIRKA study. *AG [Internet]*. 2022 Jan. 5; 14 (4): 11–20. Available from: <https://hypertension.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/327>.
- Sirenko Y, Radchenko H, Mishchenko L. Classification and standards of providing medical care for patients with arterial hypertension of the Ukrainian Association of Cardiology. *AG [Internet]*. 2021 Sep. 27; (4.60): 26–47. Available from: <https://hypertension.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/226>.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2019 Feb 1; 40 (5): 475]. *Eur Heart J*. 2018; 39 (33): 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Vissere FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29 (1): 5–115. doi:10.1093/eurjpc/zwab154.
- Dotsenko N, Boev S, Shekhunova I, Gerasimenko L. New recommendations on hypertension, but the questions of clinicians are old. *AG [Internet]*. 2021 Sep. 27; (1.63): 38–43. Available from: <https://hypertension.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/248>.
- Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18 (9): 945–960. doi:10.1093/ehjci/jex094.
- Bilochytska VV Hemodynamic and vegetative features of arterial hypertension in combination with occlusive atherosclerosis of the lower extremities, justification of combined antihypertensive treatment in outpatient practice. 2019. PhD. Zaporizhzhia, Ukraine.
- Samorukova VV Informativity of various blood pressure monitoring methods in assessing the effectiveness of antihypertensive therapy in the practice of a family doctor. 2019. PhD. Zaporizhzhia, Ukraine.
- Fragoulis C, Dimitriadis K, Siafi E, et al. Profile and management of hypertensive urgencies and emergencies in the emergency cardiology department of a tertiary hospital: a 12-month registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29 (1): 194–201. doi:10.1093/eurjpc/zwab159.
- Vásquez Abanto, J., Vásquez Abanto, A. and Arellano Vásquez, S. 2021. Clinical bases of the syndrome of hypertensive crisis in the primary care. *EMERGENCY MEDICINE*. 17, 1 (Sep. 2021), 72–88. doi:10.22141/2224-0586.17.1.2021.225725.
- Boev S, Dotsenko N, Shekhunova I, Gerasimenko L. Chronotherapy of arterial hypertension: current state of the issue. *AG [Internet]*. 2021 Sep. 27; (6.62): 23–9. Available from: <https://hypertension.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/242>.
- Sudano I. Dealing with high blood pressure in the emergency room: not an easy task!. *Eur J Prev Cardiol*. 2022; 29 (1): 192–193. doi:10.1093/eurjpc/zwab168.

16. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in Stroke. 2021 Jul; 52 (7): e483–e484]. Stroke. 2021; 52 (7): e364–e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375.

*Стаття надійшла до редакції 04.10.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.4\(55\).2022.4](https://doi.org/10.34287/ММТ.4(55).2022.4)

Н. С. Луценко, О. Д. Мазур, О. С. Шаповал, Л. І. Зварич, Н. Ф. Єфіменко

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

N. S. Lutsenko, O. D. Mazur, O. S. Shapoval, L. I. Zvarich, N. F. Efimenko

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

## ПСИХООСОБИСТІСНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ КЛІМАКТЕРИЧНИХ ПОРУШЕНЬ

### Psychopersonal characteristics of women with varying degrees of menopausal disorders

#### Реферат

Перименопаузальний період – це вік найвищого духовного та інтелектуального розвитку жінки, тому нейровегетативні та психоемоційні розлади цього періоду набувають особливої медично-соціального значення і потребують міждисциплінарного підходу.

**Мета дослідження.** Виявити психологічні особливості жінок з клімактеричними розладами легкого та середнього ступенів у перименопаузальному періоді.

**Матеріали та методи.** Комплексно обстежена 51 жінка у перименопаузальному періоді: I основна група – 20 пацієток зі слабким ступенем КС, II основна – 16 жінок з клімактеричними розладами середньої важкості; контрольну групу склали 15 практично здорових жінок. Ступінь тяжкості КС визначали із використанням модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана. Всім пацієнткам проведено психодіагностичне обстеження за допомогою шкал реактивної та особистісної тривожності по Ч.Д. Спілбергу та Ю.Л. Ханіну, тест-опитувальника Г. Айзенка, анкетування «Індекс жіночої сексуальної функції» (FSFI), для оцінки якості життя використовували загальний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form).

**Результати.** У жінок основних груп переважали нейровегетативні ( $14,5 \pm 2,6$  та  $26,6 \pm 4,2$  балів в I та II групах спостереження) та психоемоційні розлади ( $4,9 \pm 1,3$  та  $11,2 \pm 1,6$  балів відповідно). Рівні гормонів (ФСГ, Е2, ПРЛ) відповідали перименопаузальним значенням, але достовірно відрізнялись від показників групи контролю.

#### Abstract

The perimenopausal period is the age of the highest spiritual and intellectual development of a woman; therefore, neurovegetative and psycho-emotional disorders of this period acquire a special medical and social value and require an interdisciplinary approach.

**Purpose of the study.** To identify the psychological characteristics of women with mild and moderate menopausal disorders in the perimenopausal period.

**Materials and methods.** A total of 51 women were examined in the perimenopausal period: I main group - 20 patients with a low degree of CS, II main group - 16 women with menopausal disorders of moderate severity; the control group consisted of 15 healthy women. The severity of menopausal syndrome was determined using a modified menopausal Cooperman's index. All patients underwent psychodiagnostic examination using reactive and personal anxiety scales according to Ch.D. Spielberg and J.L. Hanina, G. Eisenko's test questionnaire, the Women's Sexual Function Index (FSFI) questionnaire, used the SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form) general questionnaire to assess quality of life.

**Results.** In women of the main groups, neurovegetative ( $14,5 \pm 2,6$  and  $26,6 \pm 4,2$  points in the first and second groups of observation) and psycho-emotional disorders ( $4,9 \pm 1,3$  and  $11,2 \pm 1,6$  points) prevailed, respectively. Hormone levels (FSH, E2, PRL) corresponded to perimenopausal values, but were significantly different from those of the control group. Identified individual-personal properties of women with the CS, in particular introversion and

Виявлено індивідуально-особистісні властивості жінок з КС, зокрема інтроверсія та емоційна нестабільність. Порівняльний аналіз за шкалами Спілберга-Ханіна показав, що більш ніж у половини (55,0%) в I основній та у більшості (81,25%) жінок в II основній групі проти 33,35% в групі контролю ( $p < 0,05$ ) діагностовано високий рівень особистісної тривожності; середній рівень ситуативної тривожності був найвищим у жінок II групи –  $54,83 \pm 6,0$  балів проти  $43,2 \pm 5,3$  балів в I основній групі та  $36,3 \pm 4,8$  балів у пацієнток без клімактеричних порушень ( $p < 0,05$ ). У 24 (77,42%) жінок основної групи виявлена сексуальна дисфункція, при цьому її ступінь був найбільшим при середній важкості клімактеричних розладів. Клімактеричні розлади різного ступеня важкості, підвищена тривожність та нейротизм, сексуальна дисфункція відбилися на якості життя пацієнток.

**Висновок.** сформована психоособистісна характеристика жінок з різним ступенем клімактеричних порушень у перименопаузальному періоді.

**Ключові слова:** перименопауза, клімактеричний синдром, менопаузальний індекс, тривожність, сексуальна дисфункція, якість життя.

*emotional instability. A comparative analysis on the Spielberg-Khanin scales showed that more than half (55,0%) in the first main group and the majority (81,25%) of women in the second main group versus 33,35% in the control group ( $p < 0,05$ ), a high level of personal anxiety was diagnosed; the average level of situational anxiety was highest among women in group II –  $54,83 \pm 6,0$  points versus  $43,2 \pm 5,3$  points in the first group and  $36,3 \pm 4,8$  points in patients without menopausal disorders ( $p < 0,05$ ). In 24 (77,42%) women of the main group, sexual dysfunction was detected, while its degree was greatest with moderately severe climacteric disorders. Menopausal disorders of varying severity, increased anxiety and neuroticism, sexual dysfunction affected the quality of life of patients.*

**Conclusion.** Formed psychopersonal characteristics of women with varying degrees of menopausal disorders in the perimenopausal period.

**Keywords:** perimenopause, menopausal syndrome, menopausal index, anxiety, sexual dysfunction, quality of life.

## ВСТУП

Період, протягом якого на фоні вікових змін в організмі жінки домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, а саме зниження генеративної і менструальної функції внаслідок генетично запрограмованого згасання і припинення функції яєчників, називається клімактерієм – в перекладі з грецької – «щабель сходів». Одним із послідовних етапів клімактерію є перименопауза, що продовжується від початку нерегулярних менструальних циклів (менопаузальний перехід) до 12 місяців після останньої самостійної менструації [11].

Фундаментом, що визначає перебіг даного періоду за фізіологічним або патологічним типом, є стан адаптаційно-компенсаторних процесів у центральній нервовій системі. Клімактерій, з нейробіологічної точки зору, можна розглядати як поєднання вікових і стрес-індукованих порушень діяльності мозку [1, 2, 7].

Враховуючи те, що перименопаузальний вік, як правило, є віком найвищого духовного та інтелектуального розвитку, коли жінка досягає професійної зрілості, найбільш затребувана у суспільстві та сім'ї, особливого медико-соціального значення набувають аспекти, які визначають якість життя жінки в цей період [6, 12].

За даними різних авторів, у 60–80% жінок перименопауза ускладнюється розвитком клімактеричного синдрому (КС), серед ранніх проявів якого найчастіше виникають вегетосудинні та

психопатологічні розлади за рахунок дисбалансу активності різних нейромедіаторних систем мозку [8, 10]. Так, достатньо добре відомий феномен ослаблення дофамінергічної нейромедіації на тлі відносної активації адренергічних процесів у період клімактерію з наступним розладом діяльності катехоламінергічних систем, які відіграють ключову роль в підтриманні гомеостазу кровообігу та контролю артеріального тиску [5]. Також важливу роль у розвитку психоемоційних порушень при цьому відіграє ослаблення ГАМК (гама-аміномасляна кислота)-ергічної нейромедіації, типове як для старіння мозку, так і для естрогенного дефіциту, та пов'язане з ослабленням біосинтезу ГАМК і зі зменшенням ГАМК-рецепторного зв'язування. Саме ці порушення є підґрунтям формування реакції «тривожного очікування», характерної для КС, а при своєму прогресуванні – тривожних розладів, депресій та панічних нападів [4].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Виявити психологічні особливості жінок з клімактеричними розладами легкого та середнього ступенів у перименопаузальному періоді.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота проводилась на кафедрі акушерства та гінекології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» на базі ЗОЗ «Пологовий будинок № 3» м. Запоріжжя.



На першому етапі дослідження проведено оцінку наявності клімактеричних розладів у 125 жінок перименопаузального віку (42–53 років). Ступінь тяжкості КС визначали із використанням модифікованого менопаузального індексу (ММІ) Купермана (1959 р.) в модифікації Уварової О.В. (1983 р.) [8]. Критеріями включення в основну групу спостереження були перименопаузальний період, клінічно та лабораторно підтверджені симптоми КС легкого та середнього ступенів, протипоказання або відмова від МГТ, підписана поінформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення – тяжкі клімактеричні порушення, прийом комбінованих естроген-гестагенних, вегетотропних, ноотропних, психотропних препаратів протягом останнього місяця або на момент обстеження, гострі запальні процеси, злякисні новоутворення будь-якої локалізації, тяжкі соматичні захворювання; відмова пацієнток від участі.

Комплексно обстежено 51 жінку, які були розподілені на групи: I основна – 20 пацієнток з зі слабким ступенем КС (ММІ – 12–34 балів), II основну групу склали 16 жінок, які мали клімактеричні розлади середньої важкості (ММІ – 35–58 балів). Контрольна група включала 15 практично здорових жінок у періоді перименопаузи без ознак КС.

При анкетуванні пацієнток враховували час появи перших симптомів КС, репродуктивний анамнез (вік менархе, регулярність менструальних циклів або тривалість їх відсутності, кількість вагітностей, пологів, використання гормональних препаратів, перенесені гінекологічні захворювання та операції), наявність соматичної патології.

Усім пацієнткам окрім рутинного загальносоматичного та гінекологічного обстеження на етапі скринінгу проводилось ультрасонографічне обстеження органів малого тазу в режимі реального часу за стандартною методикою конвексними датчиками (апарат «Volusion E8», General Electric). Враховували дані мамологічного обстеження за умови його проведення впродовж року перед включенням у дослідження.

Для оцінки гормональних перименопаузальних змін визначали в сироватці крові імуноферментним методом рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину (ПРЛ) та тиреотропного гормону (ТТГ), естрадіолу (E2) – з використанням тест-систем фірми «DRG» (США) на аналізаторі «ТЕКАН» (Австрія).

Усім пацієнткам проведено психодіагностичне обстеження за допомогою шкал реактивної та особистісної тривожності по Ч.Д. Спілбергу та Ю.Л. Ханіну, тест-опитувальника Г. Айзенка, анкетування «Індекс жіночої сексуальної функції» (FSFI) [9, 14]. Для оцінки якості життя використовували загальний опитувальник SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form). Відповіді

на 36 пунктів були згруповані у вісім шкал, статистичне оброблення даних проводилось за допомогою автоматизованої програми «Test\_sf36» [13].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel і Statistica for Windows V. 6.0. Для кожного кількісного параметра були визначені середні значення (M), помилка середнього (m), для якісних даних – частоти (%). Відповідно до нормальності розподілу значень використовували параметричні методи (t-критерій Стьюдента). Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки основних та контрольної груп достовірно не різнилися за віком – середній склав  $50,94 \pm 4,20$  років.

На час включення в дослідження нерегулярний менструальний цикл був присутнім у 12 (60,0%) жінок I основної та у 6 (37,5%) – II основної групи, в контрольній групі – у 8 (53,36%) пацієнток. Період відсутності менструацій у всіх жінок достовірно не відрізнявся і становив в середньому  $7,33 \pm 1,53$  місяців.

При опитуванні виявлено, що патологічні перименопаузальні прояви тривали у пацієнток I основної групи протягом  $11,0 \pm 1,5$  місяців, II групи –  $18,5 \pm 3,5$  місяців ( $p < 0,05$ ).

Як зазначалось раніше, розподіл обстежених жінок на клінічні групи здійснювався з урахуванням сумарного ММІ, який мав вихідне значення у жінок з легким ступенем КС (I основної група) –  $23,7 \pm 3,3$  балів, при середній важкості перебігу КС (II основна група) –  $42,2 \pm 5,3$  балів.

Як показав докладний аналіз симптомів КС, у жінок основних груп переважали нейровегетативні ( $14,5 \pm 2,6$  та  $26,6 \pm 4,2$  бали в I та II групах спостереження) та психоемоційні розлади ( $4,9 \pm 1,3$  та  $11,2 \pm 1,6$  бали відповідно), при цьому обмінно-ендокринні порушення були стабільно низькими (в середньому  $2,72 \pm 1,1$  бали) незалежно від ступеня тяжкості КС.

Стосовно гормонального гомеостазу, то у всіх обстежуваних жінок рівні гормонів відповідали перименопаузальним значенням (табл. 1).

Результати порівняльного аналізу показали, що концентрація ФСГ у плазмі крові значно варіювала, але знаходилась в межах референтних значень для періоду перименопаузи; при цьому у жінок з клімактеричними розладами до початку лікування виявилася достовірно ( $p < 0,05$ ) більшою ( $50,6 \pm 10,3$  і  $57,4 \pm 13,8$  мМЕ/мл відповідно в I та II групах) відносно показника у практично здорових пацієнток ( $39,5 \pm 2,5$  мМЕ/мл).

Концентрація E2 в усіх групах обстеження була знижена, що свідчило про наявність естрогенного дефіциту у жінок в періоді перименопаузи.

Гормональний статус жінок клінічних груп

Показник	I основна група, n = 20 M ± m	II основна група, n = 16 M ± m	Контрольна група, n = 15 M ± m
ФСГ, мМЕ/мл	50,6 ± 10,3*	57,4 ± 13,8*	39,5 ± 2,5
Е2, пг/мл	80,9 ± 9,4*	74,6 ± 10,2*	93,9 ± 9,9
ПРЛ, мМЕ/мл	300,8 ± 35,4	346,6 ± 33,0*	270,3 ± 23,5

Примітка: \* – різниця достовірна проти показників контрольної групи,  $p < 0,05$

Проте у пацієток з клінічними проявами патологічного клімаксу показники естрогенів були достовірно нижчими, ніж при його фізіологічному перебігу: 80,9 ± 9,4 пг/мл в I групі, 74,6 ± 10,2 пг/мл в II групі проти 93,9 ± 9,9 пг/мл в групі контролю ( $p < 0,05$ ).

При визначенні вмісту ПРЛ в плазмі крові не було виявлено жодного випадку гіпо- або гіперпролактинемії.

Лабораторна оцінка тиреоїдного статусу жінок на етапі скринінгу довела відсутність дисфункції щитоподібної залози у всіх клінічних

групах. Так, рівні ТТГ достовірно не відрізнялись між пацієтками і склали в середньому в I основній групі – 2,02 ± 0,85 мМЕ/л, в II – 1,76 ± 0,66 мМЕ/л, в групі контролю – 1,58 ± 0,67 мМЕ/л ( $p > 0,05$ ).

Загальновідомо, що велике значення в розвитку і прояву симптомів захворювання мають властивості особистості. При первинному зверненні була визначена структура особистості пацієток клінічних груп. Використання тест-опитувальника Г. Айзенка дозволило виявити деякі індивідуально-психологічні відмінності (рис. 1).

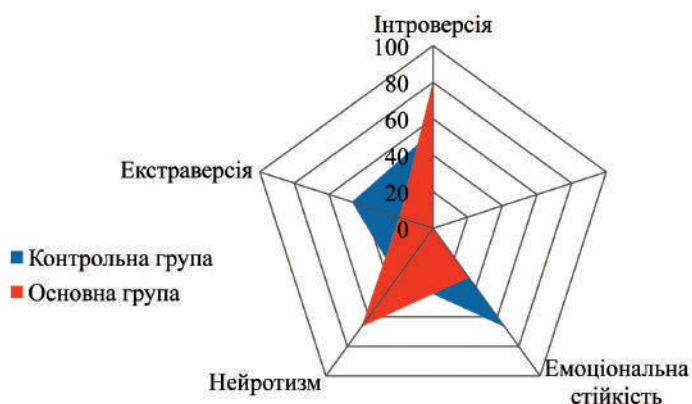


Рис. 1. – Особистісна характеристика жінок з перименопаузальними порушеннями та без клімактеричного синдрому

Як видно, жінкам з симптомами КС більш властива інтроверсія, яка зустрічалася у більшості (80,55%) пацієток основної групи відносно 53,36% в контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Схильність інтровертів до патологічного перебігу перименопаузи вперше встановлена в даній роботі і дозволяє відносити цю властивість особистості до групи ризику з розвитку клімактеричних психоемоційних розладів.

Нейротизм як властивість особистості, що характеризує людину з боку емоційної нестійкості, тривожності, напруженості, лабільності вегетативної нервової системи, нерівноваженості нервово-психічних процесів, виявився посиленням (оцінка понад 12 балів) у двох третинах (24–66,67%) пацієток з клімактеричними розладами. В контрольній групі емоційна

нестабільність спостерігалась в 2,0 рази рідше (у 5–33,35%), а для більшості (66,65%) пацієток була характерна емоційна стійкість (рис. 1). Посилення властивостей нейротизму проявлялося в чутливості до стресогенних ситуацій, схильності до неприємних переживань та швидкої зміни настрою, почуття неспокою і заклопотаності, неувважності уваги.

За допомогою шкали Спілберга-Ханіна визначено, що середній показник особистої тривожності, яка є стійкою індивідуальною характеристикою і передбачає наявність тенденції сприймати досить широкий діапазон ситуацій як загрозливі, склав у жінок з клімактеричними симптомами (основна група) 49,3 ± 6,7 балів, в контрольній групі – 35,5 ± 5,1 балів (рис. 2).

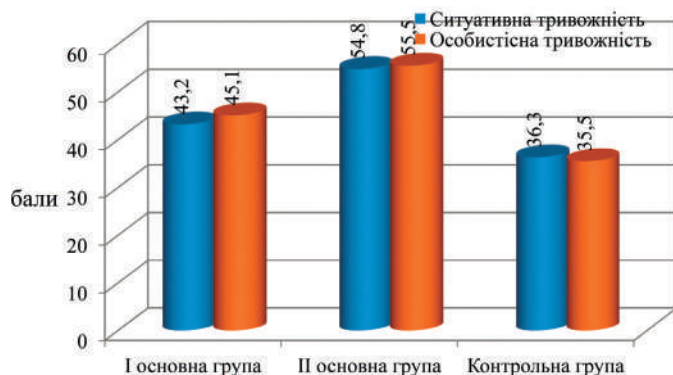


Рис. 2. – Оцінка тривожності як властивості особистості та психологічного стану

При цьому більш ніж у половини (55,0%) в I основній та у більшості (81,25%) жінок в II основній групі проти 33,35% в групі контролю ( $p < 0,05$ ) діагностовано високий рівень тривожності, що дає підставу прогнозувати появу у цих пацієнток стану тривожності в різноманітних ситуаціях. При цьому помірна особиста тривожність відзначена у 7 (35,0%) та 3 (18,75%) жінок відповідно; низький рівень діагностовано у 2 (10,0%) пацієнток з легким ступенем КС і в жодному випадку при середньому ступені перименопаузальних розладів.

Порівняльний аналіз ситуативної тривожності, яка виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і характеризується цілою низкою переживань, показав, що її середній рівень виявився найвищим у жінок II групи –  $54,83 \pm 6,0$  бали проти  $43,2 \pm 5,3$  бали в I основній групі та  $36,3 \pm 4,8$  балів у пацієнток без клімактеричних порушень ( $p < 0,05$ ).

Жіноча сексуальна дисфункція у період пери-

менопаузи поліетіологічна як медична проблема і залежить від функціонування в єдиному поєднанні нервової та серцево-судинної систем відповідно до гармонії ендокринологічної цілісності [3].

В результаті анкетного опитування з'ясовано, що 31 (86,11%) жінка з перименопаузальними розладами (основна група) продовжувала статеві стосунки. Тестування з основних показників сексуального здоров'я (The Female Sexual Function Index (FSFI) – індекс жіночої сексуальної функції) виявило, що серед пацієнток з КС сексуальні дисфункції спостерігалися у 24 (77,42%) випадках. Порівняльний аналіз показав, що на тлі патологічного перебігу клімактерію відзначено зменшення відносно контрольної групі «бажання» в 1,54 рази в I основній групі та в 1,93 рази в II групі, «збудження» – в 1,27 та 1,56 рази, зниження якості оргазму – в 1,28 та 1,22 рази, задоволення статевими стосунками – в 1,26 і 1,3 рази відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

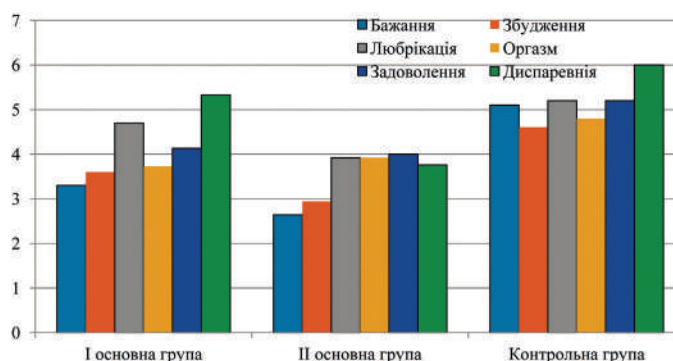


Рис. 3. – Основні показники сексуальної функції жінок за шкалою FSFI

При цьому ступінь сексуальної дисфункції виявився найвищим у пацієнток II основної групи, які мали клімактеричні розлади середньої важкості за MMI.

Визначені зміни сексуального здоров'я у обстежених жінок з КС призводили до формування

дисгармонії статевих стосунків пари, однак пацієнтки на ці порушення не звертали достатньої уваги і за спеціалізованою сексологічною допомогою не зверталися.

Клімактеричні розлади різного ступеня важкості, підвищена тривожність та нейротизм,

сексуальна дисфункція не могли не відбитися на якості життя пацієнток. Оцінюючи результати опитувальника SF-36 встановлено, що рівень «Фізичного функціонування (PF)», який характеризує діапазон посиленої фізичної активності, та «Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP)» виявився достатнім у жінок з легким ступенем патології клімактерію як до, так і після лікування. Найбільш несхожою була «психологічна» компонента якості життя, показники якої суттєво відрізнялись між двома основними групами та групою контролю, куди були включені жінки без проявів патологічного клімаксу.

### ВИСНОВКИ

1. У жінок в перименопаузі з КС легкого та

середнього ступеня тяжкості переважають нейро-вегетативні ( $14,5 \pm 2,6$ ) та ( $26,6 \pm 4,2$ ) бали в 1 та 2 групах спостереження) та психоемоційні ( $4,9 \pm 1,3$ ) та ( $11,2 \pm 1,6$ ) бали відповідно) розлади, при цьому обмінно-ендокринні порушення були стабільно низькими (в середньому ( $2,72 \pm 1,1$ ) бали) незалежно від важкості КС.

2. Психособистісними властивостями жінок з перименопаузальними розладами є інтроверсія, емоційна нестійкість, підвищені рівні особистісної та реактивної тривожності.

3. Клімактеричні розлади різного ступеня важкості, підвищена тривожність та нейротизм, сексуальна дисфункція призвели до зниження якості життя пацієнток перименопаузального віку, що потребує подальшої розробки ефективних методів корекції виявлених порушень.

Конфлікт інтересів відсутній.

### REFERENCES

1. Burchinsky, S. G. (2015). Possibilities of complex correction of the regulatory functions of the central nervous system in psychosomatic pathology. *Neurology*, 2 (58), 100–105.
2. Burchinsky, S. G. (2006). Climacteric Syndrome: the Perspective and Neuropharmacological Cortex. *Liki* 1–2, 17–24.
3. Vdovichenko, Yu. P., Gurzhenko, O. Yu. (2017). Porushennya the principle of diagnosis of sexual functions and perimenopausal vitsi. *Male health*, 4 (63), 84–94.
4. Dnistrianska, A. P. (2014). Complex corecore of key manifestations of the perimenopausal perioda in women. *Women's health*, 10 (96), 157–162.
5. Kolesnikova, O. V., Yaresko, M. V. (2015). Particularly varied serous rhythm in women perimenopausal. *Bulletin of Vinnytsia National University*, 2, V.19, 374–379.
6. Kolotusha, VG (2014). Psychopathologic manifestations in women in the perimenopausal period and in the cortex using non-hormonal methods. *Liki Ukraine. Preventive medicine. Psychoneurology*, 3–4 (179–180), 16–19.
7. Kuzminova, N.V. (2015). Diagnostics and medicament correlation of vegetative plants in plants with arterial hypertension in peri- and postmenopausal period. *Women's Health*, 2 (98), 192–199.
8. Ragimova, V.V., Aliyev, E.M. and Sultanova, S.G. (2018). Features of the manifestations of menopausal syndrome in postmenopausal women in modern conditions. *Women's health*, 1 (127), 68–72.
9. Raygorodsky, D.Ya. (2011). Practical psychodiagnostics. Methods and tests: a tutorial. Samara: Publishing House «BAHRAH–M».
10. Tatarchuk, T. F., Islamova, A. O. and Efimenko, O. A. (2015). Menopausal syndrome as the first clinical manifestation of perimenopause. *Reproductive endocrinology*, 1 (21), 52–56.
11. Tatarchuk, T. F., Tobi de Vila, 2016. The National Consensus of the Young Child at the Climacter. *Reproductive endocrinology*, 1 (27), 8–25. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2016.27.8-25>.
12. De Villiers, T. J. , Gass, M. L. et Haines, C. J. (2013). Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric*, 16, 203–204.
13. Cardioplanet. (2017). Medical programs.
14. Rosen, R. S., Brown, C., Heiman, J., Leiblum, S. R. et Meston, C. (2000). The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther*, 26, 191.

*Стаття надійшла до редакції 10.11.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.5](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.5)

**О. С. Шаповал, Л. Л. Воронцова**

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

**O. S. Shapoval, L. L. Vorontsova**

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

## ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТОК З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ

### The state of the immune system in patients with functional ovarian cysts

#### Реферат

Проведення якісного та комплексного обстеження пацієнток з функціональними кістами яєчників є принципово необхідним для розуміння стратегії лікування даного патологічного стану.

**Мета роботи.** Вивчити особливості імунних порушень у пацієнток репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників.

**Матеріали та методи.** Обстежено 50 пацієнток репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників. Проведено загальноклінічне, гінекологічне, ультразвукове дослідження органів малого тазу, імунологічне обстеження.

**Результати.** У 70% пацієнток були виявлені супутні запальні процеси органів малого тазу. На підставі отриманих даних виявлений різний ступінь імунних порушень у жінок з кістами яєчників в залежності від характеру реалізації репродуктивної функції.

Стан клітинної ланки імунної системи у пацієнток, які не народжували, та з реалізованим репродуктивним потенціалом відповідав I ступеню, а в групі пацієнток з безпліддям II ступеню порушень імунної системи. Стан гуморальної ланки імунної системи у жінок з безпліддям та з реалізованим репродуктивним потенціалом продемонстрував III ступінь, а в групі пацієнток, які не народжували, II ступінь порушень.

**Висновок.** Визначення ступеню розладів імунної системи вже на дошпитальному етапі дозволить індивідуалізувати призначення та режим дозування імуномодельючих препаратів в складі комплексної терапії функціональних кіст яєчників.

#### Abstract

Conducting a qualitative and comprehensive examination of patients with functional ovarian cysts is fundamentally necessary to understand the treatment strategy of this pathological state.

**Purpose of the study.** The objective of the work was to study the features of immune disorders in patients of reproductive age with functional ovarian cysts.

**Materials and methods.** 50 patients of reproductive age with functional ovarian cysts were examined. General clinical, gynecological, ultrasound examination of the pelvic organs, a study of the state of the immune system were carried out.

**Results.** In 70% of patients chronic inflammatory processes of the pelvic organs were detected. The findings revealed varying degrees of immune system disorders in women with ovarian cysts with different parity.

In nulliparous and women who gave birth violations of cell immunity of the I degree were revealed, in the group with infertility – II degree.

In the group of patients who gave birth and with infertility, the III degree of disorders of humoral immunity was diagnosed, and in nulliparous women – II degree.

**Conclusion.** Determining the degree of disorders of the immune system already at the prehospital stage will allow individualizing the choice and dosing regimen of immunomodulatory drugs as part of the complex therapy of functional ovarian cysts.

**Keywords:** functional cysts of the ovaries, cell immunity, humoral immunity.

**Ключові слова:** функціональні кісти яєчників, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, імунорегуляторний індекс.

## ВСТУП

Функціональні кісти яєчників (ФКЯ) на сьогодні є однією з найбільш актуальних проблем сучасної гінекології. В загальній структурі всіх новоутворень яєчників ФКЯ складають близько 17% [1]. Даний стан розглядається як пограничний, який з одного боку не потребує лікування, і спостерігається спонтанний регрес в динаміці, а з іншого боку спостерігаються чисельні адаптативні зміни з боку органів малого тазу, зниження репродуктивного потенціалу жінки та у певній кількості виникає гостра потреба в проведенні оперативного лікування внаслідок розриву або перекруту пухлини яєчника [2, 3].

Відсутність досконалого розуміння природу виникнення ФКЯ призводить до того, що використання традиційного підходу призначення гормональної терапії не дає стійкої ремісії патологічного стану та високий відсоток рецидивів захворювання протягом життя жінки [4].

Чисельні дослідження вказують і на запальний генез пухлиноподібних утворень яєчників, як специфічної, так і неспецифічної етіології, активізація власної умовно-патогенної мікрофлори [5, 6].

В свою чергу, зміна чисельності того чи іншого виду мікроорганізмів в біотопі, або поява не властивих даному місцю проживання бактерій служить сигналом про адаптивних або незворотних змін у відповідній ланці гомеостазу [7, 8]. Наслідками перенесених запальних процесів, оперативних втручань на органах малого тазу є розвиток злуквої хвороби, що не тільки порушує нормальну анатомію органів, а й викликає трофічні зміни, що також розцінюється як фактор ризику розвитку пухлин яєчника [8].

Мікробні спільноти формують біоплівки, які здатні виробляти механізми антибіотикорезистентності, внаслідок чого спостерігається хронізація патологічного процесу [10]. Сучасні дослідження чітко вказують на те, що хронічні захворювання розглядаються як хвороби біоплівок, що вимагає застосування нових принципів ведення таких пацієнток [9, 10, 11, 12]. В свою чергу, це призводить до розвитку стійкої дестабілізації імунного гомеостазу [7, 13, 14]. Порушення біотопу слизової статевих шляхів викликають пригнічення місцевого імунітету з одного боку, а з іншого – на фоні зниженого імунологічного захисту виникають умови для реалізації патогенного впливу коменсалів, що в свою чергу, ще більше поглиблює ступінь імунологічної неспроможності організму [15, 16]. Цілком ймовірно, що і сам склад впливає на індивідуальні

особливості імунної системи та імунну відповідь в цілому, являючись фоном розвитку кіст яєчників [17].

Враховуючи все вище зазначене, фундаментальне розуміння ролі імунної системи в генезі виникнення ФКЯ є принциповим для подальшої розробки алгоритмів діагностики та лікування патологічного процесу.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчити особливості імунних порушень у пацієнток репродуктивного віку з функціональними кістами яєчників.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 50 жінок репродуктивного віку з ФКЯ (основна група), які проходили лікування на базі гінекологічного відділення багатопрофільної клініки ТОВ «ВІТАЦЕНТР» м. Запоріжжя за період з 2019 по 2022 рр. Середній вік жінок основної групи складав  $30,3 \pm 0,73$  роки. Групу контролю складало 50 пацієнток репродуктивного віку, які звернулися до лікувального закладу з метою вибору метода контрацепції.

Згідно існуючих стандартів, всі пацієнтки проходили загальноклінічне обстеження, гінекологічний огляд. Ультразвукове дослідження органів малого тазу показало наявність пухлиноподібного утворення яєчників. Всі пацієнтки підписували поінформовану згоду щодо їх обстеження.

Вивчення стану клітинної ланки імунітету проводилося шляхом визначення субпопуляційного складу лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл до антигенів  $CD_3^+$  (загальна кількість Т-лімфоцитів),  $CD_4^+$  (Т-хелпери),  $CD_8^+$  (Т-супресори),  $CD_{16}^+$  (NK-клітини),  $CD_{19}^+$  (В-лімфоцити) виробництва НПО «Гранум» (м. Харків), а також шляхом розрахунку імунорегуляторного індексу ( $CD_4^+/CD_8^+$ ).

Вивчення показників гуморального імунітету проводилося шляхом визначення концентрації IgA, IgM, IgG з використанням моноспецифічних сироваток проти вказаних імуноглобулінів за методом Manchini G. [19].

Ступінь імунних розладів розраховувалася за формулою Земскова О.М. [19]:

$$\left( \frac{\text{показник хворого}}{\text{нормальний показник}} - 1 \right) \times 100\%$$

У випадку, коли величина мала знак «мінус», у хворої визначався імунодефіцит, якщо знак «плюс» – гіперфункція імунної системи.

Коли отримана величина знаходиться в межах 1–33%, це розцінюється як перший ступінь імунних розладів, 34–66% – другий ступінь, більше 66% – третій.

Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням комп'ютерних програм пакету STATISTICA (StatSoftStatistica v.6.0).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В залежності від характеру реалізації репродуктивної функції пацієнтки основної групи були розділені на 3 підгрупи.

1а підгрупа – 20 жінок з ФКЯ, які не народжували;

1б підгрупа – 20 пацієнток з ФКЯ та безпліддям;

1в підгрупа 10 жінок з ФКЯ, які народжували.

В анамнезі у пацієнток основної групи в 70% випадках були виявлені супутні запальні процеси органів малого тазу ізольовано або поєднуючись один з одним. Так, вульвовагініти діагностувалися в 65% пацієнток, цистити – в 21%, сальпінгофорити – в 13%. Попереднє вивчення характеру біоценозу піхви показало наявність дисбіотичних порушень з переважанням

стрепто-, стафілококів, ентеробактерій, бактероїдів. В 34% випадках із піхви в групі пацієнток з безпліддям та ФКЯ діагностувалися асоціації *E. coli* – *C. albicans*, в 25% випадка висівалися асоціації *S. epidermidis* – *C. albicans*, які здатні викликати зниження неспецифічної реактивності, підтримання існуючого запального процесу та розцінювалася як одна з причин виникнення безпліддя [20].

Пацієнтки основної групи перебували з первинним епізодом ФКЯ без проведення терапевтичного та хірургічного лікування.

При вивченні показників імунного статусу було виявлено, що у жінок основної групи спостерігалася зниження показників Т-клітинного імунітету:  $CD_3^+$  і  $CD_4^+$  по відношенню до показників основної групи на 13%, 41% і 26%, а також на 12%, 40% і 23% відповідно. Концентрація Т-лімфоцитів з фенотипом  $CD_8^+$  та лімфоцитів з фенотипом  $CD_{16}^+$  була підвищена на 49%, 34%, 18%, а також на 23%, 49% та 23% відповідно значень групи контролю.

Імунорегуляторний індекс у пацієнток основної групи був знижений відносно показників контрольної групи на 20%, 53% і 33% відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Стан клітинної ланки імунної системи у жінок з функціональними кістами яєчників  
Me (75% Q–25% Q = RQ)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n = 50)	1а підгрупа (n = 20)	1б підгрупа (n = 20)	1в підгрупа (n = 10)
$CD_3^+$ , %	63,7 (67,1–59,8 = 7,3)	59,0* (65,4–53,1 = 12,3)	38,2* <sup>**</sup> (44,6–32,2 = 12,4)	56,1* (64,2–50,3 = 13,9)
$CD_4^+$ , %	38,7 (44,2–31,8 = 12,4)	34,1 (40,3–29,6 = 10,7)	23,3* <sup>**</sup> (29,7–19,8 = 9,9)	30,1 (37,4–26,7 = 10,7)
$CD_8^+$ , %	25,6 (39,0–21,3 = 17,7)	28,1 (43,2–24,8 = 18,4)	34,5 (42,1–28,3 = 13,8)	30,4* (38,1–25,9 = 12,2)
$CD_4^+/CD_8^+$ , у.од.	1,5 (2,3–0,7 = 1,6)	1,2 (1,9–0,3 = 1,6)	0,7 (1,4–0,2 = 1,2)	1,0 (1,7–0,5 = 1,2)
$CD_{16}^+$ , %	16,5 (24,6–11,9 = 12,7)	17,9 (25,1–13,4 = 11,7)	24,3* (28,9–16,2 = 12,7)	20,4* <sup>**</sup> (26,6–15,4 = 11,2)

Примітки: \* – статистично значимі різниці ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи; \*\* – статистично значимі різниці ( $p < 0,05$ ) відносно 1а підгрупи

У пацієнток всіх підгруп основної групи відзначалося збільшення показників гуморального імунітету. Так, рівень В-лімфоцитів з фенотипом  $CD_{19}^+$  перевищував значення групи контролю на 42%, 105% та 29% відповідно, рівень IgA – на 42%, 138% та 77%, рівень IgM – на 54%, 372% та 132%, рівень IgG – на 5%, 40% та 25% відповідно (табл. 2).

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що для всіх пацієнток з ФКЯ незалежно від характеру реалізації репродуктивної функції характерні однонаправлені порушення клітинної та гуморальної ланок імунної системи.

Виявлено, що показники клітинної ланки імунної системи достовірно відрізнялися від показників контрольної групи та вказували на наявність вираженого дисбалансу імунокомпетентних субпопуляцій лімфоцитів з розвитком вторинної імунологічної недостатності Т-клітинної ланки імунітету. Також спостерігалася виражена інверсія імунорегуляторного індексу  $CD_4^+/CD_8^+$  в бік переваги Т-супресорної ланки. Саме наявність мікробної інвазії, характерної для більшості пацієнток основної групи, може бути розцінена як етіологічний чинник розвитку такого типу імунної відповіді.

Підвищення активації гуморального імунітету (особливо концентрації IgA та IgM) свідчить про наявність запального процесу та підвищення синтезу аутоантитіл.

За допомогою формули імунологічних порушень за Земсковим О.М. була сформована формула імунних розладів для пацієнток основної групи в залежності від характеру реалізації репродуктивної функції.

Для пацієнток з ФКЯ, які не народжували, формула мала вигляд:

$$CD_3^{+1} \cdot CD_4^{+1} \cdot CD_8^{+1} \cdot CD_{16}^{+1} \cdot CD_{19}^{+2+} \\ IgA^{2+} \cdot IgM^{2+} \cdot IgG^{1+}$$

Отримані результати свідчили про розлади клітинної ланки імунітету I ступеню, гуморальної ланки – II ступеню.

Для пацієнток з ФКЯ та безпліддям формула мала вигляд:

$$CD_3^{+2} \cdot CD_4^{+2} \cdot CD_8^{+2+} \cdot CD_{16}^{+2+} \cdot CD_{19}^{+3+} \\ IgA^{3+} \cdot IgM^{3+} \cdot IgG^{3+},$$

Результати вказували на розлад клітинної ланки II ступеню, гуморальної ланки – III ступеню.

Для пацієнток з ФКЯ, які вже народжували, формула мала вигляд:

$$CD_3^{+1} \cdot CD_4^{+1} \cdot CD_8^{+1} \cdot CD_{16}^{+1} \cdot CD_{19}^{+1+} \\ IgA^{3+} \cdot IgM^{3+} \cdot IgG^{2+},$$

Отримані дані свідчили про наявність розладів клітинної ланки імунітету I ступеню, гуморальної ланки – III ступеню.

Таким чином, проведене дослідження демонструє, що в пацієнток з функціональними кістами яєчників в залежності від паритету виявляється різний ступінь розладів імунної системи, що вказує на доцільність проведення імунокорегуючої терапії з урахуванням стану її конкретних показників.

Таблиця 2

Стан гуморальної ланки імунної системи у жінок з функціональними кістами яєчників  
Me (75% Q–25% Q = RQ)

Показник, одиниці виміру	Контрольна група (n = 50)	1a підгрупа (n = 20)	1б підгрупа (n = 20)	1в підгрупа (n = 10)
CD <sub>19</sub> <sup>+</sup> , %	17,2 (23,1–15,6 = 7,5)	24,5* (28,4–17,7 = 10,7)	35,4* <sup>**</sup> (41,7–26,9 = 14,8)	22,3 (26,9–16,8 = 10,1)
Ig A, г/л	1,8 (2,3–0,9 = 1,4)	2,6 (2,8–1,9 = 0,9)	4,3* (5,6–2,0 = 3,6)	3,2* <sup>**</sup> (4,0–1,7 = 2,3)
Ig M, г/л	1,1 (2,5–0,4 = 2,1)	1,7* (2,7–0,9 = 1,8)	5,2* <sup>**</sup> (6,3–1,9 = 4,4)	2,6* (3,7–1,5 = 2,2)
Ig G, г/л	10,2 (13,1–6,7 = 6,4)	10,7 (13,8–6,5 = 7,3)	18,2* <sup>**</sup> (20,2–10,8 = 9,4)	12,8* (15,3–9,6 = 5,7)

**Примітки:** \* – статистично значимі різниці ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи; \*\* – статистично значимі різниці ( $p < 0,05$ ) відносно 1a підгрупи

## ВИСНОВКИ

1. У пацієнток з функціональними кістами яєчників в залежності від характеру реалізації репродуктивної функції діагностується різний ступінь імунологічних порушень, що дозволяє розширити традиційне уявлення щодо етіопатогенезу функціональних кіст яєчників.

2. Стан клітинної ланки імунної системи у пацієнток, які не народжували, та з реалізованим репродуктивним потенціалом відповідає I ступеню, а в групі пацієнток з безпліддям II ступінь

порушень імунної системи.

3. Стан гуморальної ланки імунної системи у жінок з безпліддям та з реалізованим репродуктивним потенціалом демонструє III ступінь, а в групі пацієнток, які не народжували, II ступінь порушень.

4. Визначення ступеню розладів імунної системи вже на дошпитальному етапі дозволить індивідуалізувати призначення та режим дозування імуномодельючих препаратів в складі комплексної терапії функціональних кіст яєчників.

## REFERENCES

1. Zvarych LI, Lutsenko NS, Shapoval OS, Hanzhyi IY, Plotnikova VM. Chastota funktsionalnykh kist yaiechnykh u zhinok reproduktyvnoho viku v strukturi hinekolohichnoi patolohii. Modern medical technology. 2015; 2–3 (25–26): 79–83.

2. Arora, Lt Col Devendra, Bhattacharyya, Col TK, Kathpalia, Lt Col SK et al. Acute abdomen in gynaecological. Practice MJAFI. 2005; 61: 66–70.



3. Shapoval OS. Rasprostranennost dobrokachestvennykh zbolevaniy organov malogo taza u molodykh zhenshchin. Aktual'ni pitannya medichnoi nauki ta praktiki. 2015; 82 (1): 112–120.
4. Shapoval OS. Problemni pytannya reabilitatsiyi patsiyentok reproduktyvnoho viku pislya khirurhichnoho likuvannya pukhlynopodibnykh utvoren' yayechnykh. Visnyk Vinnyts'koho natsional'noho medychnoho universytetu. 2017; 1, part 2 (21): 306 – 309.
5. Trigg BG, Kerndt PR, Aynalem G. Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women. Med. Clin. North Am. 2008; 92 (5): 1083–1113.
6. Vovk IB, Gorban NE, Stamboli LV. Osoblyvosti imunolohichnoho statusu zhinok z retentsiynymi kistamy yayechnykh na tli virusno-bakterial'noho infikuvannya henitaliy Pediatryia, akusherstvo i hinekolohiya. Pediatryia, akusherstvo i hinekolohiya. 2013; 1: 84–87.
7. Shapoval OS, Vorontsova LL. Sostoyaniye funktsional'no-metabolicheskoy aktivnosti fagotsitov u zhenshchin reproductivnogo vozrasta s opukholepodobnymi obrazovaniyami yaichnikov. Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Yevropa. 2015; 2 (14): 64–70.
8. Shapoval OS. Stratehiya protyzapal'noyi terapiyi u patsiyentok iz dobroyakisnyimi pukhlynopodibnyimi utvorenniyami yayechnykh. Suchasni medychni tekhnolohiyi. 2017; 3 (34): 24–28.
9. Morozova NA, Yakovleva EB, Zheleznaya AA. Bakterial'naya mikroflora urogenital'nogo trakta i otsenka antibakterial'nogo lecheniya u zhenshchin s besplodiyem. Zdorov'ye zhenshchiny. 2015; 10 (106): 168–170.
10. Podolsky VIV, Podolsky VV. Treatment of changes in the microbiocenosis of urogenital organs in women with impaired autonomic homeostasis and changes in reproductive health. Women's health. – 2015; 10 (106): 125–128.
11. Putovski L. Sovremennyye podkhody k profilaktike oslozhneniy vospalitel'nykh zbolevaniy organov malogo taza. Meditsynskiy aspekt zdorov'ya zhenshchiny. 2010; 4: 35.
12. Kvitka NV, Goryunova GI, Peremot SD. Infektsiyi pry zapal'nykh zakhvoryuvannykh zhinochkykh statevykh orhaniv. Medytsyna transportu Ukrayiny. – 2009; 3: 35–37.
13. Shapoval OS, Vorontsova LL. Sostoyaniye kletchnogo i gumoral'nogo zven'yev immunnykh sistema u zhenshchin reproductivnogo vozrasta s novoobrazovaniyami yaichnikov. Patologiya. 2014; 3 (32): 83–87.
14. Shapoval OS, Vorontsova LL. Pathogenetic substantiation of medical immunocorrection in parous women with tumor-like formations. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2016; 2 (9): 91–95.
15. Ostapenko OI, Kvashenko VP, Akimova IK. Vplyv probiotyky na riven' imunoglobulinu A u zhinok z porushennyami biotsenozu pikhvy. Zdorov'e zhenshchiny. 2017; 1 (117): 85–88.
16. Gnatko OP, Skuryatina NG. Osobennosti immunogormonal'nogo i mikrobiologicheskogo statusa u zhenshchinsrazlichnyimi morfologicheskimi formami polipov endometriya. Tavricheskiy mediko-biologicheskyy vestnik. 2012; 2 (15): 60–63.
17. Shapoval OS, Vorontsova LL. Pathogenetic substantiation of medical immunocorrection in parous women with endometriosis cysts of the ovaries. Zdorov'ye zhenshchiny. 2017; 1 (117): 81–84.
18. Mancini G, Carbonare A, Henemans J. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion. Immunochemistry. 1965; 2: 235.
19. Zemskov AM, Zemskov VM, Chereshnev VA. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii dlya klinicheskikh vrachey. M: Triada-X, 2011. – 288 p.
20. Vovk IB. Kornatskaya AG, Lisyana TO. Osobennosti aerobnoy i anaerobnoy mikroflory u zhenshchinsgiperproliferativnyimi zbolevaniyami matki i endometriya. Zhenskoye zdorov'ye. 2016; 2 (108): 102–106.

Стаття надійшла до редакції 03.11.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.6](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.6)

**О. Д. Рязанова, Г. І. Резніченко**

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

**O. D. Ryazanova, G. I. Reznichenko**

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

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ВАГІНІТІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

### The effectiveness of complex therapy in the treatment of nonspecific vaginitis in women of reproductive age

#### Реферат

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

**Матеріали та методи.** Було досліджено 160 жінок (100%), які були розподілені на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8%) хворі на неспецифічні вагініти, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем. Група порівняння – 66 (41,2%) хворих на неспецифічні вагініти, які отримували лікування згідно відомих протоколів. Методи дослідження: загальноклінічні (збір скарг та анамнезу, гінекологічний огляд, оцінка мікроскопії мазків піхви за критеріями Амселя, Нугента, Дондерса), лабораторні (визначення рівня фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, пролактину, естрадіолу, адреналіну, норадреналіну, кортизолу, магнію в крові), статистичні.

**Результати.** Лікування неспецифічних вагінітів за комплексними схемами в основній групі показало достовірне зниження в середньому показників фолікулостимулюючого гормону – в 2,7 рази, лютеїнізуючого гормону – в 2,6 рази, пролактину – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування. Рівень естрадіолу в основній групі вірогідно підвищився в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ).

Рівень магнію також в середньому виріс в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). Комплексна терапія в основній групі достовірно знизила рівні адреналіну в середньому в 1,6 рази, норадреналіну – в 2,4 рази, кортизолу – в 1,8 рази у порівнянні з показниками

#### Abstract

**Purpose of the study.** One of the most common gynecological pathologies among women of reproductive age is non-specific vaginitis. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis cause many obstetric and gynecological complications, and disease recurrence remains high. The aim of the study is to assess the effectiveness of complex therapy in the treatment of non-specific vaginitis in women of reproductive age.

**Materials and methods.** 160 women (100%) were examined, which were divided into 2 clinical groups with subgroups: the main group – 94 (58,8%) patients with nonspecific vaginitis, who received treatment according to developed clinical diagnostic algorithms and schemes. The comparison group included 66 (41,2%) patients with nonspecific vaginitis, who received treatment according to known protocols. Research methods: general (collection of complaints and anamnesis, gynecological examination, assessment of microscopy of vaginal smears according to the Amsel, Nugent and Donders criteria), laboratory (determination levels of follicle-stimulating, luteinizing hormones, prolactin, estradiol, adrenaline, noradrenaline, cortisol, magnesium in the blood), statistical.

**Results.** Treatment of non-specific vaginitis according to complex schemes in the main group showed a significant decrease in the average follicle-stimulating hormone indicators – by 2,7 times, luteinizing hormone – by 2,6 times, prolactin – by 1,3 times ( $p < 0,05$ ) compares to the indicators before treatment. The estradiol level in the main group probably increased 1,3 times ( $p < 0,05$ ).

до лікування ( $p < 0,05$ ). Запропоновані комплексні схеми вірогідно покращують клінічну ефективність медикаментозного лікування неспецифічних вагінітів у найближчі та віддалені терміни, що супроводжується більш швидким зникненням скарг та нормалізацію місцевого стану при гінекологічному огляді ( $p < 0,05$ ), відновленням мікрофлори піхви ( $p < 0,05$ ), зниження частоти рецидивів в основній групі хворих ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Доцільно використовувати комплексне лікування бактеріального вагінозу та аеробного вагініту у жінок репродуктивного віку.

**Ключові слова:** неспецифічні вагініти, аеробний вагініт, бактеріальний вагіноз, комплексна терапія.

*The magnesium level also increased by an average of 1,4 times ( $p < 0,05$ ). Complex therapy in the main group significantly reduced the adrenaline levels by an average of 1,6 times, noradrenaline by 2,4 times, and cortisol by 1,8 times compared to the values before treatment ( $p < 0,05$ ). The proposed complex schemes are likely to improve the clinical effectiveness of drug treatment of non-specific vaginitis in the near and distant periods, which is accompanied by faster disappearance of complaints and normalization of the local condition during the gynecological examination ( $p < 0,05$ ), restoration of the vaginal microflora ( $p < 0,05$ ), a decrease frequency of recurrence in the main group of patients ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $p < 0,05$ ).*

**Conclusions.** It is appropriate to use complex treatment of bacterial vaginosis and aerobic vaginitis in women of reproductive age.

**Keywords:** nonspecific vaginitis, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, complex therapy.

## ВСТУП

Бактеріальний вагіноз – широко розповсюджена патологія серед жінок в усьому світі, яка варіює від 19% до 68% за даними сучасних джерел [1, 2]. Частка аеробного вагініту серед вагінальних захворювань сягає 5–24% [3]. Неспецифічним вагінітам приділяється велика увага, тому що вони є однією з причин невиношування вагітності, передчасних пологів, народження дитини з низькою вагою, появою післяпологових інфекцій статевих шляхів. Неліковані вагініти спричиняють розвиток хронічних захворювань органів малого тазу (ендометрит, сальпінгіт та інше). Також вагініти підвищують ризик захворювання на інфекції, що передаються статевим шляхом (гонорея, хламідіоз, ВІЛ-інфекція та інше), та є ко-фактором виникнення передракових уражень шийки матки на фоні інфікування вірусом папіломи людини [4, 5, 6, 7].

Найчастішою причиною розвитку неспецифічних вагінітів є умовно-патогенні аеробні та анаеробні бактерії, які під дією різних факторів починають домінувати над лактобактеріями піхви.

Незважаючи на наявність чисельних схем лікування бактеріального вагінозу та аеробного вагініту, частота рецидивів неспецифічних вагінітів залишається високою. Рецидиви бактеріального вагінозу складають більше 50% в першій рік після лікування, та 30–40% рецидивів в перші три місяці після лікування [8, 9].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінити ефективність застосування комплексної терапії в лікуванні неспецифічних вагінітів у жінок репродуктивного віку.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження були залучені хворі на неспецифічні вагініти жінки репродуктивного віку від 18 до 49 років, серед них раннього репродуктивного віку (від 18 до 40 років) 98 (61,2%), пізнього (від 41 до 49 років) – 62 (38,8%).

Критерії включення у дослідження: жінки, хворі на бактеріальний вагіноз (БВ) або аеробний вагініт (АВ), віком від 18 до 49 років; наявність клінічних ознак стресу; первинний або рецидивний неспецифічний вагініт; відсутність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; відсутність цукрового діабету; відсутність хвороб обміну речовин.

Критерії невключення у дослідження: жінки, хворі на БВ або АВ, віком до 18 та старше 49 років; жінки, хворі на кандидозний або трихомонозний вагініт; відсутність клінічних ознак стресу; наявність в анамнезі операцій на статевих або органах гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; наявність об'ємних новоутворень жіночих статевих органів; наявність захворювань гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи; наявність суб- або декомпенсованих супутніх захворювань; наявність онкохвороби; наявність цукрового діабету; наявність хвороб обміну речовин; наявність аутоімунних захворювань.

Всього обстежено 160 жінок (100%), які були розподілені на 2 клінічні групи з підгрупами: основна група – 94 (58,8%) хворі на неспецифічні вагініти, які отримували лікування згідно розроблених клініко-діагностичних алгоритмів і схем:

- підгрупа А: жінки раннього репродуктивного періоду – 62 (65,9%);
- підгрупа Б: жінки пізнього репродуктивного періоду – 32 (34,1%).

Група порівняння – 66 (41,2%) хворих на неспецифічні вагініти, які отримували лікування згідно відомих протоколів:

- підгрупа 1А: жінки раннього репродуктивного періоду – 36 (54,5%);

- підгрупа 1Б: жінки пізнього репродуктивного періоду – 30 (45,5%).

Розподіл хворих за основним діагнозом захворювання (БВ або АВ) становив однакове відсоткове співвідношення (50/50%), як у групах (основній і групі порівняння), так і у підгрупах за віком (А і Б та 1А і 1Б).

Обстеження жінок обох груп включало в себе збір скарг та анамнезу, гінекологічний огляд, оцінку мікроскопії мазків піхви за критеріями Амсея, Нугента, Дондерса, що проводились в гінекологічному відділенні на базі КНП «Пологовий будинок № 4» ЗМР. Дослідження гонадотропних гормонів (фолікулостимулюючий (ФСГ), лютеїнізуючий (ЛГ) гормони, пролактин) і жіночого статевих гормону (естрадіол) проводили за допомогою імуноферментного хемілюмінісцентного аналізу (ІХЛА) методом ELISA на автоматичному імунохемілюмінісцентному аналізаторі «IMMULITE 2000 XPi» («Siemens», Німеччина) з використанням набору реагентів «IMMULITE 2000». Рівень адреналіну та норадреналіну в плазмі крові визначався методом імуноферментного аналізу з використанням стандартного набору для твердофазного імуноферментного аналізу методом ELISA («IBL», Німеччина) на імуноферментному аналізаторі «Sunrise TS» (Австрія). Визначення рівня кортизолу плазми крові здійснювали за рахунок імуноферментного електрохемілюмінісцентного аналізу (ECL) на аналізаторі «Cobas e411» («Roche Diagnostics», Японія) з використанням стандартного набору реагентів «Cobas» (Японія). Концентрація рівня магнію в сироватці крові визначалась методом фотометрії у видимому діапазоні на біохімічному аналізаторі «Beckman Coulter AU 640» (США). Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакетів прикладних комп'ютерних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPZ804I382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404). Представлення кількісних ознак було у вигляді  $M \pm m$  (середнє арифметичне і стандартна похибка середнього арифметичного). Достовірність відмінностей між групами та відповідними підгрупами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, а при порівнянні даних в динаміці лікування – парний t-критерій Стьюдента для залежних вибірок. Відмінності груп за якісною ознакою проводили за допомогою критерію  $\chi^2$  з аналізом таблиць спряженості.

У якості терапії жінки, що хворіли на бактеріальний вагіноз, в основній групі отримували секнідазол у дозі 2 г одноразово, мірамістин у дозі 1 супозиторій двічі на добу вагінально впродовж 7 днів, пробіотик місцевої дії з вмістом лактобактерій *L. Gasseri* и *L. Rhamnosus* у дозі 1 вагінальна капсула на ніч впродовж 7 днів, негормональний препарат рослинного походження на основі якірців сланких екстракт трави сухий у дозі 1 таблетка три рази на добу протягом 60 днів, препарат магнію цитрату у дозі 1 таблетка тричі на день протягом 30 днів. Група порівняння приймала метронідазол 400 мг перорально 2 рази на день впродовж 7 днів.

Жінки з аеробним вагінітом основної групи отримували моксифлоксацин у дозі 400 мг одна таблетка перорально 1 раз на добу протягом 6 днів, мірамістин у дозі 1 супозиторій двічі на добу вагінально впродовж 7 днів, пробіотик місцевої дії з вмістом лактобактерій *L. Gasseri* и *L. Rhamnosus* у дозі 1 вагінальна капсула на ніч впродовж 7 днів, негормональний препарат рослинного походження на основі якірців сланких екстракт трави сухий у дозі 1 таблетка три рази на добу протягом 60 днів, препарат магнію цитрату у дозі 1 таблетка тричі на день протягом 30 днів. Група порівняння приймала тільки моксифлоксацин у дозі 400 мг одна таблетка перорально 1 раз на добу протягом 6 днів. Ефективність терапії оцінювалась через 2 місяці. Оцінка клінічної ефективності лікування пацієнток основної і групи порівняння здійснювалась протягом двох місяців. Критеріями оцінки клінічної ефективності були: скарги, дані гінекологічного огляду, мікробіологічного дослідження (критерії Амсея, Нугента, Дондерса), а також частота рецидиву захворювання (через 12 місяців). Частота відстеження найближчих результатів через 2 місяці склала 73 (77,6%) з 94 в основній і 48 (73,8%) з 66 випадків в групі порівняння ( $\chi^2 = 0,31$ ;  $P > 0,05$ ), віддалених через 12 місяців – 36 (38,3%) і 23 (35,4%), відповідно ( $\chi^2 = 0,14$ ;  $P > 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проводячи оцінку даних дослідження до лікування, було виявлено, що найчастішими скаргами жінок з неспецифічними вагінітами основної та групи порівняння є патологічні виділення зі статевих шляхів (91,5%), неприємний «рибний запах» (45,5%), печія та свербіж у піхві (34,0%). Під час гінекологічного огляду у жінок обох груп було відмічено  $pH > 6,5$  (38,6%) та позитивний амінний тест (47,8%).

Середні показники рівня гормонів та магнію в крові до лікування представлені у таблиці 1.

Середні показники рівня гормонів та магнію в крові до лікування

Показники	Групи			
	Основна, n = 94		Порівняння, n = 66	
	Підгрупа А, n = 62	Підгрупа Б, n = 32	Підгрупа 1А, n = 36	Підгрупа 1Б, n = 30
ФСГ, мМЕ/мл	39,12 ± 1,12	66,15 ± 2,44*	41,23 ± 0,89	64,97 ± 1,93*
ЛГ, мМЕ/мл	18,47 ± 0,78	25,28 ± 1,01*	19,83 ± 0,92	24,28 ± 0,75*
Пролактин, нг/мл	39,70 ± 1,36	46,86 ± 1,27*	40,37 ± 1,41	49,92 ± 1,45*
Естрадіол, пг/мл	101,16 ± 2,32	63,55 ± 1,86*	92,18 ± 2,84	57,31 ± 2,12*
Магній, мМоль/л	0,60 ± 0,08	0,61 ± 0,06	0,57 ± 0,09	0,62 ± 0,07
Адреналін, пг/мл	182,67 ± 3,26	174,42 ± 3,84	189,58 ± 4,32	186,56 ± 4,28
Норадреналін, пг/мл	710,71 ± 9,18	697,37 ± 11,47	726,22 ± 10,23	714,10 ± 9,27
Кортизол, мкг/дл	28,32 ± 1,49	26,16 ± 1,72	31,10 ± 1,33	29,8 ± 1,60

**Примітка:** \* – вірогідність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б ( $p < 0,05$ ); Δ – вірогідність різниці показників між підгрупами А та 1А ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність різниці показників між підгрупами Б та 1Б ( $p < 0,05$ )

Як свідчать дані таблиці 1, середні значення ФСГ до лікування у хворих підгрупи Б були вірогідно вище ніж у хворих підгрупи А основної групи ( $t = 10,1$ ;  $p < 0,05$ ), а також були вірогідно вище показників здорових осіб. Аналогічні зміни відмічені для показників ЛГ ( $t = 5,2$ ;  $p < 0,05$ ) і пролактину ( $t = 3,4$ ;  $p < 0,05$ ), та також були вище норми. Проте, середні значення естрадіолу були вірогідно нижче у підгрупі Б порівняно до групи А ( $t = 12,7$ ;  $p < 0,05$ ), а також були вірогідно нижче показників здорових осіб. Середні значення рівня магнію до лікування у хворих підгруп А і Б були вірогідно нижче показників здорових осіб, але вірогідно не відрізнялись ( $t = 0,1$ ;  $p > 0,05$ ). Середні значення адреналіну, норадреналіну та кортизолу до лікування у підгрупі А і Б вірогідно не відрізнялись ( $t = 1,6$ ;  $p > 0,05$ ), ( $t = 0,9$ ;  $p > 0,05$ ) та ( $t = 0,9$ ;  $p > 0,05$ ), відповідно, і були вище нормальних значень.

Проводячи аналіз даних у групі порівняння, відмічено, що середні показники гонадотропних гормонів до лікування у хворих підгрупи 1Б були вірогідно вище, ніж у хворих підгрупи 1А: ФСГ ( $t = 11,2$ ;  $p < 0,05$ ), ЛГ ( $t = 3,7$ ;  $p < 0,05$ ) та пролактин ( $t = 4,7$ ;  $p < 0,05$ ) відповідно, і були вірогідно вище показників здорових осіб. При порівнянні середніх значень рівня естрадіолу, рівень гормону був нижче у підгрупі 1Б порівняно до підгрупи 1А ( $t = 9,8$ ;  $p < 0,05$ ), і був вірогідно нижче показників здорових жінок. Середні значення рівня магнію до лікування в підгрупах 1А і 1Б не мали вірогідної різниці ( $t = 0,4$ ;  $p > 0,05$ ), проте, вони були вірогідно нижче за показники норми.

Середні значення гормонів стресу до лікування у підгрупах 1А і 1Б не мали достовірної різниці: адреналін ( $t = 0,5$ ;  $p > 0,05$ ), норадреналін ( $t = 0,8$ ;  $p > 0,05$ ), кортизол ( $t = 0,6$ ;  $p > 0,05$ ) відповідно, і були вище нормальних значень.

При порівнянні показників рівня гонадотропних гормонів та гормонів стресу у жінок раннього репродуктивного віку обох груп було встановлено, що вищезазначені гормони достовірно не мали різниці між обома підгрупами ( $p > 0,05$ ). Проте, вони були вірогідно вище показників здорових осіб. Середні значення естрадіолу та магнію у таких жінок вірогідно не відрізнялись між обома підгрупами ( $p > 0,05$ ), але були нижче, ніж у здорових жінок.

Аналогічні зміни гормонального стану та рівня магнію були виявлені у жінок пізнього репродуктивного віку в обох підгрупах.

Середні показники рівня гормонів та магнію в крові після лікування наведені в таблиці 2.

Аналізуючи дані таблиці 2, встановлено, що у жінок основної групи після отриманої комплексної терапії достовірно знизилась показники рівня гонадотропних гормонів порівняно з показниками до лікування в середньому: ФСГ – в 2,7 рази, ЛГ – в 2,6 рази, пролактин – в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). До того ж, ФСГ та ЛГ вірогідно були в межах норми, а значення пролактину в підгрупі Б достовірно залишалися вищими за норми ( $p < 0,05$ ). Після лікування рівень естрадіолу в основній групі підвищився в середньому в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ). Також, рівень магнію в основній групі достовірно підвищився в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ).

Отже, запропонована комплексна терапія в основній групі достовірно знизилась рівні адреналіну в середньому в 1,6 рази, норадреналіну – в 2,4 рази, кортизолу – в 1,8 рази у порівнянні з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ). У групі порівняння після стандартного лікування середні значення гонадотропних, статевих гормонів, гормонів стресу та рівня магнію достовірно не мали різниці ( $p > 0,05$ ).

Клінічна ефективність лікування основної і групи порівняння наведена у таблиці 3.

Таблиця 2

## Середні показники рівня гормонів та магнію в крові після лікування

Показники	Групи			
	Основна, n = 94		Порівняння, n = 66	
	Підгрупа А, n = 62	Підгрупа Б, n = 32	Підгрупа 1А, n = 36	Підгрупа 1Б, n = 30
ФСГ, мМЕ/мл	10,41 ± 1,26 <sup>λ</sup>	45,21 ± 1,94 <sup>*λ</sup>	42,73 ± 1,28 <sup>Δ</sup>	63,15 ± 2,03 <sup>*#</sup>
ЛГ, мМЕ/мл	5,21 ± 0,45 <sup>λ</sup>	15,03 ± 0,86 <sup>*λ</sup>	20,92 ± 0,89 <sup>Δ</sup>	25,44 ± 0,65 <sup>*#</sup>
Пролактин, нг/мл	30,59 ± 0,48 <sup>λ</sup>	35,21 ± 0,97 <sup>*λ</sup>	42,25 ± 1,26 <sup>Δ</sup>	50,42 ± 1,25 <sup>*#</sup>
Естрадіол, пг/мл	154,26 ± 5,47 <sup>λ</sup>	72,48 ± 3,69 <sup>*λ</sup>	103,22 ± 3,23 <sup>Δ</sup>	55,87 ± 3,41 <sup>*#</sup>
Магній, мМоль/л	0,82 ± 0,12 <sup>λ</sup>	0,79 ± 0,09 <sup>λ</sup>	0,56 ± 0,10 <sup>Δ</sup>	0,61 ± 0,06 <sup>#</sup>
Адреналін, пг/мл	109,67 ± 4,61 <sup>λ</sup>	114,59 ± 3,72 <sup>λ</sup>	190,26 ± 3,79 <sup>Δ</sup>	188,24 ± 3,82 <sup>#</sup>
Норадреналін, пг/мл	290,71 ± 11,25 <sup>λ</sup>	297,37 ± 12,74 <sup>λ</sup>	702,22 ± 10,46 <sup>Δ</sup>	727,10 ± 12,62 <sup>#</sup>
Кортизол, мкг/дл	14,72 ± 1,01 <sup>λ</sup>	16,16 ± 1,28 <sup>λ</sup>	30,22 ± 1,42 <sup>Δ</sup>	27,5 ± 1,28 <sup>#</sup>

**Примітка:** \* – вірогідність різниці показників між підгрупами А і Б та 1А і 1Б ( $p < 0,05$ ); Δ – вірогідність різниці показників між підгрупами А та 1А ( $p < 0,05$ ); # – вірогідність різниці показників між підгрупами Б та 1Б ( $p < 0,05$ ); λ – вірогідність різниці показників між відповідними підгрупами основної та групи порівняння до та після лікування ( $p < 0,05$ )

Таблиця 3

## Порівняльна оцінка клінічної ефективності лікування основної і групи порівняння

Критерії оцінки	Група		Статистична значимість
	Основна	Порівняння	
Середній термін клінічного вилікування, доба:			
- Відсутність скарг	3,72 ± 0,6 (n = 73)	5,69 ± 0,7* (n = 48)	t = 2,1 p = 0,034
- Нормалізація даних гінекологічного огляду	7,15 ± 0,8 (n = 73)	11,27 ± 0,7* (n = 48)	t = 3,9 p = 0,001
Середній термін нормалізації мікрофлори піхви, доба:			
- Критерії Амсея	8,34 ± 0,6 (n = 73)	10,89 ± 0,8* (n = 48)	t = 2,6 p = 0,011
- Критерії Нугента	8,56 ± 0,7 (n = 73)	12,45 ± 0,8* (n = 48)	t = 3,7 p = 0,001
- Критерії Дондерса	10,62 ± 0,9 (n = 73)	13,75 ± 1,0* (n = 48)	t = 2,3 p = 0,021
Частота рецидиву, %	12 (33,3%) (n = 36)	14 (60,8%)* (n = 23)	$\chi^2 = 4,32$ ; p = 0,038

**Примітка:** \* – вірогідність різниці показників між основною і групою порівняння ( $p < 0,05$ )

Оцінка найближчих результатів лікування обох груп проводилась через 2 місяці. При цьому, було обстежено 73 жінки (77,6%) з 94 основної групи та 48 жінок (72,7%) з 66 групи порівняння. Згідно даних таблиці 3, у жінок основної групи скарги зникли достовірно швидше, ніж в групі порівняння ( $t = 2,1$ ;  $p < 0,05$ ). Також, дані гінекологічного огляду вірогідно швидше нормалізувались в основній групі на відміну від групи порівняння ( $t = 3,9$ ;  $p < 0,05$ ). Нормалізація мікрофлори піхви в середньому відбулася достовірно швидше у жінок основної групи за такими критеріями: критерії Амсея ( $t = 2,6$ ;  $p < 0,05$ ), критерії Нугента ( $t = 3,7$ ;  $p < 0,05$ ), критерії

Дондерса ( $t = 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), відповідно.

Для оцінки віддалених результатів, що відбувались через 12 місяців після отриманої терапії, було обстежено 36 жінок (38,3%) з 94 в основній групі та 23 жінки (34,8%) з 66 у групі порівняння. Відмічено, що частота рецидивів неспецифічних вагінітів достовірно була нижчою в основній групі, на відміну від групи порівняння ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку з бактеріальним вагінозом та аеробним вагінітом достовірно

відмічається підвищення рівнів гонадотропних гормонів та гормонів стресу ( $p < 0,05$ ) і зниження рівня естрадіола і магнію в крові ( $p < 0,05$ ).

2. На фоні запропонованої комплексної терапії у жінок основної групи з неспецифічними вагінітами відмічено покращення лабораторних показників, а саме, вірогідне зниження рівнів гонадотропних гормонів в середньому в 1,3–2,7 рази ( $p < 0,05$ ), підвищення рівня естрадіолу в середньому в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), підвищення рівня магнію в 1,4 рази ( $p < 0,05$ ),

зниження рівнів гормонів стресу в середньому в 1,6–2,4 рази ( $p < 0,05$ ).

3. Запропоновані комплексні схеми вірогідно покращують клінічну ефективність медикаментозного лікування неспецифічних вагінітів у найближчі та віддалені терміни, що супроводжується більш швидким зникненням скарг та нормалізацію місцевого стану при гінекологічному огляді ( $p < 0,05$ ), відновленням мікрофлори піхви ( $p < 0,05$ ), зниженням частоти рецидивів в основній групі хворих ( $\chi^2 = 4,32$ ;  $p < 0,05$ ).

## REFERENCES

1. Javed A, Parvaiz F, Manzoor S. Bacterial vaginosis: An insight into the prevalence, alternative treatments regimen and it's associated resistance patterns. *Microb Pathog.* 2019; 127: 21–30. doi: 10.1016/j.micpath.2018.11.046.
2. Jones A. Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities. *The Journal for Nurse Practitioners.* 2019; 15 (6): 420–423. <http://doi.org/10.1016/j.nurpra.2019.03.010>.
3. Ma X, Wu M, Wang C et al. The pathogenesis of prevalent aerobic bacteria in aerobic vaginitis and adverse pregnancy outcomes: a narrative review. *Reprod Health.* 2022; 19, 21. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01292-8>.
4. Redelinguys MJ, Geldenhuys J, Jung H et al. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10: 1–20. <http://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00354>.
5. Sonthalia S, Aggarwal P, Das S et al. Aerobic vaginitis – An underdiagnosed cause of vaginal discharge – Narrative review. *Int J STD AIDS.* 2020; 31 (11): 1018–1027. <http://doi.org/10.1177/0956462420913435>.
6. Alisoltani A, Manhanzva MT, Potgieter M et al. Microbial function and genital inflammation in young South African women at high risk of HIV infection. *Microbiome.* 2020; 8 (1): 1–21. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00932-8>.
7. Skafte-Holm A, Humaidan P, Bernabeu A et al. The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens.* 2021; 10 (3): 1–16. <http://doi.org/10.3390/pathogens10030295>.
8. Coudray MS, Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020; 245: 143–148. <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.12.035>.
9. Vodstrcil LA, Muzny CA, Plummer EL et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med.* 2021; 19: 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02077-3>.

*Стаття надійшла до редакції 11.10.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.7)**Шаповал Ю. С.***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна***Shapoval Yu. S.***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

### Effectiveness of hormonal treatment in patients with combined endometrial pathology and benign formations of mammary glands

#### Резюме

Питання, пов'язані з лікуванням ГПЕ, як і раніше, дуже актуальні, що зумовлено високою частотою рецидивів даного захворювання. Сьогодні в арсеналі сучасної медицини є різноманітні підходи до лікування ГПЕ. Проте, розвиток доброякісних новоутворень молочних залоз на тлі ГПЕ обмежує можливості консервативного лікування. Одним із найпоширеніших методів лікування ГПЕ залишається проведення гормональної терапії.

**Мета дослідження.** Оптимізувати лікування пацієнток з різними видами гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. До групи порівняння увійшли пацієнтки, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз. Для лікування гіперплазії ендометрію без атипії використовували медроксипрогестерон, для лікування атипової гіперплазії ендометрію використовували медроксипрогестерон у комбінації з аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону. Для лікування пацієнток з поєднаною патологією застосовували комерційний препарат Даназол або медроксипрогестерон у поєднанні з Коберліном.

**Результати.** Запровадження різних схем лікування пацієнток з ГПЕ та доброякісними

#### Abstract

Issues related to the treatment of HPE are still very relevant, which is due to the high frequency of relapses of this disease. Today, in the arsenal of modern medicine, there are various approaches to the treatment of HPE. However, the development of benign neoplasms of the mammary glands against the background of HPE limits the possibilities of conservative treatment. Hormonal therapy remains one of the most common methods of treating HPE.

**Purpose of the study.** To optimize the treatment of patients with various types of hyperplastic processes of the endometrium in combination with benign diseases of the mammary glands.

**Materials and methods.** A prospective study of 90 women aged 18 to 47 was conducted. The main group consisted of patients who were diagnosed with HPE and benign diseases of the mammary glands. The comparison group included patients who were diagnosed with HPE without accompanying pathology of the mammary glands. For the treatment of endometrial hyperplasia without atypia, medroxyprogesterone was used, for the treatment of atypical endometrial hyperplasia, medroxyprogesterone was used in combination with a gonadotropin-releasing hormone analog. For the treatment of patients with combined pathology, the commercial drug Danazol or medroxyprogesterone in combination with Koberlin was used.

**Results.** The implementation of various treatment regimens for patients with HPE and benign breast neoplasms showed that the more



новоутвореннями молочних залоз показало, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієнток вже після шестимісячного застосування препарату нормалізувалися показники рівня естрадіолу та прогестерону у плазмі крові.

**Висновки.** Дослідження рівнів естрогенів, прогестинів і гонадотропних гормонів показало, що у пацієнток групи порівняння кращою схемою лікування є поєднане застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону порівняно із монозастосуванням тільки медроксипрогестерону. У пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ і мастопатією кращою схемою лікування є застосування Даназолу.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, мастопатія, естроген, прогестерон, фолікулоstimлюючий гормон, лютейнізуючий гормон.

Достатньо поширеною патологією жіночої репродуктивної системи є гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), які за поширеністю посідають одне з перших місць у структурі гінекологічної патології, оскільки на їх частку припадає 15–40% захворювань репродуктивної системи жінок [1, 2]. Порушення проліферації ендометріальних залоз при ГПЕ є результатом безперервної естрогенної стимуляції ендометріальної тканини з відносною недостатністю врівноважуючих ефектів прогестерону [3].

На тлі тенденції збільшення ризиків рецидиву ГПЕ все актуальної проблеми набуває розвиток доброякісних захворювань молочних залоз. Найпоширенішим захворюванням молочних залоз є мастопатія, яка зустрічається у 30–80% жінок репродуктивного віку. На зрозумілими залишаються механізми розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз на фоні ГПЕ та методи їх профілактики та лікування [4].

Розвиток ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз обмежує можливості консервативного лікування гіперпластичних процесів матки і новоутворень молочних залоз у жінок репродуктивного віку, що значною мірою пов'язано з гормональними та метаболічними змінами в організмі жінок [5, 6]. Знання лікарями, насамперед гінекологами, принципів лікування ГПЕ у поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз є запорукою попередження малигнізації цих новоутворень.

Оскільки ГПЕ можуть прогресувати та часом малигнізуватися в карциному ендометрія, то запровадження нових схем лікування цієї патології має клінічне значення, і є реверсією гіперплазії до нормального ендометрія [7]. Консервативне лікування може запобігти розвитку аденокарциноми. Сьогодні основним варіантом лікування ГПЕ без або з атипією є циклічний прогестин або гістеректомія відповідно [8].

effective treatment regimen was the one involving the use of Danazol. In this group of patients, the levels of estradiol and progesterone in the blood plasma normalized already after six months of using the drug.

**Conclusion.** The study of the levels of estrogens, progestins and gonadotropic hormones showed that in the patients of the comparison group, the best treatment scheme is the combined use of medroxyprogesterone and gonadotropin-releasing hormone analogues compared to the monouse of only medroxyprogesterone. In patients with the combined pathology of HPE and mastopathy, the best treatment scheme is the use of Danazol.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, mastopathy, estrogen, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

Однак клінічні випробування гормональної терапії і остаточні стандартні методи лікування для лікування ГПЕ не встановлені. Особливо це стосується жінок із поєднаною патологією гіперплазії ендометрію і доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оптимізувати лікування пацієнток з різними видами гіперпластичних процесів у ендометрії та при поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. До групи порівняння увійшли пацієнтки, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз. Контрольну групу склали 30 здорових жінок.

Всім пацієнткам з ГПЕ групи порівняння проведено лікування згідно з наказом № 869 від 5.05.2021 р. про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія". Пацієнтам з ГПЕ без атипії призначали ін'єкції медроксипрогестерону. У жінок з атиповою ГПЕ поряд з прогестагенами призначали аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (препарат з діючою речовиною триптореліном).

За схемою лікування пацієнтів основної групи поділили на 2 підгрупи. Пацієнток першої підгрупи (n = 16 хворих) лікували комерційним препаратом Деназолом (17 а-прегна-2,4-діен-20-іно (2,3-) ізоксазол-17-ол), який пригнічує

виділення гіпофізарних гонадотропних гормонів (ЛГ та ФСГ). Хворим другої підгрупи (n = 14 пацієнток) призначали медроксипрогестерон та препарат Достинекс (діюча речовина – каберголін).

Критерії виключення: припинення прийому ліків у разі відсутності гормонального ефекту до 16 тижнів; прогресування захворювання на 8, 16 і 24 тижні або відсутність ремісії на 32 тижні; важкі побічні ефекти (прогресуючі або стійкі). Моніторинг за станом пацієнтів проводився до 12 місяців після припинення лікування.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за визначенням гормонів репродуктивної панелі (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрогену і прогестерону). Рівні гіпофізарних (ФСГ, ЛГ) та оваріальних (естрогену, прогестерону) гормонів визначали за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу за методикою ELISA [9].

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням програми «Statistica for Windows» версії 13.0, Stat Soft Inc (США). Статистично достовірну різницю між показниками в дослідних групах для відносних чисел при нормальному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента. За умов нерівномірного розподілу показників у дослідних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні. Статистично достовірну різницю між показниками, що порівнювали, вважали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сьогодні не існує єдиної думки щодо терапевтичного підходу до корекції ГПЕ, особливо при його поєднанні з доброякісними новоутвореннями

ми молочних залоз. Нами запропоновані різні схеми лікування як ізольованої форми ГПЕ без атипії та з атипією, так і при ГПЕ з новоутвореннями молочних залоз.

Результати проведених досліджень показали, що після шестимісячного застосування зазначених схем лікування у плазмі крові пацієнток групи порівняння спостерігалися все ще підвищені рівні естрадіолу (рис. 1). На 12-й місяць після початку лікування у пацієнток групи порівняння, яких лікували тільки медроксипрогестероном рівень естрогену був вище контрольного показника, тоді як комплексне введення медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-релізинг-гормону призводило до нормалізації рівня естрогену в крові (рис. 1). Медроксипрогестерон сприяє інгібуванню секреції гонадотропінів гіпофізом, що сприятиме пригніченню вироблення естрадіолу, проте такий ефект, імовірно, спостерігається при довготривалому застосуванні цього препарату [10]. Введення аналога гонадотропін-релізинг-гормону поряд з медроксипрогестероном, очевидно, проявляє синергетичну дію на останній, тому відбувається нормалізація рівня жіночих гормонів швидше [11].

Аналіз рівня прогестерону в крові показав, що вже після шестимісячного лікування його рівень наближався до норми у жінок групи порівняння з різними видами ГПЕ, яких лікували медроксипрогестероном (ГПЕ без атипії) або медроксипрогестероном і аналогом гонадотропін-релізинг-гормону (атипові ГПЕ) (рис.2). На 12-й місяць після початку лікування рівень прогестерону залишався на рівні контролю у групах пацієнток з різними видами ГПЕ незалежно від схеми лікування (рис. 2).

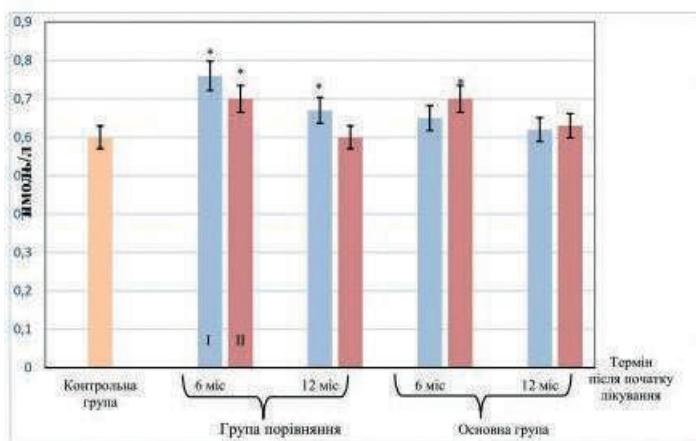


Рис. 1. Рівень естрадіолу в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

**Примітка:** (тут і надалі): I – пацієнти з ГПЕ без атипії, яких лікували медроксипрогестероном; II – пацієнти з атиповими ГПЕ, яких лікували медроксипрогестероном і аналогом гонадотропін-релізинг-гормону; III – пацієнти з ГПЕ і мастопатією, яких лікували Даназолом; IV – пацієнти з ГПЕ і мастопатією, яких лікували медроксипрогестероном і Каберголіном; \* – статистично достовірною різницею порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$

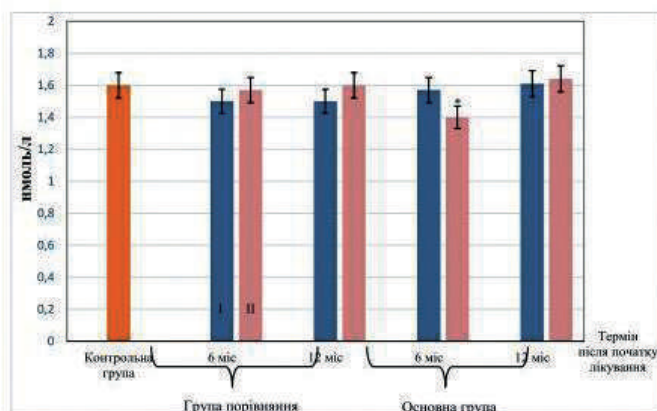


Рис. 2. Рівень прогестерону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

Пацієнтів основної групи також поділили на дві експериментальні підгрупи. Для лікування пацієнток першої підгрупи застосовували комерційний препарат Даназол, пацієнток другої підгрупи лікували медроксипрогестероном у поєднанні з Кюберліном.

Аналіз результатів дослідження рівня статевих жіночих гормонів показав, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієнток вже після шестимісячного застосування препарату нормалізувалися показники рівня естрадіолу та прогестерону у плазмі крові. Застосування медроксипрогестерону в поєднанні з Кюберліном показало, що після шестимісячного застосування комплексу цих препаратів рівень естрадіолу був вище, а рівень прогестерону був нижче показників здорових жінок.

Нормалізація досліджуваних гормонів спостерігалася на 12-й місяць після початку лікування при обох схемах лікування (рис. 1, рис. 2).

Оскільки досліджувані препарати, запропонованих схем лікування, можуть прямо або опосередковано впливати на секрецію гонадотропних гормонів, то на наступному етапі нами визначено рівень ФСГ та ЛГ у плазмі крові.

Результати проведених досліджень показали, що у групі порівняння обидві схеми лікування не призводили до нормалізації як ФСГ, так і ЛГ після шестимісячного їх застосування. Проте, на 12-й місяць після початку лікування медроксипрогестероном досліджувані показники наблизилися до показників контролю (рис.3, рис. 4).

Напрямок змін гонадотропних гормонів за умов застосування медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-релізінг-гормону узгоджуються з літературними даними, які вказують на те, що на початкових етапах введення в організм аналогів гонадотропін-релізінг-гормону можуть підвищуватися рівні ФСГ і ЛГ [11, 12]. Продовження терапії знижує рівень ЛГ та ФСГ до концентрацій, які спричиняють зниженню рівнів стероїдів. Тому, комплексне застосування цих препаратів є ефективним після їх застосу-

вання протягом 6 місяців і більше.

Застосування Даназолу для лікування поєднаної патології ГПЕ та мастопатії показало ефективність його застосування вже на 6-й місяць після початку лікування. Так, у цих пацієнток спостерігалася наближення до показників контролю як рівня ФСГ, так рівня ЛГ. На 12-й місяць після початку лікування рецидиву не спостерігалася, оскільки досліджувані показники залишалися на рівні значень контролю (рис.3, рис. 4).

Менш ефективною схемою лікування виявилася схема, яка передбачала застосування медроксипрогестерону з Кюберліном, оскільки після шестимісячного застосування такої схеми лікування рівень ФСГ та ЛГ був вище показників контролю (рис.3, рис.4). Нормалізація цих показників спостерігалася на 12-й місяць після початку лікування.

Ефективність впливу Даназолу, ймовірно, пов'язана з механізмом його дії. Відомо, що Даназол є інгібітором продукції гонадотропних гормонів [13]. Цей препарат викликає зворотне пригнічення продукції ФСГ і ЛГ гіпофізом у жінок. Препарат не проявляє естрогенну та гестагенну активність та має слабку андрогенну активність із супутнім анаболічним ефектом. У зв'язку з цим Даназол через пригнічення синтезу ФСГ і ЛГ впливає на нормалізацію рівнів жіночих статевих гормонів [14]. На фізіологічному рівні Даназол пригнічує проліферацію та викликає атрофію тканин ендометрію. При цьому зменшується втрата менструальної крові. Досліджуваний препарат інгібує овуляцію та зменшує рівень  $17\beta$ -естрадіолу у плазмі крові. Інгібування проліферації ендометрію може бути наслідком зменшення рівня естрадіолу і/або прямого впливу Даназолу на естрогенові рецептори ендометрію [15]. Встановлений факт вказує на те, що в умовах пухлинної трансформації клітин ендометрію та молочних залоз невід'ємною частиною грамотного підходу до попередження та лікування цих патологій є керування та моніторингу проліферативної активності.

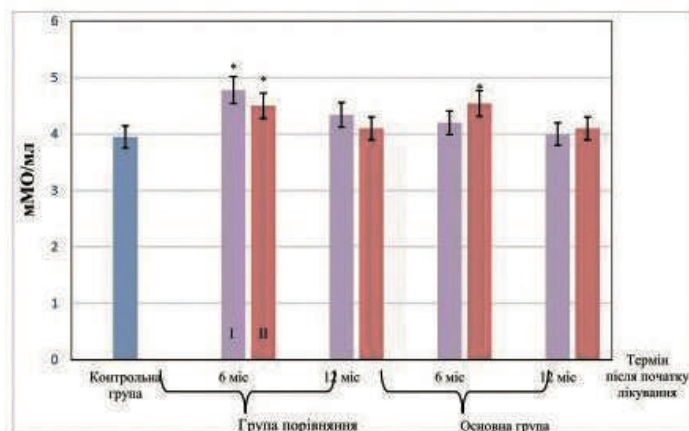


Рис. 3. Рівень фолікулостимулюючого гормону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

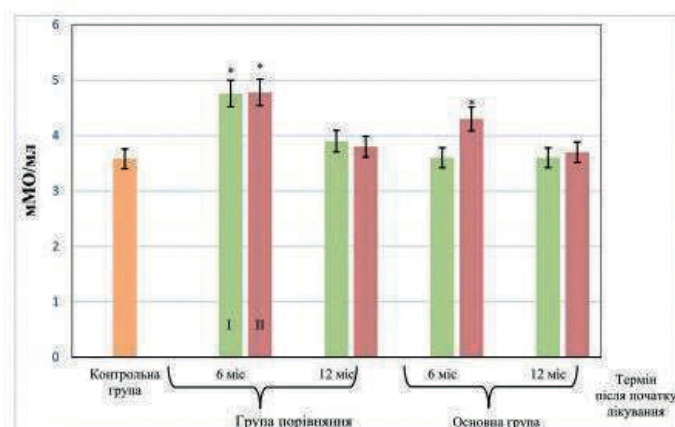


Рис. 4. Рівень лютеїнізуючого гормону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

## ВИСНОВКИ

Дослідження рівнів естрогенів, прогестинів і гонадотропних гормонів показало, що у пацієнок групи порівняння кращою схемою лікування є поєднане застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-релізінг-гормону порівняно із монозастосуванням тільки медроксипрогестерону. У пацієнок з поєднаною пато-

логією ГПЕ і мастопатією кращою схемою лікування є застосування Даназолу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати спонукають до подальшого вивчення та попередження механізмів, що викликають незбалансовану естрогенну стимуляцію при розвитку ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз.

## REFERENCES

1. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy*. 2021; 17 (5): 1077–95. doi: 10.1080/15548627.2020.1752548.
2. Boychuk A.V. Endometrioz: suchasni haydlaynyta praktychnyy dosvid likuvannya. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2020; № 5: 13–14.
3. Vovk I.B., Zadorozhna T.D., Chubey H.V., Kondratiuk V.K., Parnyts'ka O.I., Zakharenko N.F. Stan endometriya u zhinok iz henital'nym endometriozom. *Zdorov'e zhenschyny*. 2010; № 5 (51): 160–162.
4. Salas A, Vázquez P, Bello AR, Báez D, Almeida TA. Dual agonist-antagonist effect of ulipristal acetate in human endometrium and myometrium. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021; 21 (8): 851–857. doi: 10.1080/14737159.2021.1941878.
5. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (15): 3822. doi: 10.3390/ijms20153822.
6. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;

69: 95–107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003.

7. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 76. doi: 10.3389/fendo.2014.00076.

8. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2012; 15 (1): 44–9. doi: 10.1007/s11102-011-0339-7.

9. Ayele H, Perner M, McKinnon LR, Birse K, Farr Zuend C, Burgener A. An updated review on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on the mucosal biology of the female genital tract. *Am J Reprod Immunol*. 2021; 86 (3): e13455. doi: 10.1111/aji.13455.

10. Wang Y, Kuang Y, Chen Q, Cai R. Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus progestin for the prevention of premature luteinising hormone surges in poor responders undergoing in vitro fertilisation treatment: study

protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018; 19 (1): 455. doi: 10.1186/s13063-018-2850-x.

11. Demir Karakilic I, Karabacak O, Karabacak N, Guler I, Korucuoglu U. Gonadotropin-releasing hormone analog combined with depot medroxyprogesterone acetate in the management of endometrial hyperplasia a prospective randomized clinical study. *J Reprod Med*. 2016; 61 (7–8): 361–367.

12. Al-Badr AA. Danazol. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2022; 47: 149–326. doi: 10.1016/bs.podrm.2021.10.005.

13. Chang YT, Teng YN, Lin KI, Wang CCN, Morris-Natschke SL, Lee KH, Hung CC. Danazol mediates collateral sensitivity via STAT3/Myc related pathway in multidrug-resistant cancer cells. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 11628. doi: 10.1038/s41598-019-48169-2.

14. Godin R, Marcoux V. Vaginally administered danazol: an overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis? *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (12): 1098–103. doi: 10.1016/s1701-2163(16)30075-5.

*Стаття надійшла до редакції 10.11.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.8](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.8)**В. І. Русин, Я. М. Попович**ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Ужгород, Україна**V. I. Rysin, Ya. M. Popovich**Uzhhorod national university  
Uzhhorod, Ukraine

## ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ПРИ ПРИТОКОВОМУ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБІТІ

### Surgical tactics for the inflow varic thrombophlebitis

#### Реферат

**Мета дослідження.** Розробити хірургічну тактику при притоковому варикотромбофлебіті.

**Матеріали та методи.** У роботі наведено аналіз результатів обстеження та лікування 314 хворих з притоковим варикотромбофлебітом. При ультразвуковому обстеженні обов'язково оцінювали локалізацію, протяжність, межі тромботичної оклюзії, рівень проксимальної та дистальної меж тромботичної оклюзії, характер тромботичних мас, функцію клапанного апарату великої та малої підшкірних вен, наявність або відсутність венозного рефлюксу та варикозної трансформації магістрального стовбуру. Дані ультразвукового обстеження при притоковому варикотромбофлебіті дозволили оцінити венозну гемодинаміку, прогнозувати небезпеку утворення флотної верхівки тромботичних мас та швидкість наростання тромботичних мас у бік магістрального стовбуру ВПВ та неспроможних пронизних вен гомілки.

**Результати.** Виявлення під час ультразвукової діагностики притокового варикотромбофлебіту слугувало показом до термінової операції у зв'язку із загрозою поширення тромботичних мас на магістральний стовбур або глибоку венозну систему. Ізольоване операційне лікування притокового варикотромбофлебіту провели у 158 (50,3%) хворих. У 156 (49,7%) хворих обсяг хірургічного лікування притокового варикотромбофлебіту розширили з метою ліквідації хронічної венозної недостатності внаслідок варикозної хвороби та попередження рецидиву тромбофлебіту.

**Висновки.** Активна хірургічна тактика при притоковому варикотромбофлебіті дозволила ефективно попередити поширення

#### Abstract

**Purpose of the study.** To develop the surgical tactics for the inflow varic thrombophlebitis.

**Materials and methods.** The paper analyzes of the examination and treatment results in 314 patients suffering the inflow varic thrombophlebitis. Localization, length, borders of thrombotic occlusion, level of proximal and distal edges of thrombotic occlusion, the thrombotic masses character, the function of the valvular apparatus of the large and small subcutaneous veins, the presence or absence of venous reflux and varicose transformation of the main trunk were estimated during ultrasound examination. The data of ultrasound examination for inflow varic thrombophlebitis made it possible to analyze the venous hemodynamics, predict the danger of the formation of a floating tip of thrombotic masses and the rate of growth of thrombotic masses towards on the large subcutaneous vein trunk and insufficient perforant veins of the lower leg.

**Results.** Detection for the inflow varic thrombophlebitis during ultrasound diagnostics served as an indicator of urgent surgery due to the threat of thrombotic masses spread on the main trunk or deep venous system. Isolated operative treatment the inflow varic thrombophlebitis was performed in 158 (50,3%) patients. In 156 (49,7%) patients, the volume of surgical treatment the inflow varic thrombophlebitis was expanded in order to eliminate the chronic venous insufficiency due to varicose veins and prevent the recurrence of thrombophlebitis.

**Conclusion.** Following an active surgical tactics for the inflow varic thrombophlebitis have permitted to prevent effectively the spread of thrombotic process on the large subcutaneous vein

тромботичного процесу на магістральний стовбур підшкірної вени та неспроможні пронизні вени, запобігти розвитку тромбозу глибоких вен та венозних тромбоемболічних ускладнень. В той же час, зменшення об'єму операційного втручання, дозволило зберегти інтактну магістральну підшкірну вену для ймовірних реконструкційних втручань у майбутньому та попередити розвиток хронічної венозної недостатності.

**Ключові слова:** притоковий варикотромбофлебіт, флебоцентез, склерооблітерація, рефлюкс, кросектомія, стріпінг.

*trunk and insufficient perforant veins, as well as to prevent the development of thrombosis in deep veins and venous thromboembolism morbidity. At the same time the operation volume reduction due to the inflow thrombophlebitis presence in the patient gave a chance to preserve the intact subcutaneous vein for possible further reconstructive interventions and to prevent the chronic venous insufficiency development as well.*

**Keywords:** the inflow varicothrombophlebitis, phlebocentesis, scleroobliteration, reflux, crossotomy, stripping.

## ВСТУП

Одним із різновидів гострого поверхневого варикотромбофлебіту лікування якого викликає гостру дискусію серед хірургів є притоковий тромбофлебіт, тобто ізольоване тромботичне ураження приток великої та малої підшкірних вен та колатералей з малої підшкірної вени. У випадку притокового тромбофлебіту місцем переходу тромботичних мас на глибокі вени є неспроможні пронизні вени. Однак, незважаючи на високу небезпеку венозних тромбоемболічних ускладнень, більшість авторів віддає перевагу консервативному лікуванню мотивуючи свій вибір тим, що патологічний процес не перейшов на магістральний стовбур [1, 2, 4, 7]. В той же час, для більшості спеціалістів, які займаються лікуванням варикозної хвороби нижніх кінцівок, в тому числі мініінвазивним, виявлення варикотромбофлебіту є абсолютним протипоказом до операційного втручання та призначенням антикоагулянтної терапії [4–6].

Дані літератури свідчать, що призначення адекватної антикоагулянтної терапії не знижує частоту венозних тромбоемболічних ускладнень – вона, навпаки, зростає [2, 3, 5]. З цим погоджуються навіть прихильники консервативного лікування варикотромбофлебіту [1, 5, 7]. Крім того, слід врахувати у соціально-економічний фактор даного захворювання, зокрема високу вартість сучасних антикоагулянтних засобів та необхідність тривалого консервативного лікування, значний період втрати працездатності, високу частоту інвалідизації на фоні хронічної венозної недостатності та хронічної постемболічної легеневої гіпертензії.

В жодній доступній нам вітчизняній та зарубіжній літературі немає даних про хірургічну тактику при притоковому варикотромбофлебіті.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Розробити хірургічну тактику при притоковому варикотромбофлебіті.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі проаналізовано результати обстеження та хірургічного лікування 314 пацієнтів з притоковим варикотромбофлебітом. До притокового варикотромбофлебіту відносили ізольований тромбоз варикозно змінених приток та колатералей великої та малої підшкірних вен без патології магістрального стовбуру. Вік хворих становив від 18 до 82 років, середній вік –  $51 \pm 1,9$  років ( $p = 0,001$ ); чоловіків було 107 (34,1%) пацієнтів та 207 (65,9%) жінок.

Протокол дослідження був схвалений комісією з біоетики медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Всі пацієнти, що приймали участь у дослідженні, підписали поінформовану згоду.

Для обстеження хворих застосували лабораторні та ультразвукові методи дослідження («ULTIMA PRO-30, z.one Ultra», ZONARE Medical Systems Inc., США).

Статистична обробка результатів дослідження проводилася з використанням комп'ютерних програм «Microsoft Excell – 2010» за допомогою пакету прикладних програм «Statistica» 5,0 for Windows. Проводили порівняння середніх величин та відносних показників із застосуванням критеріїв Манна-Уїтні, параметричного кореляційного аналізу Пірсона, Спірмена. При відсутності нормальності розподілу ознак були застосовані непараметричні критерії Вілкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Основною небезпекою притокового варикотромбофлебіту є венозні тромбоемболічні ускладнення, які виникають при поширенні тромботичного процесу через неспроможні пронизні вени гомілки на глибоку венозну систему. Основним методом діагностики в даному випадку були ультразвукове сканування та доплерографія.

За даними ультразвукової діагностики притоковий тромбофлебіт поверхневих вен нижніх кінцівок виявляли у басейні великої та малої підшкірних вен, а також у венах, які зв'язують обидва басейни, та позабасейнових венах (рис. 1, 2).

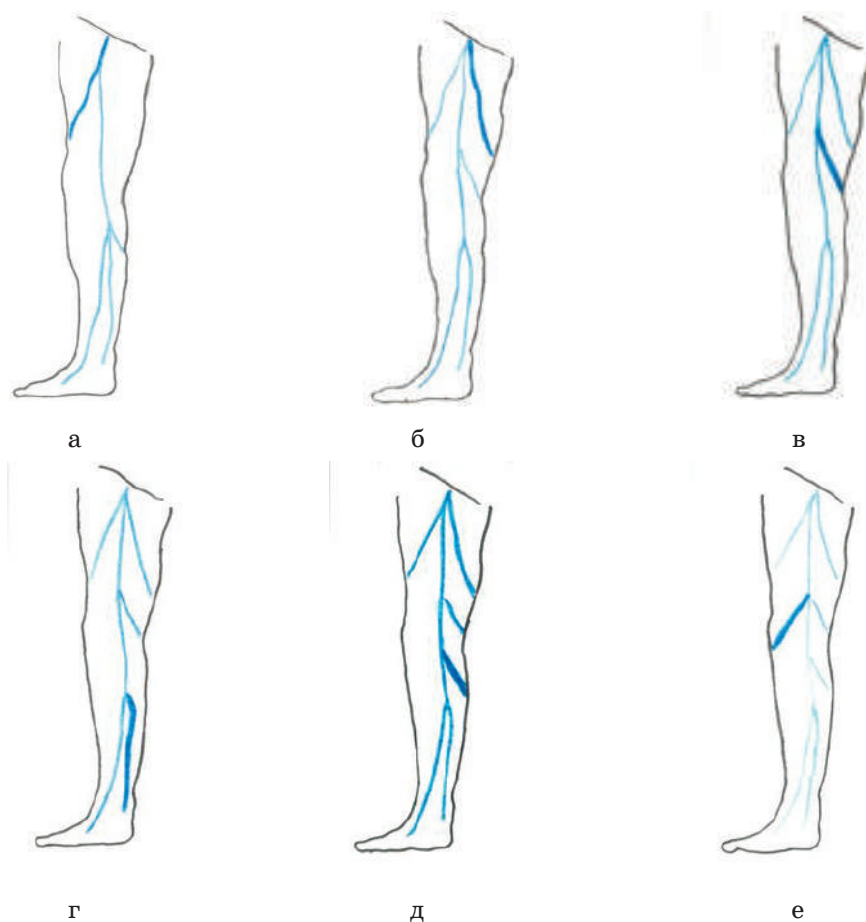


Рис. 1. Локалізація притокового тромбофлебіту на передньо-медіальній поверхні нижньої кінцівки: а) латеральна додаткова гілка; б) медіальна додаткова гілка; в) медіальна міжсафенна вена стегна; г) вена Леонардо; д) медіальна міжсафенна вена на гоміліці; е) передня підколінна притока ВПВ

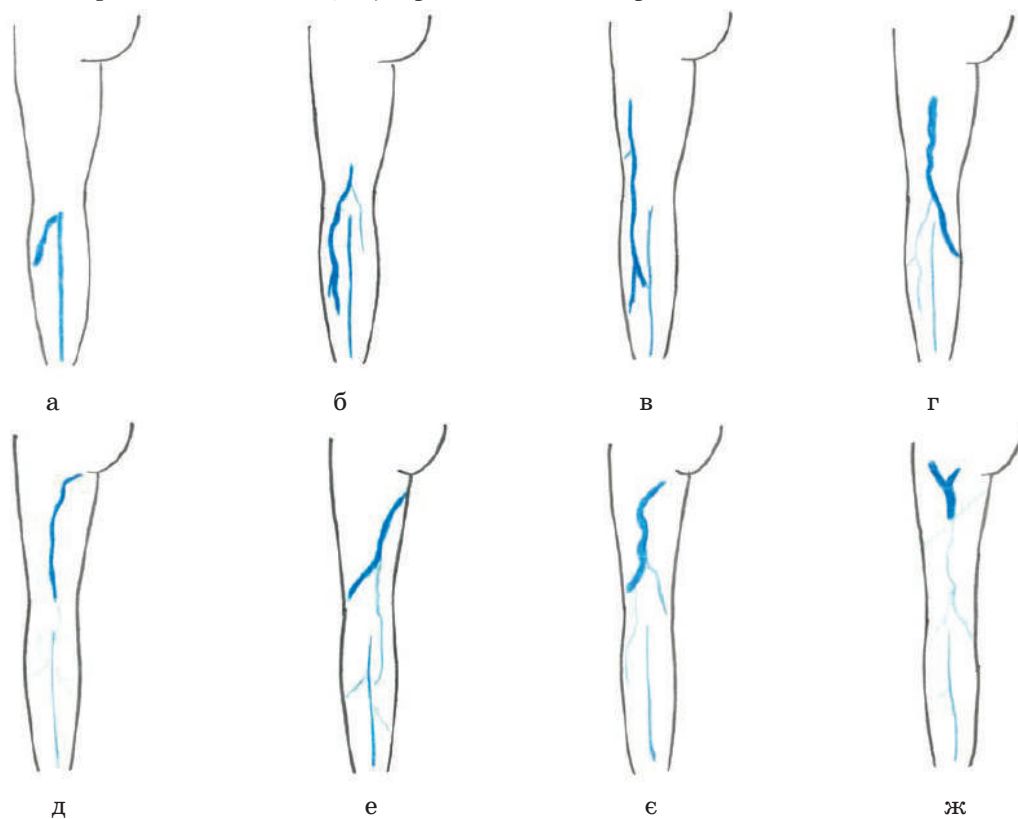


Рис. 2. Локалізація притокового тромбофлебіту на задньо-латеральній поверхні нижньої кінцівки: а), б), е), є) – притоки МПВ; в) задньо-латеральна вена на гоміліці; г) підшкірна задня стегнова вена; д) вена Джакоміні; ж) комунікантні гілки з нижніми сідничними венами



Притоковий тромбофлебіт у басейні ВПВ виявили у 207 (65,9%) пацієнтів:

- медіальна додаткова гілка ВПВ – 34 (10,8%);
- латеральна додаткова гілка ВПВ – 21 (6,7%);
- зовнішня соромітня вена – 5 (1,6%);
- поверхнева надчеревна вена – 2 (0,6%);
- внутрішня поверхнева огинаюча вена стегна – 1 (0,3%);
- передня підколінна притока ВПВ – 6 (1,9%);
- задня аркова вена (вена Леонардо) – 138 (44,0%) хворих.

Притоковий тромбофлебіт у басейні МПВ – у 37 (11,8%):

- вена Джіакоміні – 7 (2,2%);
- підшкірна задня стегнова вена – 5 (1,6%);
- інші притоки МПВ – 25 (8,0%).

Тромбофлебіт приток, що зв'язують басейни ВПВ та МПВ – у 60 (19,1%):

- медіальна міжсафенна вена на стегні – 33 (10,5%);
- медіальна міжсафенна вена на гомілці – 27 (8,6%).

Тромбофлебіт позабасейнових вен – 10 (3,2%):

- задньо-латеральна вена на гомілці – 8 (2,6%);
- комунікантні гілки з нижніми сідничними венами – 2 (0,6%).

При ультразвуковому обстеженні обов'язково оцінювали локалізацію, протяжність, межі тромботичної оклюзії, рівень проксимальної та дистальної меж тромботичної оклюзії, характер тромботичних мас. Обов'язково перевіряли чи не перейшов тромботичний процес на поверхневі магістральні вени та глибоку венозну систему. Крім того, оцінювали функцію клапанного апарату ВПВ та МПВ, в тому числі остіального клапану, наявність або відсутність венозного рефлюксу та варикозної трансформації магістрального стовбуру (табл. 1). Дані ультразвукового обстеження при протоковому варикотромбофлебіті дозволили оцінити венозну гемодинаміку, прогнозувати небезпеку утворення флотуючої верхівки тромботичних мас та швидкість наростання тромботичних мас у бік магістрального стовбуру ВПВ та неспроможних пронизних вен гомілки.

Отримані ультразвукові дані дозволили виробити диференційовану тактику при наявності притокового варикотромбофлебіту. Стратегічні задачі хірургічного лікування притокового тромбофлебіту, на нашу думку, повинні:

- попередити перехід ізольованого процесу на стовбури ВПВ та МПВ;
- зупинити розповсюдження процесу на глибокі вени;
- запобігти розвитку ТЕЛА;
- унеможливити рецидив тромбофлебіту.

Таким чином, виявлення під час ультразвукової діагностики притокового варикотромбофлебіту слугувало показом до термінової операції.

У 158 (50,3%) хворих під час ультразвукового

обстеження не спостерігали патологічних змін з боку поверхневих магістралей, зокрема клапанної недостатності, рефлюксу та варикозної трансформації. Об'єм операційного втручання полягав у ліквідації тромботичного процесу та попередженні його переходу на стовбур ВПВ або МПВ.

Лігування тромбованої притоки у місці впадіння в магістраль та видалення тромбованої притоки на протязі (мініфлебектомія) виконали у 48 (30,4%) пацієнтів, зокрема при локалізації тромботичного процесу у медіальній міжсафенній вені на гомілці (n = 16), медіальній додатковій гілці (n = 7), у притоках МПВ (n = 3), у медіальній міжсафенній вені на стегні (n = 8), у латеральній додатковій гілці (n = 6), у вені Джіакоміні (n = 3), у підшкірній задній стегновій вені (n = 3), у задньо-латеральній вені на гомілці (n = 2).

Флебоцентез, лікування тромбованої притоки у місці впадіння в магістраль та склерооблітерація притоки виконали у 26 (16,4%) пацієнтів, зокрема при локалізації тромботичного процесу у медіальній міжсафенній вені на гомілці (n = 4), медіальній додатковій гілці (n = 9), у притоках МПВ (n = 5), у медіальній міжсафенній вені на стегні (n = 2), у латеральній додатковій гілці (n = 2), у підшкірній задній стегновій вені (n = 1), у комунікантних гілках з нижніми сідничними венами (n = 2), у внутрішній поверхневій огинаючій вені стегна (n = 1).

При варикотромбофлебіті приток, які сполучаються з глибокою венозною системою за допомогою пронизних вен, хірургічна тактика безпосередньо залежала від того чи тромботичний процес поширювався на пронизні вени. Від флебоцентезу у таких пацієнтів, навіть при спроможних пронизних венах, категорично відмовлялися. До цієї групи віднесли 84 (53,2%) хворих з притоковим тромбофлебітом вени Леонардо (n = 76) та приток МПВ (n = 8). У 52 хворих виконали субфасціальне лігування неспроможних пронизних вен, лігування тромбованої притоки у місці впадіння в магістраль та мініфлебектомію. У 5 хворих з неспроможними пронизними венами гомілки (вена Леонардо – 4 та притока МПВ – 1) виконано під контролем УЗД склерооблітерацію пронизної вени з слідуною склерооблітерацією притоки від місця впадіння притоки у магістраль до верхівки тромботичних мас. У 8 хворих з неспроможними пронизними венами та притоковим варикотромбофлебітом виконана відеоендоскопічна диссекція пронизних вен з наступною мініфлебектомією. У 19 хворих з притоковим варикотромбофлебітом гомілки з поширенням тромботичного процесу на неспроможні пронизні вени першим етапом виконували тромбектомію з пронизної вени з обов'язковим контролем ретроградного кровоплину з пронизної вени, після чого виконували субфасціальну перев'язку пронизної вени та мініфлебектомію притоки.

У 156 (49,7%) хворих з притоковим варикотромбофлебітом під час ультразвукового обстеження виявляли ознаки хронічної венозної недостатності поверхневих магістралей. Патологічні зміни венозної гемодинаміки у флебологічних пацієнтів завжди взаємопов'язані, потенціюють прогресування хронічної венозної недостатності та призводять до частих рецидивів варикотромбофлебіту, що змусило нас розширити об'єм операційного втручання. Обсяг втручання залежав від ступеню та локалізації клапанної недостатності, наявності та поширення венозного рефлюксу, протяжності варикозної трансформації поверхневої магістралі. В той же час, намагалися дотримувалися максимальної органозберігаючої тактики, тобто локальне виділення ураженої варикотромбофлебітом притоки у місці впадіння у велику або малу підшкірну вену з наступним її лігуванням, флебоцентезом та склерооблітерацією. При цьому, інтактний стовбур підшкірної вени не слід видаляти. Об'єм операційного втручання розширювали лише при варикозній трансформації стовбурів магістральних поверхневих вен.

У 36 хворих з притоковим тромбофлебітом виявили поширений або тотальний рефлюкс у ВПВ – у цих пацієнтів операційне втручання з приводу притокового тромбофлебіту доповнили кросектомією та довгим стріпінгом. При цьому, притоковий тромбофлебіт локалізувався у вені Леонардо (n = 22), медіальних (n = 12) та латеральних (n = 10) додаткових гілках, зовнішній соромітній вені (n = 1) та передній підколінній притоці (n = 4).

У 7 пацієнтів, з притоковим варикотромбофлебітом у вені Леонардо, виявили поширений або тотальний рефлюкс у ВПВ. Їм виконали кросектомію з наступною стовбуровою склерооблітерацією. Умовами для виконання стовбурової склерооблітерації ВПВ були: діаметр ВПВ до 10 мм, відсутність варикозно змінених приток та можливість проведення катетеру для склеротерапії.

У 63 хворих виявили локальний рефлюкс у ВПВ, зокрема у 44 у стегновому сегменті та у 19 – у гомілковому сегменті вени. При патології стегнового сегменту ВПВ виконали кросектомію, короткий стріпінг. При залучанні у процес гомілкового сегменту у 11 хворих виконали видалення гомілкового сегменту ВПВ від медіальної кісточки до в/третьої гомілки, у 8 – дистальну катетерну склерооблітерацію ВПВ. Умови для виконання дистальної катетерної склерооблітерації ВПВ були аналогічні стовбуровій. При цьому, притоковий тромбофлебіт локалізувався у вені Леонардо (n = 33), медіальних (n = 6) та латеральних (n = 3) додаткових гілках, зовнішній соромітній вені (n = 4), поверхневій надчеревній вені (n = 2) та передній підколінній притоці (n = 2).

У 7 випадках при поширеному або тотальному рефлюксі в МПВ виконали обробку гирла МПВ, аналогічно кросектомії, та видалення стовбуру МПВ (n = 5) або стовбурову склерооблітерацію (n = 2). У 7 хворих з притоковим варикотромбофлебітом у басейні МПВ виявили локальний рефлюкс у в/третьої МПВ. Пацієнтам провели кросектомію та локальне видалення варикозно зміненого сегменту МПВ. Притоковий тромбофлебіт у басейні МПВ локалізувався у вені Джіакоміні (n = 4), підшкірній задній стегновій вені (n = 1) та інших притоках МПВ (n = 9).

З 22 пацієнтів, які мали притоковий варикотромбофлебіт у міжбасейнових венах поширений або тотальний рефлюкс у ВПВ виявили у 18 хворих, поширений або тотальний рефлюкс у МПВ – у 3 та у 1 – одночасно у ВПВ та МПВ. Притоковий тромбофлебіт у них локалізувався у медіальних міжсафенних венах на стегні (n = 16) та гомілці (n = 6). Локальний рефлюкс у ВПВ, МПВ та одночасно у ВПВ і МПВ у хворих з міжсафенним притоковим варикотромбофлебітом виявили у 5, 2 і 1 пацієнтів відповідно. При поширеному та тотальному рефлюксі ВПВ та МПВ виконали кросектомію та видалення ураженої магістралі, при одночасному ураженні ВПВ та МПВ – обсяг операції полягав у обробці гирл та одночасному повному видаленні обох магістралей. При локальному рефлюксі у стегновому сегменті ВПВ виконали кросектомію та короткий стріпінг (n = 4), у гомілковому сегменті ВПВ – мініфлебектомію (n = 1) або кросектомію МПВ і мініфлебектомію (n = 2); у 1 пацієнта поєднали обробку гирла МПВ з мініфлебектомією поєднали з дистальною катетерною склерооблітерацією гомілкового сегменту ВПВ.

При варикотромбофлебіті у задньо-латеральній вені гомілки спостерігали поширений або тотальний рефлюкс у МПВ або ВПВ у 1 та 4 пацієнтів відповідно. Операційне втручання полягало в обробці гирла МПВ та видаленні стовбуру МПВ або кросектомії і довгому стріпінгу. При локальному рефлюксі у ВПВ – притоковий варикотромбофлебіт у задньо-латеральній вені гомілки спостерігали в 1 хворого, якому виконали дистальну катетерну склерооблітерацію ВПВ.

У після операційному періоді хворим обов'язково призначали флеботропні препарати та еластичний трикотаж II класу компресії. Періопераційно у жодного пацієнта не спостерігали тромбоемболії легеневої артерії. Протягом 12 місяців спостереження у жодного з прооперованих пацієнтів не спостерігали рецидивів варикозної хвороби та варикотромбофлебіту.

Аналізуючи вище наведене, нами запропоновано алгоритм хірургічної тактики при притоковому варикотромбофлебіті (рис. 3).

Венозна гемодинаміка при притоковому варикотромбофлебіті

УЗД магістралі  Варикотромбофлебіт приток		Варикозна трансформація			Неспроможність клапанів		Рефлюкс				
		Локальна	Дифузна	Немає	Так	Ні	Вертикальний			Горизонтальний	Немає
							Локальний	Поширений	Тотальний		
ВІВ (n = 207)	Вена Леонардо (n = 138)	33	29	76	62	76	33	17	12	52	76
	Медіальна додаткова гілка (n = 34)	12	6	16	18	16	12	4	2	-	16
	Латеральна додаткова гілка (n = 21)	10	3	8	13	8	10	3	-	-	8
	Зовнішня соромітня вена (n = 5)	4	1	-	5	-	4	1	-	-	-
	Поверхнева надчеревна вена (n = 2)	2	-	-	2	-	2	-	-	-	-
	Внутрішня поверхнева огинаюча вена стегна (n = 1)	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1
	Передня підколінна притока (n = 6)	2	4	-	6	-	2	3	1	-	-
МІВ (n = 37)	Вена Джіакоміні (n = 7)	2	2	3	4	3	2	1	1	-	3
	Підшкірна задня стегнова вена (n = 5)	-	1	4	1	4	1	-	-	-	4
	Інші притоки (n = 25)	8	1	16	9	16	4	2	3	-	16
Міжба сейнові (n = 60)	Медіальна міжсафенна вена на стегні (n = 33)	12	11	10	23	10	7	4	12	-	10
	Медіальна міжсафенна вена на гомілці (n = 27)	4	3	20	7	20	1	4	2	-	20
Позаба сейнові (n = 10)	Задньо-латеральна вена на гомілці (n = 8)	1	5	2	6	2	1	3	2	-	2
	Комунікантні гілки з нижніми сідничними венами (n = 2)	-	-	2	-	2	-	-	-	-	2
Всього (n = 314)		90	66	158	156	158	79	42	35	52	158

Таким чином, активна хірургічна тактика при притоковому варикотромбофлебіті дозволяє ефективно попередити поширення тромботичного процесу на магістральний стовбур підшкірної вени та неспроможні пронизні вени, запобігти розвитку тромбозу глибоких вен та венозних тромбоемболічних ускладнень. В той же час, зменшення об'єму операційного втручання при наявності у хворого притокового тромбофлебіту, дозволяє зберегти інтактну магістральну підшкірну вену для ймовірних реконструкційних

втручань у майбутньому та попередити розвиток хронічної венозної недостатності.

## ВИСНОВКИ

1. При гострому притоковому варикотромбофлебіті обсяг операційного втручання зменшують на користь збереження інтактної магістральної підшкірної вени.

2. Основне завдання хірургічного лікування притокового варикотромбофлебіту полягає

у ліквідації загрози поширення тромбозу на пронизні вени гомілки та стовбур магістральної підшкірної вени.

3. Скорочення обсягу операційного втручання

при притоковому варикотромбофлебіті дозволяє проводити його у пацієнтів з вираженою супутньою патологією та під місцевим знеболенням.

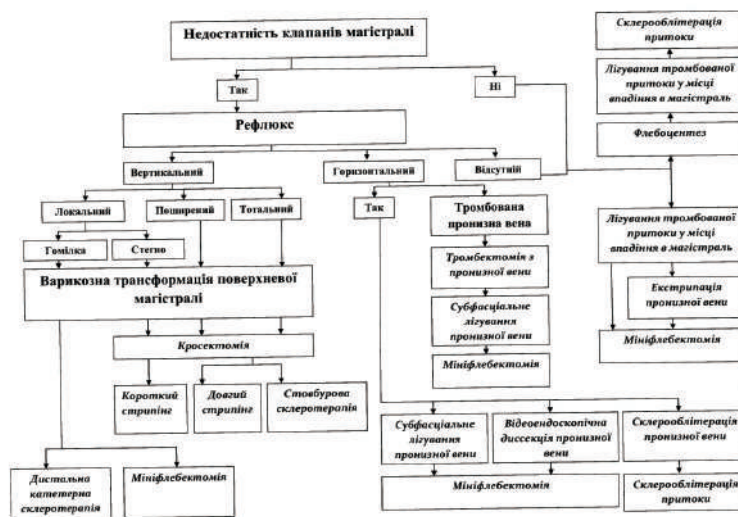


Рис. 3. Алгоритм хірургічної тактики при притоковому варикотромбофлебіті

REFERENCES

1. Filip SS, Rusyn VV, Hadzheha II. Takytyka likuvannya prytkovoho varykotromboflebitu. Klinichna khirurhiia. 2020; 87 (9–10): 44–7.
2. Tait C, Baglin T, Watson H et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. Br. J. Haematol. 2012; 159 (1): 28–38.
3. Décousus H, Bertolotti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? J. Thromb. Haemost. 2015; 13 (Suppl. 1): 230–7.
4. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis)/ BMJ. 2015; 22; 350: h2039. doi: 10.1136/bmj.h2039.
5. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F et al. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. J. Thromb. Haemost. 2016; 14 (5): 964–972.
6. The Vein Book: monograph/Edited by: John J. Bergan//London-Oxford: Elsevier Academic Press; 2007. 617 p.
7. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev. 2018; Feb 25; 2 (2): CD004982. doi: 10.1002/14651858.CD004982. pub6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953389/>.

Стаття надійшла до редакції 04.10.2022

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.4\(55\).2022.9](https://doi.org/10.34287/ММТ.4(55).2022.9)

**В. О. Супливий, В. В. Доценко, Д. В. Євтушенко, О. В. Євтушенко, О. В. Колотілов**  
Харківський національний медичний університет  
Харків, Україна

**V. O. Sypliviy, V. V. Dotsenko, D. V. Ievtushenko, O. V. Ievtushenko, O. V. Kolotilov**  
Kharkiv National Medical University  
Kharkiv, Ukraine

## КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНИХ ФОРМ БЕШИХИ

### Complex treatment of complicated forms of erysipelas

#### Реферат

#### Abstract

**Мета дослідження.** Провести аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування ускладнених форм бешихи.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування 67 хворих на ускладнені форми бешихи. Чоловіків було 29 (43,3%), жінок – 38 (56,7%). Середній вік склав 65,1 років.

**Результати дослідження.** Тривалість симптомів захворювання до госпіталізації коливалася від 3 до 14 діб. Еритематозна форма бешихового запалення виявлена у 7 (10,5%), еритематозно-геморагічна – у 14 (20,9%), еритематозно-бульозна – у 21 (31,3%), бульозно-геморагічна – у 25 (37,3%). За локалізацією бешихи голови виявлена у 5 (7,5%), верхніх кінцівок – у 3 (4,5%), нижніх кінцівок – у 59 (88%). Первинна бешиха була у 39 (58,2%), рецидивна – у 28 (41,8%). В картині периферійної крові визначався лейкоцитоз з зсувом лейкоцитарної форми крові вліво. Рівень С-реактивного протеїну був у 18–100 разів вище верхньої межі норми. За результатами посівів зіскобів уражених тканин виявлялись домінування *Staphylococcus haemolyticus* у асоціаціях з другими грам-позитивними та грамнегативними мікроорганізмами. Встановлена висока полірезистентність штамів *Staphylococcus haemolyticus* до антибактеріальних препаратів при збереженні чутливості до кліндаміцину, ванкомицину, лінезоліду, тейкопланіну.

**Висновки.** Ускладнені форми бешихи виявляються у 89,5% пацієнтів, які знаходяться на лікуванні у хірургічному відділенні з приводу бешихового запалення. Найбільш частою локалізацією є бешиха нижніх кінцівок, яка виявляється у 88%. Серед збудників бешихового запалення домінуючим є *Staphylococcus*

**Purpose of the study.** To analyze the immediate results of the complex treatment of complicated forms of erysipelas.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the immediate results of complex treatment of 67 patients with complicated forms of erysipelas was conducted. There were 29 (43,3%) men, 38 (56,7%) women. The average age was 65,1 years.

**Results.** The duration of symptoms of the disease before hospitalization varied from 3 to 14 days. The erythematous form of erysipelas was found in 7 (10,5%), erythematous-hemorrhagic – in 14 (20,9%), erythematous-bullous – in 21 (31,3%), bullous-hemorrhagic – in 25 (37,3%). According to the localization, erysipelas of the head was found in 5 (7,5%), upper limbs – in 3 (4,5%), lower limbs – in 59 (88%). Primary erysipelas was present in 39 (58,2%), recurrent – in 28 (41,8%). In the picture of peripheral blood, leukocytosis is determined with a shift of the leukocyte blood formula to the left. The level of C-reactive protein is 18–100 times higher than the upper limit of normal. According to the results of cultures of scrapings of affected tissues, the dominance of *Staphylococcus haemolyticus* in associations with other gram-positive and gram-negative microorganisms was revealed. High polyresistance of *Staphylococcus haemolyticus* strains to antibacterial drugs with preservation sensitivity to Clindamycin, Vancomycin, Linezolid, and Teicoplanin was inserted.

**Conclusions.** Complicated forms of erysipelas are found in 89,5% of patients who are being treated in the surgical department for erysipelas. The most frequent localization is erysipelas of the lower limbs, which is found in 88%. *Staphylococcus haemolyticus* is dominant among the causative agents of erysipelas in various

*haemolyticus у різних асоціаціях з іншими грам-позитивними та грамнегативними мікроорганізмами. Визначається висока полірезистентність штамів Staphylococcus haemolyticus до антибактеріальних препаратів при збереженні чутливості до кліндаміцину, ванкоміцину, лінезоліду, тейкопланіну. Лікування бешихи є комплексним, що включає антибактеріальну терапію, хірургічне лікування ускладнень, місцеве лікування ран, медикаментозну коригуючу терапію супутньої хронічної патології.*

**Ключові слова:** бешиха, ускладнені форми, комплексне лікування.

*associations with other gram-positive and gram-negative microorganisms. A high polyresistance of Staphylococcus haemolyticus strains to antibacterial drugs is determined, while sensitivity to clindamycin, vancomycin, linezolid, and teicoplanin is preserved. Treatment of erysipelas is complex, including antibacterial therapy, surgical treatment of complications, local treatment of wounds, drug corrective therapy of concomitant chronic pathology.*

**Keywords:** erysipelas, complicated forms, complex treatment.

## ВСТУП

Бешиха є одною з поширених бактеріальних інфекцій шкіри. Пацієнти на бешиху становлять від 1 до 14% усіх звернень до відділень невідкладної допомоги [1, 2, 3, 4].

Особливістю бешихи на сьогодні є збільшення частоти ускладнених форм, перебіг яких супроводжується вираженим синдромом системної запальної відповіді з розвитком ускладнень, включно розвитком некротичного фасціїту, що потребує тривалого лікування у стаціонарі [5, 6, 7]. Відзначається і висока частота рецидивів [7, 8].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування ускладнених форм бешихи.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз безпосередніх результатів комплексного лікування 67 хворих на ускладнені форми бешихи, які знаходились на лікуванні у хірургічному відділенні КНП МБЛ № 18 ХМР протягом 2019–2021р. Чоловіків було 29 (43,3%), жінок – 38 (56,7%). Середній вік склав 65,1 років.

У роботі використовували класифікацію бешихи згідно МКХ-10.

Обстеження хворих проводили за стандартним алгоритмом: загально-клінічне обстеження, ультразвукове обстеження судин та м'яких тканин нижніх кінцівок. Визначали рівень С-реактивного білка за відомими методиками. Проводили мікробіологічне дослідження збудників запалення. Посів брали по краю уражених ділянок шкіри: брали зіскоби шкіри скальпелем, які переносили в транспортну пробірку eSwab, та транспортували до лабораторії. Визначали чутливість аеробних мікроорганізмів до антибіотиків.

Статистична обробка проведена з використанням пакету програм IBMSPSS (trial version) для Windows.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Тривалість симптомів захворювання до госпіталізації коливалась від 3 до 14 діб. Еритематозна форма бешихового запалення виявлена у 7 (10,5%), еритематозно-геморагічна – у 14 (20,9%), еритематозно-бульозна – у 21 (31,3%), бульозно-геморагічна – у 25 (37,3%). За локалізацією бешихи голови виявлена у 5 (7,5%), верхніх кінцівок – у 3 (4,5%), нижніх кінцівок – у 59 (88%). Первинна бешиха була у 39 (58,2%), рецидивна – у 28 (41,8%).

Бешихове запалення розвинулось на тлі супутньої патології: цукровий діабет та ожиріння виявлено у 23 (34,3%) пацієнтів, серцево-судинна патологія – у 45 (67,2%), варикозна хвороба – у 18 (21,9%), хронічна лімфо-венозна недостатність – у 37 (55,2%), тромбофлебіт нижніх кінцівок – у 17 (25,4%). У 23 (34,3%) мала місце поєднана патологія серцево-судинної системи та метаболічного синдрому – ожиріння, цукровий діабет.

Нами проведено аналіз комплексного лікування ускладнених форм бешихи нижніх кінцівок. У 20 (29,5%) пацієнтів захворювання на бешихове запалення виникло внаслідок порушення цілісності шкіри – потертості шкіри, подряпини, мікротравми, у 39 (58,2%) мали місце трофічні зміни шкіри нижніх кінцівок на тлі хронічного набряку.

У всіх хворих спостерігались виражені прояви синдрому системної запальної відповіді: підвищення температури від 38 °С–до 41 °С з ознобами, розвитком інтоксикаційного синдрому, визначався виражений локальний біль у зоні ураженої кінцівки, що було причиною прийому парацетамолу, ібупрофену або анальгіну на догоспітальному етапі.

Локальна картина залежала від локалізації та форми запалення. На нижніх кінцівках визначалась характерна еритема шкіри ураженої ділянки, крововиливи,булли,мацерація шкіри (рани) різної площі з серозними виділеннями, набряк кінцівки. При пальпації виявлялась локальна болючість, підвищення локальної температури. У 17 (25,4%) хворих уже при

надходженні до стаціонару виявлялись ділянки некрозу шкіри. Паховий лімфаденіт виявлено у 59 (88%), явища тромбофлебіту – у 17 (25,4%).

В картині периферійної крові визначалось підвищення лейкоцитів у середньому до  $12,1 \cdot 10^9/\text{л}$  [10,5; 14,6]. Спостерігався зсув лейкоцитарної формули крові вліво, що відобразило загальну запальну реакцію організму. Рівень паличкоядерних нейтрофілів склав – 5,2% [4,0; 9,1], сегментоядерних – 75,6% [72,0; 79,5]. Одночасно спостерігалось зниження лімфоцитів до 13,2% [9,1; 16,1].

Рівень С-реактивного протеїну становив 126 мг/л з коливанням від 92,5 до 504,4 мг/л, що у 18–100 разів вище верхньої межі норми.

За результатами посівів зіскобів уражених тканин 12 хворих на бешиху було виділено змішану грампозитивну та грамнегативну флору. У 11 (91,7%) пробах виділено *Staphylococcus haemolyticus* з вираженим ростом (+++) у різних асоціаціях із *Staphylococcus aureus*(++) та/або *Staphylococcus epidermidis* (++)), *Pseudomonas stutzeri*(++). В одному випадку у хворої з важким перебігом бешихи, вираженим синдромом системної запальної відповіді на тлі полівалентної алергії до антибіотиків та лікарських засобів, було виділено *Staphylococcus haemolyticus* у асоціації з *Streptococcus viridans* та *Acinetobacter lwoffii*. У 1 (8,3%) пацієнта було виділено *Staphylococcus aureus* у асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*.

При визначенні чутливості до антибактеріальних препаратів було встановлено полірезистентність штамів *Staphylococcus haemolyticus*. Усі штами були резистентними до еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, хлорамфеніколу; 54,5% – до пеніциліну, оксациліну, цефазоліну, гентаміцину, офлоксацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, моксіфлоксацину, 27,3% – до доксицикліну.

Усі штами *Staphylococcus haemolyticus* були чутливими до кліндаміцину, ванкоміцину, лінезоліду, тейкопланіну, 63,3% – до доксицикліну, 45,5% – до пеніциліну, оксациліну, цефазоліну, левофлоксацину, ципрофлоксацину, офлоксацину, моксіфлоксацину, гентаміцину.

Штами *Staphylococcus epidermidis* зберігали чутливість до усіх вказаних антибактеріальних препаратів, але були резистентними до доксицикліну та пеніциліну.

Штам *Pseudomonas stutzeri* проявляв чутливість до амікацину, цефепіму, цефтазидиму, гентаміцину, левофлоксацину, іміпенему, меропенему, метициліну, піперациліну.

*Streptococcus viridans* проявляв чутливість до пеніциліну, цефтріаксону, амоксицилаву, кларитроміцину, левофлоксацину, моксіфлоксацину.

Штам *Staphylococcus aureus* був чутливим до ванкоміцину, кліндаміцину, левофлоксацину, лінезоліду, оксациліну.

Штам *Pseudomonas aeruginosa* був резистентний до меропенему, іміпенему, чутливим до амікацину, цефепіму, цефтазидиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, метициліну.

*Acinetobacter lwoffii* проявляв чутливість до амікацину, ципрофлоксацину, гентаміцину, левофлоксацину, іміпенему, меропенему, був резистентним до цефепіму, цефтазидиму, піперациліну.

Комплексне лікування було індивідуалізованим, з урахуванням характеру місцевих проявів, наявності ускладнень, характеру супутньої хронічної патології, важкості стану хворих і включало антибактеріальну, детоксикаційну та коригуючу медикаментозну терапію, хірургічне лікування ускладнень бешихи.

Обсяг хірургічного втручання визначався загальноприйнятними підходами: рівнем некрозу, його глибиною та площею поширення, характером ранового виділення, ступенем кровоточивості тканин.

При бульозній формі бешихового запалення цілі булли розкривались. У подальшому проводили місцеве лікування ран – застосовували пов'язки з антисептиками (розчин бетадину, мірамістину, димексиду з борною кислотою у співвідношенні 1:3), ультрафіолетове опромінення шкіри кінцівки. При наявності некротів шкіри проводили некретомії. При розвитку місцевих абсцесів у 11 (16,4%) пацієнтів проводили їх розкриття під місцевим знеболенням. У 1 (1,5%) випадку у пацієнтки з тяжким перебігом бешихи, розвитком сепсису на тлі полівалентної алергії, некрозу шкіри, не дивлячись на лікування, прогресував і склав всю площу стопи та гомілки, що потребувало етапних некретомій. Тривалість лікування у стаціонарі склала 58 днів. У подальшому пацієнтка переведена до спеціалізованого відділення для дерматопластики.

Стартова антибактеріальна терапія у 62 (42,5%) хворих включала препарати різних груп: захищені пеніциліни, цефалоспорини III покоління, фторхінолони III покоління з подальшою їх зміною з урахуванням клінічної ефективності, виділеної мікрофлори, її чутливості до антибактеріальних препаратів. Тривалість антибактеріальної терапії становила від 7 до 17 днів, а тривалість лікування – від 9 до 58 днів.

У 5 (7,5%) пацієнтів стартову терапію починали з застосування ванкоміцину. Нами відзначена висока ефективність застосування ванкоміцину при бешиховому запаленні – тривалість антибактеріальної терапії склала від 5 до 7 днів, а тривалість лікування – від 7 до 9 днів.

Ефективність антибактеріальної терапії оцінювали за ліквідацією температурної реакції, нормалізацією лейкоцитарної формули, зменшенням проявів локального запалення. Цього було досягнуто в усіх пацієнтів. За аналізом історій хвороб, при виписці зі стаціонару у пацієнтів

залишались місцеві зміни шкіри, що потребувало продовження лікування в амбулаторних умовах.

Дискусія. Бешиха є гострим інфекційним захворюванням, перебіг якого супроводжується інтоксикацією, характерним серозно-геморагічним ураженням шкіри та підшкірної клітковини [4, 5, 10].

Хворі на бешиху становлять від 1 до 14% пацієнтів відділень невідкладної допомоги [2, 3]. Традиційно вважається, що хворі на бешиху – це пацієнти віком від 40 до 60 років [4]. У нашому дослідженні середній вік становив 65,1 років, тобто переважали пацієнти похилого віку, що пов'язало з особливостями пацієнтів нашої лікарні.

Надлишкова маса тіла, порушення шкіряного бар'єру, включаючи трофічні виразки, хронічна венозна недостатність, набряк нижніх кінцівок вважають місцевими факторами ризику [8]. Наше дослідження підтверджує ці дані. Серед хворих переважали пацієнти похилого віку, з вираженою хронічною патологією серцево-судинної системи, перенесеними інфарктами в анамнезі, з наявністю хронічної лімфовенозної недостатності, набряком нижніх кінцівок.

Бешиха гомілки на сьогодні зустрічається частіше, ніж голови та верхніх кінцівок [9]. У нашому дослідженні за локалізацією також переважала бешиха нижніх кінцівок, яка виявлена у 88%.

Традиційно вважають, що бешихове запалення обумовлене  $\beta$ -гемолітичним стрептококом або золотистим стафілококом. Але багато дослідників вказують на те, що у розвитку ускладнених форм бешихи провідну роль відіграють асоціації мікроорганізмів [11, 12]. Мікроорганізми у нашому дослідженні відрізняються від даних літератури. Нами встановлено домінування *Staphylococcus haemolyticus*, який завжди виявлявся у різних асоціаціях зі *Staphylococcus aureus*. Зустрічались також і грамнегативні мікроорганізми. Можливо, це обумовлено тим, що бактеріологічне дослідження було проведено у хворих з ускладненими формами бешихи, наявністю некрозів шкіри на тлі трофічних змін шкіри нижніх кінцівок.

Рівень С-реактивного протеїну при бешисі звичайно є високим, але лейкоцитоз не є постійною ознакою і виявляється у 54%. Концентрації С-реактивного протеїну більше 200 мг/л вважають ознакою розвитку некротичного фасціїту у хворих на бешиху [9]. Наші результати підтверджують високий рівень С-реактивного білка у хворих на бешиху – він був у 18–100 разів вище верхньої межі норми. У нашому дослідженні

відзначено і наявність лейкоцитозу зі зсувом лейкоформули вліво, що відображало виражені запальні зміни в організмі хворих.

Частота рецидивів бешихи складає до 30% протягом 2–4 років. Серед факторів ризику є вік, наявність супутньої патології (ожиріння, діабет). Найбільш значимим фактором ризику вважають локальний хронічний набряк (лімфедему), дерматит, хронічні виразки, порушення шкіряного бар'єру, особливо грибкову інфекцію. Але вважається, що порушення шкіряного бар'єру не веде до розвитку інфекції – їй повинно передувати пошкодження підшкірної клітковини та лімфатичної системи. Ураження венозної і лімфатичної системи створюють сприятливе середовище для бактеріальної колонізації [8, 9].

Вважають, що бешиху слід розглядати як рецидивне, потенціально хронічне захворювання. У всіх хворих на гостру бешиху необхідні профілактичні заходи на нижніх кінцівках для зменшення частоти рецидивів захворювання. Важливим елементом профілактичних рецидивів інфекції є усунення факторів ризику, таких як попередження механічних травм, лікування хронічних виразок, мікозу стоп, дерматитів, хронічної венозної недостатності, використання компресійного трикотажу, зниження маси тіла, контроль глікемії у хворих на цукровий діабет [8, 10].

Наші дослідження підтверджують літературні дані – рецидивна бешиха спостерігалась у 41,8%. При цьому усі пацієнти мали фактори ризику.

## ВИСНОВКИ

Ускладнені форми бешихи виявляються у 89,5% пацієнтів, які знаходяться на лікуванні у хірургічному відділенні з приводу бешихового запалення. Найбільш частою локалізацією є бешиха нижніх кінцівок, яка виявляється у 88%. Серед збудників бешихового запалення домінуючим є *Staphylococcus haemolyticus* у різних асоціаціях з іншими грамположитивними та грамнегативними мікроорганізмами. Визначається висока полірезистентність штамів *Staphylococcus haemolyticus* до антибактеріальних препаратів при збереженні чутливості до кліндаміцину, ванкоміцину, лінезоліду, тейкопланіну. Лікування бешихи є комплексним, що включає антибактеріальну терапію, хірургічне лікування ускладнень, місцеве лікування ран, медикаментозну коригуючу терапію супутньої хронічної патології.

## REFERENCES

1. Ilna NI, Chemych MD, Zakhliebaieva VV. Suchasna kliniko-epidemiologichna kharakterystyka beshyky. Suchasni infektsii. 2009; (2): 43–46.



2. Caetano M, Amarin I. Erysipela. Acta Med Port. 2005; 18: 385–393.
3. Dong SL, Kelly KD, Oland RC, Holroyd BR, Rowe BH. ED management of cellulitis: a review of five urban centers. Am J Emerg Med. 2001; 19: 535–540.
4. Concheiro J, Loureiro M, González-Vilas D, García-Gavín J, Sánchez-Aguilar D, Toribio J. Erysipelas and Cellulitis: A Retrospective Study of 122 Cases. Actas Dermosifiliogr. 2009; (100): 888–894.
5. Shapoval SD, Vasylevska LA, Bielinska VO. Osoblyvosti kliniky i pryntsyipy dyferentsialnoi diahnostyky beshyky. SUCASNI MEDYChNI TEKhNOLOHII. 2022; (1): 46–55.
6. Bieliaieva OA, Yakovlieva EI, Shendryk VH, Tsyhanenko AO. Khirurhichne likuvannia beshyky. Vplyv dekompresiinykh rozriziv na rezultaty likuvannia khvorykh na beshykhove zapalennia. VISNYK VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia». 2012; 12 (3): 118–121.
7. Dykyi BM, Kondryn OIe, Farbishevskiyi VV. Udoskonalennia kompleksnoi terapii khvorykh na beshykh. Medytsyna transportu Ukrainy. 2011; (2): 88–90.
8. Brishkoska-Boshkovski V, Kondova-Topuzovska I, Damevska K, Petrov A. Comorbidities as Risk Factors for Acute and Recurrent Erysipelas. Open Access Maced J Med Sci. 2019 Mar; (214): 1–6. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.214>
9. Eriksson B, Jorup-Riintriim C, Karkkonen K, Sjiiblom AC, Holm SE. Erysipelas: Clinical and Bacteriologic Spectrum and Serological Aspects. CID. 1996 Nov; (23): 1091–1098.
10. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014; 59: 10–52.
11. Gunderson C, Martinello R. A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. Journal of Infection. 2012; (64): 148–155.
12. Bläckberg A, Trelle K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. BMC Infectious Diseases. 2015; (15): 402–407.

*Стаття надійшла до редакції 07.10.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.10](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.10)**В. Ф. Петров**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького  
Львів, Україна**V. F. Petrov**Danylo Halytsky Lviv National University  
Lviv, Ukraine

## ВІЗУАЛІЗАЦІЯ АНАТОМІЧНОГО РОЗМІЩЕННЯ ПРАВИХ І ЛІВИХ КАМЕР СЕРЦЯ У ВІРТУАЛЬНІЙ РЕАЛЬНОСТІ

### Virtual reality visualization of the right and left heart chambers anatomical position

#### Реферат

#### Abstract

**Мета роботи.** Створити віртуальну модель нормального серця і візуалізувати анатомічне розміщення правих та лівих камер.

**Матеріали та методи.** Матеріалом для роботи були результати КТ серця молодого здорового чоловіка. З цих даних створено трьохвимірну модель серця і досліджено анатомічне розміщення правих та лівих відділів.

**Результати.** Створено трьохвимірну модель нормально сформованого нормально розташованого серця. Проведено сегментацію, ротацію віртуальної моделі, віртуальний горизонтальний розтин на рівні середини міжшлуночкової перегородки, створена модель повернута у віртуальній реальності. Виявлено, що праві камери серця в анатомічно правильній позиції розташовані спереду, а ліві позаду.

**Висновок.** Віртуальна реконструкція серця відтворює цифрові дані, зняті з живої особи, тому віртуальна реальність показує функціонуючу будову серця та його камер. В анатомічній позиції серця праве передсердя і шлуночок розташовані вентрально, а ліве передсердя і шлуночок – дорзально. Виявлені розбіжності між термінами і справжнім розташуванням камер серця доцільно врахувати морфологам, кардіологам, хірургам.

**Ключові слова:** Віртуальна реальність, камери серця, топографія серця.

**Purpose of the study.** To create a normal heart virtual model and visualize the anatomical position of the right and left chambers.

**Materials and methods.** The material for the investigation was cardiac CT scan results of a young healthy man. From these data, a three-dimensional heart model was created and anatomical position of the right and left chambers investigated.

**Results.** Three-dimensional model of a normally formed, normally located heart was created. Segmentation, rotation of the virtual model, virtual horizontal dissection at the level of the middle of the interventricular septum were carried out, the created model was rotated in virtual reality. It was found that in the anatomically correct position the right chambers of the heart are located in front, and the left chambers are located behind.

**Conclusion.** Virtual heart reconstruction reproduces digital data taken from a living person, so virtual reality shows the functioning structure of the heart and its chambers. In the anatomical position of the heart, the right atrium and ventricle are located ventrally, and the left atrium and ventricle are located dorsally. It is advisable for morphologists, cardiologists, and surgeons to take into account the identified discrepancies between the terms and the actual location of the heart chambers.

**Keywords:** Virtual reality, heart cameras, heart topography.

#### ВСТУП

Віртуальна реальність (ВР) знаходить все більше застосування у різних областях медицини,

зокрема анатомії. ВР представляє собою цифрове середовище, в яке поміщають трьохвимірні реконструкції органів і розглядають їх в стереоскопічному режимі.

Завдяки ВР анатоми у ХХІ столітті отримали новий засіб для проведення морфологічних досліджень, а саме віртуальний розтин [1, 2]. Віртуальні розтини тіла та органів виконують на їх трьохвимірних реконструкціях, отриманих з даних томографії. Незважаючи на те, що томографія опанована ще в кінці ХХ століття, віртуальні розтини почали проводити лише в останні десятиліття, з появою належних технічних можливостей для ВР, а саме КТ/МРТ високої роздільної здатності, та достатньо потужної комп'ютерної бази для маніпуляцій на трьохвимірних моделях [3].

Віртуальний розтин вклав в руки дослідників дві технічні можливості, які до останнього часу були недоступні. Це огляд будови органів в їхній функціонуючій, а не посмертній формі і повторні розтини одного і того ж органу в різних площинах.

Серце та судини суттєво змінюють форму в посмертному вигляді, на відміну від паренхіматозних органів, які міняються менш виражено. Можна розпізнати ряд причин, які обумовлюють такі зміни. По-перше, в функціонуючому стані серце заповнене кров'ю, а його препарат порожній, не містить крові та відмитий від згортків. По-друге, в природньому стані серце розміщене в порожнині перикарда і закріплене у ньому магістральними артеріями і венами. Це кріплення руйнується від стернотомії, перикардотомії і відсічення судин для виготовлення препарату серця. По-третє, розрізані стінки порожнистих органів втрачають каркасні властивості і від цього орган деформується. Таким чином, забране з грудної порожнини серце, попри інформативність про свою будову, може не надати повноцінну інформацію щодо анатомічного розміщення камер [1]. Навіть застосування спеціальних методів (розтин замороженого трупа за М. І. Пироговим, корозійний метод), які можуть «зафіксувати» і відтворити топографію серця

чи синтопію камер, матиме обмеження: розріз органу чи зліпка можна провести лише в одній площині, оскільки повторні розрізи в різних площинах призведуть до руйнування препарату та втрати наглядності. На противагу цьому, під час віртуального розтину, серце можна повторно розсікти в будь-яких площинах безкінечну кількість разів.

## МЕТА РОБОТИ

Метою роботи є створення віртуальної моделі нормального серця і візуалізація анатомічного розміщення правих та лівих камер.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалом для роботи були результати КТ серця з контрастуванням здорового чоловіка, віком 30 р. (отримана письмова згода на участь у дослідженні). Обстеження виконано на апараті Toshiba Aquilion Prime 160. Дані збережено у формат DICOM і завантажено у програму Materialise Mimics, версія 21.0, безкоштовна trial активація (Materialise NV, Бельгія). У програмі створено трьохвимірну модель серця, проведено сегментацію і збережено у формат STL. Розтин моделі виконано і переглянуто програмою Meshmixer, версія 3.5 (Autodesk Inc., США). Зображення моделі ВР переглянуто гарнітурою HTC Vive (HTC Corporation, Тайвань) в програмі Vrifier (Teatime Research Ltd., Фінляндія).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті створена трьохвимірна модель здорового серця, яка сегментована на праві та ліві камери (рис. 1, 2, 3) і розсічена в горизонтальній площині (рис. 4 а, б).

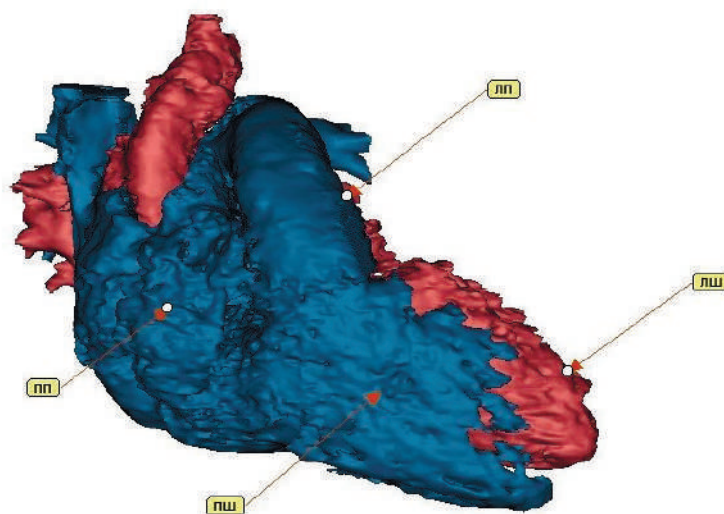


Рис. 1. Анатомічний вигляд серця

На рисунках 1, 2, 3 праві камери серця сині, ліві червоні. Анатомічне розташування серця подано на рисунку 1, на якому візуалізовано праве передсердя (ПП) та правий шлуночок (ПШ) у повному розмірі, тоді як ліве передсердя (ЛП) представлено невеликою ділянкою вушка, а лівий шлуночок (ЛШ) показаний верхівкою і частково верхнім контуром. Доцільно відмітити, що ПП і ПШ лежать на одному горизонтальному рівні. Для того, щоб побачити ліві камери більш повноцінно, віртуальний препарат серця необ-

хідно повернути навколо осі за годинниковою стрілкою.

На рисунку 2 показано поворот на  $90^\circ$ , з якого видно, що ЛШ знаходиться одразу позаду ПШ на одному рівні; в цій проекції візуалізовано ЛП по задньому і верхньому контурам. На рисунку 3 показано поворот серця на  $180^\circ$ , завдяки чому з'являються ЛП і ЛШ в повному обсязі.

Віртуальний розтин серця у горизонтальній площині на рівні середини міжшлуночкової перегородки (МШП) показано на рисунку 4.

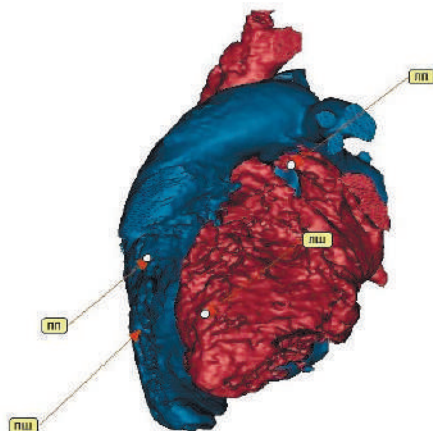


Рис. 2. Ротація серця за годинниковою стрілкою на  $90^\circ$

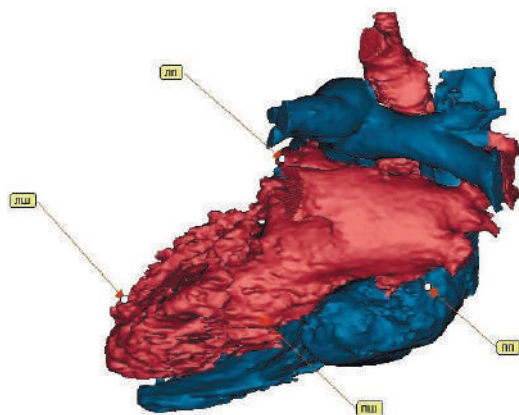
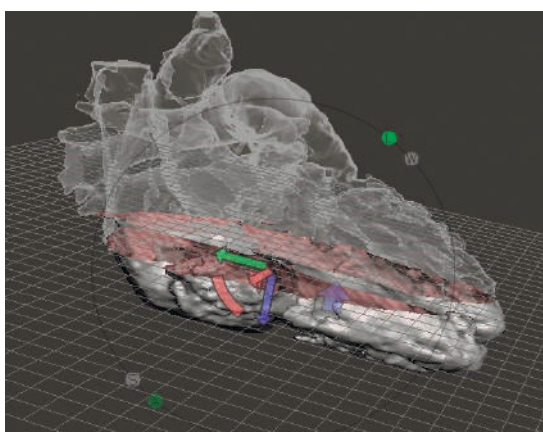
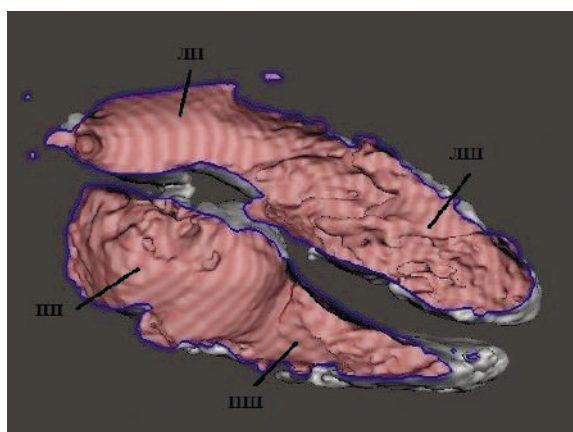


Рис. 3. Ротація серця за годинниковою стрілкою на  $180^\circ$



а



б

Рис. 4. Віртуальний розтин серця на рівні середини МШП. а – схема розтину, б – вигляд зверху

Як видно на рисунку 4б, порожнина ПП розміщена спереду від порожнини ЛП, порожнина ПШ розташована спереду від порожнини ЛШ і відділена від неї МШП так, що задня стінка ПШ є передньою стінкою ЛШ.

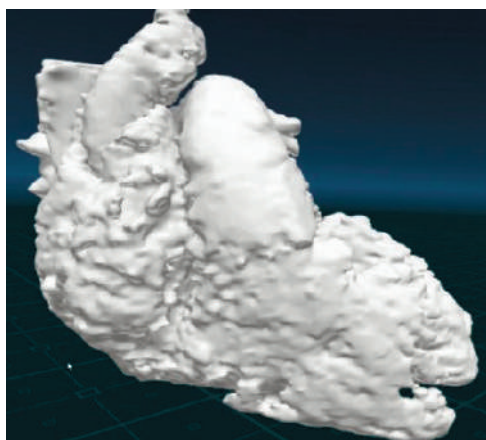
Отже, огляд серця в анатомічній позиції, ротація серця навколо вертикальної осі і віртуальний розтин показали, що праві камери серця насправді розміщені не стільки справа, а більше спереду і є передніми камерами, а ліві камери серця розміщені не зліва, а позаду і є задніми камерами [1, 2]. Іншими словами, терміни правих та лівих камер не відповідають анатомічній позиції. Зазначимо, що поділ камер серця на «праві» та «ліві» історично обумовлений і зустрічається ще в давньогрецькому трактаті «Про серце» Гіппократа (V–IV ст. до н.е.):

Ці порожнини (шлуночки) досить відріз-

няються одна від іншої: та, що з правої сторони лежить обличчям вниз. Під «правою» я, звісно, маю на увазі справа від лівої сторони, оскільки все серце знаходиться зліва... Ця камера ... не простягається по всьому серцю, а залишає верхівку щільною, ніби (верхівка) виглядає назовні [5].

Термінологічний поділ серця на праву і ліву сторони продовжується в Галена (II ст. н.е.), Авіцени (X–XI ст.), Андреаса Везалія (XVI ст.), Вільяма Гарвея (XVI–XVII ст.) і залишається таким сьогодні [4].

У VR проведено пошук відповідного повороту і кута зору для моделювання такого розташування серця, щоб ПП і ПШ опинились в правій, а ЛП і ЛШ – в лівій позиції (відео 1, Рис. 5). Відео 1 доступне в он-лайн додатку. На відео показано поворот і огляд моделі серця у VR, указка по чергово наведена на ПП, ПШ, ЛШ і ЛП.



а



б

Рис. 5. Поворот моделі серця а – початкова позиція, б – кінцева позиція

Як видно на Відео 1 і рисунку 5б, ПП і ПШ візуалізуються справа, а ЛП і ЛШ зліва після повороту серця верхівкою до спостерігача і огляду препарату зверху. Зауважимо, що в такій позиції (рис. 5б), на відміну від анатомічно правильного розміщення (рис. 1, 5а), спостерігач краще бачить ПШ, ЛШ і ЛП. Огляд ПП залишається утрудненим через легеневиий стовбур. Таким чином, терміни «правий» і «лівий» відповідають не анатомічній позиції камер, а вигляду серця, видаленого з грудної клітки і встановленого на горизонтальну поверхню в зручну для загального огляду позицію, що, імовірно, і є причиною появи та історичного закріплення цих термінів.

## ВИСНОВКИ

1. Віртуальна реконструкція серця відтворює цифрові дані, зняті з живої особи, тому віртуальна реальність показує функціонуючу будову серця та його камер.

2. В анатомічній позиції серця праве передсердя і шлуночок розташовані вентральні, а ліве передсердя і шлуночок – дорзальні.

3. Розбіжність між термінами «праві/ліві» камери серця і їх справжнім розташуванням потрібно врахувати в навчальному процесі курсу анатомії, під час оцінки результатів візуалізаційних обстежень у кардіології і досліджень морфології аномалій серця.

## REFERENCES

1. Tretter JT, Gupta SK, Izawa Y, Nishii T, Mori S. Virtual Dissection: Emerging as the Gold Standard of Analyzing Living Heart Anatomy. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Dec 1]; 7 (3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32806725/>.

2. Mori S, Tretter JT, Spicer DE, Bolender DL, Anderson RH. What is the real cardiac anatomy? *Clin Anat* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Dec 1]; 32 (3): 288–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675928/>.

3. Bisht B, Hope A, Paul MK. From papyrus leaves to bioprinting and virtual reality: history and innovation in anatomy. *Anat Cell Biol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 9]; 52 (3): 226. Available from: /pmc/articles/PMC6773896/.

4. Bestetti RB, Restini CBA, Couto LB. Development of Anatomophysiologic Knowledge

Regarding the Cardiovascular System: From Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 9]; 103 (6): 538. Available from: /pmc/articles/PMC4290745/.

5. Cheng TO. Hippocrates and cardiology. *Am Heart J*. 2001 Feb 1; 141 (2): 173–83.

*Стаття надійшла до редакції 10.11.2022*

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.11](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.11)С. М. Гриценко<sup>1</sup>, Л. О. Давигора<sup>2</sup>, С. І. Воротинцев<sup>2</sup><sup>1</sup>Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна<sup>2</sup>Запорізький державний медичний університет

Запоріжжя, Україна

S. N. Gritsenko<sup>1</sup>, L. O. Davyhora<sup>2</sup>, S. I. Vorotintsev<sup>2</sup><sup>1</sup>State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine<sup>2</sup>Zaporizhzhia State Medical University

Zaporizhzhia, Ukraine

## МІСЦЕ АНАЛГОСЕДАЦІЇ У МЕНЕДЖМЕНТІ ГОСТРОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОМУ КРОВОВИЛИВІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

### The place of analgosedation in the management of acute arterial hypertension in patient with intracerebral hemorrhage (Reviews of literature)

#### Реферат

**Мета дослідження.** Висвітлити найбільш обґрунтовані знання, які віддзеркалюють залежність лікування та варіанти седації у хворих при лікуванні внутрішньомозкового крововиливу (ВМК).

**Матеріали та методи.** Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення щорічної кількості зареєстрованих випадків інсульту у світі. Переважна більшість хворих залишається стійкими інвалідами, що призводить до зменшення працездатного населення. Важливим чинником розвитку ускладнень та підвищеної смертності є висока варіабельність та стійке підвищення артеріального тиску (АТ). Традиційна тактика має ряд недоліків. Наразі немає чітких рекомендацій щодо використання певних гіпотензивних препаратів, а оптимальні цифри, до яких потрібно знижувати АТ – є дискусійними.

**Результати.** Встановлено, що седація відіграє важливу роль у лікуванні внутрішньомозкового крововиливу. Власне, вона допомагає контролювати біль, тривогу, збудження та синхронність пацієнта з вентилятором, а також знижує церебральні метаболічні потреби, покращує толерантність мозку до вторинних

#### Abstract

**Purpose of the study.** Highlight the most well-founded knowledge that reflects the dependence of treatment and sedation options for patients in the treatment of intracerebral hemorrhage (ICH).

**Materials and methods.** Literature sources related to the study of the annual number of registered stroke cases in the world were analyzed. The vast majority of patients remain permanently disabled, which leads to a decrease in the able-bodied population. An important factor in the development of complications and increased mortality is the high variability and persistent increase in blood pressure (BP). Traditional tactics have a number of disadvantages. At present, there are no clear recommendations for the use of certain antihypertensive drugs, and the optimal numbers to which BP should be lowered are debatable.

**Results.** It has been established that sedation plays an important role in the treatment of intracerebral hemorrhage. In fact, it helps control pain, anxiety, agitation and synchronicity of the patient with the ventilator, and also reduces cerebral metabolic demands and improves the brain's tolerance to secondary damage. However, combinations of drugs for its implementation may differ even in units of the same hospital.

пошкоджені. Однак, комбінації препаратів для її проведення можуть різнитися навіть у підрозділах однієї лікарні.

**Висновки.** Найчастіше зустрічається комбінована терапія пропофолу з опіоїдами чи дексметомідину з опіоїдами. Проте неоднорідність даних унеможливорює якісну інтерпретацію отриманих результатів. В свою чергу, через невизначеність однозначної тактики проведення аналгоседації, відкритим є питання оптимального дозування препаратів.

Таким чином, оптимальне лікування гострої гіпертензії у пацієнтів з ВМК залишається терапевтичною дилемою і важливою частиною наукових досліджень. Адекватна корекція варіабельності системної гемодинаміки та церебральної перфузії за допомогою аналгоседації є перспективним напрямком у лікуванні ВМК.

**Ключові слова:** геморагічний інсульт, інтенсивна терапія, седація, аналгезія, системна гемодинаміка.

## ВСТУП

Судинні захворювання головного мозку стають від 30% до 50% хвороб серцево-судинної системи. У їх структурі провідне місце належить гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК), на які страждає велика кількість населення в усіх країнах світу [1].

Щорічно у світі реєструється близько 6 млн випадків інсульту, з яких 1 млн – у країнах Західної Європи. На кожні 100 млн жителів планети припадає близько 500 тис. інсультів і церебральних судинних кризів на рік [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність від інсультів становить 12–15% від загальної смертності населення, займаючи 3 місце після захворювань серця і злоякісних пухлин. Через рік після інсульту помирає 38–40% хворих, протягом 5 років – до 69% пацієнтів. Переважна більшість хворих залишається стійкими інвалідами і лише 18–20% повертаються до трудової діяльності [2]. До 2030 р. експерти ВООЗ очікують зростання інцидентності інсультів до 23 млн, з яких 7,8 млн випадків – з летальними наслідками. В Україні щороку 100–110 тис. мешканців вперше переносять мозковий інсульт, і цей показник перевищує аналогічний у європейських країнах. Смертність від інсультів в Україні також перевищує європейські показники [2].

Летальність при ГПМК залежить від багатьох факторів, одним з яких є вид інсульту – ішемічний або геморагічний. У європейській популяції частка ішемічних інсультів становить в середньому 85%, а геморагічних інсультів – 10–15%. Натомість, в азіатській популяції частка геморагічних інсультів збільшується і складає близько

**Conclusions.** Combination therapy of propofol with opioids or dexmedetomidine with opioids is most common. However, the heterogeneity of the data makes it impossible to qualitatively interpret the obtained results. In turn, due to the uncertainty of the unequivocal tactics of analgosedation, the question of the optimal dosage of drugs is open. Thus, the optimal treatment of acute hypertension in patients with VMC remains a therapeutic dilemma and an important part of scientific research. Adequate correction of the variability of systemic hemodynamics and cerebral perfusion with the help of analgosedation is a promising direction in the treatment of ICH.

**Keywords:** hemorrhagic stroke, intensive care, sedation, analgesia, systemic hemodynamics.

20–30% [3]. Цікавим є той факт, що в європейському регіоні співвідношення ішемічних інсультів до геморагічних становить 7:1. В Україні цей показник складає 5:1, що, ймовірно, зумовлює наявність тяжчого перебігу та вищого у 2,3 рази показника смертності від інсульту взагалі у нашій країні, на відміну від країн Європи.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Висвітлити найбільш обґрунтовані знання, які віддзеркалюють залежність лікування та варіанти седації у хворих при лікуванні внутрішньомозкового крововиливу (ВМК).

Геморагічний інсульт являє собою найбільш руйнівний тип інсульту, який вірогідно частіше призводить до смертності та тяжкої інвалідизації. Показник 30 денної летальності при цій патології складає від 30 до 55% [4].

Одним із головних пунктів лікування геморагічного інсульту є правильна корекція артеріального тиску (АТ). Раннє інтенсивне зниження артеріального тиску ймовірно знижує зростання гематоми. Проте, широка варіабельність цифр АТ в найгострішому і гострому періодах пов'язана з гіршими результатами лікування [6]. Згідно українських протоколів лікування геморагічного інсульту, для корекції АТ можуть бути використані альфа-адреноблокатори (урапідил), бета-адреноблокатори (есмолол, метопролол, лабеталол) та інгібітори АПФ (еналаприл) [5, 6]. Також, в останньому протоколі 2022 р. приділяється місце і застосуванню аналгоседації у даної когорти хворих, яка сама по собі може сприяти корекції АТ та забезпечити більш стабільну гемодинаміку пацієнтів протягом лікування.



## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано джерела літератури, які стосуються вивчення щорічної кількості зареєстрованих випадків інсульту у світі. Переважна більшість хворих залишається стійкими інвалідами, що призводить до зменшення працездатного населення. Важливим чинником розвитку ускладнень та підвищеної смертності є висока варіабельність та стійке підвищення артеріального тиску (АТ). Традиційна тактика має ряд недоліків. Наразі немає чітких рекомендацій щодо використання певних гіпотензивних препаратів, а оптимальні цифри, до яких потрібно знижувати АТ – є дискусійними.

Внутрішньомозковий крововилив (ВМК) є причиною розвитку інсульту у 10–15% пацієнтів серед усієї когорти пацієнтів з інсультом [7]. Однак, саме ВМК залишається важливим чинником розвитку ускладнень та підвищеної смертності. Незважаючи на тривале лікування у відділеннях невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, лише половина з хворих які перенесли ВМК, виживають упродовж 30 днів, а ті, хто вижив, часто мають значну інвалідність [8].

До провідних етіологічних факторів ВМК належать: гіпертонічна хвороба; симптоматична артеріальна гіпертензія (внаслідок вазоренальних причин, захворювань ендокринної системи, серця, аорти і великих судин); артеріальні церебральні аневризми, вроджені судинні мальформації (артеріо-венозні мальформації, кавернозні ангиоми); системні судинні процеси інфекційно-алергічної природи (геморагічні діатези, васкуліти); захворювання крові (лейкози, хвороба Верльгофа); церебральна амілоїдна ангиопатія; застосування антикоагулянтів, антиагрегантів [5].

Основними причинами ВМК є артеріальні церебральні аневризми та артеріо-венозні мальформації. Догоспітальна летальність при первинному крововиливі внаслідок розриву артеріальних церебральних аневризм складає 10–15%. Без хірургічного лікування після першого крововиливу протягом трьох місяців помирає до 50% пацієнтів, а половина з тих хто вижив, мають неврологічні порушення з інвалідністю. У разі, якщо аневризма після розриву не буде виключена з кровоциркуляції хірургічним шляхом, ризик повторного крововиливу через 6 місяців і пізніше може складати 3% на рік [5].

Формування внутрішньомозкових гематом спостерігається у близько 30% пацієнтів з розривами аневризм. Основна причина ускладнень при аневризмальних крововиливах зумовлена повторними розривами аневризм (до 25% – впродовж 2-х тижнів, до 50% – впродовж 6-ти місяців), при яких летальність досягає 70%. Іншим небезпечним ускладненням ВМК є артеріальний спазм, який спостерігається майже у половини

пацієнтів після субарахноїдального крововиливу (САК), і без адекватної терапії призводить до летального наслідку або глибокої інвалідизації у 10–15% хворих внаслідок вторинних ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Артеріо-венозні мальформації (АВМ) більше ніж у половині випадків виявляються у вигляді інтракраніальних геморагій, клінічно проявляючись приблизно у 35% хворих епілептичним синдромом, а у 10% пацієнтів – за типом ішемічних порушень мозкового кровообігу внаслідок синдрому судинно-мозкового «обкрадання». Згідно з результатами популяційних досліджень, у 38–70% випадках першим проявом АВМ є крововилив. Ризик внутрішньомозкового крововиливу за наявності АВМ складає 2–4% на рік з рівнем летальності до 10%, а інвалідизації – до 30–40%. Ризик повторного крововиливу у таких пацієнтів протягом першого року після первинного ВМК сягає 7–33% [5].

Менеджмент системної гемодинаміки при ВМК. Наразі, дискусійним є питання оптимальної тактики лікування ВМК. Однією з прикладних точок пошуку є підтримка системного артеріального тиску з метою забезпечення адекватної церебральної перфузії й попередження повторного крововиливу [10–19].

Підвищений АТ, який дуже часто зустрічається при гострому ВМК, пов'язаний з багатьма факторами, включаючи: стрес, біль, підвищення внутрішньо-черепного тиску (ВЧТ) та преморбідне гостре, або стійке підвищення АТ [10, 11]. В цілому, високий системний артеріальний тиск пов'язаний з більшим наростанням гематоми, негативними змінами у неврологічному статусі, смертю та соціальною залежністю після перенесеного ВМК [11–13]. В свою чергу, різке зниження АТ може призвести до вторинної ішемії головного мозку. Тож, особливості корекції АТ залишаються дискусійними питаннями і на сьогоднішній день.

Рандомізоване контрольоване дослідження INTERACT-2 (2013 р.), проведене більше ніж у 2800 пацієнтів з ВМК, показало, що цільовий систолічний АТ (САТ) < 140 мм рт. ст. не має переваг перед цільовим САТ < 180 мм рт. ст. протягом семи днів лікування відносно первинної кінцевої точки дослідження – смерті, або інвалідності через 90 днів. Також, дослідниками не було виявлено різниці у частоті збільшення гематоми. У групі з більш агресивним лікуванням (САТ < 140 мм рт. ст.) спостерігалось незначне покращення за другою кінцевою точкою – якістю життя. Однак, зважаючи на відсутність різниці у зростанні гематоми, ця ізольована вторинна кінцева точка має сумнівне значення. Засобом, що найбільш часто використовувався для контролю АТ, був урапідил (альфа-блокатор), що також може обмежувати узагальнення результатів [14].

Європейська організація інсульту (ESO) у 2014 році надала слідуючі рекомендації щодо коригування гіпертензії при гострому ВМК: протягом 6 годин від початку захворювання інтенсивне зниження АТ (ціловий САТ < 140 мм рт. ст. за 1 годину) безпечно і може перевершувати цільовий САТ < 180 мм рт. ст. При цьому, доказовість цих рекомендацій помірна, а сила рекомендацій – слабка. І також, експертами не обговорюється призначення специфічних гіпотензивних препаратів [15].

Американська асоціація кардіологів/Американська асоціація інсульту (AHA/ASA) у 2015 році запропонувала використовувати слідуючі рекомендації: пацієнтам з ВМК та систолічним АТ (САТ) 150–220 мм рт. ст. й без наявності протипоказань до гіпотензивної терапії: різке зниження САТ до 140 мм рт. ст. є безпечним (клас I, рівень доказовості A) та може мати ефективність у покращенні функціональних наслідків (клас IIa, рівень доказовості B). А для пацієнтів з ВМК, котрі мають САТ > 220 мм рт. ст., може бути доцільно розглянута можливість агресивного зниження АТ за допомогою безперервної внутрішньовенної інфузії гіпотензивного препарату короткої дії та частого моніторингу АТ (клас IIb; рівень доказовості C) [16].

Рандомізоване контрольоване дослідження АТАСН-2 (2016 р.), в якому порівнювалось інтенсивне зниження АТ (цілові значення САТ 110–139 мм рт. ст.) зі стандартним лікуванням (цілові значення САТ від 140 до 179 мм рт. ст.) впродовж 4,5 годин після появи симптомів інсульту з використанням внутрішньовенного введення нікардипіну показало, що більш інтенсивне зниження АТ не призвело до зниження смертності чи інвалідності в порівнянні з групою стандартного лікування [17]. Однак, статистично значимою була кількість небажаних ниркових проявів у групі пацієнтів, що рандомно були віднесені до групи інтенсивного лікування (від 4% до 9%,  $p = 0,002$ ) [9]. Результати дослідження АТАСН-2 співпадають з результатами більш раннього рандомізованого контрольованого дослідження Андерсона та ін., в якому також не було виявлено зниження смертності чи інвалідності у пацієнтів, котрим проводилось інтенсивне зниження артеріального тиску [18]. Більш того, в жодному дослідженні не було виявлено значного зниження об'єму гематоми – передбачуваного механізму, за допомогою котрого швидке зниження АТ має свій терапевтичний ефект [9].

Мета-аналіз, який включав 4360 пацієнтів із п'яти рандомізованих контрольованих досліджень, показав, що інтенсивне гостре зниження АТ (до цільового САТ 140 мм рт. ст.) було безпечним, але, на думку авторів, не забезпечував посилення клінічних показників вигоди з точки зору функціональних результатів за модифікованою шкалою Ренкіна [19].

Цікаво, але пізніше об'єднаний аналіз даних досліджень INTERACT-2 та АТАСН-II показав, що досягнення більш низького і менш варіабельного цільового рівня АТ достовірно пов'язане з функціональною незалежністю пацієнтів, більш низькою смертністю, меншим приростом гематоми й зменшенням ранніх негативних неврологічних проявів. Доведено, що зниження САТ на кожні 10 мм рт. ст. у перші 24 години до рівня 120–130 мм рт. ст. пов'язано із 10% збільшенням шансів на краще функціональне відновлення за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів після інсульту, при цьому більша варіабельність САТ впродовж 24 годин після госпіталізації асоціюється з гіршим функціональним станом пацієнтів та внутрішньо-лікарняними наслідками [20–22]. Суперечливі результати між АТАСН-II и INTERACT-2 можуть бути пояснені різницею застосованих методів, завдяки яким було досягнуто зниження АТ, наприклад, застосування різних препаратів для корекції АТ [23].

Оскільки, серед усіх досліджень, з метою контролю АТ застосовується досить широкий спектр препаратів з різними способами введення, визначити оптимальну гіпотензивну терапію для адекватної корекції АТ та контролю його варіабельності при ВМК об'єктивно неможливо.

Таким чином, оптимальне лікування гострої гіпертензії у пацієнтів з ВМК залишається терапевтичною дилемою і важливою частиною наукових досліджень. Недостатня ефективність «ізолюваного» використання наявних гіпотензивних препаратів різних груп дає підґрунтя для пошуку додаткових методик для корекції АТ. Останнім часом все більше уваги приділяється використанню аналгоседації у пацієнтів, які знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії з «мозковими проблемами».

Седація в інтенсивній терапії ВМК відіграє особливу роль після гострого пошкодження мозку. По-перше, седація/аналгезія використовується для контролю болю, тривоги, збудження та синхронності пацієнта й вентилятора. По-друге, седація/аналгезія має додаткові «нейроспецифічні» покази у гострій фазі захворювання, а саме: зниження ВЧТ, пароксизмальна симпатична активність, епілептичний статус та температурний менеджмент, які можуть суттєво вплинути на її використання в даних умовах [24]. Неспокій пацієнта може призвести до симпатичної активації, підвищення потреби у кисні й метаболізмі мозку і, навіть, до серцево-судинних катастроф у літніх пацієнтів, що не сприяє відновленню після ВМК [25]. Сильне збудження може викликати суттєві коливання АТ, що, у свою чергу, може призвести до повторного крововиливу та збільшення гематоми [26]. У нерандомізованому контрольованому дослідженні Хоу та ін., була показана ефективність короткотривалої

(< 12 годин) седації пацієнтів, що мали ВМК та перенесли оперативне втручання з приводу видалення гематоми [27]. Залишкова гематома після операції у хворих у групі глибокої седації була меншою на другу, сьому та чотирнадцяту добу після операції ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,003$ ,  $p = 0,004$ , відповідно), 3-місячна смертність і якість життя пацієнтів у групі глибокої седації були нижчими і кращими, ніж у пацієнтів у групі традиційної седації ( $p = 0,044$ ,  $p < 0,01$ , відповідно). Отже, проведення правильної седації пацієнта може покращити його комфорт, попередити сильні коливання АТ та зменшити ризик повторного крововиливу [26].

Гернандес-Дюран та ін. проаналізували 50 відповідей із різних закладів охорони здоров'я у Німеччині, в яких пацієнти отримували седацію під час лікування субарахноїдального крововиливу (САК) в результаті розриву аневризми впро-

довж червня 2017 р.–січня 2018 р. [27]. Компонентність седації для першої фази седативної терапії та для її підтримки – виявилась різною (рис. 1, рис. 2). При цьому, неоднорідність спостерігалася як усередині, так і між лікувальними закладами. У той час як пропофол, вірогідно, використовувався у більшості пацієнтів (в 41 із 44 установ (93%)), він поєднувався у різних комбінаціях з опіатами, бензодіазепінами та кетаміном. Про седативний засіб першого ряду для підтримки седації повідомили 38 із 50 (74%) установ, але щодо препарату – спостерігалась велика мінливість як усередині, і між закладами (рис. 1).

Незважаючи на різноплановість лікувальних закладів, вірогідно, більшість з них використовували комбінацію пропофолу та опіатів для індукції седації. До того ж, лише в 1 закладі використовували інгаляційну седацію [27].

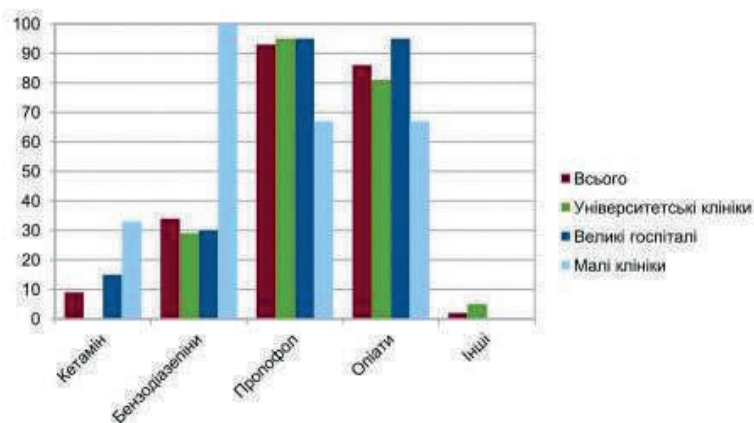


Рис. 1. Компоненти першої фази седативної терапії

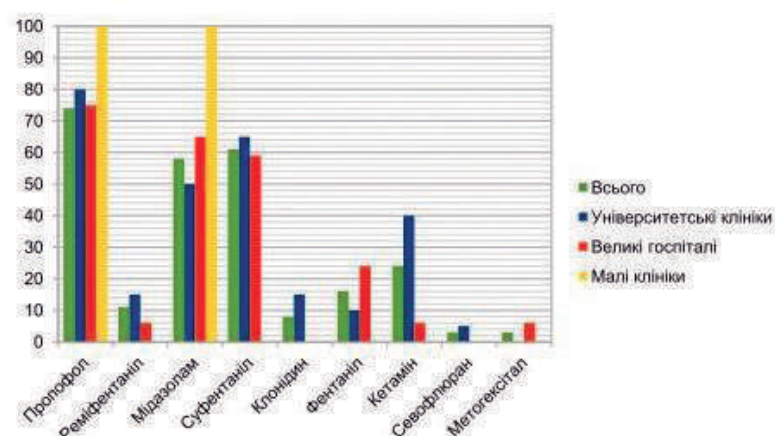


Рис. 2. Компоненти фази підтримки седативної терапії

Серед препаратів для підтримки седації в опіатних клініках теж спостерігалася велика варіабельність. Більшість лікарень, вірогідно, використовували комбінацію пропофолу, мідазоламу та суфентанілу для підтримки седації у пацієнтів

із САК. Тільки одна університетська клініка використовувала інгаляційні анестетики для підтримки седації цієї групи пацієнтів. Стосовно оптимальної дози препаратів у цьому дослідженні, дозування мали дуже широкий діапазон.

До прикладу, максимальна та мінімальні дози мідазоламу відрізнялися у 8,5 разів (від 7 мг/год до 60 мг/год) [27].

Варто зазначити, що неоднорідність даних відображає відсутність можливості якісної інтерпретації отриманих результатів.

Чи можна застосовувати стратегію відмови від седації в нейроінтенсивній терапії – невідомо. Однак потрібно співставити потенційну користь від щоденного переривання седації для покращення пробудження і моніторингу неврологічних функцій й ризик того, що припинення введення седативних препаратів (гіпнотиків) та анагетиків (опіоїдів) може поглибити внутрішньочерепну гіпертензію у пацієнтів зі зниженою комплаєнтністю головного мозку. Крім того, пацієнти з гострим порушенням мозкового кровообігу зазвичай були виключені з рандомізованих досліджень по седації й тому рівень доказової бази для вибору седативних препаратів чи певних алгоритмів проведення аналгоседації в цілому низький [28, 29].

Тож, чи існує «ідеальний» препарат для проведення аналгоседації? Дексмететомідин останнім часом набув популярності серед препаратів для седації. Дексмететомідин є високоселективним специфічним агоністом  $\alpha 2$ -адренергічних рецепторів, він діє головним чином в ділянці блакитної плями головного мозку, викликає седативний, гіпнотичний та анкіолітичний ефект, активує пресинаптичні мембранні  $\alpha 2$ -рецептори, гальмує вивільнення норадреналіну, припиняє передачу больових імпульсів, пригнічує симпатичну активність та стресову реакцію [30]. Дослідження на тваринах показало, що лікування дексмететомідином помітно полегшило клінічні симптоми мишей з ВМК та зменшило обсяг крововиливу та набряк мозку [31]. Чжао та ін. підтвердили, що дексмететомідин має захисну та гемодинамічну дію у пацієнтів з ВМК у періопераційному періоді [32]. У дослідженні Срівастава та ін. було виявлено, що дексмететомідин безпечний і так само ефективний для седації нейрохірургічних хворих з механічною вентиляцією порівняно з мідазоламом [33]. Дедалі більше досліджень показують, що дексмететомідин має нейропротективну дію і може зменшувати запальну реакцію і окислювальний стрес, інгібувати апоптоз, захищати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), підтримувати баланс системи згортання крові й антикоагулянтів, а також запобігати спазму судин, що, у свою чергу, зменшує вторинне ушкодження головного мозку [34–35]. У зв'язку з тим, що в багатьох дослідженнях описується нейропротективна дія дексмететомідину, у дослідженні Вей Гонг та ін. була вивчена експресія маркерів пошкодження головного мозку – білків S-100 $\beta$  та NSE у плазмі крові [36–38]. Порівняно з мідазоламом, дексмететомідин показав ефективне зниження вказаних маркерів [39]. Варто додати, що у дослідженні

Вей Гонг та ін., були використані дози дексмететомідину: навантажувальна – 1 мкг/кг, підтримуюча – 0,3–0,6 мкг/кг/год [38]. Мета-аналіз, в який увійшли 879 пацієнтів з ішемічним пошкодженням головного мозку, також підтвердив нейропротекторні ефекти дексмететомідину щодо інгібування запальних реакцій, зниження вивільнення нейроендокринних гормонів та підтримки внутрішньочерепного гомеостазу [39]. Тож його використання для седації хворих з ВМК є перспективним.

Пропофол є інгібітором нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та знижує мозковий кровообіг, внутрішньочерепний тиск й метаболізм мозку. Зниження внутрішньочерепного тиску більш виражене у пацієнтів з його підвищеними початковими значеннями [40]. У китайському дослідженні на щурах із субарахноїдальним крововиливом, седація з пропофолом показала покращення неврологічних показників, зменшення набряку головного мозку, проникності гемато-енцефалічного бар'єру, запальної реакції та перекисного окиснення ліпідів. У зв'язку з чим, було зроблено висновок про нейропротективну дію пропофолу проти раннього пошкодження головного мозку у щурів [41]. У дослідженні Джеймса та ін., пропофол був так само ефективним для седації у нейрохірургічних хворих, як і дексмететомідин без негативних фізіологічних ефектів, котрі оцінювались мульти-модальним моніторингом [42]. У 6-ти роботах, в яких досліджувався вплив пропофолу на церебральну гемодинаміку у нейрохірургічних хворих, у більшості хворих було виявлено незначне зниження мозкового кровообігу [43–48]. У дослідженні Оддо та ін. показано, що пропофол впливає на глибину седації та інші показники залежно від дози: при дозах < 4 мг/кг/год зберігався зв'язок між мозковим кровообігом та швидкістю мозкового метаболізму кисню (CBF/CMRO<sub>2</sub>), церебро-васкулярною реактивністю та оксигенацією мозку; у той час, як при більш високих дозах (>5 мг/кг/год) пропофол може викликати придушення сплесків електроенцефалограми, що може бути ефективним для лікування епілептичного статусу [49–51]. Також доведено, що при використанні пропофолу, відлучення від механічної вентиляції відбувається раніше, ніж при використанні мідазоламу [52]. Товариство невідкладної медичної допомоги (Society of Critical Care Medicine) рекомендують використовувати інфузію пропофолу з опіоїдами, як препарати першого ряду, оскільки це забезпечує комфорт та знижує варіабельність системного артеріального тиску [53–54]. Описаний у літературі «Синдром масивної інфузії пропофолу» може обмежувати його використання для подовженої седації хворих у ВАІТ, але це потребує подальшого вивчення.

Мідазолам є препаратом короткої дії (період напіввиведення 1 година) з групи бензодіазепінів,

більш схильний до накопичення в тканинах через високу розчинність в ліпідах, у зв'язку з чим подовжується час пробудження і це може внести плутанину в клінічну картину [55]. Тахіфілаксія може призвести до збільшення доз та труднощам контролю ВЧТ; при припиненні прийому препарату можуть виникнути симптоми відміни. Відомо, що призначення бензодіазепінів пов'язано з підвищеним ризиком делірію у відділенні інтенсивної терапії, хоча дані по пацієнтам з гострим пошкодженням головного мозку є обмеженими [56]. Мідазолам може бути кращим варіантом, ніж пропофол у пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю (гіпотензією). Інші бензодіазепіни, такі як лоразепам, через більш довгий період напіввиведення менш придатні для безперервної седації у пацієнтів з гострим пошкодженням головного мозку [49].

Кетамін – антагоніст N-метил-D-аспартатних рецепторів, препарат короткої дії зі швидким початком дії, не впливає на системну гемодинаміку та дихальний патерн, тому його можна використовувати у неінтубованих пацієнтів. Кетамін (1–5 мг/кг/год) можна використовувати в якості доповнення до стандартних седативних засобів для посилення їх дії та обмеження надмірної необхідності в препаратах. В більш низьких дозах кетамін може використовуватись як альтернатива чи доповнення до опіоїдної аналгезії [49].

Використання кетаміну для седації було предметом дискусій через побоювання в більш ранніх дослідженнях, що його застосування пов'язано з підвищенням ВЧТ [57]. Однак, ці дані не були підтверджені більш пізніми дослідженнями у дітей та дорослих з гострим пошкодженням головного мозку. В роботах, які вивчали церебральні гемодинамічні ефекти кетаміну після пошкодження головного мозку, було показано, що ВЧТ навпаки знижувався, а церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) залишався стабільним або підвищувався без суттєвих коливань системної гемодинаміки [58]. При використанні кетаміну під час таких «агресивних» втручань, як ендотрахеальна санація, ВЧТ залишався стабільним, або незначно підвищувався [59]. Врешті-решт, у систематичному огляді 2005 року було зроблено висновок, що кетамін не пов'язаний з підвищенням ВЧТ, як вважалось раніше [60]. У зв'язку з чим, також варто розглянути можливість використання кетаміну при гострому пошкодженні головного мозку.

Умовно, на вибір опіоїдів для аналгезії при ВМК можуть вплинути 2 клінічні ситуації. Якщо потребується глибокий стан седації/

аналгезії для контролю ВЧТ та зменшення реакції на подразники, бажано використовувати такі опіоїдні препарати, як фентаніл або суфентаніл, у поєднанні з седативними засобами [61]. Фентаніл та суфентаніл є агоністами  $\mu$ -рецепторів і за своєю дією дещо підвищують ВЧТ, але зменшують церебральний перфузійний тиск і середній АТ. Крім цього, вони дозволяють контролювати ВЧТ під час санації трахеї пацієнту, що знаходиться на штучній вентиляції легень [49].

З іншого боку, якщо первинне пошкодження мозку необхідно повторно оцінити під час неврологічного тесту пробудження без погіршення ВЧТ, короткодійні агенти, як реміфентаніл, можуть стати більш вигідними, ніж комбінація седативного засобу з фентанілом чи морфіном [61]. Реміфентаніл не впливає на ВЧТ та на церебральний кровотік, і це, в свою чергу, може стати додатковим позитивним фактором у клінічній ситуації [49].

Оскільки на сьогоднішній день рекомендовано звести до мінімуму застосування опіоїдів, для адекватної аналгезії пропонують супутнє використання неопіоїдних аналгетиків, таких як парацетамол і габапентин. Крім того, важливо відрізнити біль від інших станів, таких як тривога, або збудження/делірій. В таких випадках, можливе додаткове застосування антипсихотичних агентів, таких як галоперидол чи, щоб уникнути екстрапірамідних побічних ефектів – кветіапін та рисперидон [49].

## ВИСНОВКИ

У пацієнтів з ВМК варіабельність та суттєве підвищення системного артеріального тиску залишаються вагомими факторами ризику повторного крововиливу та смерті. Такі пацієнти потребують оптимальної корекції гострої гіпертензії, однак референтні значення залишаються предметом дискусії. В свою чергу, допоміжним засобом контролю гіпертензії при ВМК є проведення аналгоседації, що допомагає контролювати біль, тривогу, збудження та синхронність пацієнта з вентилятором, а також знижує церебральні метаболічні потреби, покращує толерантність мозку до вторинних пошкоджень. Цей огляд узагальнює поточні дані щодо використання аналгоседації та визначає необхідність подальших досліджень у галузі фармакологічної корекції системної гемодинаміки та її варіабельності у пацієнтів з ВМК.

Конфлікт інтересів: відсутній.

## REFERENCES

1. S abadash E. Poluchitsya li v blizhajshee vremya ostanovit pagubnoe rasprostranenie insulta? (ukr). [https://health-ua.com/article/19312-](https://health-ua.com/article/19312-poluchitsya-li-v-blizhajshee-vremya-priostanovit-pagubnoe-rasprostranenie-i. Pereglyanuto 20 listopada, 2022.)

2. Kush K.O., Kligunenko O.M. Vpliv nejrometabolichnoyi terapiyi na riven nejronspecifichnoyi enolazi ta kognitivnij status u hvorih v gostromu periodi ishemichnogo insultu. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij*. 2018; 6 (93): 77–82.
3. Coull A. J. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organization of services. *BMJ*. 2004; 328: 326. Available from: doi:10.1136/bmj.37991.635266.44.
4. Nakaz MOZ Ukraini vid 14.02.2012 № 110 «Pro zatverdzhennya form pervinnoyi oblikovoyi dokumentaciyi ta instrukcij shodo yih zapovnennya, sho vikoristovuyutsya u zakladah ohoroni zdorov'ya nezalezno vid formi vlasnosti ta pidporyadkuvannya». <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0661-12#Text>. Pereglyanuto 20 listopada, 2022.
5. Unifikovaniy klinichnij protokol ekstrenoyi, pervinnoyi, vtorinnoyi (specializovanoyi) ta tretinnoyi (visokospecializovanoyi) medichnoyi dopomogi tamedichnoyi rehabilitaciyi «Gemoragichnij insult» Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini vid 17.04.2014. № 275. S. 10–11, 33–37.
6. Nakaz Ministerstva ohoroni zdorov'ya Ukraini vid 05.01.2022 № 9 «Nadannya dopomogi pri spontannomu vnutrishnomozkovomu krovovilivi». 53 s.
7. Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral hemorrhage. *Continuum (Minneap, Minn)*. 2018; 24 (6): 1603–1622. PMID:30516598. Available from: doi:10.1221/CON.000000000000067.
8. Falcone GJ, Biffi A, Devan WJ., Jagiella JM, Schmidt H, Kissela B et al; International Stroke Genetics Consortium. Burden of risk alleles for hypertension increases risk of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012; 43 (11): 2877–2883. Available from: PMID:22933587, PMCID 3479325. doi:10.1161/STROKEAHA.112659755.
9. Ravi Garg, José Biller. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2019, 8 (F1000 Faculty Rev): 302. Available from: doi:10.12688/f1000research.16.357.1.
10. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM et. al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am. J. Emerg. Med*. 2007; 25: 32–38. PMID:17157679 PMCID: PMC: 2443694. Doi: 10.1016/j.ajem.2006.07.008.
11. Zhang Y, Reilly KH, Tong W, Xu T, Chen J, Bazzano LA et al. Blood pressure and clinical outcome among patients with acute stroke in Inner Mongolia, China. *J. Hypertens*. 2008; 26: 1446–1452. PMID:1851022 DOI: 10.1097/HJH.Ob13e328300a24a.
12. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, et.al. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2013; 20: 1277–1283. Available from: doi: 10.5582/bst.2018.01.061.
13. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K et.al. SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke*. 2013; 44: 1846–1851. PMID:23704107: doi:10.1161/STROKEAHA.113.001212.
14. Delcourt C, Huang Y, Wang J, Heeley E, Lindley R, Stapf C et al. INTERACT2 Investigators. The second (main) phase of an open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of an intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT2). *Int. J. Stroke*. 2010; 5 (2): 110–116. PMID: 20446945. Doi:10/1111/j.1747-4949.2010.00415.x.
15. Steiner T, Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csibaet L et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *International Journal of Stroke*. 2014; 9 (7): 840–855. PMID:25156220. DOI: 10.1111/ij.12309.
16. Hemphill JR, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46: 2032–60. PMID: 26022637. Doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
17. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL et al.: Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375 (11): 1033–43. PMID: 27276234. PMCID: PMC5345109 DOI: 10.1056/NEJMoa1603460.
18. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C et al.: Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med*. 2013; 368 (25): 2355–65. DOI:10.1056/NEJMoa1214609.
19. Boulouis G, Morotti A, Goldstein JN, Charidimou A. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and metaanalysis of randomised

- trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2017; 88: 339–45. PMID: 28214798 DOI: 10.1136/jnnp-2016-315346.
20. Moullaali TJ, Wang X, Martin RH, Shipes VB, Robinson TG, Chalmes J et al. Blood pressure control and clinical outcomes in acute intracerebral haemorrhage: a preplanned pooled analysis of individual participant data. *Lancet Neurol.* 2019; 18: 857–864. PMID: 31397290 Doi: 10.1016/S1474-4422(19)30196-6.
21. Divani AA, Liu X, Di Napoli M, Lattanzi S, Ziai W, James ML et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019; 50: 2023–2029. DOI: 10/1161/STROKEAHA.119.025514.
22. Chung PW, Kim JT, Sanossian N, Starkman S, Yamilton S, Gornbein J et al. Association Between Hyperacute Stage Blood Pressure Variability and Outcome in Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2018; 49: 348–354. PMID: 29301973 DOI:10.1161/STROKEAHA.117.01774.
23. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Yeal B, Peng B et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 391–399. PMID: 18396107. DOI: 10.1016/S14-74442(08) 70069-3
24. Oddo M, Steiner LA. Sedation and analgesia in the neurocritical care unit. In: Smith M, Kofke WA, Citerio G, editors. *Oxford textbook of neurocritical care.* Oxford: Oxford University Press. 2016, pp. 65–77.
25. Ziliene, V. Antihypertensive management in acute cerebral stroke. *Medicina (Kaunas).* 2005; 41: 81–88. PMID:15687755.
26. Hou D, Liu, B, Zhang, J, Wang Q, Zheng W et al. Evaluation of the efficacy and safety of short-course deep sedation therapy for the treatment of intracerebral hemorrhage after surgery: a non-randomized control study. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 2670–2678. PMID: 2746863. PMID: PMC4975571 DOI:10.12659/msm.899787.
27. Hernández-Durán S, Salfelder C, Schaeper J, Moerer O, Rohde V, Mielke D et al. Mechanical Ventilation, Sedation and Neuromonitoring of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Germany: Results of a Nationwide Survey. *Neurocritical Care.* 2021; 34: 236–247. PMID: 32583194 DOI: 10/1007/s12028-020-01029-8.
28. Mehta S, Burry L, Cook D, Fergusson D, Steinberg M, Granton J, et al. Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308: 1985–92. PMID: 23180503 DOI: 10.1001/jama.2012.13872.
29. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet.* 2010; Feb 6; 375 (9713): 475–80. PMID:20116842/S0140-6736(09)62072-9.
30. Aksay, SS, Bumb, JM, Remennik, D, Thiel M, Kranaster L, Sartorius A, et al. Dexmedetomidine for the management of postictal agitation after electroconvulsive therapy with S-ketamine anesthesia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017; 13: 1389–1394. PMID:28579785 DOI: 10.2147/NDT.S134751.
31. Song HL, Zhang SB. Therapeutic effect of dexmedetomidine on intracerebral hemorrhage via regulating NLRP3. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019, 23 (6): 2612–2619. PMID: 30964190. DOI: 10.26355/eurrev\_201903\_17411.
32. Zhao J, Zhou C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period. *Exp. Ther. Med.* 2016; 12: 2903–2908. PMID:27882094/etm.2016.3711.
33. Srivastava VK, Agrawal S, Kumar S, Mishra A, Sharma S, Kumar R. Comparison of dexmedetomidine, propofol and midazolam for short-term sedation in postoperatively mechanically ventilated neurosurgical patients. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8: GC04-7. PMID: 25386451 DOI: 10.7860/JCDR/2014/8797.4817.
34. Wang Z, Zhou W, Dong, H, Ma X, and He Z. Dexmedetomidine pretreatment inhibits cerebral ischemia/reperfusion-induced neuroinflammation via activation of AMPK. *Mol. Med. Rep.* 2018; 18 (4): 3957–3964. PMID: 30106098. DOI: 10.3892/mmr.2018.9349.
35. Liu H., Busl KM, and Doré S. Role of dexmedetomidine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A comprehensive scoping review. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 2022; 34 (2): 176–182. PMID: 33060552. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000728.
36. Endesfelder S, Makki H, Von Haefen C, Spies C, Bucher C, Siringier M. Neuroprotective effects of dexmedetomidine against hyperoxia-induced injury in the developing rat brain. *PloS. One.* 2017; 12: e0171498. DOI: 10.1371/journal.pone.0171498.
37. Wang Y, Han R, Zuo Z. Dexmedetomidine-induced neuroprotection: is it translational? *Transl. Perioper. Pain. Med.* 2016; 1: 15–19. PMID: 28217717 PMID:PMC5310645.
38. Gong W, Zhang S, Li X, Shi L. Dexmedetomidine is superior to midazolam for sedation and cerebral protection in postoperative

hypertensive intracerebral hemorrhage patients: a retrospective study. *J Int Med Res.* 2020, Sep; 48 (9). PMID: 32967514 DOI: 10.1177/0300060520957554.

39. Jiang L, Hu M, Lu Y, Cao X, Chang Y, Dai Z. The protective effects of dexmedetomidine on ischemic brain injury: a meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* 2017; 40: 25–32. PMID: 28625441. DOI:10.1016/j.jclinane.2017.04.003.

40. Instrukciya dlya medichnogo zastosuvannya likarskogo zasobu "Propofol". <https://likicontrol.com.ua> [33860]. Accessed March 15, 2022.

41. Shi S, Zhang H, Wang C, Yang W, Liang R, Chen Y et al. Propofol Attenuates Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage in Rats. *Journal of Molecular Neuroscience.* 2015; 57: 538–545. PMID: 26342279. DOI:10/1007/s12031-015-0634-2.

42. James ML, Olson DM, Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth. Intensive Care.* 2012; 40 (6): 949–57. PMID: 23194203. DOI: 10.1177/0310057X1204000605.

43. Steiner LA, Johnston AJ, Chatfield DA, Czosnyka M, Coleman MR, Coles JP et al. The effects of large-dose propofol on cerebrovascular pressure autoregulation in head-injured patients. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 572–576. PMID: 12873955. DOI: 10/1213/01.ANE.0000070234.B0.

44. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG et al. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 781–786. PMID: 14633744. DOI: 10.1093/bja/aeg 256.

45. Pinaud M., Lelausque JN, Chetanneau A, Fauchoux N, Ménégalli D, and Souron R. Effects of propofol on cerebral hemodynamics and metabolism in patients with brain trauma. *Anesthesiology.* 1990; 73: 404–409. PMID: 2118315. DOI: 10.1097/00000542-199009000-00007.

46. Lee JH, Kelly DF, Oertel M, McArthur DL, Glenn T.C, Vespa P, et al. Carbon dioxide reactivity, pressure autoregulation, and metabolic suppression reactivity after head injury: a transcranial Doppler study. *J. Neurosurg.* 2001; 95: 222–232. PMID: 11780891. DOI:10.3171/jns.2001.95.2.0222.

47. Tanguy M, Seguin P, Laviolle B, Bleichner J-P, Morandi X, and Malledant Y. Cerebral microdialysis effects of propofol versus midazolam in severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma.* 2012; 29: 1105–1110. PMID: 22182405 DOI: 10.1089./neu.2011.1817.

48. James ML, Olson DM, and Graffagnino C. A pilot study of cerebral and haemodynamic

physiological changes during sedation with dexmedetomidine or propofol in patients with acute brain injury. *Anaesth. Intensive Care.* 2012; 40: 949–957. PMID: 23194203. DOI: 10.1177/0310057X1204000605.

49. Oddo M, Crippa JA, Mehta S, Menon D, Payen JF, Taccone FS et al. Citerio. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. *Critical Care.* 2016; 20 (1): 128. PMID: 27145814. DOI: 10.1186/s13054-016-1294-5.

50. Johnston AJ, Steiner LA, Chatfield DA, Coleman MR, Coles JP, Al-Rawi PG et al. Effects of propofol on cerebral oxygenation and metabolism after head injury. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91: 781–6. PMID: 14633744. DOI:10.1093/bja/aeg256.

51. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug. Rev.* 2007; 13: 333–51. PMID: 17894649 DOI:10.1111/j.1527-3458.2007.00015.x

52. Hutchens MP, Memtsoudis S, Sadovnikoff N. Propofol for sedation in neuro-intensive care. *Neurocrit. Care.* 2006; 4: 54–62. PMID: 16498196 DOI:10.1385/NCC:4:054.

53. Nguyen T, Pope K, Capobianco P, Cao-Pham M, Hassan S, Kole MJ et al. Sedation patterns and hyperosmolar therapy in emergency departments were associated with blood pressure variability and outcomes in patients with spontaneous intracranial hemorrhage. *J Emerg Trauma Shock,* 2020; 13: 151–60. PMID: 33013096. DOI: 10.4103/JETS.JETS.\_76\_19.

54. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary. *Am J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70: 53–8. PMID: 23269131. DOI: 10.1097/CCM.0b013e.3182783b72.

55. Bauer TM, Ritz R, Habarth C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, et al. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet.* 1995; 346: 145–7. PMID: 7603229. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91209-6.

56. Brummel NE, Girard TD. Preventing delirium in the intensive care unit. *Crit. Care Clin.* 2013; 29: 51–65. PMID: 23182527. DOI:10.1016/j.ccc.2012.10.007

57. White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine – its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology.* 1982; 56: 119–36. PMID: 6892475. DOI: 10.1097/00000542-198202000-00007.

58. Zeiler FA, Teitelbaum J, West M, Gillman LM. The ketamine effect on intracranial pressure in nontraumatic neurological illness. *J.*



Crit. Care. 2014; 29: 1096–106. PMID:249966763  
DOI:10.1016/j.jcrc.2014.05.024.

59. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. Crit Care Med. 2003; 31: 711–7. PMID: 12626974. DOI:10.1097/01.CCN.0000044505.24727.16.

60. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological

injury? Anesth. Analg. 2005; 101: 524–34. DOI:10.1213/01.ANE.0000160585.43587.5B.

61. Karabinis A, Mandragos K, Stergiopoulos S, Komnos A, Soukup J, Speelberg B et al. Safety and efficacy of analgesia-based sedation with remifentanil versus standard hypnotic-based regimens in intensive care unit patients with brain injuries: a randomised, controlled trial [ISRCTN50308308]. Crit. Care. 2004; 8: R268–80. PMID:1531228. DOI:10.1186/cc2896.

*Стаття надійшла до редакції 28.09.2022*

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



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

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

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

Детальна інформація на сайті академії  
[www.zmapo.edu.ua](http://www.zmapo.edu.ua)



